



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101909509 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 08

(21) 申请号 200880123865. X

代理人 蔡胜利

(22) 申请日 2008. 11. 12

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 1/00 (2006. 01)

60/987, 270 2007. 11. 12 US

A61B 1/07 (2006. 01)

60/987, 868 2007. 11. 14 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/083164 2008. 11. 12

(87) PCT申请的公布数据

W02009/064746 EN 2009. 05. 22

(71) 申请人 康奈尔大学

地址 美国纽约

(72) 发明人 W·W··韦布 C·徐

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

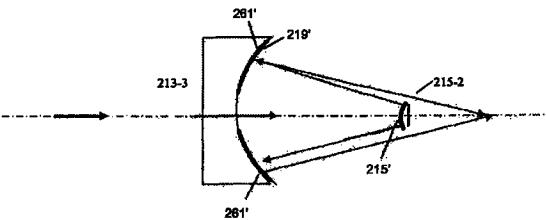
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 5 页

(54) 发明名称

多路径、多放大率、非共焦荧光发射内窥镜装置和方法

(57) 摘要

本发明的实施例包括一种耦合到荧光发射内窥镜装置的远端的光学系统和光学系统模块、基于光学波导的荧光发射内窥镜系统和用于远程控制、多放大率成像目标或用荧光发射内窥镜装置从目标收集荧光发射的方法。一种典型系统包括布置在内窥镜装置的远端中的物镜。该透镜适于透射可见目标照明和荧光发射诱导目标照明以及来自目标的荧光发射和可见光。该系统因此可以用单一透镜系统同时提供低放大率、大视野成像和高放大率、高分辨率多光子成像。



1. 一种用于布置在内窥镜照明和多光子荧光发射收集装置的远端之中或之处的光学系统，包括：

布置在内窥镜装置的远端中的物镜部件，其中所述物镜部件具有仅仅部分涂覆有带图案涂层的近侧表面和仅仅部分涂覆有涂层的远侧表面，所述带图案涂层执行下列的至少一种：选择性地反射或透射目标照明射线和选择性地透射或反射目标发射射线。

2. 根据权利要求 1 所述的光学系统，其中所述目标照明射线独立地包括红外光和可见光光谱。

3. 根据权利要求 1 所述的光学系统，其中所述物镜部件的远侧表面的中心区域具有在所述透镜的远侧表面上提供腔的形状。

4. 根据权利要求 3 所述的光学系统，还包括固定布置在所述物镜部件的远侧表面中的腔中的远侧透镜。

5. 根据权利要求 4 所述的光学系统，其中所述远侧透镜的表面的至少一部分具有涂层，所述涂层执行下列的至少一种：透射和反射照明光和发射光中的至少一种。

6. 根据权利要求 1 所述的光学系统，包括成像系统。

7. 根据权利要求 1 所述的光学系统，其中所述内窥镜、多光子荧光发射照明和收集装置包括容纳所述物镜部件的活检针。

8. 一种用于布置在荧光发射内窥镜装置的远端之中或之处的双放大率光学系统，包括：

高放大率目标照明路径，其将来自荧光发射 - 激发目标照明源的近红外 (IR) 光谱范围内的光传输到目标；

双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径，其分别将来自可见光照明源的可见光谱范围内的光传输到目标，以及将来自目标的荧光发射朝着内窥镜的近侧区域传输。

9. 根据权利要求 8 所述的系统，其中所述双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径还包括将来自目标的可见发射朝着内窥镜的近侧区域传输的整合、结构化、低放大率可见目标发射路径。

10. 根据权利要求 9 所述的系统，还包括：

布置在内窥镜装置的远端中的物镜部件，其中所述透镜部件的仅仅一部分透射高放大率目标照明射线并且所述透镜部件的仅仅不同部分反射高放大率目标照明射线；进一步地，其中所述透镜部件的至少一部分形成所述双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径的至少一部分。

11. 根据权利要求 10 所述的系统，还包括紧邻所述物镜部件的远侧表面的至少一部分布置的远侧透镜。

12. 一种用于与多光子荧光发射内窥镜装置配合使用的光学系统模块，包括：

可拆卸连接的外壳组件，其具有适于连接到荧光发射内窥镜的远端的近端；和

邻近所述外壳的远端布置的具有中心通光孔径的物镜部件，其中所述物镜部件透射至少可见光谱或来自目标的荧光发射。

13. 根据权利要求 12 所述的光学系统模块，还包括：

固定布置在所述物镜部件的通光孔径中的远侧透镜。

14. 根据权利要求 13 所述的光学系统模块，还包括：

至少布置在所述透镜部件的远侧表面上的通光孔径上的光盖。

15. 根据权利要求 12 所述的光学系统模块, 还包括 :

邻近所述外壳的近端布置的扫描器, 其中所述扫描器具有适于接收来自目标照明源的目标照明光的目标照明输入和目标照明输出。

16. 一种远程控制、多放大率、多光子成像目标的方法, 包括 :

提供固定布置在多光子荧光发射内窥镜组件的远端中的光学系统 ;

提供高放大率目标照明路径, 其将来自高放大率目标照明源的近红外 (IR) 光谱范围内的脉冲光传输通过所述光学系统的仅仅指定部分和传输到所述内窥镜组件的远端之外 ; 以及,

提供双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径以及可见反向散射光路径, 其分别将来自可见光照明源的可见光谱范围内的光传输通过所述光学系统的不同指定部分并且传输到所述内窥镜组件的远端之外到达目标, 以及将来自目标的荧光发射朝着所述内窥镜组件的近侧区域传输通过所述光学系统的不同指定部分。

多路径、多放大率、非共焦荧光发射内窥镜装置和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2007 年 11 月 14 日提交的美国临时申请 S/N60/987,868 和于 2007 年 11 月 12 日提交的美国临时申请 S/N 60/987,270 的优先权，上述申请的主题的全部内容被引用于此作为参考。

[0003] 关于联邦资助研究或开发的声明

[0004] 本发明得到政府扶持，在由美国国立卫生研究院的国立生物医学影像学与生物工程学研究所资助的项目 No. 1R01EB006736-01 和 No. 5-P41EB001976 下完成。

技术领域

[0005] 本发明的实施例最普遍地涉及多光子荧光和 / 或非线性谐波发射内窥镜装置和方法的领域。尤其是，本发明的实施例涉及用于荧光发射内窥镜系统的多放大率、非共焦、多路径光学系统和光学系统模块，以及相关方法。

背景技术

[0006] 多光子显微术是差不多二十年前由本发明的共同发明人 WattWebb 博士共同发明的。现在公知的多光子显微术 (MPM) 是明显优于标准共焦显微术的特定类型的激光扫描显微术。在共焦显微术中，高能光（例如 488nm）的一个光子用于激发分子以产生荧光的一个光子。该光在围绕焦点的较大区域中激发分子。高能光的使用会容易破坏整个暴露区域中的活体组织。此外，成像深度被限制为大约 50 微米 (μ) (大约 5 个细胞层)。

[0007] 在 MPM 中，多个低能光子（例如 960nm）同时撞击在荧光分子上，从激发场的聚焦体积产生荧光的一个分子。有利地，由于例如对活体组织的部位光毒性和光损伤有限、高达 500–1000 μ 的撞击深度和较低的散焦荧光背景，MPM 比共焦显微术更安全和有效地用于人体。由激发场生成的某些组织结构的内源荧光减少或消除了对染料（荧光团）注射的需要。在本领域中有已知的其他原因。因此，MPM 提供了获得高对比度、高分辨率图像的能力，而且不需要使用针孔或其他空间过滤元件，减小了由重复激发产生的组织光漂白和光裂解。

[0008] 用于生成多光子激发的激光也支持被称为谐波生成的非线性光学现象。在多光子激发下的二次谐波生成 (SHG) (和更高阶谐波生成) 可以导致胶原和某些组织结构（例如微管束、神经和软骨）发出内源 SHG 辐射。

[0009] 本发明人和其他人认识到可以通过将 MPM 的原理结合到内窥镜中实现各种优点和益处。例如，疾病诊断长期以来并且仍将继续由各种活检程序执行。活检需要从患者身体取出（深层）组织样本，由病理学家进行样本分析，并且出报告，这可能耗费几小时到几天或以上。与多光子（和 / 或谐波生成）荧光成像的诊断能力组合执行实时、原位内窥镜检查的能力可以显著减小与常规活检程序关联的疼痛、时间和成本并且有助于疾病诊断和由于病情导致的组织损伤的范围。用于亚组织、神经和软骨检查的高分辨率 MPM 优于当前的外科内窥镜的能力。清楚地观察神经和胶原的能力例如在神经留存前列腺手术、膀胱癌治疗中以及在颌面和口腔手术中尤其重要。

[0010] 同时需要低放大率、大视野成像和高放大率、高分辨率多光子成像必须具备两个有效的光学成像系统（例如，两个物镜）。尽管多光学系统常规地设在显微镜装置中，但是独立的、可切换的光学系统并未提供适合于紧凑内窥镜的体系结构。

[0011] 迄今为止改进内窥镜成像程序和装置的努力集中于多光子荧光激发过程而很少涉及用于获得、识别和分析荧光的改进系统和方法，或涉及减小现有程序的严重性和侵袭性的改进系统和方法。

[0012] 考虑到与荧光发射内窥镜成像装置和方法关联的前述困难和缺陷，本发明人认识到仍然需要可以以可行的、成本合算的和有效的方式解决这些以及其他困难和缺陷的装置和方法。

[0013] 本发明人也认识到基于共焦的常规内窥镜成像装置和方法例如由于来自扫描装置的图像阻塞和经由同心激发光纤波导的信号收集和 / 或传输不足而有缺点。

[0014] 本发明的实施例涉及解决与本领域中的当前技术关联的上述缺陷和缺点的装置和方法。

发明内容

[0015] 当在本文中使用时，术语“荧光发射”将用于表示多光子（特别是双光子，但不排除更高阶）荧光发射以及在适合于激发这样的荧光发射的条件下来自目标介质的光学二次谐波生成 (SHG)（但不排除更高阶谐波生成）。

[0016] 本发明的示例性实施例包括但不限于布置在荧光发射内窥镜的远端之中或之处的光学系统；用于荧光发射内窥镜中或与其一同使用的光学系统模块；基于光学波导的荧光发射内窥镜系统；以及用于目标的远程控制、多放大率成像或用荧光发射内窥镜装置从目标收集荧光发射的方法。

[0017] 本发明的一个实施例是一种布置在荧光发射内窥镜装置的远端之中或之处的光学系统。所述光学系统包括邻近内窥镜的远端布置的物镜部件，其中所述物镜部件具有仅仅部分涂覆有带图案涂层的近侧表面，和仅仅部分涂覆有涂层的远侧表面，所述带图案涂层至少选择性地反射或透射目标照明射线 (target illumination) 或选择性地透射或反射目标发射射线 (target emission)。根据一个方面，所述目标照明射线是激光器发射的、IR 带宽的、荧光激发光。在一个方面中，所述目标照明射线是与 IR 荧光激发光组合的可见光。因此，所述目标发射射线可以来自可见光和 / 或来自荧光发射。根据一个方面，所述光学系统包含传输目标照明射线和目标发射射线的光管。在一个方面中，在所述透镜部件的近侧表面上的带图案涂层是环形、圆周图案。在一个相关方面中，所述透镜部件的部分带涂层远侧表面仅仅具有带涂层的限定中心区域。根据一个方面，所述透镜部件的远侧表面的中心区域具有在所述透镜的远侧表面中提供腔的形状。在另一个方面中，远侧透镜固定布置在所述透镜部件的远侧表面的腔中。在一个相关方面中，所述远侧透镜的表面的至少一部分具有至少透射或反射至少照明光或发射光的涂层。根据各种方面，所述透镜部件的近侧表面具有球面或非球面形状，并且所述透镜部件的远侧表面具有部分平表面、至少部分球面表面形状或至少部分非球面表面形状。根据一个方面，所述光学系统包括邻近所述透镜部件的近侧表面布置的准直光学部件。在一个方面中，光盖至少布置在所述透镜部件的远侧表面的腔上。折射率匹配介质可以紧邻所述透镜部件的远侧表面的至少一部分布置。所述

光学系统可以是用于量化荧光发射的目标照明射线和非成像目标发射射线 - 收集系统。作为参考，所述光学系统还可以包括在本发明的其他实施例中提到的未明确地与当前实施例结合叙述的其他特征。

[0018] 本发明的另一个实施例涉及一种布置在荧光发射内窥镜装置的远端之中或之外的光学系统，所述光学系统包括邻近内窥镜的远端布置的具有中心通光孔径的物镜部件，其中所述物镜部件透射至少可见光谱或来自目标的荧光发射。根据一个方面，所述透镜部件的至少近侧表面或远侧表面的至少一部分具有获得预期光学效应的涂层。根据一个方面，远侧透镜固定布置在所述透镜部件的通光孔径中。根据各种实施例，所述透镜部件的近侧表面具有球面形状或非球面形状，并且所述透镜部件的远侧表面具有平表面、至少部分球面表面形状或至少部分非球面形状。根据一个方面，所述光学系统包括邻近所述透镜部件的近侧布置并且沿着穿过所述透镜部件的通光孔径的光轴对准的准直光学部件。在一个方面中，光盖至少布置在所述透镜部件的远侧表面上的通光孔径上。根据一个方面，所述光学系统是目标照明射线和非成像、目标发射射线 - 收集系统。作为参考，所述光学系统还可以包括在本发明的其他实施例中提到的未明确地与当前实施例结合叙述的其他特征。

[0019] 本发明的另一个实施例涉及一种布置在荧光发射内窥镜装置的远端之中或之外的双放大率光学系统。所述光学系统包括：高放大率目标照明路径，其将来自荧光发射 - 激发目标照明源的近红外 (IR) 光谱范围内的光传输到目标；双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径，其分别将来自可见光照明源的可见光谱范围内的光传输到目标，以及将来自目标的荧光发射朝着内窥镜的近侧区域传输。根据一个方面，所述双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径还包括将来自目标的可见发射朝着内窥镜的近侧区域传输的整合、低放大率可见目标发射路径。根据一个方面，所述光学系统还包括邻近内窥镜的远端固定布置的物镜部件，其中所述透镜部件的仅仅一部分透射高放大率目标照明并且所述透镜部件的仅仅不同部分反射高放大率目标照明射线；进一步地，其中所述透镜部件的至少一部分形成所述双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径的至少一部分。在一个相关方面中，透射荧光发射 - 激发目标照明的所述透镜部件的部分由所述透镜部件的近侧表面的无涂层区域和所述透镜部件的远侧表面的无涂层区域组成，进一步地，其中反射高放大率目标照明的不同部分由所述透镜部件的近侧表面的带涂层区域和所述透镜部件的远侧表面的带涂层区域组成。根据一个方面，形成所述双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径的至少一部分的所述透镜部件的部分包括所述透镜部件的远侧表面的无涂层区域的至少一部分和所述透镜部件的近侧表面的带涂层区域的至少一部分。在一个方面中，所述系统还包括邻近所述透镜部件布置在荧光发射 - 激发目标照明路径中的准直透镜。根据一个方面，远侧透镜紧邻所述透镜部件的远侧表面的至少一部分布置。在一个相关方面中，所述远侧透镜紧邻所述透镜部件的远侧表面的带涂层区域布置。根据一个方面，所述光学系统是目标照明射线和非成像、目标发射射线 - 收集系统。作为参考，所述光学系统还可以包括在本发明的其他实施例中提到的未明确地与当前实施例结合叙述的其他特征。

[0020] 本发明的一个实施例涉及一种用于荧光发射内窥镜装置中或与其一同使用的光学系统模块。所述光学系统模块包括：外壳组件，其具有适于连接到荧光发射内窥镜的远端的近端；邻近所述外壳的远端布置的物镜部件，其中所述物镜部件具有仅仅部分涂覆有带图案涂层的近侧表面和仅仅部分涂覆有涂层的远侧表面，所述带图案涂层执行下列的至

少一种：选择性地反射或透射目标照明射线和选择性地透射或反射目标发射射线。根据一个方面，所述外壳包含传输目标照明射线和目标发射射线的光管。在一个相关方面中，所述外壳包括布置在所述外壳的近端中的透明密封件。根据一个方面，所述外壳封闭气态环境。根据一个方面，所述光学系统模块还包括邻近所述外壳的近端布置的扫描器，其中所述扫描器具有适于接收来自目标照明源的目标照明光的目标照明输入和目标照明输出。在一个相关方面中，所述目标照明输出包括具有输出远端的光学波导。所述透镜部件在目标形成所述波导的远端的共轭图像。根据一个方面，所述光学系统模块还包括布置在所述波导的远端与所述透镜部件的近侧表面中间的准直透镜。作为参考，所述光学系统还可以包括在本发明的其他实施例中提到的未明确地与当前实施例结合叙述的其他特征。

[0021] 本发明的另一个实施例涉及一种用于荧光发射内窥镜装置中或与其一同使用的光学系统模块，所述光学系统模块包括：可拆卸连接的外壳组件，其具有适于连接到荧光发射内窥镜装置的远端的近端；和邻近所述外壳的远端布置的具有中心通光孔径的物镜部件，其中所述物镜部件透射至少可见光谱或来自目标的荧光发射。根据一个方面，所述透镜部件的至少近侧表面或远侧表面的至少一部分具有获得预期光学效应的涂层。根据一个方面，所述光学系统模块还包括固定布置在所述透镜部件的通光孔径中的远侧透镜。在各种相关方面中，所述透镜部件的近侧表面具有球面或非球面形状，并且所述透镜部件的远侧表面具有平表面、至少部分球面表面形状和至少部分非球面形状。根据一个方面，光盖至少布置在所述透镜部件的远侧表面上的通光孔径上。在一个相关方面中，所述外壳包括布置在所述外壳的近端中的透明密封件。所述外壳可以封闭气态环境。根据一个方面，所述光学系统模块还包括邻近所述外壳的近端布置的扫描器，其中所述扫描器具有适于接收来自目标照明源的目标照明输入和目标照明输出。在一个方面中，所述目标照明输出包括具有输出远端的光学波导。所述透镜部件在目标形成所述波导的远端的共轭图像。根据一个方面，所述光学系统模块还包括布置在所述波导的远端与所述透镜部件的近侧表面中间的准直透镜。作为参考，所述光学系统还可以包括在本发明的其他实施例中提到的未明确地与当前实施例结合叙述的其他特征。

[0022] 本发明的一个实施例涉及一种基于光学波导的荧光发射内窥镜系统，其包括具有远端的一个或多个光学波导；和布置所述一个或多个光学波导的至少一个的远端之中、之处或附近的光学系统，其中所述光学系统包括物镜部件，所述物镜部件具有仅仅部分涂覆有带图案涂层的近侧表面和仅仅部分涂覆有涂层的远侧表面，所述带图案涂层至少选择性地反射或透射目标照明射线或选择性地透射或反射目标发射射线。作为参考，所述内窥镜系统还可以包括在本发明的其他实施例中提到的未明确地与当前实施例结合叙述的其他特征。

[0023] 本发明的一个实施例涉及一种用内窥镜组件远程控制、多放大率成像目标的方法。所述方法包括以下步骤：提供布置在所述内窥镜组件的远端中的光学系统；提供高放大率目标照明路径，其将来自高放大率目标照明源的近红外（IR）光谱范围内的脉冲光传输通过所述光学系统的仅仅指定部分和传输到所述内窥镜组件的远端之外；和，提供双、整合低放大率目标照明路径和荧光发射路径以及可见反向散射光路径，其分别将来自可见光照明源的可见光谱范围内的光传输通过所述光学系统的不同指定部分并且传输到所述内窥镜组件的远端之外到达目标，以及将来自目标的荧光发射朝着所述内窥镜组件的近侧区

域传输通过所述光学系统的不同指定部分。作为参考,所述方法还可以包括在本发明的其他实施例中提到的未明确地与当前实施例结合叙述的其他特征。

[0024] 本文所述的实施例利用了荧光发射激发场典型地在近 IR ($\sim 700\text{nm} < \lambda \leq 1.3\mu$) 光谱内的事实;因此,激发波长可以容易地从明显更短的荧光发射波长和可见光 ($\sim 400\text{nm} < \lambda \leq 700\text{nm}$) 分离以用于在低放大率下观察。此外,由于多光子成像的 3D 分辨率完全由扫描激光激发产生,因此荧光发射收集光学系统仅仅需要提供高效发射信号收集的能力,从而便于简单、大孔径透镜而不是高修正物镜的使用。高放大率光学系统的非共焦设计提供了用于在组织中深层成像的附加优点,原因是减小了来自同心光纤扫描器的图像阻塞的问题,这是激发光纤将不提供足够高效的信号收集和 / 或传输的症结所在。

[0025] 各种装置和方法实施例将适用于挠性和刚性内窥镜,以及一般的多光子和光学谐波生成荧光发射过程。

[0026] 在各种典型应用中,本文所述的装置和方法实施例可以作为捷径用于在体内、在原位提供组织的底层结构和生物化学的显微成像以诊断信息,该信息随后通常由病理学家对通过活检获得的组织的固定薄切片进行苏木精和伊红 (H&E) 染色吸收显微术获取。本发明的具体化装置和方法可以在手术期间或在诊断前使用以描绘恶性肿瘤的边界或识别特定疾病或损伤状态,将通知它们的提示治疗,并且用于监测治疗后结果。具体化装置和方法可以用于识别和辨认在手术期间将被保护以免于损伤的器官和解剖结构,例如神经束、微管束和其他结构。具体化装置和方法将允许精确的空间目标区分,并且允许来自目标体积的荧光发射的非成像量化。

[0027] 本领域的技术人员应当理解可以在根据各种实施例的光学系统的各种角和旋转定向收集定量荧光发射收集以及荧光发射图像,这在本领域中对于常规内窥镜成像来说是已知的。

附图说明

[0028] 附图示出了本发明的各种典型的和示例性的实施例以及各个方面。在图中:

[0029] 图 1 是内窥镜系统的示意图,显示了各种照明、控制、检测和分析部件,包括包含根据本发明的一个示例性实施例的光学系统的同轴内窥镜的远端;

[0030] 图 2 是包含根据本发明的一个示例性实施例的光学系统的内窥镜的远侧区段的侧视、横截面、示意图;

[0031] 图 3 是可以用于本发明的一个典型实施例中的光纤 X-Y 扫描器的示意图;

[0032] 图 4a 和 4b 是根据本发明的示例性方面的物镜部件的备选方面的示意图;

[0033] 图 5 是根据本发明的一个示例性实施例的内窥镜应用的示意图;以及

[0034] 图 6 是根据本发明的一个示例性实施例的内窥镜检查 / 针吸活检应用的示意图。

具体实施方式

[0035] 本发明的实施例一般涉及荧光发射内窥镜系统和方法。

[0036] 图 1 显示了同轴内窥镜系统 100-1 的示意图,该内窥镜系统被显示为带有远侧区段 101,该远侧区段包含由本发明具体化的光学系统。当在本文中使用时,远侧区段可以是内窥镜的远侧区段,或者备选地,可以是活检针。该系统是同轴的,原因是如图所示,提供近

IR 目标激发光的光纤 159 部分由远侧区段 101 的透光内部同轴围绕。荧光发射内窥镜系统 100-1 包括照明平台 105，该照明平台包括合适的荧光发射激发源，例如飞秒、脉冲激光器，和可见目标照明源。照明平台控制模块 107 例如提供脉冲形状控制、光束扩展、空间滤波、光谱相位控制、调制和目标照明源的其他控制功能。光源控制模块 107 也可以包括调节和切换 IR 源所生成的波长的波长源控制模块 177。该系统因此至少具有双波段目标照明能力，与本文所述的光学系统结合，该能力可以提供远程控制、多放大率荧光发射成像和信号检测。如图 1 中进一步所示，检测部件 139 被提供用于收集来自目标（未显示）的荧光发射和其他信号光（统称为 133）。检测部件 139 可以是光电倍增管（PMT）或恢复可见信号光以及荧光发射以用于非成像或成像应用的其他合适的检测机构或成像器。扫描器 140 被显示为布置在根据下面更详细所述的一个典型实施例的远侧区段 101 中。该系统也包括控制来自远侧区段 101 的信号光的检测和收集的检测控制模块 181；目标分析模块 147；和计算机控制显示设备 141。

[0037] 图 2 提供了根据本发明的一个典型实施例的远侧区段 101 的图示 100-2。在所示方面中，远侧区段 101 代表用于成像目标 155 的微型内窥镜的终、远端。

[0038] 如图所示，物镜部件 213 固定布置在终端、远端内窥镜区段 101 中。物镜部件具有近侧表面 208，该近侧表面具有如粗线 261 所示的带圆周图案的分色涂层。近侧表面 208 的中心区域 211 无涂层或者可以带有防反射涂层。透镜部件 213 具有远侧表面 219，该远侧表面在中心区域中凹入或者以其它方式具有不同于透镜的周边的曲率（包括平的）。凹入中心区域因此在远侧表面的中心区域中形成有限腔 217。远侧表面的凹入区域也具有如粗线 235 所示的分色涂层。光纤 159 将 780nm 目标照明射线 250 的短、高重复脉冲输送到扫描器 140。准直透镜 209 沿着远侧区段 101 的中心纵轴布置并且将扫描照明 250 引导到透镜部件的无涂层或带防反射涂层的中心区域 211。光从透镜的远侧表面的带分色涂层的中心区域 235 朝着近侧表面的带圆周涂层的区域 261 反射。然后光通过透镜的远侧表面的无涂层区域折射出以照明目标 155。透镜部件上的分色涂层被设计为也透射用于照明目标并且作为可见信号光从目标反射 / 散射的可见光。

[0039] 在图 2 的示例性实施例中，光学系统可选地包括布置在远侧表面 219 中的腔 217 中的远侧透镜 215。远侧透镜无涂层并且有助于下面进一步所述的目标的低放大率、大视野、可见成像。然而应当理解物镜部件 213 的远侧表面将提供用于高效信号收集的简单、大孔径，原因是多光子成像的 3D 分辨率完全由扫描激光激发产生。在如图所示的一个备选方面中，可以加入可选的透镜元件 300（以虚线显示）以进一步增强信号的收集效率。

[0040] 在合适的激发下，目标发出多光子荧光或二次谐波生成。该荧光发射 277 由透镜部件 213 收集并且沿着远侧区段 101 内的荧光发射光路径朝着检测器（未显示）传播以提供目标的高放大率、高分辨率荧光发射图像。

[0041] 可以远程控制照明以提供可见目标照明。可见照明将穿过 209、211、235 和可选的 217，从而形成目标的低放大率宽视野显示。从目标反射的可见光由远侧透镜 215 和透镜部件 213 收集并且沿着远侧区段 101 内的可见发射光路径朝着检测器（未显示）传播以提供目标的低放大率、宽视野图像。

[0042] 应当理解可以在不脱离本发明的范围的情况下对透镜表面涂层的图案布置、一个透镜 / 多个透镜的光学特性、光学系统布局和实施例的其他特征进行变化。实施例提供了

一种用于荧光发射 / 可见成像的多放大率、多整合光路径和整合双成像光学部件、光学系统。图 4a 和 4b 显示了包括物镜部件和远侧透镜的光学系统的示例性备选方面。例如，图 4a 显示了环形透镜部件 213-2 的侧视横截剖面。中心通光孔径 280 围绕透镜的光轴 291。分色涂层可以在透镜的各种区域上形成图案以实现透镜的预期双成像功能。在图 4b 中，远侧透镜 215-2 沿着邻近透镜部件 213-3 的远侧表面 219' 的光轴布置。如图所示，远侧透镜 215-2 的近侧表面 215' 和透镜部件 213-3 的远侧表面 219' 的周边区域 261' 带涂层，从而当入射 IR 目标激发光穿过透镜 213-3 的无涂层中心区域之后反射它。透镜系统将提供如上文所述的整合多路径、多放大率荧光 / 可见成像。

[0043] 如图 2 中进一步所示，远侧区段 101 的一个实施例可以包含光管 103，该光管具有密封远侧区段的气芯的反射内壁 123。在所示方面中，外覆盖层 151 围绕光管。透射盖 127 布置在远侧区段 101 的近端中。盖 127 使远侧区段 101 的低折射率气芯与内窥镜主体的较高折射率介质 125 分离并且为扫描器 140 提供支撑。该盖可以带涂层以更好地透射荧光发射 277。内窥镜主体的较高折射率介质 125 由较低折射率外覆层围绕以形成用于信号荧光的光导管。合适的光管设计对于本领域的技术人员来说是公知的。内窥镜主体可以是挠性的或刚性的。

[0044] 在另一个实施例中，远侧区段 101 可以包含定位在盖 127 与物镜 213 之间的附加透镜 300。在图 2 所示的典型实施例中，透镜 300 可以被构造为环形，带有设计用于通过激发光的中心区域和用于收集荧光的外侧区域。透镜 300 可以增加内窥镜系统的荧光收集效率。

[0045] 区段 101 的气芯 121 可以容纳其他简单光纤扫描器。合适的光纤包括但不限于气芯光子带隙光纤、高阶模光纤、微结构光纤和大芯宽带光纤。取决于利用的扫描器和覆盖层 151 的类型，可以使用其他探头。另外，经由光纤 159 传输的激光束也可以用振动反射镜或微型机电系统 (MEMS) 等进行扫描。

[0046] 图 3 示出了一个典型的光纤 X-Y 扫描器 140-1。扫描器包括驱动光纤末梢 358 的 IR 光栅扫描的两个压电弯曲元件，压电 X 轴扫描器 309 和压电 Y 轴扫描器 307。扫描器 140-1 包括用于传输近 IR 激发光和高放大率信号光的第一光纤 359；和用于传输可见目标照明、定位激发光焦点和低放大率显示的第二光纤 361。如图所示两个光纤布置在相同 (X) 扫描器上并且均具有不同悬垂长度。光纤末梢 358 将典型地由光学系统共轭成像在目标上。快 (X) 轴扫描器 309 将共振地被驱动，而慢 (Y) 轴扫描器 307 将非共振地被驱动。在图中指示了扫描器的典型实际尺寸和扫描范围。

[0047] 可以使用如现有技术中报导的梯度折射率 (GRIN) 透镜执行组织中的深层荧光成像。可选的 GRIN 透镜可以作为靠近远侧透镜 215 的远侧附件使用附加的光学几何形状被包含在同轴光学系统 100-1 中。

[0048] 如上所述，高折射率介质 125 有助于提供荧光发射 277 低损失传播到在内窥镜的近端的检测平台 139 或其他诊断设备。典型的折射率值的范围可以为大约 1.58-1.73。另外，挠性、低折射率管 129 可以围绕光管 103 同心地布置以帮助定位内窥镜远端。

[0049] 在一个典型方面中，光管 103 直径大约为 5mm，但是其他直径也是可行的。例如，8mm 直径的系统可以用于通过内窥镜插入输尿管来诊断和监测膀胱癌的治疗。除了泌尿外科应用之外，用于前列腺检查和癌症以及其他手术的腹腔镜工具也可以利用本发明的系统

和方法。此外，在结肠镜检查程序中，大直径挠性内窥镜可以提供组织的彩色灵敏低放大率视频成像以引导荧光发射成像。类似地，小直径系统可以用于光活检环境中。

[0050] 进一步应当理解容纳刚性和挠性内窥镜的各种保护外壳可以与本发明的公开实施例结合。

[0051] 图 5 和 6 显示了本发明的装置和方法实施例可以在其中使用的两个应用环境的示意图。本发明的同轴内窥镜系统执行在各种医疗内窥镜和光活检针体系结构中具体化的目标的内源荧光的荧光成像、处理和测量。

[0052] 图 5 显示了根据本发明的内窥镜布置 500-1，而图 6 显示了根据本发明的光活检针布置 600-1。图 5 和 6 被呈现以示出本发明的远侧光学组件怎样可以用于许多临床环境中。

[0053] 参考图 5(参考如上所述的图 1)，内窥镜布置 500-1 包括产生激光照明 L 的激光源 505，所述激光照明通过光纤 559 被传输到远侧区段 101。远侧区段 101 容纳在内窥镜 563 中。内窥镜 563 的远端例如通过腔 C(在该情况下为食道)传入患者 P 的口中。荧光发射 F 和散射可见光由如上文所述的区段 101 检测和传输并且通过分色镜 589 和通过检测路径 569 传递到分光镜和 / 或成像检测设备 571 中以使用荧光发射提供高放大率、高空间分辨率图像和使用散射可见光提供低放大率、低空间分辨率图像。

[0054] 分光镜和 / 或成像检测设备 571 可以包括具有 PMT 或其他检测设备的检测平台 139(图 1 中所示)；和基于计算机的视频显示器 141，以用于检测和数字传输到用于图像形成和显示的计算机。

[0055] 本发明的另一个实施例基于用至少一个常规光纤或用光活检针穿刺组织自身。光针活检使用亚毫米直径的针作为光路径。外科针活检可以在例如肺癌和乳腺癌诊断中用作诊断程序。针可以通过 CT 扫描被引导以将针引导到预期位置。活检组织被去除并且受到 H&E 染色以用于吸收显微术。亚毫米直径的活检针可能太小以致于不允许光学成像，但是可以便于飞秒激光传输通过针腔和返回通过针的荧光发射的收集，从而允许发射光谱的定量测量，所述定量测量可以用作诊断工具以通过 SHG 识别结构(例如胶原)和通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)的强度识别代谢状态。当在内窥镜环境中使用本发明的系统和方法时在 MPM 中生成的组织的定量相关的内源荧光谱可以与活检样本比较。

[0056] 在图 6 所示的光活检针应用中，如本文中公开的在其远端包含光学系统的针被插入组织中以在针的末端采样组织的自发荧光。针的远侧区段可以充当在需要时可以插入组织中的皮下注射器。备选地，远侧区段可以被构造为邻接正被成像的组织的表面。随着多光子激发，在激发荧光的针的末端的聚焦体积被明确限定。备选地，束状针可以用于照明较大的组织体积。在执行致密组织癌(例如乳腺或肝癌)的活检中，针状内窥镜可以用于沿着插入路径检查荧光。与通常需要耗时的组织固定和染色程序的常规活检相比，当针被插入并且在患者内移动时，用多光子激发荧光光谱法进行的光活检提供了即时诊断光谱数据。

[0057] 如图 6 中进一步所示，(参考图 1)，光活检针布置 600-1 包括产生激光照明 L 的激光源 605，所述激光照明通过光纤 659 被传输到远侧区段 101。在活检针布置中，远侧区段 101 容纳在光活检针 663 的孔腔中。光活检针 663 的远端在该例子中穿过患者 P 的皮肤并且进入骨盆 E。多光子荧光 F 和散射可见光由如上所述的光学系统检测和传输并且通过分色镜 689 和通过检测路径 669 传递到分光镜和 / 或成像检测设备 671 中，以使用多光子荧

光提供高放大率、高空间分辨率图像和使用散射可见光提供低放大率、低空间分辨率图像。

[0058] 分光镜和 / 或成像检测设备 571 可以包括具有 PMT 或其他检测设备的检测平台 139(图 1 中所示) ; 和基于计算机的视频显示器 141, 以用于检测和数字传输到用于图像形成和显示的计算机。

[0059] 本发明的同轴内窥镜系统的这些形式方面也可以组合实现, 其中内窥镜被插入患者的体腔中以提供光纤到达体腔的内表面的途径, 光纤可以从所述内表面被插入组织材料中以采样它的连续层。例如, 在结肠壁中的癌症发病的研究中, 组织具有大约 5 层, 每层具有它自身的特征光学性质和自发荧光。每层的连续光探测可以区分不同层和通过疾病识别它们的变化。多光子医学成像的这些形式可以用于通过在体腔或固体组织内部成像代替传统活检化验以在门诊基础上用局部麻醉提供即时评估和治疗调节。本发明的装置和方法通过应用辐射活化组织材料从而促进组织的同时多光子激发以发出内源荧光特性。内源荧光与由在相同条件下激发健康组织发出的荧光比较, 并且比较结果以确定被检查组织是否潜在地患病。

[0060] 在组织中生成的多光子激发荧光和激光激发的二次和三次谐波的检测可以通过提供激发和信号路径的区段和通过附加围绕光纤束或通过更厚光管由内窥镜检查和光活检实现, 用于在一个或多个单模激发光纤的末梢附近激发的光的高效收集。多光子内窥镜组织荧光的荧光收集效率明显优于单光子激发, 原因是发射被局限在光纤的末梢附近, 在那里它最接近同轴光学仪器。相同优点适用于光活检针环境。

[0061] 通过脉冲激光源的很高、局部、瞬时强度和时间集中两者的组合使有效多光子分子激发成为可能。例如, 可以有利地使用脉冲持续时间为大约 100 飞秒 (100×10^{-15} 秒) 并且脉冲重复率为 80MHz 的高强度 IR 源 (例如钛蓝宝石锁模固态激光器)。波长在大约 700–1000nm 之间或脉冲宽度为 10^{-9} 秒至 10^{-15} 秒的光脉冲是适宜的。也可以使用也有效用于多光子激发和/or 生成的其他激光器。这些激光器可以用于产生例如在光谱的红外或可见红光范围内的较长的不同波长的光以生成将合计达到光谱中的荧光团所需的适当吸收能带的必要激发光子能量, 所述荧光团通常将由波长大约为入射光的波长的一半的光谱范围内的单光子的吸收激发。如果需要更短的激发波长, 激光波长可以通过外部谐波生成除以 2、3 或 4。因此, 例如在 750nm 的可见红光范围内的两个光子将组合以激发通常吸收在 375nm 或以上的紫外范围内的光的荧光团, 而在例如 1070nm 的红外范围内的两个光子将激发吸收在可见光范围内的 535nm 或以上的光的荧光团。这些快脉冲被引导通过内窥镜或光活检针到达目标组织材料或到达组织样本。由于很短持续时间的聚焦脉冲所提供的高瞬时功率, 包含在目标组织材料中并且通常可由具有短波长 (典型地, 紫外) 的高能单光子激发的荧光团 (荧光染料) 明显有可能将同时从激光源吸收两个长波长光子。该吸收在荧光团分子中组合两个光子的能量, 由此将荧光团提高到它的激发状态。当荧光团返回它的正常状态时, 它发出光, 并且该光然后通过内窥镜或光活检针返回到合适的检测器。

[0062] 除了用多光子激发测量内源组织荧光以外, 有可能利用药物的荧光来检测它们在组织中的位置。这样的药物常常偏析到特定组织结构或疾病产物, 例如肿瘤。多光子激发可以用于识别它们。许多重要的药物吸收紫外光以变为荧光并且因此有效地通过多光子激发被激发。因此, 实现了内源组织荧光的多光子激发的所有优点以及荧光药物的选择性偏析或结合所提供的标记特征。例如, 当用于治疗大肠炎的主要药物 (5-氨基水杨酸) 被代谢

时该药物可以在活体结肠组织外植体的所有层中被成像。由于胶原、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 和其他结构, 它可以通过成像组织自发荧光相对于复合组织结构被定位。可以通过多光子内窥镜检查和 / 或多光子光活检在组织内在体内观察这样的药物的多光子激发。

[0063] 包括荧光染料的光活化剂通常用于多光子显微术中以成像细胞和组织的性质。合适的光活化剂包括通过多光子激发被激发的染料, 例如有机分子, 当它们结合金属离子 (例如 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ 或 H^+) 时它们的荧光变化。结合到 DNA 双螺旋的染料 (例如 DAPI ($4'$,6-二脒基-2-苯基吲哚)) 是特别有用的。许多这样的染料适合于体内应用。

[0064] 荧光分布也可以通过活体动物 (包括人) 中的多光子吸收内窥镜光谱法被探测以识别炎症疾病 (例如大肠炎) 和跟随它的治疗的进度。积累在癌细胞中的荧光原卟啉 IX (氨基乙酰丙酸的代谢产品) 的分布将类似地有用于癌症检测。NADH 荧光可能是通过多光子吸收内窥镜光谱法可获得的最有希望的癌症信号, 但是它必须通过多光子吸收在空间上被局限以将它从包括胶原的其他源 (其可以在相邻组织中类似地发荧光) 区分开。某些组织和组织成分 (特别是胶原, 以许多形式出现的组织的一种重要结构成分) 在生成相干照明的二次谐波方面很有效。照明的二次谐波具有正好一半的波长并且因此是基础照明的光子能量的两倍。类似地, 照明的三次谐波具有正好三分之一的波长, 并且因此是光子能量的三倍。已证明二次谐波辐射的生成是有用于细胞的显微镜成像的现象。由于在复合组织中激发二次或三次谐波所需的照明条件与多光子荧光激发近似相同, 因此有可能利用组织 (例如胶原) 中的二次或三次谐波生成来补充内源组织荧光的多光子激发。在复合组织中, 二次或三次谐波辐射经常通过广角被辐射, 这使得它可与多光子激发荧光一起被检测。

[0065] 本发明的装置和方法可以用于各种目的。例如, 可以确定在受试者的区域中的组织学和临床组分、结构、代谢状态和活力。备选地, 可以在受试者的区域中检测对生理学和药理学刺激和病情的功能反应。此外, 也可以确定在受试者的区域中的组织或药物荧光激发和发射光谱、亮度、荧光寿命和时间波动。

[0066] 用于膀胱中的成像和活检的泌尿外科内窥镜构造的外部几何形状包括大约 4.5mm 和 8mm 的外径。光管可以包含一系列杆状透镜, 所述杆状透镜照明在膀胱壁的内侧的区域以用于低放大率表面成像和收集来自组织表面的反向散射和反射光并且将光输送到目镜或照相机。也可以包括用于流体灌注和插入导丝导管和其他导管的小管。本发明的内窥镜方面包括用于 MPM 的脉冲红外激光和用于低放大率照明的白光的光纤输入, 以及将两个成像光源引导到成像检测器 (例如 PMT 等) 的光管。

[0067] 本发明的方面和实施例的以上描述提供了图解和描述, 但是并非旨在是穷举的或将本发明限制为公开的确切形式。本领域的技术人员将认识到根据以上教导那些实施例的某些修改、排列、添加和组合是可能的或者可以从本发明的实施获得。

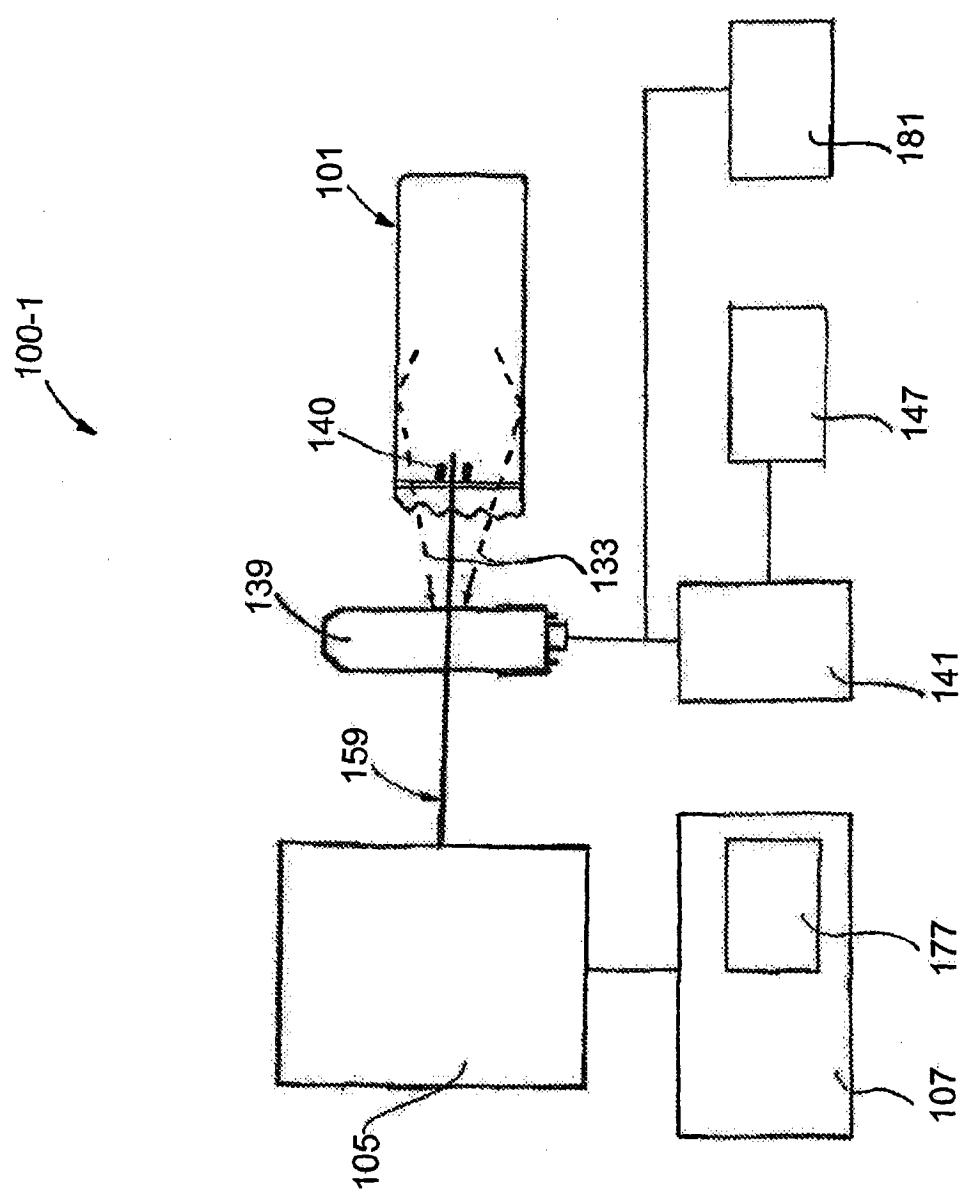


图 1

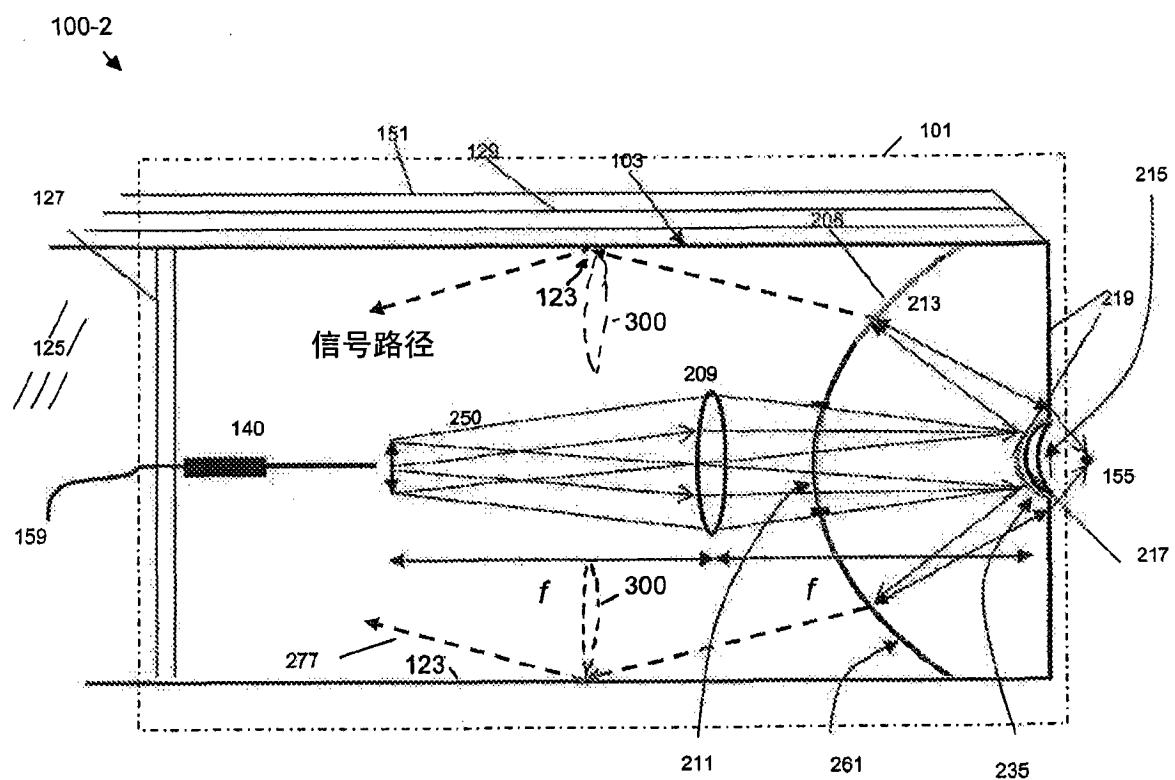


图 2

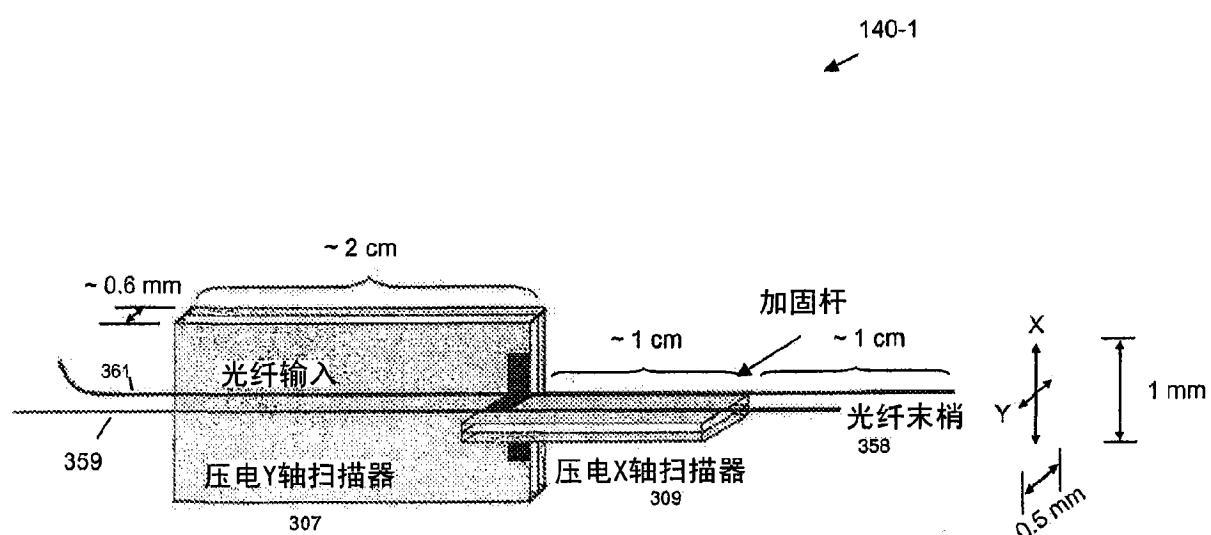


图 3

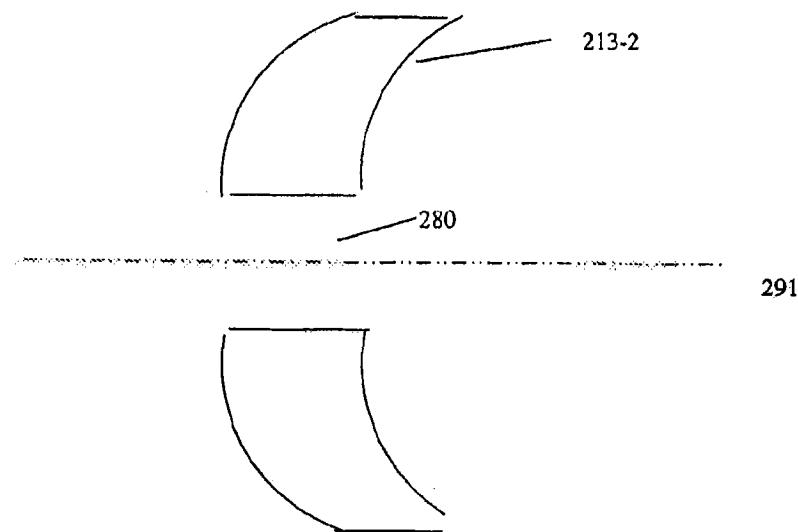


图 4a

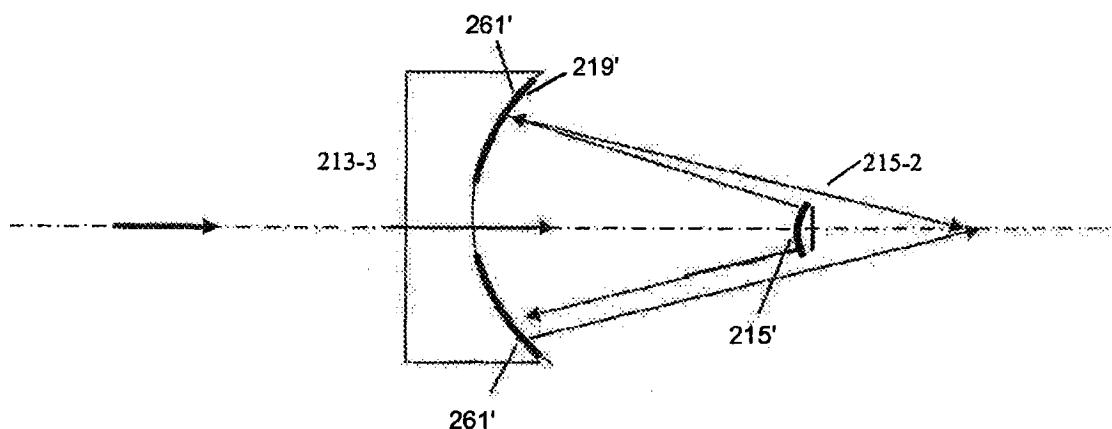


图 4b

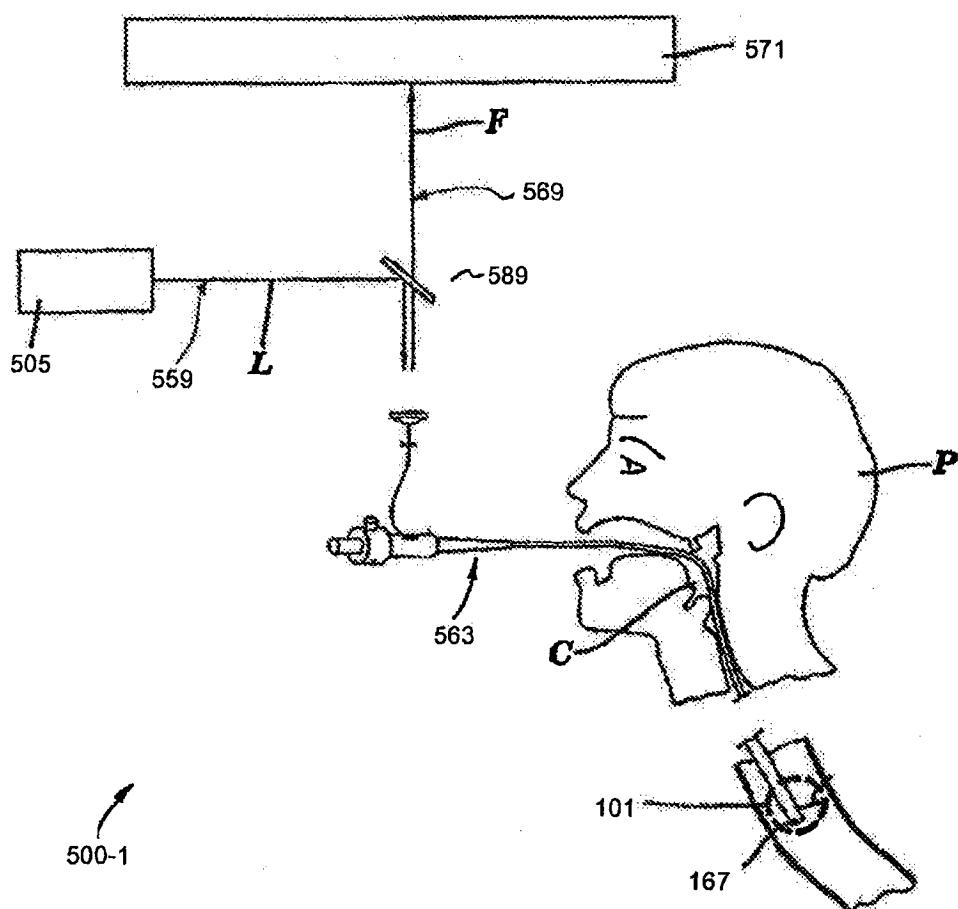


图 5

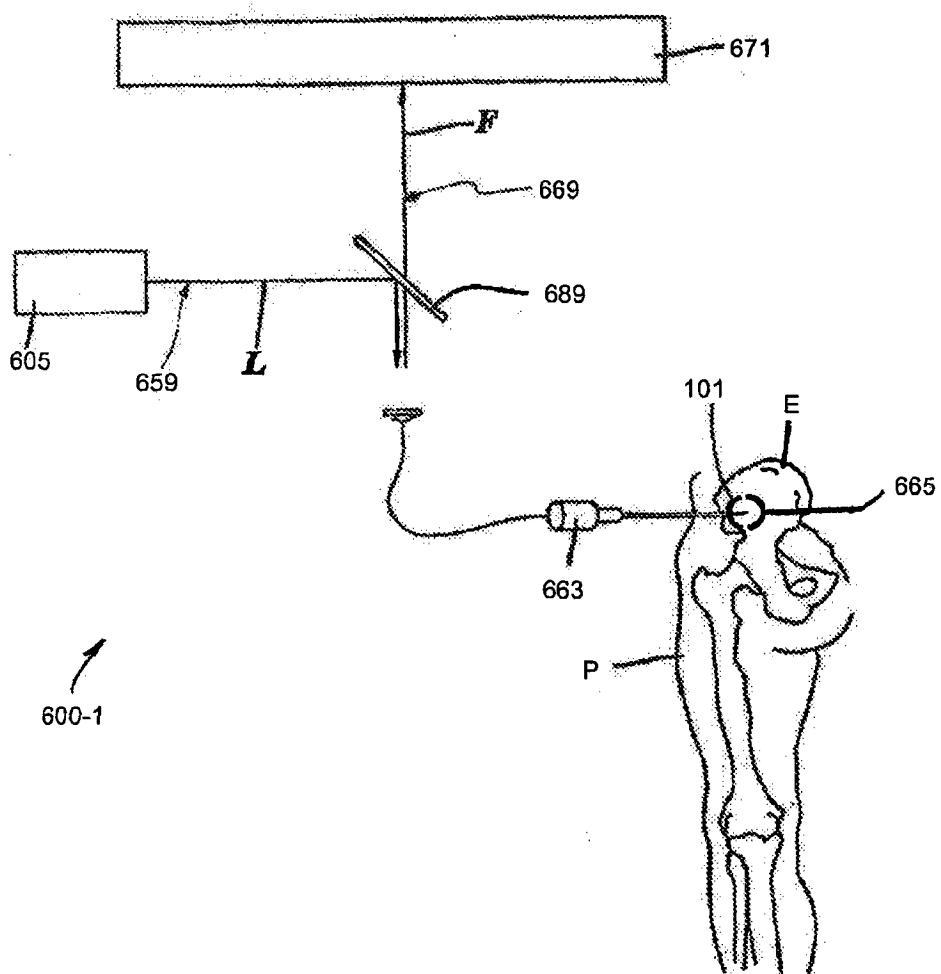


图 6

专利名称(译)	多路径、多放大率、非共焦荧光发射内窥镜装置和方法		
公开(公告)号	CN101909509A	公开(公告)日	2010-12-08
申请号	CN200880123865.X	申请日	2008-11-12
[标]申请(专利权)人(译)	康奈尔大学		
申请(专利权)人(译)	康奈尔大学		
当前申请(专利权)人(译)	康奈尔大学		
[标]发明人	WW 韦布 C徐		
发明人	W-W.·韦布 C·徐		
IPC分类号	A61B1/00 A61B1/07		
CPC分类号	A61B5/0071 A61B5/0062 A61B1/043 A61B1/00165 A61B5/0086 A61B1/00096 A61B1/00172 A61B1/00188 A61B1/0638 A61B1/07 G02B13/146 G02B21/04 G02B23/243 G02B26/103		
代理人(译)	蔡胜利		
优先权	60/987270 2007-11-12 US 60/987868 2007-11-14 US		
其他公开文献	CN101909509B		
外部链接	Espacenet Sipo		

摘要(译)

本发明的实施例包括一种耦合到荧光发射内窥镜装置的远端的光学系统和光学系统模块、基于光学波导的荧光发射内窥镜系统和用于远程控制、多放大率成像目标或用荧光发射内窥镜装置从目标收集荧光发射的方法。一种典型系统包括布置在内窥镜装置的远端中的物镜。该透镜适于透射可见目标照明和荧光发射诱导目标照明以及来自目标的荧光发射和可见光。该系统因此可以用单一透镜系统同时提供低放大率、大视野成像和高放大率、高分辨率多光子成像。

