

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00804257.8

[43] 公开日 2002 年 3 月 20 日

[11] 公开号 CN 1341003A

[22] 申请日 2000.1.26 [21] 申请号 00804257.8

[30] 优先权

[32] 1999.1.26 [33] US [31] 09/238,664

[32] 1999.7.28 [33] US [31] 09/362,806

[86] 国际申请 PCT/US00/01673 2000.1.26

[87] 国际公布 WO00/42910 英 2000.7.27

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.24

[71] 申请人 牛顿实验室公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 小斯蒂芬·F·富尔格休姆

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

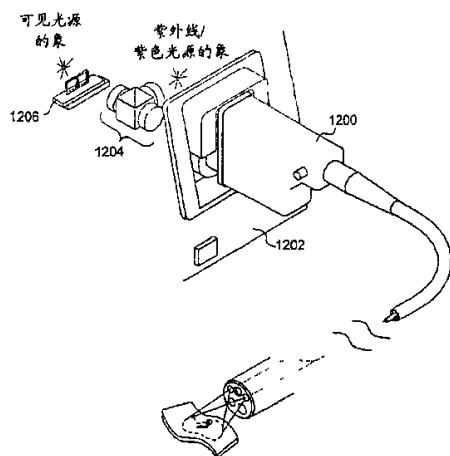
代理人 过晓东

权利要求书 4 页 说明书 29 页 附图页数 13 页

[54] 发明名称 用于内窥镜的自发荧光成像系统

[57] 摘要

这项发明揭示了一种通过影像内窥镜使组织的自发荧光成像的系统和方法，该系统包括能提供能诱发组织自发荧光的紫外光和几乎或根本不诱发自发荧光的可见光的光源；把两种波长范围的光线以同样的表观空间和角强度分布发送给组织的光学系统；在内窥镜远端利用单一的成像探测器数字化地获取由此产生的可见的荧光和可见的反射图象的手段；以及数字化处理所述的图象以产生最终的指出组织发育异常区域的伪彩色显示图象的手段。这个系统既可以被添加到现有的影像内窥镜上，也可以被合并到其结构中。合并后的系统可以借助电子设备在正常的白光成像和荧光成像之间切换。



权 利 要 求 书

1. 一种荧光成象系统，该系统包括：

光源，它产生在组织中诱发可见的荧光的激发光和参照光；

光学组合器，它把所述的激发光和所述的参照光合并到共同的路径上，合并后的光被耦合到光导管中，该光导管把合并后的光交付给组织；

图象传感器，它检测组织的荧光图象和参照图象；以及

数据处理器，它处理荧光图象和所述的参照图象，以便产生经过处理的组织的输出图象。

2. 根据权利要求 1 的系统，其中光源是弧光灯。

3. 根据权利要求 2 的系统，其中弧光灯的电源是脉冲电源。

4. 根据权利要求 1 的系统，其中光导管是通过内窥镜的活组织检查管道延伸的可拆卸的光纤。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中图象传感器定位在内窥镜的远端。

6. 根据权利要求 1 的系统，其中激发光和参照光是这样按顺序发出的，以致单色的图象传感器在第一时间周期里检测荧光图象，在第二时间周期里检测反射图象。

7. 根据权利要求 1 的系统，其中激发光和参照光是这样同时发出的，以致各自的图象被色敏的图象传感器检测，蓝色信道检测荧光图象，红色信道检测参照图象。

8. 根据权利要求 1 的系统，其中激发光在 300~420 纳米的范围内。
9. 根据权利要求 1 的系统，其中光源进一步包括波长在红或红外波段中的参照光源。
10. 根据权利要求 1 的系统，其中光导管包括远端安装透镜的光纤。
11. 根据权利要求 1 的系统，其中激发光具有与参照光的角取向相同的角取向。
12. 根据权利要求 1 的系统，其中进一步包括包选定波长的参照照明，以便提供第二参照图象。
13. 根据权利要求 12 的系统，进一步包括光源和滤光轮，后者对来自光源的光线滤光，以便提供第一参照光照明波长和第二照明波长。
14. 根据权利要求 1 的系统，进一步包括滤光轮，该滤光轮具有对来自光源的光线进行滤光以提供荧光照明的滤光片。
15. 一种使组织荧光成象的方法，该方法包括：
 检测组织的荧光图象和组织的参照图象；以及
 与所述的参照图象一起处理所述的荧光图象，以便产生组织的输出图象。
16. 根据权利要求 15 的方法，进一步包括提供弧光灯光源。
17. 根据权利要求 16 的方法，进一步包括弧光灯的脉冲电源。

18. 根据权利要求 15 的方法，进一步包括用单色的图象传感器按顺序成象。
19. 根据权利要求 15 的方法，进一步包括用色敏的图象传感器检测图象，该传感器有检测自发荧光图象的蓝色信道和检测参照图象的红色信道。
20. 根据权利要求 15 的方法，进一步包括使激发光和参照光这样耦合到光纤上，以致在参照光的标准化的强度和激发光的标准化的强度方面的变化沿着使激发光和参照光合并的组合器之间的路径在波前中任何点上都不足 20 %。
21. 一种用来使组织荧光成象的方法，该方法包括：
 - 提供波长在 300 纳米至 420 纳米范围内的激发光；
 - 提供参照光；
 - 把所述的激发光和所述的参照光这样合并到共同的路径上，以致激发光的强度沿着所述路径在任何点的变化相对标准化的参照光强度不足 20 %；
 - 用在内窥镜探针的远端的图象传感器检测由所述的激发光造成的组织的荧光图象和由反射的参照光造成的参照图象；以及
 - 处理所述的荧光图象和所述的参照图象，以便产生组织的输出图象。
22. 根据权利要求 21 的方法，进一步包括确定荧光图象和参照图象的比率。
23. 根据权利要求 21 的方法，进一步包括调整参照光相对激发光的相对强度或角分布。

24. 根据权利要求 21 的方法，进一步包括检测具有不同波长的第一和第二参照图象。
25. 根据权利要求 24 的方法，进一步包括检测蓝色和红色参照图象，以及由蓝色和红色图象的逐个像素的比率形成第三参照图象。

说 明 书

用于内窥镜的自发荧光成象系统

政府的支持

这项发明通过国家医疗卫生研究所批准的“Imaging Spectrofluorimeter for Colonic Dysplasia（供检查结肠发育异常使用的成象光谱荧光计）”项目（批准号 R44CA72626）全部或部分地得到政府的支持。政府对这项发明有某些权利。

相关的专利申请

这份申请是 1999 年 7 月 28 日提交的美国专利申请第 09/362,806 号的部分继续申请，而第 09/362,806 号申请又是 1999 年 1 月 26 日提交的美国专利申请第 09/238,664 号的部分继续申请，通过在此引证将上述的专利申请的全部内容并入本文。

本发明的现有技术

晚期癌症难以有效地治疗，所以重要的是在它们恶化前期对它们（例如，发育异常或癌）进行原位检测。当前，最广泛使用的早期检测方法是通过内窥镜进行目测检查，这依赖于鉴别与发育异常相关联的总体结构的变化。目测检查对检测类似溃疡性结肠炎和巴雷特食管（Barrett's esophagus）的平面发育异常的表面损伤不大有效。在这些情况下，监视要求为活组织检查随后的组织学分析选定典型部位。在结肠之类的大表面上只有非常小的部分能以这种方式进行检查，而且小面积的发

育异常可能没有发现。更有效的检测平面发育异常的方法将提供减少癌症、致死率和成本的有效手段。

就内窥镜检查期间检测发育异常而言有前途的技术包括用适当波长的光照亮组织和观察由此产生的荧光。组织产生的荧光发生在比激发照明波长长的波长下，并且通常非常微弱，以致为了对它进行检测通常需要光谱技术。使用荧光信息的诊断方法通常可以被分为两组。第一组方法在给患者用药的同时观测来自累积在肿瘤组织中的药物的荧光。第二组方法观察由某些物质引起的内生荧光或自发荧光，这些物质就组织本身而言是天然的并且当组织变得发育异常时它们将改变它们的相对浓度。在这两组一般的荧光方法中，需要提前用药的第一种方法具有更大的侵入性。应用这些药物将花费额外的时间，并且有可能引起不良的副作用。基于检测自发荧光的方法侵入性比较小并且更适合用于普查目的的内窥镜检查。

例如，正常的结肠组织在用 370 纳米的紫外光照明时呈现峰值在 450 纳米的广谱蓝色荧光，如图 1 所示。这种荧光来源于胶原，结缔组织的主要蛋白质，它是在薄粘膜层内发现的并且是粘膜下层中占支配位置的成分。发育异常的结肠组织由于其结构和化学性质发生变化所以在同样的照明条件下其荧光强度通常只有原来的 1/2 至 1/3。由紫外到紫色的激发光产生的可见的蓝绿色自发荧光的这种减弱已作为发育异常的组织的主要指标被识别。680 纳米下的荧光与 600 纳米下的相比强度的增加是发育异常的次要指标。

检测自发荧光的诊断仪器通常可以分为两类。第一类包括利用光纤探针完成对组织进行点测量的仪器。第二类包括产生详细的二维图象的仪器。点检测的仪器具有提供更完整的与组织有关的光谱信息的优点，但是就大组织区域的例行普查而言

实在太慢并且有可能错过小范围的发育异常。荧光成象内窥镜更适合于结肠之类的大组织区域的普查。

为检测已施于感性趣区域的荧光标志的浓度而设计的荧光成象系统最适宜测定比较高的荧光水平，没有测定原本微弱的自发荧光所必需的补充性仪器特征。具体地说，它们没有办法把充分的频带外的滤光提供给允许有效地测量强度通常比激发强度低 1000 倍以上的自发荧光的激发照明。

为测定自发荧光专门设计的内窥镜可以根据选定的激发波长和用来定量地确定自发荧光减弱程度的方法被进一步分成几组。这些设计的选定直接关系到仪器制造商需要考虑的一些事情，例如，它们对必要的成象器件的数量、仪器的光学机械的复杂性和实际使用中仪器的操纵特性的影响。

现有的荧光成象内窥镜采用激发波长在 440 纳米附近的蓝色的可见光，从而导致荧光峰值在 500 纳米附近。这些仪器使用波长为 442 纳米的氦-镉激光器作为明亮的易于控制的激发光源。氦-镉激光器的高成本使它们作为商用仪器的光源是不切实际的。

多台摄像机和机械切换的光学元器件和/或滤光片要求在相干成象的光纤束的基础上使用内窥镜，所以摄像机和滤光片可以定位在内窥镜的近端，在那里有供它们使用的舱室。相干成象的光纤束引入相当大的光损失，并且不提供象现在用影像内窥镜提供的那些图象那样清晰的图象。

本发明的概述

本发明涉及成象内窥镜，具体地说涉及使来自上皮组织的自发荧光成象以便突出发育异常区域的内窥镜系统和方法。用来检测组织发育异常的系统将利用在结肠、食管、口腔、子宫颈和肺中发现的那类粘膜组织的自发荧光。用于本发明的内窥镜的荧光成象装置利用选定的激发光波长范围和荧光标准化方法。这些选择提供一种改进的内窥镜，它需要一个在影像内窥镜远端用于白光成象和荧光成象两者的不增亮的图象探测器。这个图象探测器可以是象素化的集成电路器件，例如，CMOS成象器件、电荷耦合器件（CCD）或者其它的能够在可见光和红外波段检测的小型二维图象传感器。

本发明的系统有能力靠电子电路在白光和荧光目测检查方法之间来回切换，因此不需要移动在内窥镜之内的零部件。取消位于内窥镜近端的摄像机和成象光学器件将大大改进其操纵特性。基于计算机的成象系统允许以诸如 10 赫兹或更高的刷新率显示定量的组织图象。优选的实施方案使用容易看清楚的伪彩色覆盖层表示可能有组织发育异常的区域。我们想说的是：“伪彩色”意味着给每个像素分配一个表示其特定的荧光强度水平的色值。为了提供适合给定类型的组织条件成象的彩色系统，可以给数据处理系统编程。该系统既可以与带彩色转盘（例如，使用单色的 CCD）的影像内窥镜一起使用，又可以与带彩色图象传感器的内窥镜一起使用。

在优选的实施方案中，象 Wang 等人在 1998 年 1 月 26 日提交的美国专利临时申请第 60/072,455 号中介绍的那样选择近紫外光作为激发波长。这种在 300-420 纳米范围内的选择由于在影像内窥镜中使用的标准的电子图象传感器对激发光不敏感这

一事实将减少或者取消在组织和图象探测器之间追加滤光片的需求。为了获得参照图象，选择图象探测器非常敏感的红色可见光给组织提供照明。这个参照光将通过与激发光相同的光导管传送，并且以与激发光相同的标准化的空间分布和角分布给组织提供照明。通过使供反射图象使用的光与供荧光图象使用的光在空间强度和角分布上相关，提供一种更精确而且在诊断上更有用的成象系统。本发明的这个系统允许使用参照图象将荧光图象标准化，以致荧光强度的局部降低可以被精确的量化。在另一个优选实施方案中，使用带彩色转盘（单色的 CCD）的影像内窥镜，参照光和激发光是按顺序施加的。在另一个优选的实施方案中，使用的彩色 CCD 影像内窥镜，荧光激发光和参照光是同时施加的。

补充性的参照图象可以利用影像结肠镜的第三个彩色信道获取。为这幅图象引导到组织上的参照光以蓝色为主，其中心波长和带宽近似于由 UV 激发光诱发的荧光光谱。这幅蓝色图象 B 与红色参照图象 R 在逐个象素对比的基础上的比率 B/R 标识成象组织的区域，在这些区域中某些化学成分（主要是血红蛋白）在天然荧光离开组织成象之前将其一部分吸收。获得荧光图象 F 与红色参照图象 R 的比率 F/R 必然提供两个参数，F/R 和 B/R，这两个参数可以被用于在逐个象素对比的基础上确定在感性趣的成象区域中否类存在发育异常之类的反常的组织。

附图简要说明

图 1 图解说明正常的和发育异常的结肠组织受波长为 370 纳米的 UV 光激发形成荧光光谱。

图 2a 和图 2b 是依据本发明的光纤递送探针系统的示意图。

图 3 是本发明的荧光成象内窥镜的实施方案的示意图，该实施方案使用单独的光纤导管递送 UV 激发光通过带彩色转盘（单色 CCD）的影像内窥镜的活组织检查管道。

图 4 是产生输出图象的流程图。

图 5 图解说明按照本发明获取、分析和显示图象全过程的时序图。

图 6a 至图 6c 图解说明按照本发明来自汞弧光灯的 UV 输出是怎样随脉冲电流变化的。

图 7 是依据本发明受计算机控制的脉冲灯电源的示意图。

图 8a 至图 8d 图解说明依据本发明的脉冲光源的光学机械元件的细节。

图 9a 至图 9c 图解说明依据本发明使用的发送光纤的构造。

图 10a 和图 10b 是成象系统的优选实施方案的示意图，该实施方案使用单独的光纤导管递送 UV 激发光通过彩色 CCD 影像内窥镜的活组织检查管道。

图 11a 至图 11d 是成象系统的优选的实施方案的示意图，该实施方案把透射紫外线的照明光导管并入内窥镜并且把外部的 UV 激发源用适当的模块连接到标准的白光光源上。

图 12 是成象系统的优选实施方案的示意图，该实施方案把激发光源和白光光源全部并入配备了透射紫外线的照明光导管的内窥镜的照明系统中。

图 13a 和图 13b 图解说明照明和收集式内窥镜成象系统的另一个优选实施方案。

本发明的上述和其它目的、特征和优点通过下面对用附图图解说明的本发明的优选实施方案的更具体的介绍将变得明显，在这些附图中相同的参考符号始终指代同样的零部件。这些附图不必按比例绘制，而是把重点放在图解说明本发明的原则上。

本发明的详细说明

本发明涉及为了突出发育异常的区域使来自上皮组织成的自发荧光成象的系统和方法。依据本发明的组织自发荧光成象系统以其最简单的方式对先前的技术状态作了改进，它可以在不修改内窥镜本身而仅仅在内窥镜的可见光光源的路径中追加一个光闸的情况下被添加到现有的影像内窥镜上。因此，内窥镜的操纵特性不会由于在需要时用当前市售的荧光成象系统在近端追加图象增强器和外部摄像机而受到负面影响。在正常的可见光成象（全色）和荧光成象之间切换是通过电子开关而不是通过临床医师实际操作完成的，这也是现在的系统所需要的。由此产生的荧光视频图象是用计算机处理的，以致临床医师所看到的诊断图象是由众所周知的可见光图象（按灰度）构成的，其中伪彩色覆盖层指出图象中的一些区域，在那些区域中来自组织的荧光与来自正常组织的荧光相比被减少了。这种图象比当前的系统所提供的红色/绿色合并的原始荧光图象更容易解释，对于红/绿色盲的临床医师尤其是这样。

本发明的系统仅仅使用一个在内窥镜远端的成象探测器来获取正常的彩色图象、荧光图象和可见的参照图象。使用波长从紫外到深紫的荧光激发光（对于这个波段 CCD 摄像机是不敏

感的或者可以利用固定的滤光片使之不敏感) 将有可能在远端使用摄像机。这允许大范围地收集由此产生的波长从蓝到红的组织自发荧光，从而导致有足以提供有效的视频信号的光线，不需要补充性的图象增强。这种方式的体内荧光成象已经被 Wang 等人在 1999 年 1 月 26 日提交的美国专利申请第 09/238,664 号 “Fluorescence Imaging Endoscope (荧光成象内窥镜)” 中介绍过，在此通过引证将其全部内容并入本文。

先前的自发荧光成象系统依靠在红色波段的非常微弱的成象荧光提供图象，以便与在蓝绿色波段获得的荧光图象进行比较。为了提供可用的红色荧光图象，补充性的图象增强尤其是必不可少的。本发明的自发荧光成象系统和方法为了获得参照图象通过把补充性的可见红光照明提供给组织而避免这项开支和困难。但是，为了奏效，UV 激发光和可见的参照光必须通过公用的光导管交付组织并且以同样的角分布从同一个照明光瞳射出。这要求仔细设计激发和参照光源的光学元件。为了消除人为现象(例如，在荧光图象中不发生的镜面反射)，参照图象的处理包括其它特征，例如直方图分析。

依据本发明的各种系统特征的组合可以以几种不同的方法予以实现，取决于与自发荧光成象系统结合的内窥镜。另外，这些特征中有一些可以随着临床医师逐步接受这项技术被分阶段地装入内窥镜。

在优选的实施方案中，激发照明和参照照明是由同一个弧光灯光源产生的，并且通过同一个光纤探针穿过内窥镜的活组织检查管道交付给组织的。在其它的实施方案中，激发光可能是用单独的光源产生的，但是通过作为标准的吸收紫外线的玻璃束的替代品装入内窥镜的透射紫外线的光纤束交付给组织的。参照照明来自正常的白光照明光源并且通过接入允许红光

通过的滤光片将可能干扰以蓝色荧光为主荧光成象的蓝色和绿色波长的光吸收。深红色的光源或近红外线（例如，在 670 纳米以上）可以在不影响正常的可见光照明的情况下被使用，并且可以与双折射元件合并，以便沿着公用的路径发送。在进一步的实施方案中，激发光源可以与标准的白光照明光源合并，并且用透射紫外线的光纤照明束通过内窥镜交付给组织。为了完成荧光成象和可见光成象，转轮光源也可经过改造产生四种颜色：紫外、蓝色、绿色和红色。

图 2a 和图 2b 展示优选实施方案的一般组成部分，其中激发光和可见的参照光是通过独立的光纤探针交付给组织的。光纤探针 200 穿过标准的影像内窥镜 202 的活组织检查管道，其末端最终被置于内窥镜远端 204 或远端附近。当脚踏开关 206 被临床医师踩踏时，来自内窥镜光源和视频处理器 208 的正常的白光照明被光闸关闭。这种白光在正常情况下通过两个在内窥镜远端的的照明口 210 和 212 照亮组织。同时，激发和参照照明光源 214 中辅助光闸被打开，以致激发光和参照光可以通过光纤探针 200。激发光和参照光从光纤探针的末端 216 射出并且照亮组织 218。视频图象检测系统 220 把由此产生的荧光图象信号和参照图象信号反向通过内窥镜 202 发送给视频处理器 208，在那里它们按国家电视标准委员会（NTSC）制定的标准的红、绿、蓝视频格式被变换为不同的彩色信道。这两个信道在计算机系统 222 中用视频帧接收器数字化。数字化的荧光图象和参照图象被一起实时处理，以便将与正常组织相比荧光减少的图象区域量化。荧光减少是发育异常的主要指标。在经过处理的组织图象（它显示在计算机的监视器 224 上并且以高达 10 赫兹的速率被刷新）中，有可能发育异常的组织的区域用伪彩色显现出来。因此，用图 3a 和图 3b 表示的优选实施方案对于目前的内窥镜/视频处理器系统是附加的组成部分，它仅仅需要

在内窥镜系统的视频处理器中把一个内部的光闸添加到白色光源中。就带彩色转盘的（单色的 CCD）影像内窥镜而言，激发光源 214 的构造适合提供连续的激发照明和参照照明，其更多的细节在下文中予以描述。就彩色 CCD 影像内窥镜而言，激发光源 214 同时提供激发照明和参照照明，其更多的细节也在下文中予以描述。

Wang 等人论证的自发荧光成象系统使用氩-离子激光器作为 UV 激发源。其它的尺寸比较小且低功率操作的激光源（包括在 380 纳米至 420 纳米的波长下操作的固态激光器，例如，氮化镓激光二极管）都可以被使用。依据本发明的系统使用汞弧光灯作为 UV 激发光源，其谱带在 365 纳米的汞线附加。汞弧光源与氩-离子激光器相比更小而且便宜，需要比较少的功率，并且是用空气冷却的。就与带彩色转盘的（单色 CCD）影像内窥镜一起使用的自发荧光成象系统而言，提供给弧光灯的电流可以是脉冲电流。在带彩色转盘的视频系统中，正常的光源为了提供彩色图象与视频处理器合并在 33 毫秒的视频帧期间里按顺序提供红色、绿色和蓝色的光脉冲。在自发荧光成象模式中，这些系统用 UV 脉冲代替正常的蓝色光脉冲，用通过与 UV 脉冲相同的光纤发送的（名义上红色的）参照光脉冲代替绿色的光脉冲。通过在正常情况下发送蓝光的 8 毫秒的时间周期内产生弧光灯电流脉冲，UV 光源可以把与 CW 灯的强度在 33 毫秒的视频帧周期内全部累积起来可能提供的激发能量密度相比同样多或更多的激发能量密度提供给组织。

就带彩色转盘的视频系统和彩色 CCD 成象系统而言，自发荧光成象模式是用脚踏开关启动的，其中脚踏开关控制着激发/参照光源和正常的内窥镜白色光源上的辅助光闸。为了使来自组织的微弱的荧光成象，关闭正常的内窥镜照明是必不可少的。

采用了两种不同的自发荧光成象模式。在一种模式中，一帧来自经过处理的自发荧光图象的伪彩色覆盖层与前一帧（或后一帧）彩色图象合并并且被冻结在（或者计算机屏幕上。在第二种模式中，只要脚踏开关被踩住，经过处理的荧光图象就（以图象处理时间所允许大约 7.5 赫兹到 10 赫兹的速率）被连续地刷新。在连续操作模式中，可见的图象被显示成灰度图象（因为它是用单色的参照照明获取的），而伪彩色覆盖层显示可能有发育异常的区域。

图 3 展示与带彩色转盘的（单色 CCD）影像内窥镜一起使用的荧光成象系统的优选实施方案的总示意图。就与带彩色转盘的影像内窥镜的正常操作模式而言，为彩色转盘影像内窥镜的操作的正常的方式，内窥镜 300 的远端插入体内的空心器官，以便观察组织 302 的区域，该区域可能包含发育异常的区域 304。CCD 成象器件和透镜子系统（视频摄像机）位于正常的照明光瞳 308 和 310 两侧。

正常的照明光是用光纤束 312 传送的，该光纤束穿过内窥镜的长度并且在其远端附近分叉，一直延伸到光瞳 308 和 310 为止。介于照明光源和光纤束之间光闸 314 受数字信号 315 的控制，允许在不关闭光源灯 316 的情况下将白光照明关闭。在所示类型的内窥镜中，正常的彩色图象是通过把借助旋转的滤光转盘 318 提供的红色、绿色和蓝色的光脉冲获取的三幅连续的图象合并获得的。在这种类型的内窥镜中 CCD 检测器对 400 纳米和 700 纳米之间所有的波长都是敏感的，但是对激发自发荧光的在 365 纳米附近的激发波长是不敏感的。这是由硅传感器阵列的设计和用来实际保护该阵列表面的光学材料的选择造成的。CCD 检测器连续地累积所有照射在它表面上的光线，所以当 CCD 的行下移到读出电子设备时，照明必须被关闭，否则

在图象上将看到带条纹的效果。红色、绿色和蓝色的光脉冲具有大约 6 毫秒的持续时间，后面跟着的是读出摄像机象素的 5 毫秒的黑暗周期，从而得到满足 NTSC 标准的大约为 33 毫秒的总视频帧周期或每秒 29.97 帧。从 CCD 摄像机读出的模拟信号通过光缆 320 被传送到视频处理器 322。

三幅连续的单色图象被数字化并且在视频帧结束时被合并成标准的彩色视频信号。处理器有两组标准的红色、绿色、蓝色（三原色）加同步输出。彩色信号 324 的一组输出被送到内窥镜的视频监视器 326，以便显示组织 328 的正常的彩色图象。另一组彩色信号 330 被送到在将获得和处理自发荧光图象和参照图象的荧光成象计算机系统 334 中的视频帧接收器 332。来自视频处理器的标准的混成彩色信号输出 336 根据视频合成分离器 (National LM1881 Video Sync Separator) 被送到同步电路 338。这个同步电路 338 确定交错的偶数场和奇数场何时在视频信号中发生并且输出在奇数场期间高、在偶数场期间低的二进制数字信号 340。这个信号 340 在荧光成象系统中始终被内窥镜的视频处理器用于使其功能与时序设定同步。

为了启动自发荧光成象模式的操作，临床医师把脚踏开关 341 压下，这将在电缆 342 上把信号发送到计算机 334。如同同步信号 340 所确定的那样，在适合与下一个机会同步的时间把信号在光闸触发线路 315 上发送给在正常的照明光源上的光闸 314 和在激发/参照光源上的光闸 343。这些光闸是互补的，以致线 315 上的信号在打开光闸 343 的同时关闭光闸 314。然后，通过光闸转盘在光学组件 350 中旋转产生的激发光脉冲和参照光脉冲被传送到光纤探针 344 中。探针 344 被插入活组织检查管道的开口 345，并且顺着该管道往下滑，直到其末端窗 346 处在或恰好探出内窥镜 300 的远端。激发和参照光脉冲照亮了内窥

镜的视场的中心部分。照明的角度取决于光学元件 350、光纤的数值孔径和光纤探针末端窗 346 的光学特性。

激发光脉冲和参照光脉冲必须发生在三个正常的照明脉冲周期中适合获取自发荧光图象和参照图象的两个脉冲周期期间。这些图象出现在与来自内窥镜视频处理器的三个视频输出信道中的两个有关的下一个视频输出帧上。适当的时序是通过在光学组件 350 的激发 (UV) 和参照 (红) 路径中分别旋转光闸 352 和 354 实现的。这些光闸是由可以借助改变供电电压控制其转速的直流 (DC) 电机 356 和 358 驱动的。在光闸边缘附近的基准孔与光源和探测器相结合随着光闸旋转产生参照脉冲，而且为每个脉冲的相位作记号。每个电机 (358 和 356) 的锁相环路 (PLL) 362 和 360 分别调整电机电压，以致每个参照脉冲都与同步脉冲 340 的上升沿相匹配，从而为视频奇数场的起点作记号。

通过使光闸上的孔适当地定位，激发光脉冲和参照光脉冲可以被定时到摄像机的曝光周期。激发脉冲被定时，以致它与正常的蓝色曝光相匹配，因为这个曝光周期比其它的曝光周期略微长一些 (8.1 毫秒)。参照光脉冲被定时，以致它与正常的绿色光线曝光相匹配 (5 毫秒)，因为它是正常的曝光周期的下一个最长者。紧跟在正常的蓝色曝光周期之后的正常的红色曝光周期目前不被使用，但是为了获得用于其它光谱分析的补充性的自发荧光图象或参照图象或补充性的可见光反射图象可能被使用。在激发曝光期间，给汞灯的电流可以被提升到更高的水平，以便增大激发光输出。灯电源利用 DC 电流部分 366，为的是维持无功电流和启动灯。

与 DC 部分 366 并联的受计算机控制的脉冲电流部分 368 可以在多重并联的恒流电源之间迅速地切换，以便按照成象系统

的需要改变灯的输出功率。电流脉冲同样利用起锁定旋转光闸作用的同步脉冲 340 与视频系统同步。计算机的数字输入/输出 (I/O) 部分 370 输出与定时脉冲 340 合并的数字脉冲 372, 以便在激发曝光期间提高灯电流。被平行触发的恒流部分的数量在需要时可以被一组控制线 374 改变。如果组织充分靠近激发/参照发送探针窗 346, 则可能不需要升压。如果自发荧光图象的峰值降至可接受的最低水平, 如同受总控程序 378 监控的计算机图象分析程序 376 所确定的那样, 那么补充性的电流提升部分将按需要在下一次曝光时被启动。

一旦自发荧光图象和参照图象已被计算机中的数字式帧接收器获取, 分析就可以开始。用内窥镜的摄像机系统取得的反射 (不发荧光的) 图象测定其视场中的组织表面的亮度。就作为朗伯 (非镜面的) 漫反射体的组织表面而言, 反射图象信号 (该信号被视频帧接收器针对视频图象中每个离散的像素逐一数字化) 与组织距单一的照明光源的距离成正比 (或者与距多重光源的加权距离成正比), 并且与在那个视频帧期间激发照明的累积能量成正比。激发/参照发送探针的末端窗 346 不在从摄像机透镜到组织的定向视线中, 所以将有可见的阴影。因此, 反射图象可以被用来测定在摄像机可见的组织表面 (包括存在于自发荧光图象中的阴影) 的激发照明。请注意, 如同上文描述的那样, 只有激发照明和可见光照明如同光源设计所提供的那样具有同样的横向强度分布和角发散而且从同一个光瞳射出, 这才是真实的。例如, 用来自标准的内窥镜的照明束的光线获取的可见的反射图象对确定来自穿过那个内窥镜的活组织检查管道的独立的光纤的激发照明来说是不可接受的。但是, 还应该注意: 同样的光瞳/同样的发散条件可以借助通过内窥镜的照明束传送激发光脉冲和参照光脉冲而得到满足。

利用可见的参照图象和自发荧光图象获得发育异常可能性的伪彩色指示的步骤顺序如下。两幅图象首先对视频处理器（它通常被接在视频监视器上而不是接在帧接收器上）施加给视频信号的 γ 因子进行校正。这保证计算机中的帧接收器所获得的数字图象是照明能量密度（按时间累积的强度）的线性函数。然后，两幅图象被标准化到它们的峰值，这些峰值通常在视场中某个没有发育异常的组织区。由于参照照明的镜面反射，在参照图象里有为数不多的几个像素是饱和的。这些象素通过产生参照图象的直方图和使图象标准化到峰值被有效地消除。这通常包括大约 99 % 的像素。

然后，所有在 1 以上（镜面反射）的标准化的参照图象的像素都被重新设定到数值 1。在自发荧光图象里没有镜面反射，所以这种基于直方图的标准化是不必要的。然后，在一个象素接一个象素的基础上，把自发荧光图象的数值除以经过校正的参照图象的数值，以便产生比率图象。为了提供可靠的测量结果，这种除法运算仅仅在自发荧光图象的象素值和参照图象的象素值高于最小值门限条件时才被实行，以保证在照明太低的情况下不试图进行分析。

如果比率图象的象素值在预定值（通常是 $1/2$ 到 $1/3$ ）以下，那么那个象素代表组织表面上荧光减少的区域，即发育异常的表征区域。然后，在经过处理的输出图象中相应的象素可以被设定成伪彩色状态，以便指出发育异常的相对概率。如果比率图象的象素值在 $1/3$ 以下，相应的经过处理的输出图象的象素的红色值，那么它被设定为参照图象的象素值，而那个象素的绿色值和蓝色值被设定为零（它是暗红色的，表示发育异常的高概率）。如果比率图象的象素值在 $1/2$ 和 $1/3$ 之间，那么经过处理的输出图象的象素的绿色值，它被设定到参照图象值，而红

色值和蓝色值被设定为零（它是暗绿色的，表示发育异常的中等概率）。如果比率图象的象素值在 1/2 以上，那么经过处理的输出图象像素的红色值、绿色值和蓝色值全部被设定给参照图象值（它是暗灰色，表示组织正常的概率）。这个经过处理的输出图象 386 被显示在被安装到系统计算机 334 上的 LCD 监视器 384 上。

图 4 图解说明患者已准备好内窥镜插入体腔即人和内窥镜的远端已被置于适合感性趣的区域成象的位置之后的处理顺序 400。在这个特定的例子中，获取可见的参照图象 402。校正这个参照数据 404，产生直方图 406，使数据标准化 408，将选定的象素复位 410 和施加门限值 412。在获得荧光图象 420 之后，校正图象 422，使之标准化 424，施加门限值 426 和产生比率图象 430。然后，将由此产生的输出图象或表达与基准进行比较 432，并且确定给定的区域是正常的 440 或发育异常的 450。

图 5 展示一个周期的成象过程的时序图。如同 NTSC 标准所设定的那样，最大的视频输出速率是 29.97 赫兹。这张图指出系统需要一个帧象周期用于获取，2 至 3 个帧象周期用于分析和不足一个帧象周期用于把结果传送给输出图象缓冲区。由此产生的用于分析图象的刷新率是每秒 7.5 帧。采用一个快速处理器，分析时间可以被减少，而刷新率相应地增加到每秒 10 或 15 帧。另外，图象分析可以以高达每秒 30 帧的输出速率被完成，例如，在获取和显示之间只有为数不多的几帧延迟的情况下通过使用两个并行操作的处理器。但是，为了维持平均的灯能耗不超过 100 瓦，增高的刷新率要求降低给灯的脉冲电流的上限。图 5 还表明汞灯电流是怎样仅仅在导致自发荧光图象的蓝色曝光周期期间被提升的。在其它的时间灯在低功率下闲置。

图 6a 和图 6b 表明来自 100 瓦的汞弧光灯的 UV 输出功率(脉冲持续 8 毫秒, 70 %以上无功电流)至少在 5 倍于其名义额定功率以下基本上是其输入功率的线性函数。在 UV 曝光周期期间提升灯电流将增大灯的输出功率, 这本身又将允许扫描更大面积的组织, 看看有无发育异常。它还在一个脉冲接一个脉冲的基础上为最佳的视频曝光提供调节灯输出的手段。由于灯的放电不管电流大小都维持电弧两端几乎恒定不变的电压降, 所以灯的输出功率基本上与电流成正比。但是, 为了保持汞处于汽相, 必须总是维持给灯大约 70 %的功率。图 6c 表明可以以 7.5 赫兹的速率连续重复产生 5 倍于额定的 CW 电流以下的电流脉冲。

图 7 展示灯的供电电源与汞弧光灯 700 连接时的方框图。DC 无功电流电路 702 和高压 (HV) 启动脉冲电路 704 是通过为 CW 100 瓦汞弧光灯设计的一个商用供电电源处理的。恒流触发脉冲电路 706 是为符合荧光成象内窥镜的特殊要求而设计的。这些电路中 4 个电路是这样并联的, 以致弧光灯的输出可以被数字化地设定为 5 种不同的功率水平之一 (包括闲置)。每个电路都由 MOSFET 电源开关组成, 该开关调节其电阻使通过的电流保持在固定的水平, 通常等价于 4 安培的正常的 DC 电流。每逢为了适当地照亮组织需要提升电流时, 这些电路都可以被计算机个别地触发。每个电路都从储能电容器 708 得到其电流, 该电容器是由供电电源 710 通过限流器 712 充电的。这种限流设计把可能引起弧光灯的允许功率容量过载的故障条件的可能性减少到最小。

图 8a、8b、8c 和 8d 展示激发/参照照明光源的光学系统的细节。图 8a 中单一的汞弧光灯 800 被用作两种波长的来源, 因为 UV/紫色的激发光和红色/近红外的参照光需要在内窥镜的远

端具有相同的表观光源体积 802。小型的 100 瓦汞弧光灯具有 0.5 至 1.0 毫米的电弧尺寸，这个尺寸足够小，足以有效地耦合到用来把光交付给内窥镜的末端的光纤中。分开的灯可以被用于激发和参照光束，但是用于光源的光学系统的允差和光源电弧的准直则是更关键的。在图 8a 所示的优选的单灯光源设计中，收集光线的光学元件 804 被示意地表示成一个透射紫外线的融凝硅石透镜。在实践中，多元透镜设计或基于反射镜的 Schwarzschild 物镜被用于减少与收集到的光束有关的光学象差。这样的收集光学系统也可以使来自作为替代光源的市售的备有固定的预先准直的椭圆形反射器的汞弧光灯的焦点体积的光线准直。收集光学系统 804 使来自灯的光线这样准直，以致它可以借助反射 UV 和/或深紫波长而透射可见光波长的分色镜 806 滤光变成 UV 分量和可见光分量。

如上所述，分成两条路径是如此必要，以致两个旋转光闸 808 和 810 可以在视频帧期间的不同时间产生 UV 激发光脉冲和可见光参照脉冲。反射镜 812（它紧接在分色镜后面）上的反射紫外线的表面涂层反射那条路径中几乎 100% 的符合要求的紫外光并且把来自分色镜反射的大部分不符合要求的可见光吸收到它的衬底中。用元件 814 表示的补充性的 UV 滤光片可以包括吸收滤光片（例如，Schott UG-1 玻璃）以及中心在 365 纳米的汞线上的多层电介质的带通滤光片。由于 460 纳米的组织荧光的效率仅仅是大约 0.1%，所以 UV 路径拒绝接受可见光达到相当高的程度。在 UV 曝光周期里泄漏可见光源的光线将降低自发荧光图象的对比度。一些对这种泄漏的校正在数字图象处理期间是可能的，但是，校正总是把少量的噪声加到结果上。

参照路径中的第一个元件是用来为对与 UV 相比在可见光波长折射率比较低的融凝硅石准直透镜 804 进行校正的弱透镜

816。请注意，如果在透镜 804 的位置使用的是 Schwarzschild 物镜，透镜 816 将不是必不可少的，因为这样的设计只使用反射镜并因此是全消色的。消光器可以被非必选地在位置 817 插入参照路径，以防止参照图象在近距离检查时饱和。为了保持参照照明需要的均匀一致的角强度分布，在参照光束穿过的区域上这个消光器必须是均匀一致的。这种衰减可以用可变的正交偏振棱镜、差动滑移的线性衰减光楔或靠电动机械切换的固定值消光器组来完成。当连续发生的激发光束/参照光束被用在图示的那种系统中时，参照路径中的可见光滤光片 818 与 UV 滤光片相比显得次要一些。参照光束波长的选定是为了避开血红蛋白吸收带，因为重大的吸收将把误差引入假定参照图象等价于激发照明强度的测量结果的分析。旋转光闸 808 和 810 被置于滤光片后面。

沿着可见光路径继续往下，在光闸 808 后面是有宽带可见光反射涂层的转向镜 820。与分色镜 806 完全相同的第二分色镜 822 把 UV 激发光束和可见的参照光束再次合并到共同的路径上。一个附加的转向镜 824（它反射 UV 和可见光）把两个光束引向聚焦光学系统 826，该聚焦系统把光束耦合到发送光纤 828 中。转向镜 824 使该系统在 UV 和可见光两条路径中的反射次数相等。在反射次数相等的情况下，相对收集光学系统 804 的位置汞弧 802 的位置的任何变化将导致对于激发光束和参照光束两者相同的角度偏移。相等的偏移角保持激发光束和参照光束在组织上重叠。图 8a 至图 8c 所示的系统（其中合并后的光束按照与入射光束的方向相同的方向射出该光学系统）还使输出光束的方向在作为整体平移和小幅度旋转该光学系统时保持不变。

图 8a 中的孔径光阑 830 保证 UV 激发光束和可见的参照光束在进入发送光纤 828 时具有同样的角收敛。两个光束在聚焦光学系统 826 的位置上的横向尺寸将一成不变地略有不同，因为在两条路径中光学元件的位置存在小误差而在两个波长下弧光的有效发射体积也有轻微的差异。孔径光阑 830 是这样设置的，以致两个光束在它们的外边缘受到轻微地限制，从而保证对光纤最大的角输入对于两者是相同的。图 8b 表明每次在光纤范围内反射时相对光纤轴线对光纤的输入角在很大程度上都被保持。用来自单一方向的准直光束的光纤照明通常导致从光纤的另一端发出的锥形光束，它相对所述轴线具有同样的角度。光线在光纤的出口光瞳上从空间上说是均衡的，但是角度当它顺着内窥镜的长度通过时由于光纤的弯曲慢慢地增大。图示的实施方案保证激发照明和参照照明的标准化的角强度分布如同自发荧光标准化方法所要求的那样是紧密配合的。例如，如果标准化的参照照明如图 8c 所示在区域 831 中局部地超过标准化激发照明，那么分析将错误地指出在这个区域自发荧光减少。如果标准化的参照照明比标准化的激发大两倍，那么分析将提供错误的发育异常阳性指示，在这种情况下门限条件被设置到 50 %。类似地，如果标准化的参照照明在某个区域中比激发照明低一半，那么即使在那个区域中自发荧光实际上同样降低了一半分析仍然指示组织正常。这样的大错误在照明区域的中心未必存在，但是在照明降低到噪声水平的区域边缘却可能发生。放在参照图象和自发荧光图象上的门限条件保证不试图在太容易受噪声或边缘效应的情况下进行分析。一般的说，描述它为的是使参照光强度分布中的任何变化相对激发光的强度分布沿着组合器和组织表面之间的光学路径在任何一点都如同在 860 (标准化的) 看到的那样维持在不足 20 %。最重要的是实现在组织表面强度变化最小。这样，从光纤 862 射出的光线将在角

度 θ 定义的圆锥范围内，而沿着波前 864 强度的变化应该处处不足 20%，以使错误图象的风险降低到最低限度。

图 8d 是激发/参照光源中的旋转光闸设计的更详细的视图。在一个视频帧 33.3 毫秒中，每个膜窗旋转一次。激发光闸的膜窗 810 上的光瞳 832 所对的角度对应于正常的蓝色曝光周期 8.1 毫秒。相对于视频帧 UV 曝光的时序是由锁相环路设定的，从而使通过激发膜窗基准点 834 的光脉冲的上升沿与同步信号 340 上的奇数场标记的上升沿如同用图 3 表示的那样匹配。激发光束在光学系统中的表观位置是用虚线圆 836 标柱的。就光束直径对光闸直径的相对直径而言，光脉冲的总上升时间是 1.7 毫秒，这与脉冲的总长度相比是可接受的。膜窗 810 很薄，重量轻，不透明，它是用不锈钢或玻璃纤维增强的环氧树脂制成的。

使转动惯量减至最小将简化用 PLL 锁定光闸的旋转速率。不透明对于防止光泄漏是重要的。转盘的中心轮毂 840 周围的挖去部分 838 留下薄膜窗肋 842，它允许转盘在保持垂直于电机旋转轴线旋转时轻微地弯曲，从而使作用在电机支承上的振动和应力减少到最小。光闸的连续外缘起携带时序基准点（该基准点在距离轴线最近也是最敏感的位置）的作用，而且在组装和试验期间还对意外的接触起安全保护作用。在可见的参照光闸 844 上光瞳是这样定位的，它与视频定时顺序的正常的绿色或者红色周期相匹配。这种仪器既可以为每个脚踏开关信号提供单一的伪彩色图象，又可以以等于 30 赫兹的约量的帧频提供一系列经过处理的图象。

标准的个人计算机系统可以以每秒 10 帧的速率处理获得的数据和更新伪彩色图象，这个速率对于保存平稳运动的视觉印象是足够快的而且对于允许脉冲灯电流大幅度增加是足够慢的。在比较低的 30 赫兹的约量（7.5 或 6 赫兹）下操作仍然提

供适当的实时反馈并且允许比较高的脉冲电流（并因此允许比较高的 UV 照明），而且灯中的平均功耗不超过 100 瓦。

图 9a 至图 9c 展示把来自上述的光源的 UV 和参照光脉冲通过内窥镜中的活组织检查管道交付给在内窥镜远端的组织的光纤探针的细节。发送光纤 900 必须传送 UV 和参照两种波长的光线，有效地与光源耦合，并且足够柔软以致不显著影响内窥镜尖端的柔軟性。

光纤可以由多条小直径融凝硅石纤维制成，但是优选的系统使用单一的透射紫外线的丙烯酸纤维，其直径从 1.5 毫米到 2 毫米。一种适当的丙烯酸光纤是由 Toray Industries 公司制造的 Raytela Polymer Optical Fiber (Raytela 牌聚合物光纤)。单纤系统通过消除多纤束的敛集率损失提高耦合效率。消除内腔的多样性还增加每次操作之间消毒处理的可靠性。

如图 9b 所示，探针尖端的窗 902 是用套筒 904 和间隙 906、908 和 910 中的低荧光环氧固定的。薄薄的生物相容的热缩性管状护套保护光纤的薄金属覆面。在位置 914 处，光纤 900、护套 912 和套筒 904 之间的间隙中的环氧树脂带在消毒时密封该探针并且把护套就地固定。这种类型的光纤的数值孔径为 0.5，这意味着光线是在 60 度全角圆锥范围内出射的。带平面窗的探针仅仅照亮典型的内窥镜的 120 度的最大的视场的大约一半。

图 9c 展示用来替代平面窗 902 的凹透镜 916，而且在透镜和光纤末端之间有空隙 918。凹透镜以激发照明强度为代价增加大照明的视场。附加的凹透镜将进一步增大视场。如同图 9c 所示的那种探针设计最适合大面积扫描，而图 9b 的平面窗设计最适合比较局域化的发育异常区域扫描。这些窗或透镜可以用融凝硅石或 UBK-7 制造，以便优化 UV 的传输。但是，毫米厚度

的普通玻璃（例如 BK7）不吸收绝大部分的激发照明。另外，如果蓝色荧光在特定类型的发送光纤中的水平降低荧光图象的质量，透镜或窗可以用透射紫外线、阻断蓝光但透射红光的玻璃（例如，Schott UG-1）制造。这种附加的滤光在使用 Raytela 光纤的探针设计中至今尚不需要。

在优选的实施方案中，用透射紫外线的塑料构成上述的探针与融凝硅石构造相比将把成本降低到使用一次之后就可以把整个探针废弃的程度。

图 10a 和图 10b 展示图 3 所示的自发荧光成像系统怎样才能被改造成适合与标准的彩色 CCD 影像内窥镜 1000 一起使用。在这种类型的内窥镜中，图象检测系统 1002 同时用 CCD 探测器上经过分立滤光的像素检测红、绿、蓝色的光。供这种类型的视频系统使用的照明源 1008 发出连续的宽带白光，为了与经过改造的自发荧光成像系统一起使用它仍然需要接通和关闭光闸 1010。在这实施方案中，激发/参照光源 1018 用光学系统 1020 同时产生两种波长，并且高度拒斥在自发荧光达到高峰的蓝色和绿色波长的光（大于 1000:1）。连续照明的光谱示于图 10b。

为了检测自发荧光，互补的光闸 1010 和 1024 依旧被触发，从而使组织同时得到激发光和参照光两者的照明。然后，UV 诱发的自发荧光（以 460 纳米为主）被 CCD 摄像机中负责蓝色的像素检测。同时，红色的参照反射图象被负责红色的像素检测。彩色 CCD 摄像机通常使用电子快门，所以它们不需要供它们读数的黑暗周期。在这个实施方案中，如果自发荧光系统仅仅与彩色影像内窥镜一起使用，在激发/参照光源 1018 中的旋转光闸要么与用制动器停在打开的位置上，要么被完全拆除。因此，UV 照明整整持续一帧 33 毫秒，从而增强累积的可见荧光信号和参照信号以及取消对脉冲电源的需求。灯电源 1022 仍然可以在不

使灯过热的情况下为一幅图象不时地产生脉冲。分析将照旧进行，参照图象出现在 RGB NTSC 信号的红色信道上而自发荧光图象出现在蓝色信道上。

在依据本发明的荧光图象内窥镜中，UV 激发光脉冲和可见的参照光脉冲两者都是通过从标准内窥镜的活组织检查管道穿过的光纤探针交付给组织的。如果内窥镜的照明光纤束被改为传送 UV 以及可见光波长的光线，那么激发和参照光可以交替地通过该光纤束传送。必要条件将一直是即使由不同的光源产生的激发光和参照光在它们从内窥镜的远端射出时也具有相同的角分布。

图 11a 至图 11 展示自发荧光成象系统的实施方案，该实施方案使用透射 UV 的内窥镜、用于正常成象的标准的白色光源、单独的激发光源和耦合箱。如果在专用光源用把一个单元白光、激发和参照的功能合并之前打算研制改进的内窥镜，则使用这个系统。在这个过渡仪器中，适配盒 1100 将安装在标准白光照明器 1102 和透射紫外线的影像内窥镜的电/光连接插头 1104 之间。在正常情况下，光学连接插头 1106 直接安装到可见光源 1102 中，以便收集照明光并且把它传送到内窥镜的照明光纤束中。但是，在这个实施方案中，光学连接插头 1106 将被安装到适配器 1100 上，而在适配器另一端完全一样的光学连接插头 1108 将安装到可见光源 1102 上。一套成象光学系统 1110 将把来自插头 1108 的出口光瞳的光线转移到插头 1106 的入口光瞳。另外，这套成象光学系统的还将把来自单独的光源从光纤 1112 射出的激发光转移到插入 1106 的入口光瞳。

这套成象光学系统是用图 11b 予以详细说明的。照射在公用轴线上的激发照明与可见光照明相结合是用分色光束分离器立方体 1114 完成的。消色差透镜 1116 使从插头 1108 的出口光

瞳上的点 1118 射出的可见光变成平行光。第二消色差透镜 1120 使这束光再次聚焦到插头 1106 的入口光瞳上的点 1122 上。一套融凝硅石透镜 1124 和 1126 名义上是使来自激发光发送光纤 1112 的出口光瞳上的点 1128 的光线准直。这些透镜的位置实际上是为了在点 1122 上提供点 1128 的最佳图象而被调整的，因为消色差透镜 1120 将不对 UV 波长进行校正。

在这个实施方案中，参照照明来源于来自可见光源的正常的红色照明光。滤光片 1130 是用强烈地衰减 UV 波长、蓝色和绿色波长的红色的吸收玻璃制成的。滤光片 1130 被安装在图 11C 所示的导向轨座 1134 上，并且在打算使用自发荧光成象时借助机电设备被夹在光路中。UV 光源中的光闸被同时打开。于是，组织将得到 UV 光和参照光两者的照明，如果使用的是彩色影像内窥镜则被同时照亮，如果使用的是带彩色转盘的影像内窥镜则按顺序被照明。滤光片 1132 是透明玻璃，它透射全部正常的可见光波长。当这样使用正常的照明以使透镜 1116 的焦点保持恒定不变时，滤光片 1132 借助机电设备被夹在光路中。

就透射紫外线、柔软且经久耐用的内窥镜照明光纤束 1136 而言，它必须是由融凝硅石光线制成的，而不是由普通玻璃纤维制成的。除了透明度之外，两种材料之间主要的光学差异在于融凝硅石光纤通常具有比玻璃纤维低的数值孔径。这意味着在融凝硅石光纤中光以比较小的偏离轴线的角度被收集和发出。照明光纤束在点 1138 处分叉，并且延伸到在内窥镜远端的光学出口 1140 和 1142。在出口 1140 和 1142 中的透镜元件也必须被改造（使之变成度数更高的负透镜），以便维持与现有的基于玻璃纤维的内窥镜相同的照明角度。

在内窥镜远端的视频成象检测系统 1144 把它的信号顺着内窥镜内的电线 1146 往回传送到连接器插头 1104 上的电连接器

1147。适配器盒 1100 上配对的连接器收集这些跨过适配器 1100 被转移给与插头 1147 完全一样的连接器插头 1148 的信号，插头 1148 完成对视频处理器的电连接。于是，自发荧光图象和参照图象的分析照旧进行。

一旦有 UV 能力的内窥镜可以利用，激发光源就可以被装入内窥镜光源和视频处理器，以致所有的自发荧光成象能力都被包括在内窥镜系统本身内，这个优选的实施方案是用图 12 示意地表示的。电/光连接插头 1200 直接与激发/参照/白色的光源和视频处理器 1202 配对。这个系统如同用图 11a 至图 11b 所示的实施方案那样利用分色立方体光束组合器系统 1204 和参照光的滤光系统 1206 正确地操作，但是不再需要外部的适配器。

可见的蓝绿色自发荧光的全面减少是成象系统用来描述这点的组织发育异常的主要指标。这些成象系统用单一参数描述组织图象中每个像素的自发荧光减少的特征。这些减少的特定原因 Zonios 等人已经在 “Morphological Model of Human Colon Tissue Fluorescence (人类结肠组织的荧光形态学模型)”, (IEEE Trans., Biomed. Eng., 43(2), 113-122, 1996) 中介绍过，在此通过引证将它并入本文。主要的荧光团是骨胶原，一种结缔组织中的蛋白质，它是在薄薄的粘膜层内发现的，并且是粘膜下层的主体组成部分。当粘膜层中的细胞增大并且把骨胶原挤出时以及当组织中的血红蛋白由于增多的血管形成而增加时，在发育异常的组织中自发荧光就会减少。血红蛋白吸收一些自发荧光。为了正确地确定发育异常的或然率，描述组织固有的荧光（不存在吸收）和组织中血红蛋白含量两者特征的能力将提高成象系统的能力。

上述的成象系统利用标准彩色转盘（单色 CCD）影像结肠镜的 33 毫秒目标获取周期中三个可用的成象周期当中的两个。

在一个周期中，紫外线激发光照亮组织并且获得自发荧光图象 F。在第二个周期中，可见的红光照亮组织并且获得参照图象 R，该图象确定组织上紫外线照明的强度分布。这两幅图象的比率对图象中每个像素产生一个参数 F/R，该参数代表那个点的总自发荧光的相对水平。用来使图象中可能发育异常的部分增亮的算法主要是把适当的门限值分配给每个像素的 F/R 参数。

下面介绍用图 13a 和 13b 展示的经过改进的成象系统，该系统利用第三个成象周期获取附加的可见光反射图象，以便考虑更完整的光谱分析。在这个系统中，以蓝色为主的光线被引导到组织上，这种蓝光具有近似于 UV 激发光诱发的荧光光谱的中心波长和带宽。如同前面介绍的那样，这种蓝光从同样的照明口射出并且具有与紫外线激发照明和可见的红色参照照明相同的角强度分布。由此产生的蓝色的反射图象 B 指出组织中在这些蓝色波长下吸收光线的化学成分所在的区域以及由于这些吸收过程减少了固有的自发荧光的组织所在的区域。如上所述，红色参照图象 R 是作为在组织表面全部三种波长的照明强度的度量标准使用的。因此，在一个象素挨着一个象素的基础上指出（主要是血红蛋白）吸收的特定参数是比率 B/R。这两个参数 F/R 和 B/R 都可以在一个象素挨着一个象素的基础上用于确定表示发育异常的组织成象区域。两种基本的方法可以采用。在一种方法中，比率 F/R 可以用参数 B/R 予以校正，以便更精确地指出固有荧光的真实值，这将产生一个照旧对它施加门限的经过修改的参数 F/R。第二种方法使用由参数 F/R 和 B/R 定义的二维表面，该表面能够表示发育异常的概率。在这两种情况下，用来确定增亮区域的门限值是通过临床试验期间 F/R 和 B/R 的实测值与关于取自那些部位的活组织检查样品的病理学报告的结果进行比较确定的。

图 13a 和 13b 中的系统照旧使用汞弧光灯光源 1300。同样的光学元件 1302 和 1304 被用来收集所产生的包括紫外线波长和整个可见光波段的光线并使之变成平行光。紫外线照明的光学路径仍然是相同的。二色性反射镜 1306 把大部分紫外光和一些可见光反射给反射紫外线的转向反射镜 1308。当大部分可见光被 1308 的衬底吸收时大部分紫外光被再一次反射。紫外线带通滤光片 1310 几乎把剩余的可见光全部除掉，以致只有紫外光抵达定时转盘 1312。定时转盘 1312 保证继续前进的紫外光仅仅在影像结肠镜的一个曝光周期期间通过。另一个二色性反射镜 1314 和（反射紫外线和可见光两者的）全反射镜 1316 把紫外光束引导到聚焦透镜 1318 上。可变光阑 1320 定义紫外光进入发送光纤 1322 的角度。发送光纤 1322 把各种照明波长全部传递到结肠镜的末端，以便照亮组织。

改进的自发荧光成象系统与前面介绍过系统之间的差异在于可见光波长通过该系统的路径。蓝色和红色两种波长的光线射向可见光定时转盘 1324。这个转盘有两个光瞳，它们允许光线在影像结肠镜的两个剩余的曝光周期期间通过。转盘光瞳之一被红色滤光片 1326 覆盖着，该滤光片允许适合参照图象 R 的波长通过。之所以选定这些波长是为了避开血红蛋白吸收波段和用来把光交付给组织的光纤中的吸收波段两者。经过滤光的光线被如此恰当地准直，以致可以采用多层二色性涂层，但是用着色的玻璃或塑料制作的简单的吸收滤光片是适当的。定时转盘 1324 的第二个光瞳被宽带蓝色滤光片覆盖着，该滤光片的频谱近似于激发光产生的固有荧光的频谱。这个滤光片的特定宽带频谱可以包含被血红蛋白吸收的波长，并且具有如此充分的再现性以致由此产生的分析程序可以被其它仪器使用。第二个光瞳与影像结肠镜的第三个曝光周期相匹配。对通过图 13b 所示的两个转盘上的定时孔 1330 和 1332 的光线作出响应的光

电探测器把电脉冲提供给锁相环路，该锁相环路保持定时转盘与影像结肠镜的影像获得系统同步。

改进的三色诊断系统和二色系统之间剩余的差异包括宽带反射镜 1334 和无色的长焦距透镜 1336，前者必须反射蓝色和红色两种可见的波长，而后者在可见光波长下就融凝硅石会聚透镜 1306 比较长的焦距进行校正。

尽管这项发明已参照其优选实施方案被具体地展示和介绍，但是熟悉这项技术的人应该理解不脱离纳入权利要求书的本发明的范围可以在形式和细节上作出各种各样的变化。

说 明 书 附 图

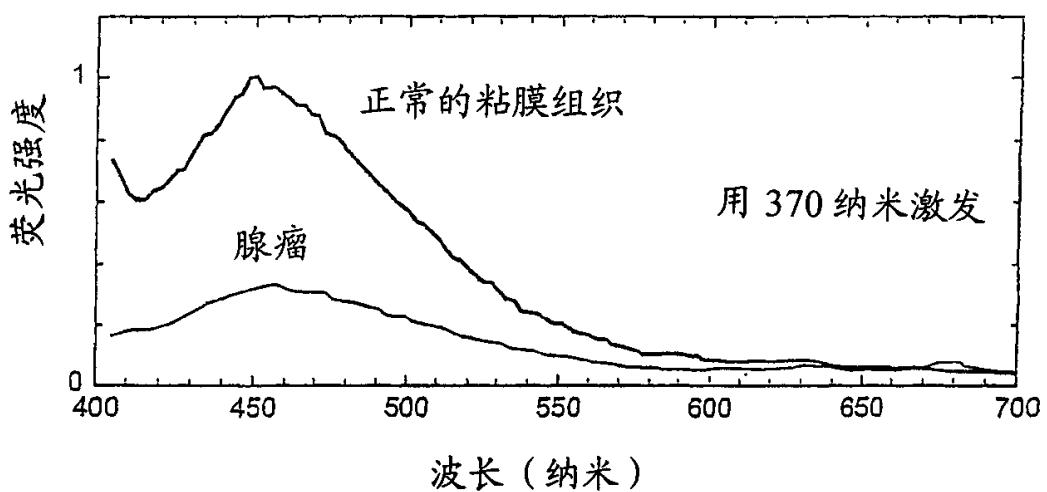


图 1

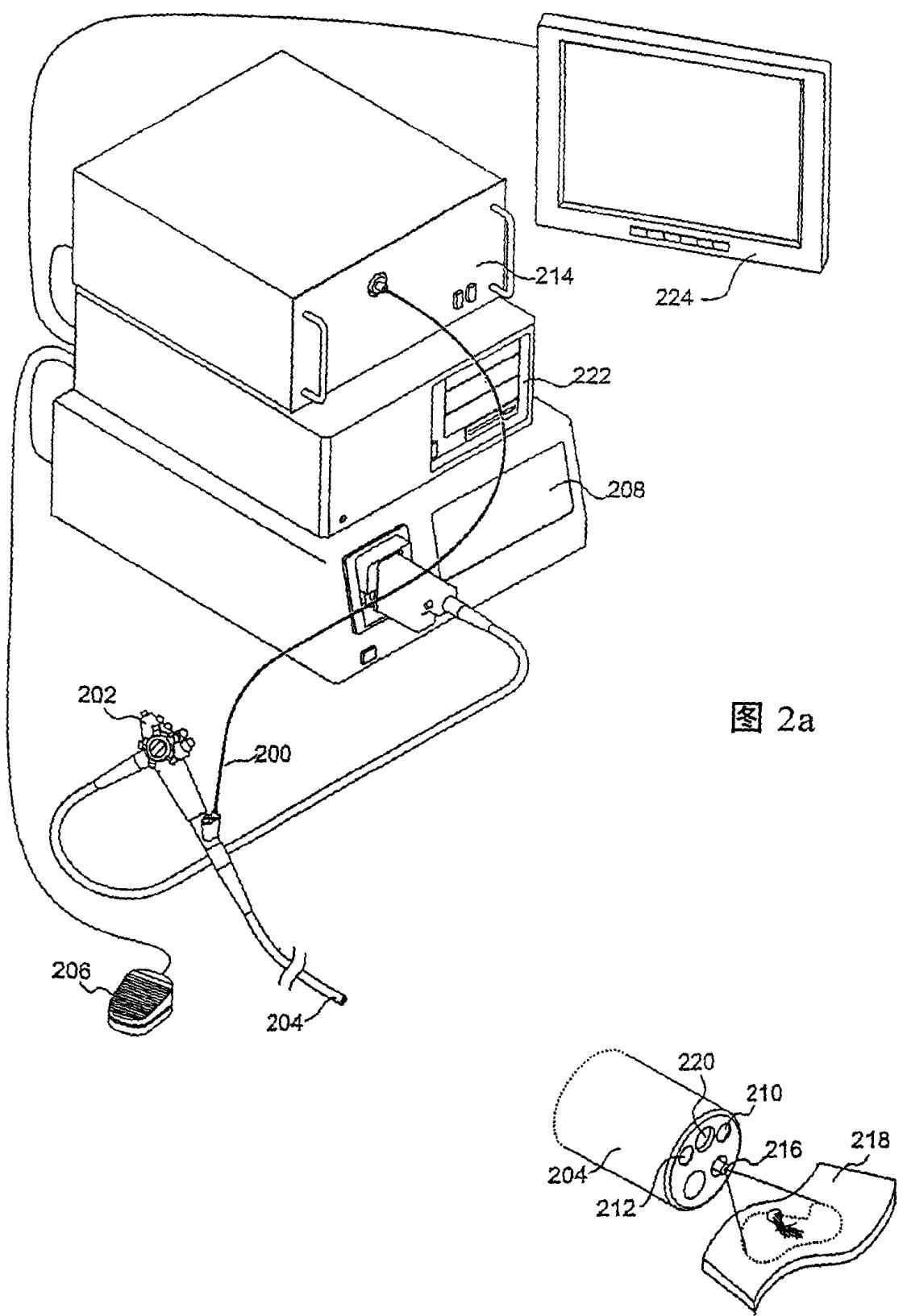
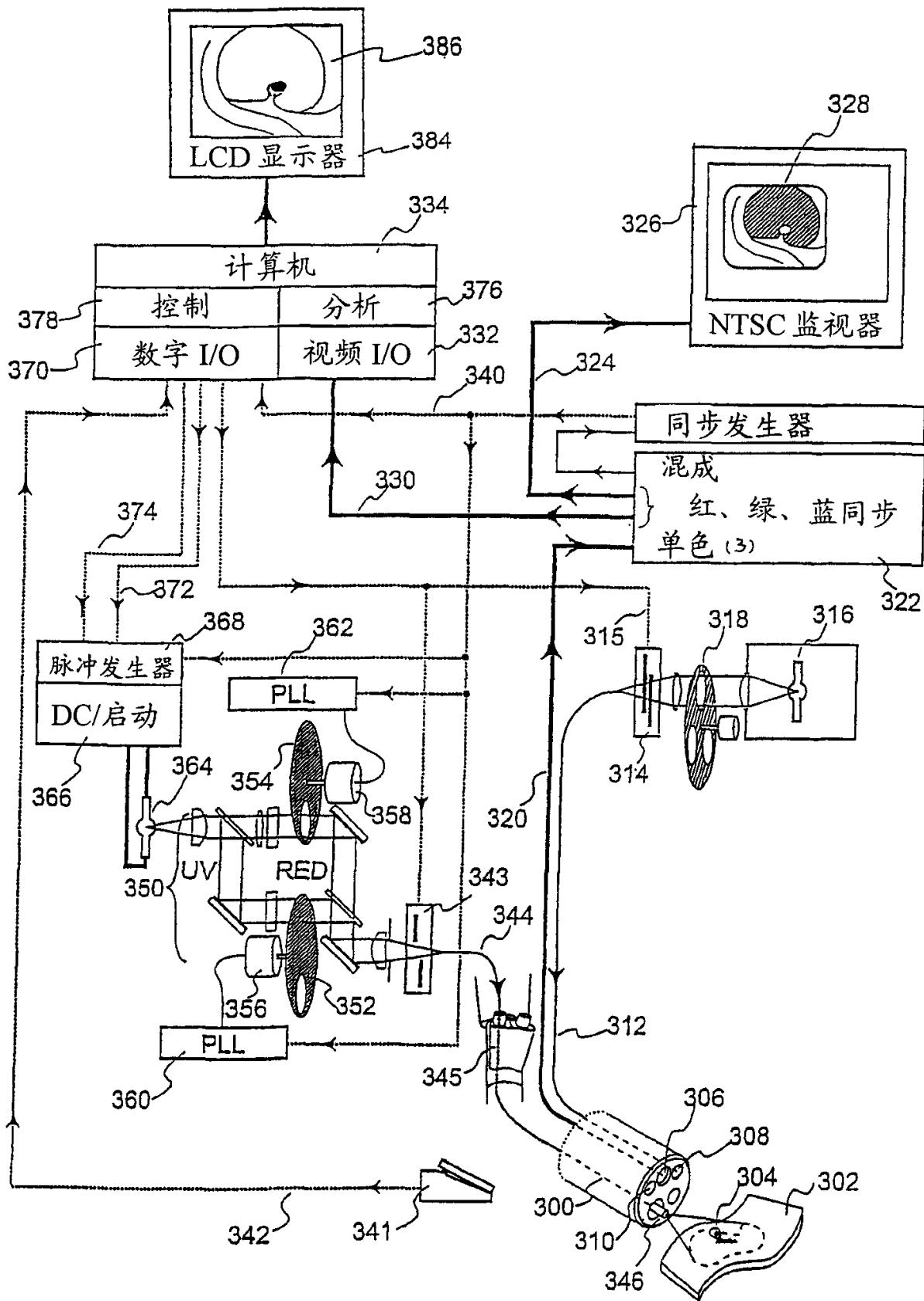


图 2a

图 2b



冬 3

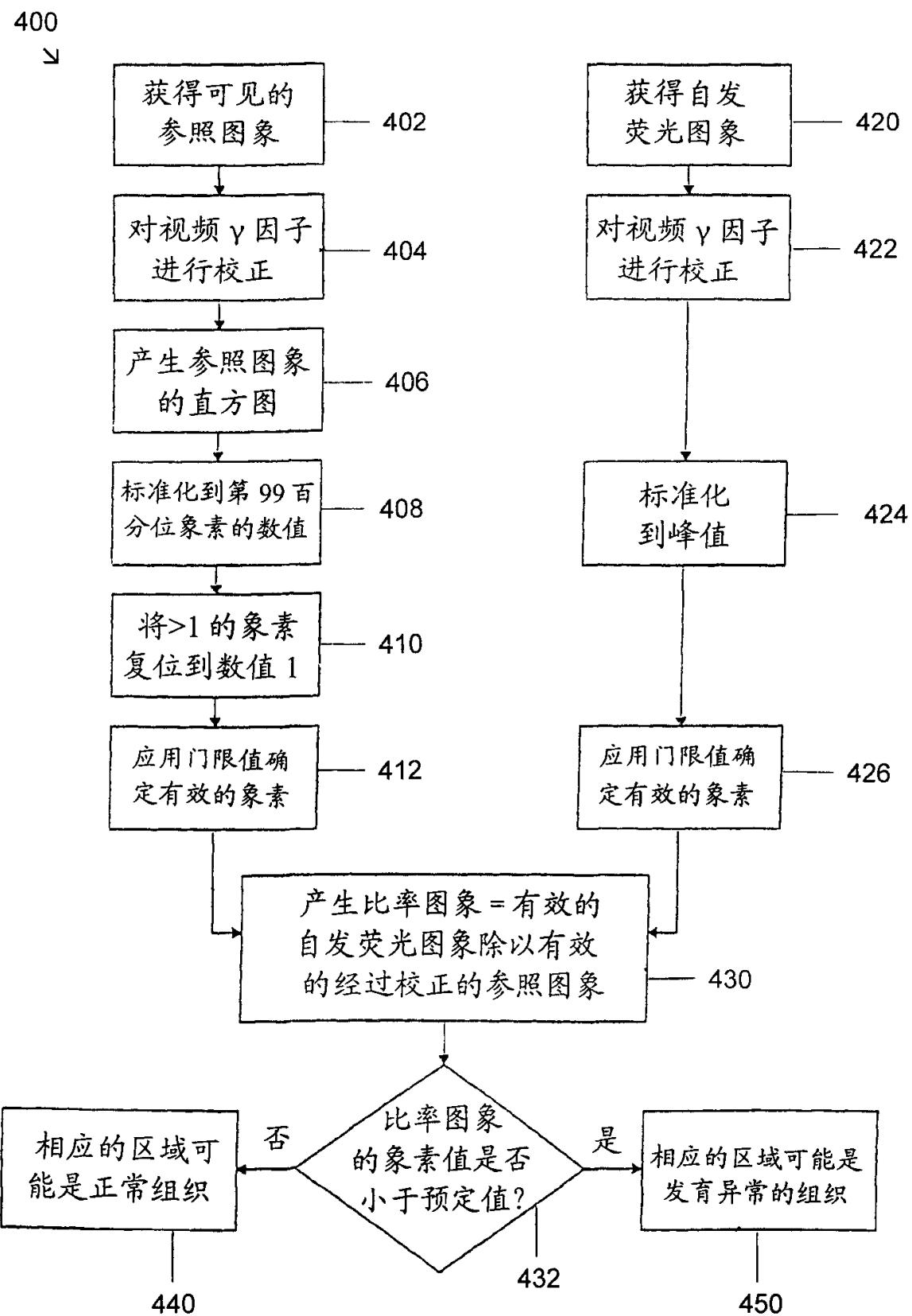
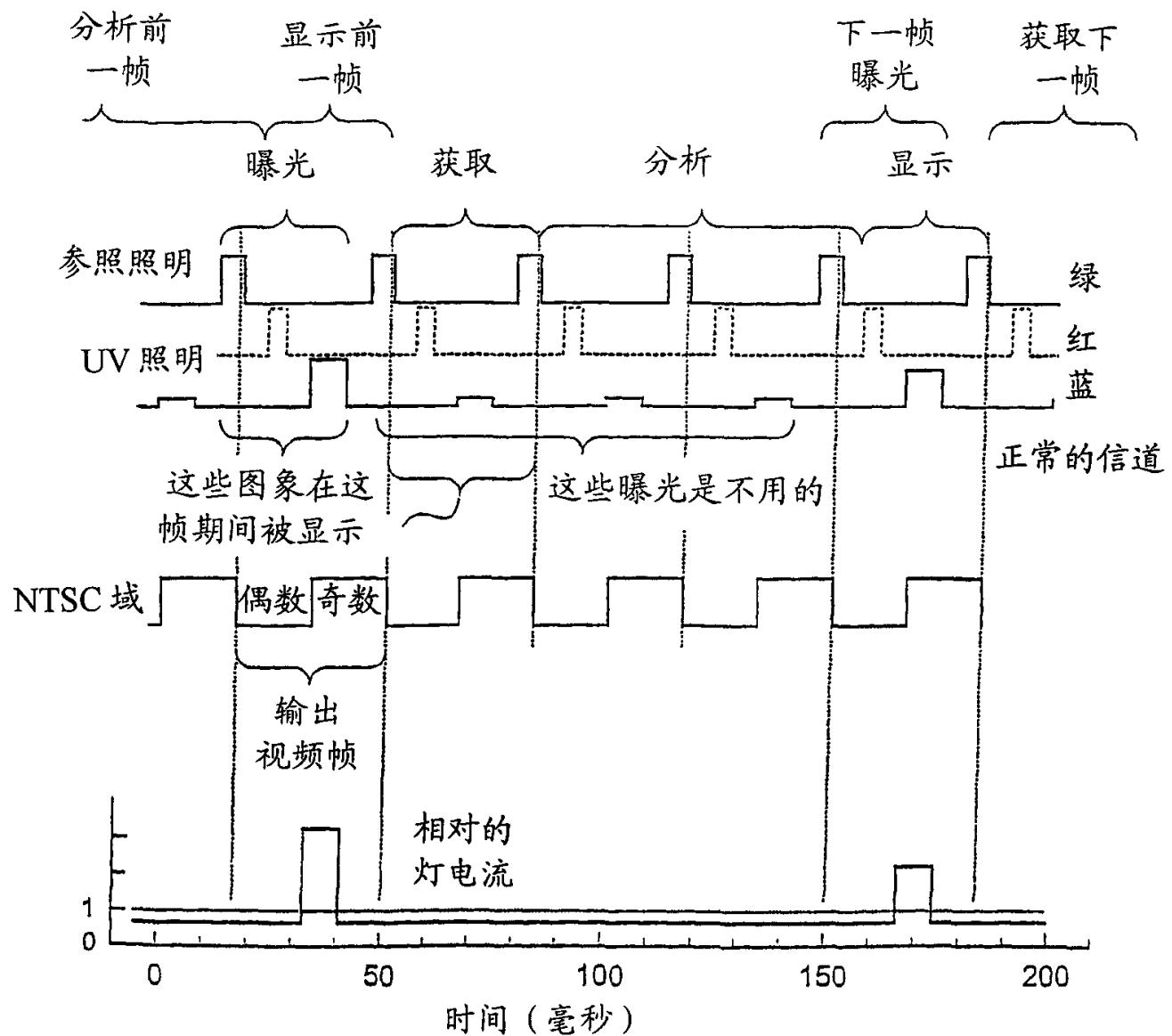


图 4



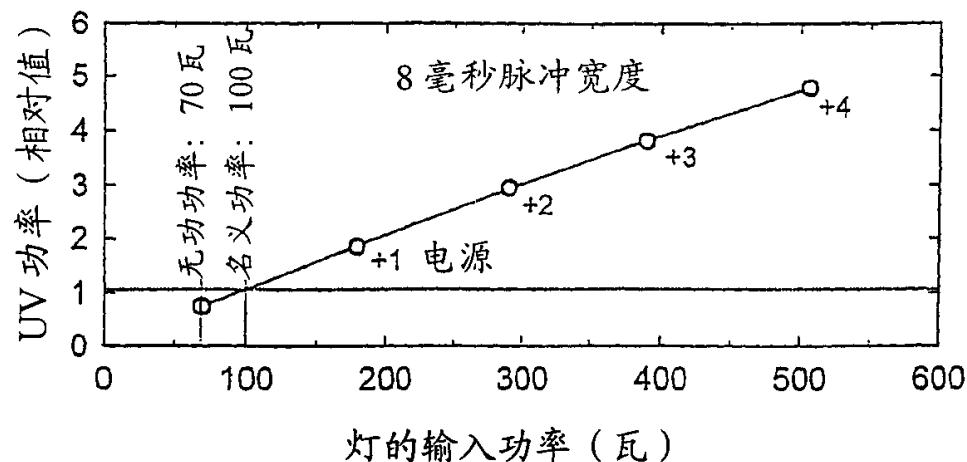


图 6a

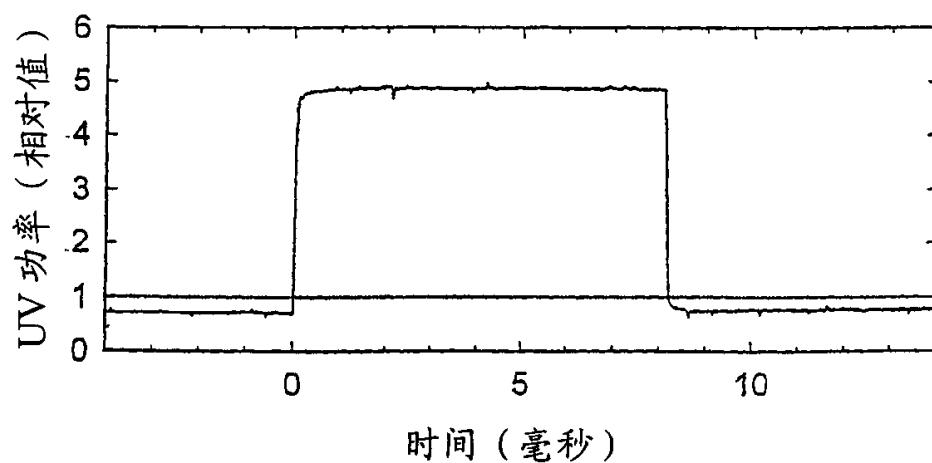


图 6b

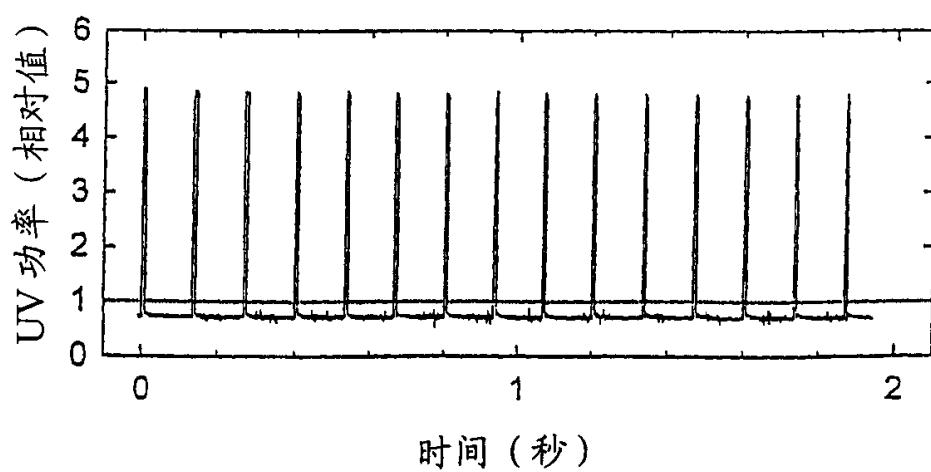


图 6c

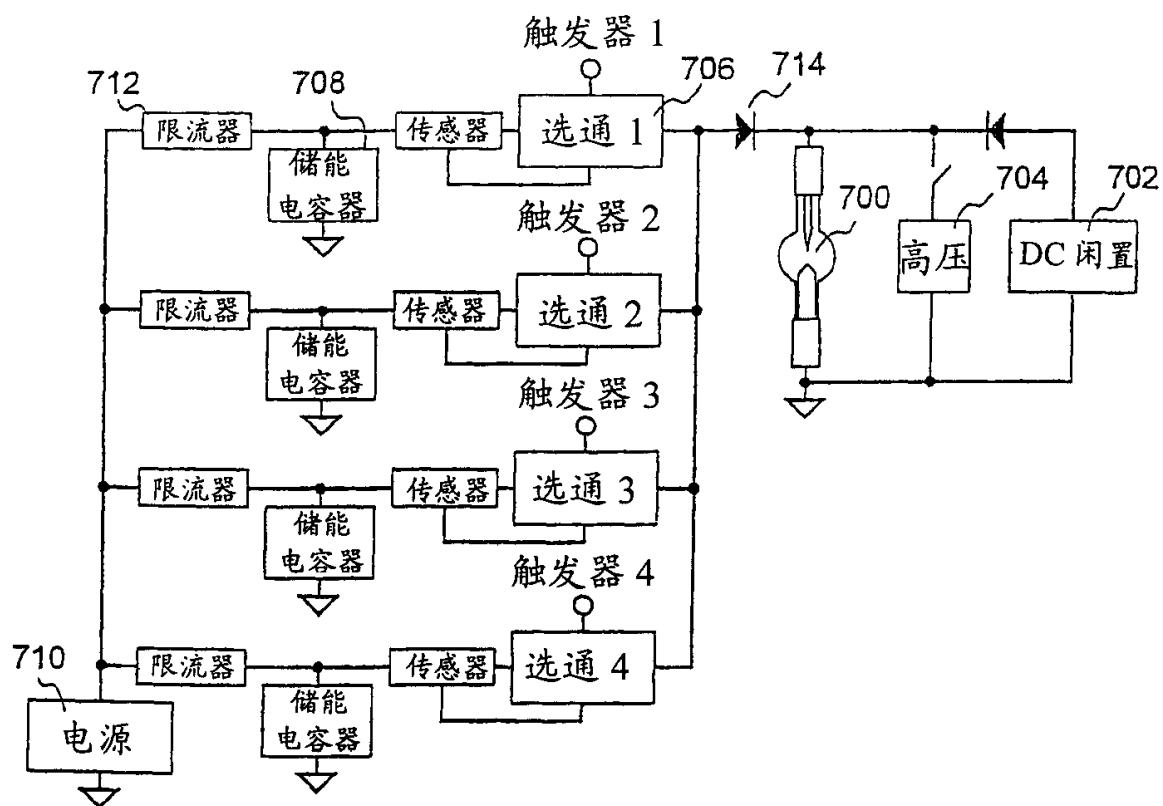
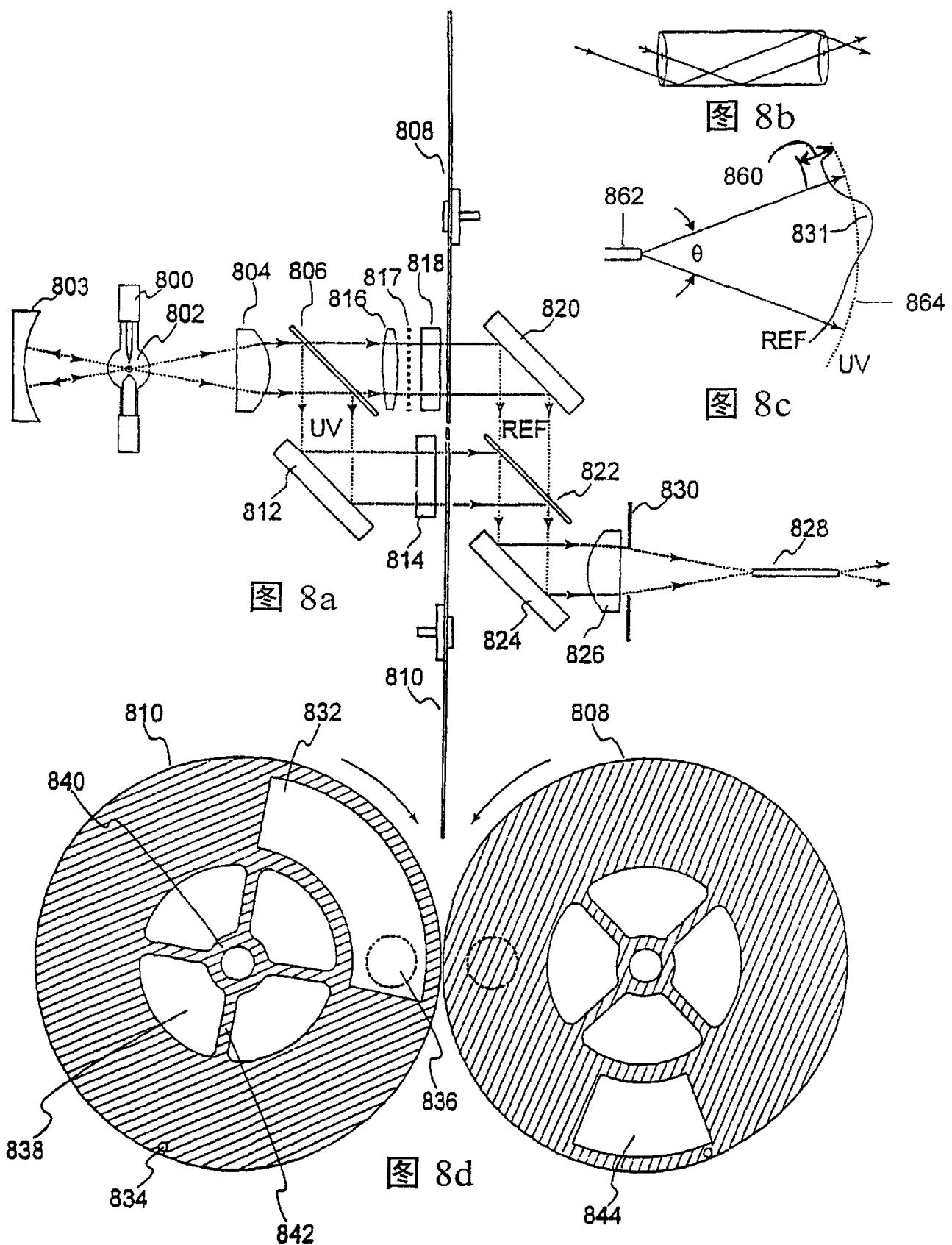


图 7



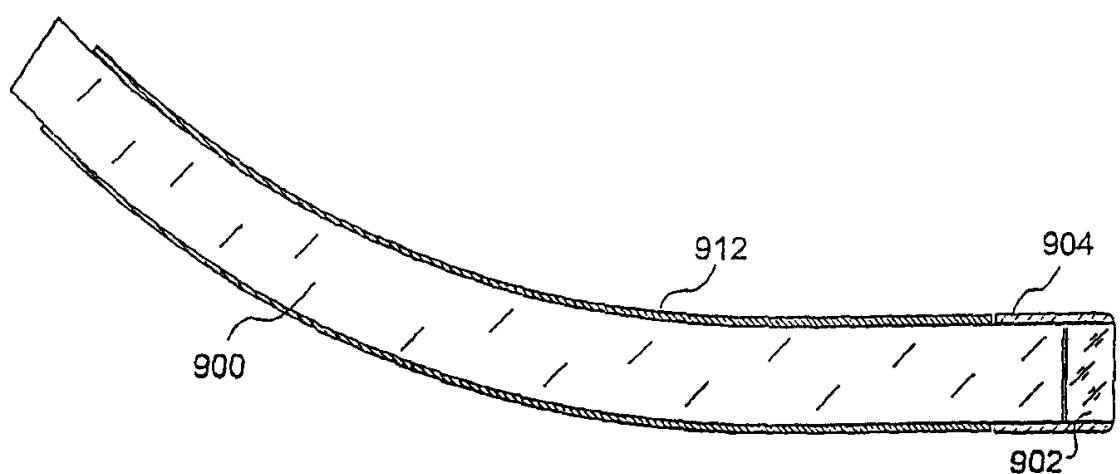


图 9a

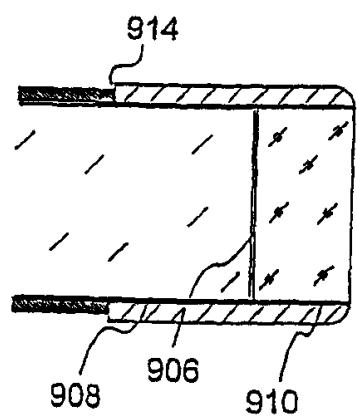


图 9b

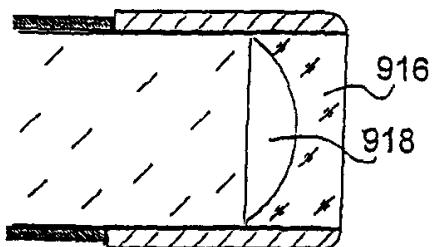


图 9c

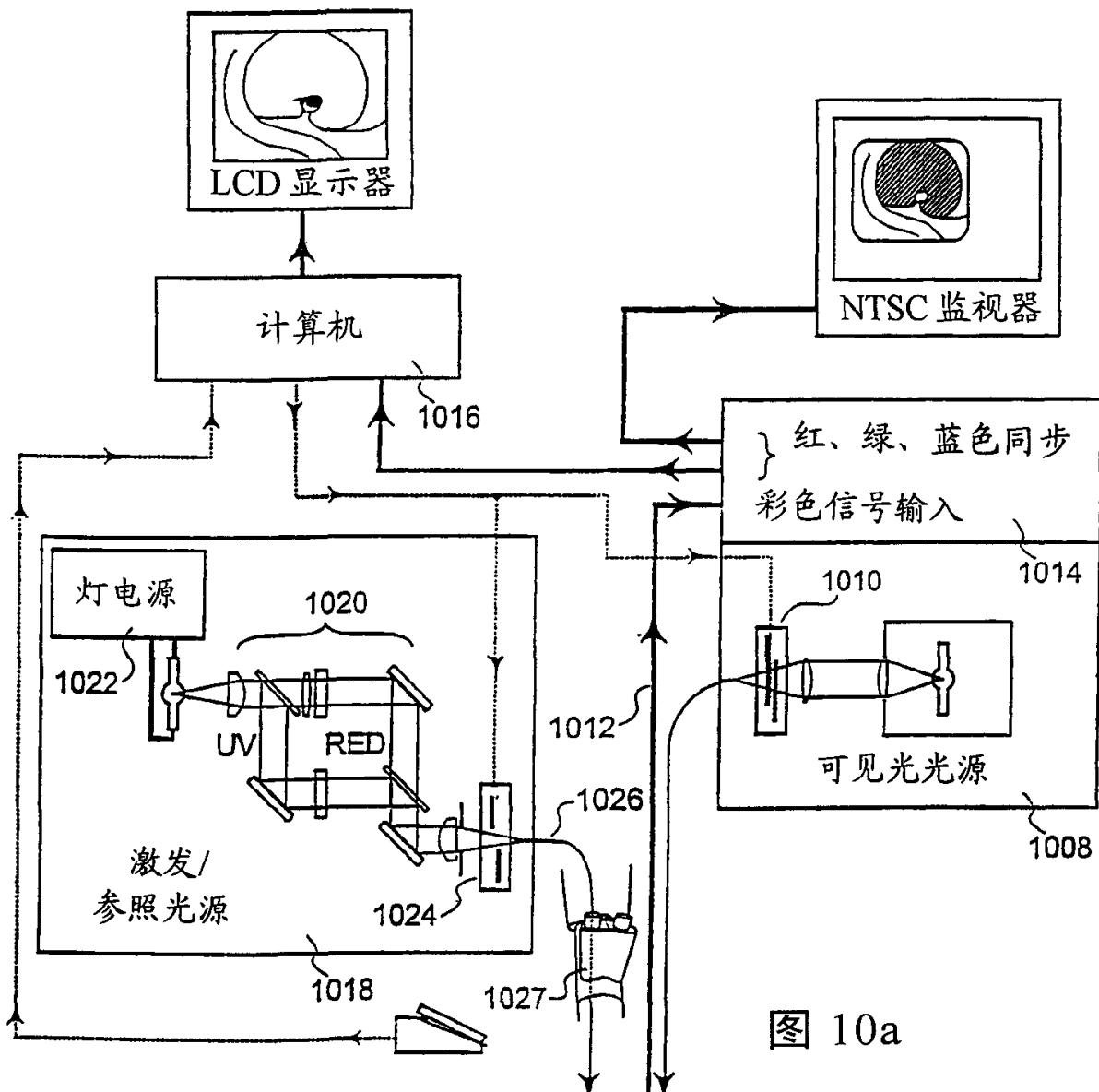


图 10a

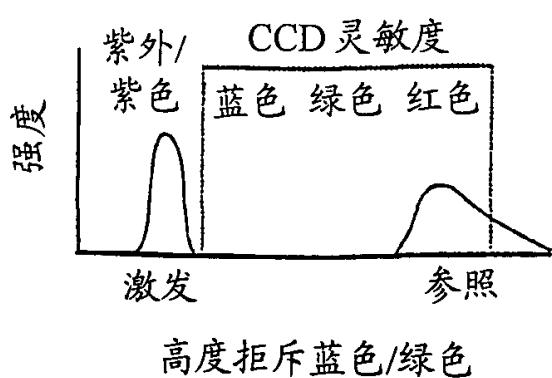


图 10b

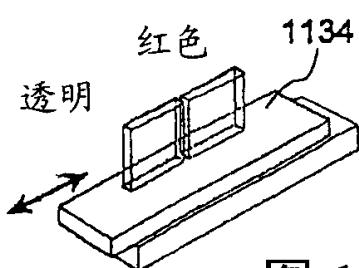


图 11c

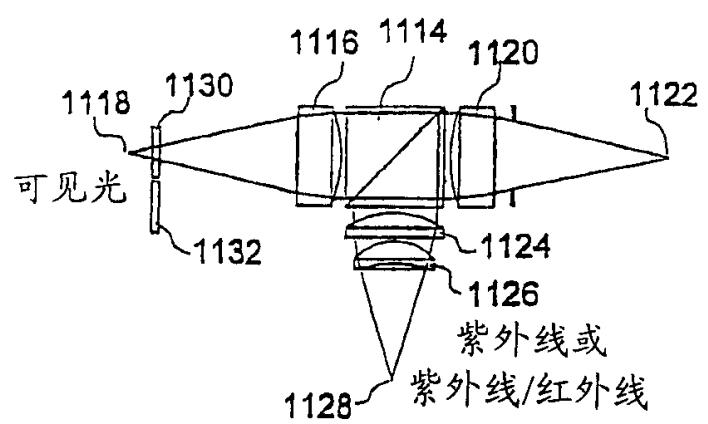


图 11b

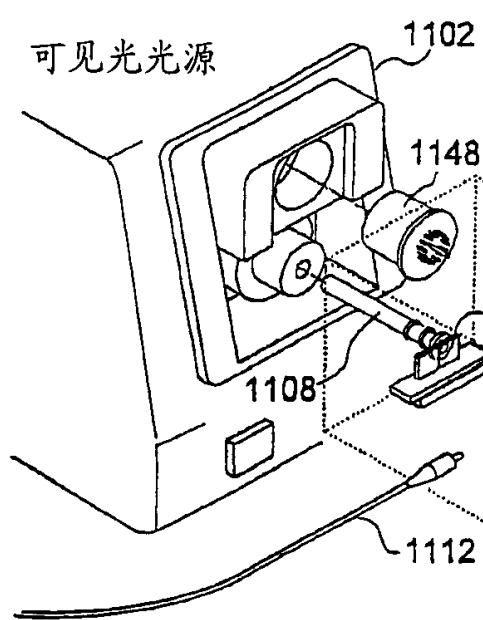


图 11a

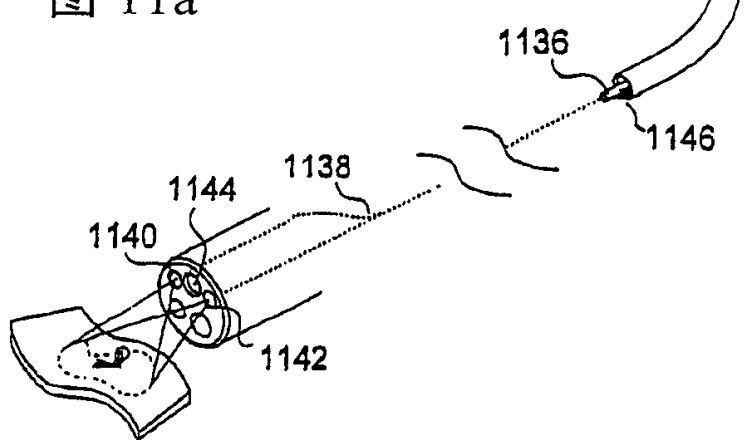
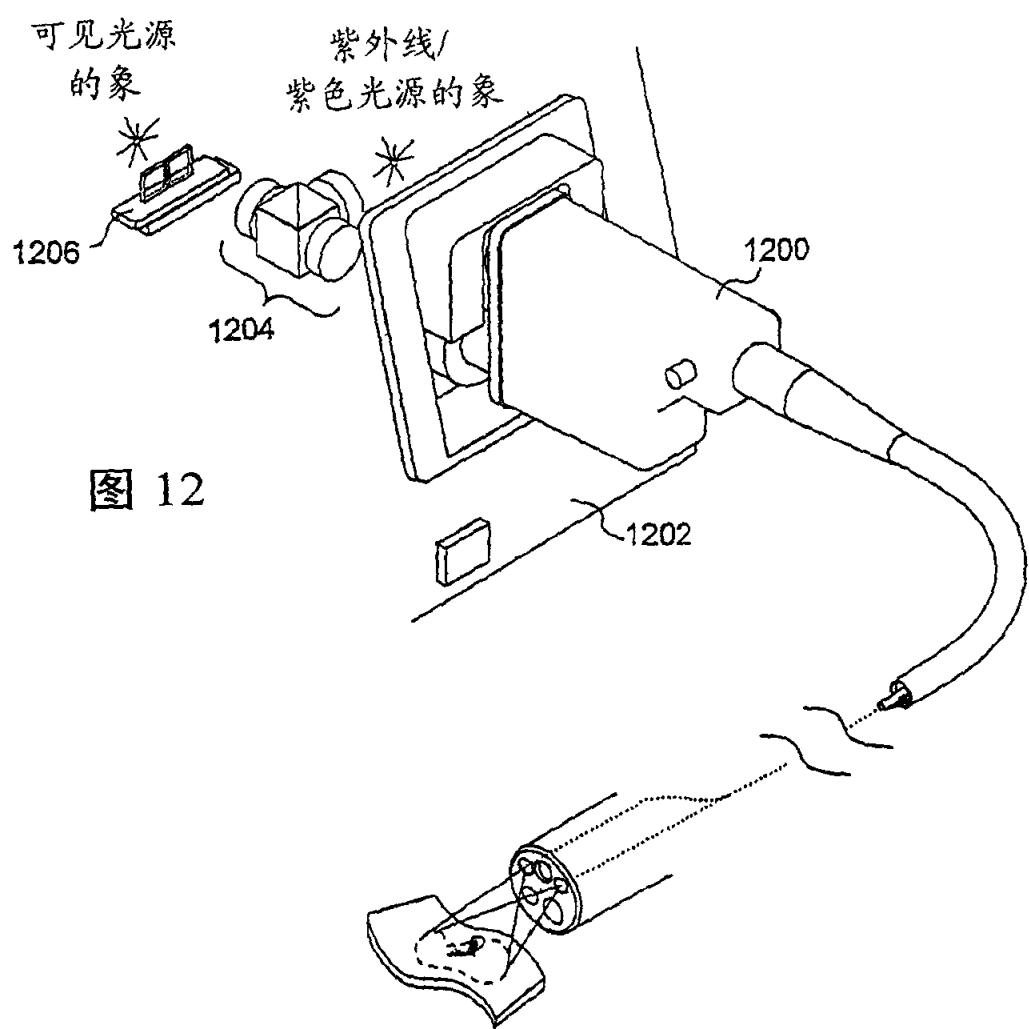


图 11d



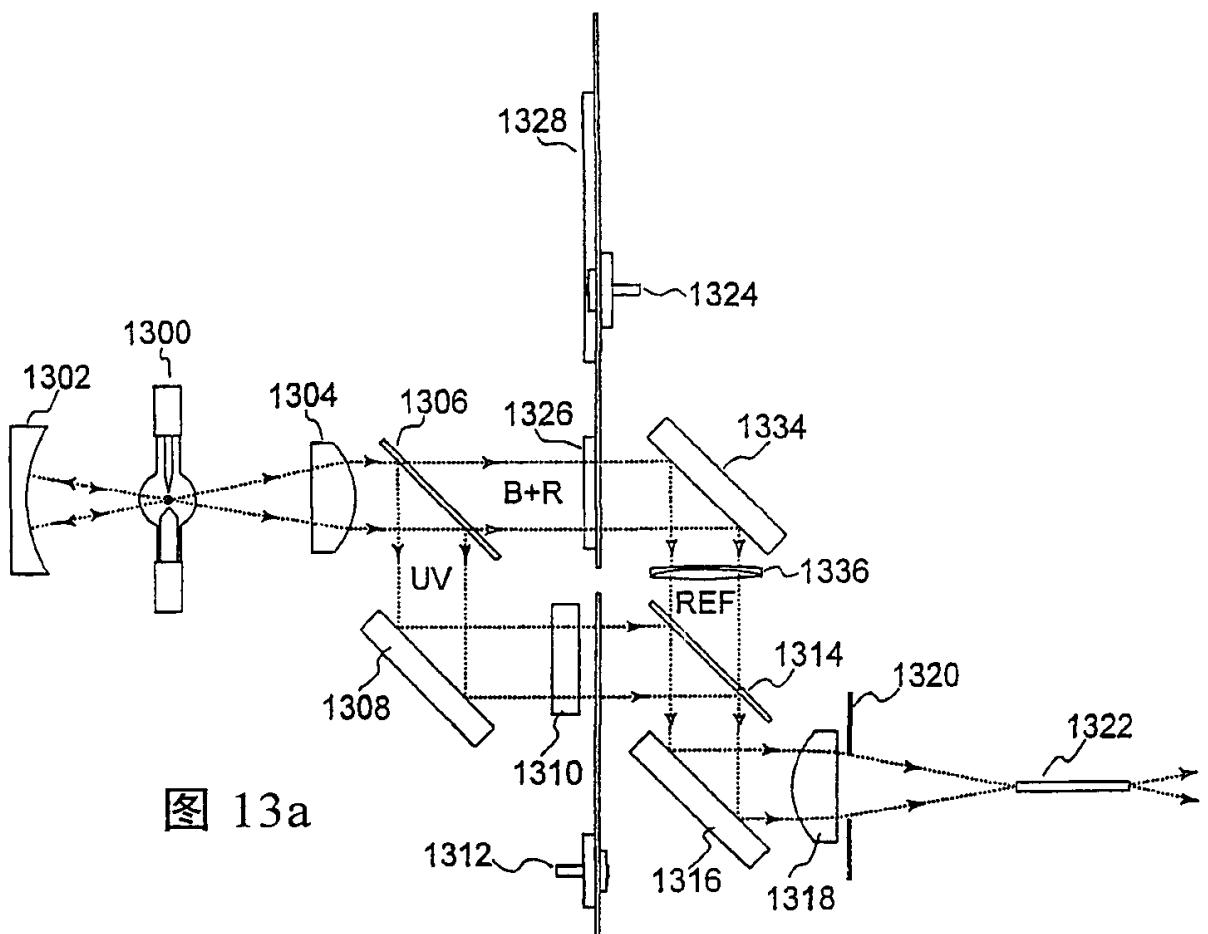


图 13a

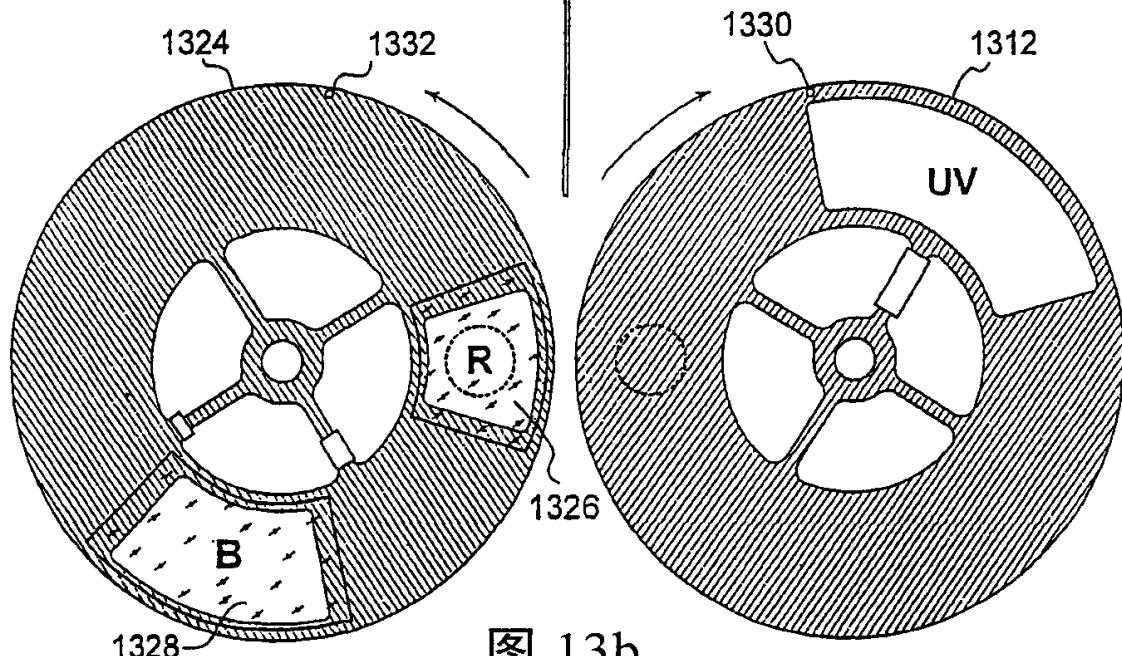


图 13b

专利名称(译)	用于内窥镜的自发荧光成象系统		
公开(公告)号	CN1341003A	公开(公告)日	2002-03-20
申请号	CN00804257.8	申请日	2000-01-26
[标]发明人	小斯蒂芬F·富尔格休姆		
发明人	小斯蒂芬·F·富尔格休姆		
IPC分类号	G01N21/64 A61B1/00 A61B5/00		
CPC分类号	A61B1/00126 A61B5/0084 A61B1/043 A61B1/07 A61B5/0071 A61B1/0669 A61B1/0646 A61B1/0638 A61B1/00009		
优先权	09/238664 1999-01-26 US 09/362806 1999-07-28 US		
外部链接	Espacenet	Sipo	

摘要(译)

这项发明揭示了一种通过影像内窥镜使组织的自发荧光成象的系统和方法,该系统包括能提供能诱发组织自发荧光的紫外光和几乎或根本不诱发自发荧光的可见光的光源;把两种波长范围的光线以同样的表观空间和角强度分布发送给组织的光学系统;在内窥镜远端利用单一的成象探测器数字化地获取由此产生的可见的荧光和可见的反射图象的手段;以及数字化处理所述的图象以产生最终的指出组织发育异常区域的伪彩色显示图象的手段。这个系统既可以被添加到现有的影像内窥镜上,也可以被合并到其结构中。合并后的系统可以借助电子设备在正常的白光成象和荧光成象之间切换。

