

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 21/21

G01N 21/49

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00804259.4

[43] 公开日 2002 年 3 月 20 日

[11] 公开号 CN 1341209A

[22] 申请日 2000.1.25 [21] 申请号 00804259.4

[30] 优先权

[32] 1999.1.25 [33] US [31] 60/117,221

[86] 国际申请 PCT/US00/01764 2000.1.25

[87] 国际公布 WO00/43750 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 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

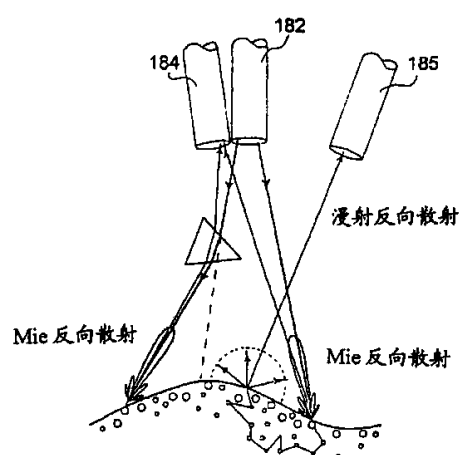
代理人 过晓东

权利要求书 5 页 说明书 24 页 附图页数 15 页

[54] 发明名称 使用偏振光对组织成像

[57] 摘要

本发明涉及差分检测上皮组织的直接反向散射光, 确定细胞核大小分布, 来检测组织的发育异常。通过偏振作用, 角度分布或两者将表面组织的直接反向散射光与下层组织的反向散射光相区别。本文提供了点测量实施方案和成像实施方案。输送和收集光的光学系统包括内窥镜和光纤系统。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种对关注区域成像的方法，包括：检测关注区域的偏振光；形成关注区域的图象。
2. 依据权利要求 1 的方法，进一步包括用空间滤光镜收集关注区域的光。
3. 依据权利要求 1 的方法，进一步包括用第一检测器检测第一图象以及用第二检测器检测第二图象。
4. 依据权利要求 1 的方法，进一步包括提供一个沿着第一光程和第二光程分离关注区域的光的光学系统。
5. 依据权利要求 1 的方法，进一步包括检测第一偏振组成和第二偏振组成，并处理检测的组成提供关注区域的图象。
6. 一个检测异常组织的系统，包括：将光引导到组织上的光源；检测组织的偏振光以形成组织图象的检测器系统。
7. 依据权利要求 6 的系统，其中检测器系统包括第一检测器和第二检测器。
8. 依据权利要求 7 的系统，进一步包括沿着第一光程引导第一偏振组成的及沿着第二光程引导第二偏振组成的一个光学系统。
9. 依据权利要求 6 的系统，进一步包括在远离光轴的一个角度范围内沿着光轴从反向散射光分离反向散射光的一个空间滤光镜。

10. 依据权利要求 6 的系统，进一步包括确定组织内细胞大小的数据处理器。
11. 依据权利要求 6 的系统，进一步包括成像上皮细胞发育异常的数据处理器。
12. 依据权利要求 6 的系统，其中光源包括一个宽带光源和一个滤光镜轮。
13. 依据权利要求 6 的系统，其中光源和检测器系统用内窥镜与组织光学上连接。
14. 依据权利要求 6 的系统，进一步包括将光从光源连接到组织上的光纤探头。
15. 依据权利要求 14 的系统，进一步包括一个输送光纤和以与输送光纤不同的角度延伸的收集光纤。
16. 依据权利要求 15 的系统，进一步包括以与输送和收集光纤不同的角度延伸的第二收集光纤。
17. 依据权利要求 6 的系统，进一步包括从第二图象中减除第一图象以产生异常组织的第三图象的数据处理器。
18. 一种检测异常组织的系统，包括：照射组织的光源；以多角度从组织收集光的光学系统；从多角度收集的光确定组织细胞的大小。
19. 依据权利要求 18 的系统，进一步包括确定组织细胞是否是发育异常的分析器，以不同角度检测反向散射光的检测器，收集反向散射光和组织荧光的光纤系统。

20. 一种成像发育异常的方法，包括：检测组织上的光；以不同角度检测从关注区域返回的反向散射光；形成组织图象显示包括上皮细胞发育异常的区域。
21. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括获得多个组织图象，通过用基本上不同波长的光照射获得每个图象。
22. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括通过用不同照射波长获得的图象确定成像区域内的组织细胞的大小。
23. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括限定角发散地引导照射光到组织上。
24. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括空间滤过反向散射光以允许接近局部照射方向 180 度的限定角度内的反向散射的光和以相对于局部照射方向大角度漫射反向散射的光产生的组织独立成像。
25. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括通过权利要求 5 的空间滤光镜获得的两个图象的数学组合，产生主要从接近上皮组织表面接近局部照射方向成 180 度的角度直接反向散射的光衍生的图象。
26. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括引导偏振照射光到组织表面上。
27. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括形成与照射偏振轴平

28. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括用垂直偏振的光形成的两个图象的数学组合，以制备主要从与照射偏振轴平行偏振的直接反向散射光衍生的单一图象。
29. 依据权利要求 20 的方法，进一步包括形成由偏振和反向散射角度都不同的反向散射光形成的组织的独立图象，将图象进行数学组合以制备主要从以接近照射方向 180 度的角度，与照射光的偏振平行偏振的组织直接反向散射的光衍生的单一组织图象。
30. 一种检测上皮组织发育异常的方法，包括：通过光纤和光学元件引导宽代，非偏振光到组织上；通过光学元件，在相对于照射方向可接受的角度内，以包括从 300nm 到 1200nm 波长的多种波长带，检测组织的直接反向散射的光；确定照射组织是否是正常的或包括上皮组织发育异常。
31. 一种光纤探头，用来测定组织表层的直接反向散射光，包括：与宽代光源连接的照射光纤，通过光学元件光纤将光输送到上皮组织；照射光纤和组织之间的光学元件，相对于到达检测光纤的部分直接反向散射光，减少进入检测光纤的部分漫射反向散射光；检测光纤运送主要是直接反向散射光到检测系统；这样相对于以多种波长引导到组织的光的量，检测系统确定以多种波长反向散射的光的量。
32. 依据权利要求 31 的探头，其中照射光纤和检测光纤是相同的。
33. 依据权利要求 31 的探头，其中光学元件在组织表面增加了射出探头的照射光的发散。

34. 依据权利要求 31 的探头，其中光学元件偏振化了从照射光纤到达组织的光和通过检测光纤收集的反向散射的光。
35. 依据权利要求 31 的探头，其中使用了多个检测光纤，部分安置用来主要接收组织表面的与照射轴成小角度的组织直接反向散射光，部分安置用来接收与照射轴成大角度的反向散射光，检测系统区分反向散射组成，来确定在每种检测波长下组织表面的直接反向散射的光的量。

说明书

使用偏振光对组织成像

相关申请

本申请要求 1999 年 1 月 25 日提交的美国分案申请 No. 60/117,221 的权利，该分案申请通过在此引述而收入本篇。

本发明的背景

多于 90 % 的癌损伤起源于上皮组织。几种最常见的上皮癌形式，如结肠直肠，食道，膀胱，子宫颈和口腔癌都有详细阐述，可检测到的癌症 - 前阶段被称为发育异常。发育异常的特点在于在限定的致癌基因和肿瘤抑制基因中突变的连续积累。如果能检测到，绝大多数发育异常损伤都能治疗。检测和治疗上皮癌的这种癌症 - 前阶段的临床效果已显示出能降低死亡率。

但诊断上皮组织发育异常还很困难，因为一般没有形成显微结构如息肉，并且它常常仅在癌症已发展后才能观察到。检测上皮组织发育异常的标准方法是基于对染色活组织物质的随机活组织切片检查和病理检查。然而，随机活组织切片检查具有高取样误差。在很多情况中，少于 1 % 的可能发育异常的上皮组织表面可被检测到。

所有类型的上皮组织发育异常都有几种共同特征，即细胞核与细胞质的比率增加的上皮细胞核增大，细胞核着色过度，上皮细胞的数量及层化增加。尽管有这些特点显著的上皮组织

变化，但如业内观察者，甚至在有经验的病理学家中的严重意见不同所显示的，分类仍很困难。

本发明的简述

检测上皮组织发育异常的非 - 入侵性体内法提供用于上皮表面的检测，及人体内癌症 - 前状况的病理性诊断。

光学技术非常适于作为随机活组织切片检测的替代技术，因为它们是非入侵的，不需要将组织移出，并能在体内实施。并且，它们是迅速的（可以实时实施），相对不是很昂贵，并能在显微镜测量范围内实施，这样可以发现非常小的发育异常部位。而很小的发育异常部位非常可能被随机活组织切片检测错过。

本发明涉及偏振光的光散射光谱，提供有关浑浊介质如组织的表层的散射点的信息。这种方法不需要利用荧光或吸收光谱特性，而需要表面组织如上皮层的散射属性。这种方法能确定人体皮组织中大型散射点（细胞核）的属性，提供人类组织的组织学信息，体内实时诊断人体器官的发育异常。

使用非偏振光的光散射光谱确定上皮组织的想法已在 1997 年 10 月 10 日提交的美国序列 No.08/948,734 申请，和 1998 年 10 月 9 日提交的国际申请 No.PCT/US98/21450，指定美国的申请中作了描述，这些申请的全文都通过在此引述而收入本篇。上皮组织中主要的光散射中心是折射指数高于周围细胞质的细胞器如线粒体和核子。从表面上皮细胞核反向散射的光具有振荡的波长相关组成。这种组成的周期随着核大小的增加而增加，其振幅与核子的密度相关。因此，通过分析振荡组成的振幅和频率，可确定上皮细胞核的浓度和大小分布。正常核子的特征

直径为 $l = 4 - 7\mu\text{m}$ 。相反，发育异常核子可大到 $20\mu\text{m}$ 。核子的大小和密度是生物组织中致癌性癌症前期变化的重要指示。能在体内实时测定核子大小分布在临床医学中具有很有价值的应用。这可以非入侵地并在实时诊断多种人类器官如食道，结肠，膀胱，口腔，子宫颈等中的癌症前期变化。

上皮细胞覆盖人体内器官的表面。上皮细胞的厚度从 $20\mu\text{m}$ （单细胞层）到几百微米（多细胞层）。在上皮细胞下面是相对非细胞的结缔组织和肌肉组织层。由于发育异常局限在上皮细胞，因此区分与上皮细胞和下层组织有关的信号是很重要的。带有表面上皮细胞核信息的反向散射组成存在于从粘膜组织折射的光中。然而，它通常振幅非常小，并容易被由下层组织漫散射形成的背景信号掩盖。为了分析该组成，背景信号必须除去。人们可通过模拟背景的一般光谱特性除去漫射背景。然而，为了使这种方法在实际医疗中更有用，并能在体内实时在不同器官中诊断发育异常，需要发展除去或显著减除散射光的漫射组成的更有效的方法。

本发明提供了一种通过使用偏振光光谱测定上皮细胞散射属性的方法。即初始偏振光在穿过浑浊介质（浑浊介质的实例是组织）时损失其偏振作用。在另一个方面，单散射后向后散射的光保留偏振作用。因此，通过除去散射光的非偏振组成，可以区分由上皮细胞散射的光。剩余光谱可进行进一步分析，以确定核子的大小分布。

本发明的一个较好的实施方案包括诊断组织用的一个光纤光输送和收集系统。光纤系统可安装在探头的最接近和末梢端中，其中末梢端能插入到人体的各种内腔中进行组织的体内检测。偏振器可使用在输送和收集光纤的末梢端。使用保留光的偏振作用的光学纤维，偏振器可安装在探头的最接近端。在一

个三光纤系统中，探头可使用一个中心输送光纤和收集组织返回光的两种不同偏振组成的两个偏离中心的收集光纤。偏振器可以是双折射性的晶体物质，如石英，蓝宝石或方解石。方解石必须与工作环境隔离。

本发明的另一个较好的实施方案包括使用偏振光检测并成像发育异常的成像系统。这些系统可用来成像组织样品，或使用内窥镜系统体内实施内部器官成像。

上皮组织的直接反向散射信号，其含有所需的核子大小分布信息，及漫射反向散射信号，其必须在大小分析之前除去，都可通过反向散射光的偏振作用和其角分布来区分。有用的光散射诊断法的一个较好的实施方案同时利用了两种有区别的特点。这样的诊断法可以是点测定法，使用光纤探头，或是使用透镜和区分角度的空间滤光器以及区分偏光作用的偏光-敏感组成的成像诊断法。能体内实时突出发育异常组织的光纤点测定系统和视频成像系统的较好实施方案都进行了描述。

对于使用光散射光谱来检测发育异常变化，增大的细胞核的散射光的波长相关性是物理原理。透明、均匀的球体的平面电磁波的散射理论于 1908 年由 Mie 提出，该过程被称为 Mie 散射。该理论显示散射光的强度和偏振作用随着其散射角度的变化而变化。强度和偏振作用分布取决于五个参数；球的直径，球的折射指数，球嵌入介质的折射指数，介质入射光的波长和入射光的偏振作用。通常，正常核子可表示为直径 5 到 $7\mu\text{m}$ ，折射指数约为 1.42，或通常范围在 1.40 到 1.45，嵌入介质的折射指数接近水（1.33）的球。发育异常核子可认为是直径是及超过 $10\mu\text{m}$ 的球。

穿过组织的大部分漫射光取决于颗粒的散射光，并具有小于波长的均匀性。对于与光偏振平面垂直的平面中的所有角度，这种散射强度是均匀的。在偏振平面中，散射强度在向前和向后方向中形成两个相同的波瓣，沿着偏振轴没有光直接散射。对于直径约为一个波长的散射部位，总散射强度在向前方向有强烈峰值，反向散射强度非常小。从这些相对小的部位的散射支配着在深层组织中的多次散射事件后以相反方向脱离组织表面的散射光。这样的光具有很宽（漫射）的角度分布，并基本上去偏光的。在组织的照射区域内的给定点上脱离组织的光是从照射区域内所有进入点散射的光的总和，这样在个体散射途径中的偏光作用各向异性是所有全部角度的平均。

相反，与波长相比直径相对大的散射部位如发育异常核子，表现出随着直径增加而增加的反向散射强度。这种反向散射强度保持着入射光的偏振作用，并且也有宽度一般少于五度的角度分布的尖锐峰值。这些反向散射角度分布中波瓣也会随着照射波长的变化转换方向和强度，产生可用来确定散射点直径的光谱信号。即使绝对反向散射强度比向前散射强度小很多（通常小 10^3 倍），其窄小的角意味着其能被光纤或成像系统有效地收集，即使光孔对着一个小的立体角。对于相同的光孔，漫射反向散射光的收集效率要显著地低。通常，仅有约 0.1% 的漫射光被距离组织几毫米的单一光纤收集。在适当设计的光散射光谱探头中，反向散射信号可等同于或强于漫散射信号。

下面描述的光纤，点测定系统和视频成像系统的详细设计利用了运送所需信息的直接反向散射光和稀释信号的漫射反向散射光之间的角度分布和偏振作用的这些不同，通过实施差分测定，依据偏振作用或角度或两者，可将所需的信号从背景中提出，以便分析上皮组织中的核子大小分布。产生的诊断工具

能在体内实时检测和/或成像发育异常上皮细胞的区域，并且不需要以前所需的人类辅助分析。

本发明示图的简述

图 1 演示了基于偏振作用的光散射光谱系统的一个较好的实施方案。

图 2A 和 B 分别是平行和垂直偏振作用的两层组织模型的反射光谱（含血液和硫酸钡的凝胶顶上的聚苯乙烯珠）。

图 3A-D 演示了（A）水中 $4.56\mu\text{m}$ 的珠（相对折射指数 $n = 1.9$ ），（B）水中 $9.5\mu\text{m}$ 的珠（ $n = 1.19$ ），（C）乙二醇中 $5.7\mu\text{m}$ 的珠（ $n = 1.09$ ），（D）丙三醇中 $8.9\mu\text{m}$ 的珠的两种偏振作用的区别，其中信号（虚线）与 Mie 计算值（实线）具有良好的一致性，血红蛋白的吸收特性被完全除去。

图 4 是反向散射光的偏振组成（剩余）的光谱：T84 结肠癌细胞的试验数据对偏振反向散射的 Mie 计算值的拟合值，其中最好拟合值提供下列参数：平均大小 $10.2\mu\text{m}$ ，标准偏差 $1.5\mu\text{m}$ ，相对折射指数 1.045，大小和标准偏差与使用光显微镜测得的数据一致。

图 5 是反向散射光的偏振组成（剩余）的光谱：正常直肠细胞的试验数据对偏振反向散射的 Mie 计算值的拟合值，其中最好拟合值提供下列参数：平均大小 $5.0\mu\text{m}$ ，标准偏差 $0.5\mu\text{m}$ ，相对折射指数 1.035，大小和标准偏差与使用光显微镜测得的数据一致。

图 6 显示了正常直肠细胞和 T84 结肠癌细胞的核子大小分布，其中在每种情况中，实线表示从数据中提取的分布，虚线表示使用光显微镜测得的分布。

图 7 示意地演示了依据本发明对组织实施体内光学测定的光纤探头系统。

图 8A 和 8B 显示本发明的一个较好的实施方案的探头末梢端。

图 9A - 9C 演示了依据本发明的光纤探头的另一个较好的实施方案。

图 10A - 10C 演示了输送和收集光的光纤探头装置的一个较好实施方案。

图 11A - 11D 演示了依据本发明的成像系统的较好实施方案。

图 12 是依据本发明的刚性探头成像系统的剖面图。

图 13 演示了依据本发明的探头成像系统的末梢端。

图 14 是成像内窥镜的剖面末端视图。

图 15 控制成像感应器照射的液晶光阀管的详细剖面图。

图 16 演示了成像感应器产生的照射。

图 17 演示了简易患者检测探头。

图 18 演示了探头顶端的另一种较好实施方案。

图 19 演示了依据本发明的探头顶端的另一种较好实施方案。

图 20 演示了依据本发明的多根光纤探头。

图 21A - 21D 演示了特征散射测定。

图 22A - B 图示了散射测定的结果。

通过下列对本发明的较好实施方案的更具体的描述，如在附图中所演示的，其中相同的参考符号在全部不同的示图中表示相同的部分，使得本发明的前述和其他目的，特点和优点更为明了。附图不一定成比例，其重点放在演示本发明的原理上。

本发明的详细描述

为了确定上皮细胞的属性，可将反向散射光的测定光谱与模型或模拟相互关联。使用 Mie 理论，其对任意大小的球形物体的光散射问题提供了准确解答，可以确定散射体的大小和相对折射指数。

对于偏振入射光，直径为 d 的球状颗粒散射的光含有与散射平面平行和垂直的偏振组成。对于以 S_0 方向入射的平面偏振波，散射到方向 S 的光将含有与散射平面平行 (p) 和垂直 (s) 的偏振组成。这些组成的强度 I_p 和 I_s 与入射光的强度 $I_p^{(0)}$ 和 $I_s^{(0)}$ 有关，如下所示：

$$I_p(\hat{s}) = 4 \frac{|S_2(\hat{s}, \hat{s}_0)|^2}{K^2 d^2} I_p^{(0)}(\hat{s}_0) \quad (1)$$

$$I_s(\hat{s}) = 4 \frac{|S_2(\hat{s}, \hat{s}_0)|^2}{K^2 d^2} I_p^{(0)}(\hat{s}_0) \quad (2)$$

其中 k 是入射光的波数, S_1 和 S_2 是散射振幅, 其可使用 Mie 理论数据上计算得到, s_1 和 s_2 是入射光和散射光的单位载体限定的传播。散射振幅是散射角 $\vartheta = \cos^{-1}(\mathbf{s} \cdot \mathbf{s}_0)$ 的函数, 并是标准化的, 这样积分 $\int_0^\pi (|S_1(\vartheta)|^2 + |S_2(\vartheta)|^2) \sin \vartheta d\vartheta$ 等于总弹性散射剖面。

现在分析一个试验, 其中线偏振入射光, 强度 I_0 分布成立体角 $\Delta \Omega_0$, 散射收集成立体角 $\Delta \Omega$ 。入射光的偏振作用, ε_0 , 可分解成组成 ε_p^0 , 在散射平面中 (即由 $\mathbf{s}$ 和 $\mathbf{s}_0$ 形成的平面) 和垂直组成 ε_s^0 。通过分析器, 我们检测散射光强度的两个直交组成, 含有偏振 ε_a 的 $I_{//}$, 和含有垂直偏振 ε_a' 的 $I_{\perp}$ 。然后, 散射强度组成可写成:

$$I_{//} = \frac{2}{\pi k d^2} \int_{\Delta \Omega} d\hat{s} \int_{\Delta \Omega_0} d\hat{s}_0 I_0(\hat{s}_0) |S_2(\hat{s}_0, \hat{s}) \cos \varphi \cos \varphi_0 + S_1(\hat{s}_0, \hat{s}) \sin \varphi \sin \varphi_0|^2 \quad (3)$$

$$I_{\perp} = \frac{2}{\pi k d^2} \int_{\Delta \Omega} d\hat{s} \int_{\Delta \Omega_0} d\hat{s}_0 I_0(\hat{s}_0) |S_2(\hat{s}_0, \hat{s}) \cos \varphi \cos \varphi_0 - S_1(\hat{s}_0, \hat{s}) \sin \varphi \sin \varphi_0|^2 \quad (4)$$

如果入射光完全校准 ($\Delta \Omega_0 = 0$), 直接向后散射的光会与入射光偏振作用平行偏振。在这种情况下, 我们能调整一个分析器与入射光偏振方向平行 ($\varepsilon_0 \approx \varepsilon_a$)。如果入射光和收集光的立体角足够小并大约相同, $I_{//}$ 和 $I_{\perp}$ 都会存在。然而, 分析器仍可这样安置 ($\varepsilon_0 \approx \varepsilon_a$)。因此, 在这种情况下, 收集光将仍会高度偏振化, 并且 $I_{//} > I_{\perp}$ 。对于这种情况, 剩余强度的表达, $I_{//} - I_{\perp}$ 可简化为:

$$\Delta I = \frac{I_{//}}{I_{//}^B} - \frac{I_{\perp}}{I_{\perp}^B} \quad (5)$$

其中 $\vartheta_0 = \sqrt{\frac{\Delta \Omega}{2\pi}}$ 。

假定有一个两层散射介质的系统，如上皮组织，其中薄层大散射体 ($d \gg \lambda$) 覆盖着高度浑浊的下层组织层。这些层中的每一层产生不同类型的散射。这种两层系统代表着许多第一层与上皮细胞有关第二层与上皮细胞下面的其他组织有关的人类组织的光学属性。上层是光学上的薄层，因此它不会多重散射。小部分入射线偏振光被上层颗粒反向散射。剩余的信号透过到是光学上厚层的第二层。光传播穿过第二层通过多重散射被打乱。这种漫射光，如果不被第二层吸收，则返回表面。因此，射出的光有两种供源：一种来自第一层颗粒的反向散射光， I_b ，另一个供源是第二层的漫反射， I_d 。 I_b 具有高度线偏振作用，与入射光的偏振作用平行： $I_{//}^b \gg I_{\perp}^b$ 。由于第二层中的多重散射，漫反射光是去偏光的， $I_{//}^b = I_{\perp}^b$ 。因此，射出光的剩余强度 $I_{//} - I_{\perp} = I_{//}^b - I_{\perp}^b$ 是来自第一层的供源占优势，并且基本上不含下层组织的吸收和散射。

表达式 (3) - (5) 使 $I_{//} - I_{\perp}$ 与散射振幅 S_1 和 S_2 有关。振幅依赖于散射光的波长 λ $\pi = /k$ ，散射体大小 d 和散射体折射指数比环境介质的折射指数的比率，相对折射指数 n 。因此，光谱剩余强度随着散射体大小和相对折射指数的变化而变化。因此，散射体的大小和折射指数可通过使用方程式 (3) 和 (5) 将 Mie 理论的模拟与剩余强度光谱拟合来确定。

体外测量切片组织样品的系统 10 在图 1 中演示。该系统 10 将校准的偏振光输送到组织 12 上，并分离反向散射光的两种直交偏振作用。这两种组成的区别提供了仅涉及上皮层散射光的信息。因为当穿过任意介质时，线偏振光去偏振比圆偏振光快，所以使用线偏振作用。系统提供来自宽带源 14 (250W 钨灯, 66181 型, Oriel 仪器有限公司, Stratford, CT) 的光，校准，然后使用光纤 16，透镜 18 和光孔 20，将光小立体角聚集在样品上。

在光束通过光束分离器 24 输送到散射介质表面前，宽带偏振器 22 线性偏振光束。为了避免光谱反射，将光束以相对于正常约 15 度角穿透样品表面。光束直径为 2 毫米。将反射光用光孔 26 和镜子 28 收集到窄锥形物中（约 0.015 弧度），两种偏振作用，与初始偏振作用平行的 $I_{//}$ 和直交的 $I_{\perp}$ ，由宽带偏振光束分离器立方体 28 分离，立方体分离器也作为我们的分析器（Melles Griot 有限公司）。该分析器的输出通过透镜 30 和 200 μm 的光纤 32，34（Ocean 光学有限公司，Dunedin, FL）输送到多通道分光镜 36（四倍分光镜，SQ200 型，Ocean 光学有限公司，Dunedin, FL）的两个通道中。这可使两种组成的光谱在范围 300nm 到 1200nm 或任意地在范围 400nm 到 900nm 同时测量。

光束并不是完好地在同一直线上，当它们穿过偏振器和分析器立方体时，产生少量变形。并且，光束分离器对 s 和 p 偏振作用具有不同的反射率。漫反射白色表面可用作标准以校正波长的非均匀性，并校准两个通道中的信号。 $I_{//}(\lambda)$ 和 $I_{\perp}(\lambda)$ 每一种按相应的背景光谱标准化， $I_{//}^B(\lambda)$ 和 $I_{\perp}^B(\lambda)$ 每一种按相应的背景光谱标准化， $I_{//}^B(\lambda)$ 和 $I_{\perp}^B(\lambda)$ 和白色漫射表面一致。这样除去了光源中光谱的非均匀性。因此，实际上试验测量标准化的剩余强度， ΔI :

$$\Delta I = \frac{I_{//}}{I_{//}^B} - \frac{I_{\perp}}{I_{\perp}^B}$$

在简单单层和两层系统上实施试验以确定操作参数。单层系统包括嵌入水，乙二醇，或丙三醇中的范围从 0.5 μm 到 10 μm 的多种大小的聚苯乙烯珠（Polyscience 有限公司）。这些层的厚度是变化的，因此光学厚度 τ 范围从 0.1 到 5（一个光子传播过 $\tau = 1$ 的介质，平均经历一个散射事件）。4-10 μm 的大尺寸珠

子用来模拟细胞核。由于在水中的聚苯乙烯珠的相对折射指数约为 1.2 (绝对折射指数约为 1.59), 显著高于细胞核相对于细胞质的相对折射指数, 其范围为 1.03 到 1.1, 所以使用乙二醇 ($n_s = 1.45$) 和丙三醇 ($n_s = 1.48$) 替换水以降低珠子的相对折射指数, 从而, 更近似生物环境。

在单层试验中, 具有与入射光相同的偏振状态的反向散射光的组成 (表示为 $I_{//}$) 几乎比含有与入射光的偏振相直交的偏振的组成 (表示为 $I_{\perp}$) 大 100 倍。这说明大型球形颗粒的单散射保留偏振作用。

在两层模型的试验中, 第一层包括嵌入水, 乙二醇, 或丙三醇中聚苯乙烯珠, 制备成与在单层试验中的一样。第二层包括凝胶, 凝胶含有提供第二层散射属性的人类血液和硫酸钡粉末溶液。血液中的血红蛋白含量提供模型的吸收属性。这种物理模型模拟上皮细胞和下层组织。调节硫酸钡粉末和血液浓度, 散射和吸收属性, 可制成类似于生物组织的散射和吸收属性。因为在光学光谱领域, 血红蛋白是已知的重要吸收剂。

图 2A 和 2B 显示了两层系统反射光的平行 $I_{//}$ 和直交 $I_{\perp}$ 偏振组成的光谱。在这个试验中, 第一层包括嵌入乙二醇中的珠子。珠子的平均直径为 $4.56\mu\text{m}$ 。它们大小的标准偏差是 $0.03\mu\text{m}$ 。第一层的光学厚度 τ 约为 0.8。第二层是光学上的厚层, 其散射和吸收属性与生物组织的散射和吸收属性是可比的。 $I_{\perp}$ 的光谱主要是典型的血红蛋白吸收带。同时, 第一层中的 $4.56\mu\text{m}$ 珠散射的光的特征光谱特性, 即显著的波纹结构, 和第二层中的血红蛋白吸收作用在 $I_{//}$ 的光谱中都能看到。

剩余光谱 ΔI 在图 3A 中显示。看不到血红蛋白的吸收特性, 来自于第二层的漫射背景完全除去。球形散射的波纹结构特征

明显。与 Mie 理论对 $d = 4.56\mu\text{m}$, $\Delta d = 0.03\mu\text{m}$ 和 $n = 1.035$, 对应显示在图 3B 中的 μm 的散射体模拟的比较显示出高度精确性。在使用嵌入任何使用介质（水，乙二醇，和丙三醇）中的其他尺寸的珠（ $5.7\mu\text{m}$, $8.9\mu\text{m}$, $9.5\mu\text{m}$ ）的试验中获得的剩余光谱 没有可测得的漫射背景组成，并与 Mie 理论相一致。图 3B 显示了理论和 $9.5\mu\text{m}$ 珠试验的一致性。

类似地，对丙三醇和乙二醇中的 $5.7\mu\text{m}$ 和 $8.9\mu\text{m}$ 珠的试验结果在图 3（C）和 3（D）中分布显示。随着相对折射指数变小高频波纹结构减少。规律频率摆动保持明显。试验显示这种器具能检测光学厚度低到 0.05 的珠溶液的信号。在光谱中看到的小的不一致可能是对器具所使用的光学元件的波长依赖性的校准不完全产生的。光束不是完全地在同一直线上，这样当光束穿过偏振器和分析器元件时，在来自两个通道的偏振信号中会产生一些不完整性。并且，对于 s 和 p 偏振光束光束分离器具有不同的反射率。然而，使用仅一个白色标准，校正两个通道中的信号的任何波长非均一性，并进一步用来校准信号。

实施使用细胞单层的试验，结果结合图 4-6 进行描述。在单层下面的含有硫酸钡粉末和人类血液的溶液的一层凝胶用来代表下层组织。硫酸钡粉末和血液的浓度调节到符合生物组织的光学属性。测定三种类型的细胞：正常的直肠细胞，T84 结肠癌细胞和成纤维细胞。试验与使用珠子的试验相似。然而，细胞的核子的相对折射指数比珠子的相对折射指数小，并且细胞核子具有显著消除波纹结构的较大的大小分布。实施观察到的剩余光谱与 Mie 理论的拟合。拟合过程中的三个参数是核子的平均大小，大小的标准偏差（假设高斯大小分布），和相对折射指数。

对于正常直肠细胞, 使用 $d=5.0\mu\text{m}$, $\Delta d = 0.5\mu\text{m}$, 和 $n = 1.045$ 得到最佳拟合 (图 4)。对于成纤维细胞, 获得 $d=7.0\mu\text{m}$, $\Delta d = 1.0\mu\text{m}$, 和 $n = 1.051$ 。对于 T84 结肠癌细胞, 相应的值为 $d=9.8\mu\text{m}$, $\Delta d = 1.5\mu\text{m}$, 和 $n = 1.04$ (图 5)。

为了检验这些结果, 使用光显微镜测量细胞核的平均大小分布。大小和它们的标准偏差与从 Mie 理论获得的参数相符。演示从正常 T84 细胞获得的大小分布的柱状图在图 6 中显示。平均大小的精确度估计为 $0.1\mu\text{m}$, n 的精确度为 0.001 。从癌细胞获得的较大数值的 n , 其与在染色组织切片的传统组织病理学中察到的癌细胞的过度着色一致。

如果核子的平均大小 d , 大小的标准偏差 Δd , 和相对折射指数 n 是变化的, 那么反向散射信号可通过 Mie 理论来描述。应注意到的是, 在 Mie 理论中, 对 d 和 n 的相关性不总得到 $(n-1)d$ 乘积。因此, 剩余光谱有足够的信息同时求出 d 和 n 。

将单层的大小分布与光显微镜相比, 三种类型细胞都达到完好一致。大小和标准偏差求出值的精确度约为 0.1 , 这使得这种方法可应用在不同细胞种类的分化核子中, 包括相同器官的癌细胞和非癌细胞。

检测细胞核增大以及核子的折射指数发生变化 (其与核子中蛋白质和 DNA 的量有关) 的能力可有价值地应用在临床医学中。

这种组织诊断方法可应用在诊断装置中, 其中光可输送到组织表面的点上, 收集并分析组织表面上这些点的每一点的光, 收集并分析这些点的每一点。在体内系统中, 光纤用来输送和收集光。光纤探头可插入到内窥镜活组织检查通道中或任何相

似的装置（取决于进行研究的器官和过程的种类）中。偏振器和分析器可安装在输送和收集光纤前面探头的顶部。在日常内窥镜检查过程中，可使用这样的器具体内实时检查癌症－前期变化。

这种探头系统 40 在图 7 中作大体演示。这种系统 10 包括宽带光源 42 光学上与延伸到探头 50 的输送光纤 44 连接。如在图 7 中所示意的，探头 50 可插入穿过内窥镜 48 中的通道，探头 50 仍可构建来独立使用。在本文后面描述的一个较好的实施方案中，来自光源的光直接通过探头 50 末梢端的偏振器。然而，在使用保持偏振的光纤的另一个实施方案中，偏振器 26 可使用在探头光纤 44 的最接近端以引导偏振光穿过光纤。类似地，收集光纤 65, 66 的最接近端可分别使用偏振元件 65, 66 以传输选择的偏振组成进入多通道光纤分光计 54 中。然后数据可通过计算机 56 处理，储存在计算机 56 中，按所需储存在计算机内存中并在显示器 60 上显示。

探头系统包括装有末梢端光偏振器的光纤探头，如在图 8A 和 8B 中所看到的。

图 8A 和 8B 显示了体内诊断中使用偏振光的探头 100 的末梢端。图 8A 显示了光纤装置，其分成三部分，内输送光纤和收集不同偏振组成的两组收集光纤 150 和 152。图 8B 的剖面演示了输送光到组织 140 上的光纤 156。它们必须穿过偏振器 120，其也可在图 8B 的剖面图中看到。偏振元件分成至少两部分，或元件 122, 126。光纤 152 排列收集从组织表面来的反向反射光。

反向散射光含有两种偏振组成，相应地是与入射光平行的和垂直的组成。两种组成通过两个剖面环形元件 122, 126 所示的两个不同的双折射性分析器来区分。第一个元件 122 允许平

行组成穿过,而第二个元件 126 允许垂直组成穿过。部分元件 122 偏振光纤 156 出射光。由于光纤具有很少数量的光孔经很小角度收集光,所以需要延伸光纤末端和开向组织表面 140 的光孔表面 142 之间的距离 136。其长度可有 5 毫米。为了避免假性内部反射,显示玻璃块 130 具有的折射指数 n_2 低于护罩 132 的折射指数 n_1 。护罩 132 可用吸收元件覆盖,以使撞击边界的光折射出,然后被涂在护罩 132 外壁上的吸收元件吸收。将玻璃元件 130 倾斜,以避免组织表面的镜面反射,因为据描述它会增加反向散射的相对信号强度。将具有两个直交偏振作用的光分离并连接到两个分光计上,以进行检测和分析。

光纤探头 160 的另一个较好的实施方案在图 9A-9C 中演示。在这个实施方案中,输送光纤 156 和收集光纤 162 安装在弹性管 164 中,其附着在环形构架 166 末端。构架 166 包括光纤固定器 106 和偏振器 168,偏振器可以是双折射性的晶体如方解石,石英或蓝宝石。输送光纤 156 输送来自光源 142 的光到偏振器 168,偏振器输送平常光线 170 穿过光孔 175 和窗 178。通过光孔 175 的返回光有平常 170 和异常 172 组成。垂直组成由光纤 162 收集,平行组成由光纤 161 收集。输送光纤 156 沿着晶体 168 的光学轴安装。光纤 161,156 沿着吸收板 175 的光孔排列。

进行这种分析的一种改进方法包括实施反向散射光的差分检测。利用这样一个事实,向后的 Mie 散射在角度和偏振作用方面与漫散射有区别。在这个实施方案中,光纤探头在两个角度使用单一偏振滤光镜测定反向散射光。通过减去两个测得的光谱,试验的信号与杂波比率增加,消除了实施参数拟合的需要。

最初，由于初始反射比测量技术需要对每点进行测量的光谱，这样似乎成像装置是不切实际的。然而，通过使用在检测不同偏振和角度组成的不连续波长下产生多个图象的系统，可提供使用偏振光进行成像。

这种成像系统的特征包括一个能获得组织的两个图象的光学系统，在窄波长带内，区别反射光的反向散射角和反射光的偏振。这样完成区别检测。然后按所需在许多不同波长下获得这些区分图象以完成最后的图象，其突出了与正常细胞核相比细胞核增大的组织区域。

类似球形颗粒的光散射与角度和偏振的函数关系在 Mie 理论中进行了详细地阐述。细胞核散射的大部分入射光大体上延续着向前的方向。然而，一小部分在一个窄锥形角内反向散射，与入射光具有相同的偏振作用。通常，大型颗粒的散射光比具有相对于光的波长对细胞核的直径有振荡相关性的强度的较小核的散射光在向后方向有更强的峰值。对反向散射光与波长的函数关系分析，提供了如上所述的散射颗粒的直径和密度分布。然而，其他类型的散射光会稀释这种反向散射光，使得这种分析更困难。向前散射光，在多次重复散射事件后，也可以向后反向宽角（漫射光）分布射出组织。当用偏振光照射大区域组织时，如在成像系统中所描述的，在照射区域内从任何给定点上射出组织的漫射光本质上没有较好的偏振作用。这种漫射光是从照射区域的所有进入点到给定点的散射光的总和。能在从输入偏振平面和距进入点给定距离以特定角度穿过组织的单一光线中看到的偏振作用影响因此而匀和。只要照射区域充分延伸到成像区域外，对于组织表面上的所有成像点就会是这种情况。要解决的问题是，在存在大量多重散射光的情况下，增强对少量直接反向散射光的检测。

图 9A 和 9B 的装配示意图显示了光纤是怎样安装在一起以保持它们的相对角度的。适当的套 185 安装在这种装配周围以保护内窥镜通道中的三条长光纤 182, 184, 186, 并防止直光从外边进入到装配中。图 9C 的分解图显示了顶部是怎样安装的。三条光纤表面粘合 (UV-固化聚合物) 在半-圆柱载体上, 载体是由塑料铸成, 带有为光纤准备的排列槽。粘合帽形半圆柱体以使光纤严格地保持原位。然后将三条光纤顶部同时磨光, 使它们的表面与载体纵向轴垂直。然后将载体装配光学上与末端窗粘合。

图 22A 显示了通过适当选择接收光纤的角度方向和收集立体角, 大型颗粒的直接 Mie 反向散射光可以比小型颗粒的漫射反向散射光更有效地收集到。这改善了信号 (直接反向散射光) 与杂波 (漫射散射光) 的比率。倾斜可防止顶部/组织界面的直接反射光进入接收光纤。

这些示意图假定直接反向散射光是通过与传递光到组织的相同的光纤收集的。这种单一光纤设计具有在物料和装配方面低成本的优点。在它们设计中必须克服的技术难点是, 与光学组件中照射光束的方向垂直的表面会反射一部分反向进入寻找组织反射的检测器的光。因此这种设计必须通过以适当的角度倾斜表面来避免这种表面反射, 以防止这种反射光放入光学纤维。对于典型的光纤数值孔径, 需要倾斜约 14 度。这些单一光纤装置在图 17 到图 20 中演示。

本发明的实施方案通过获得两个独立的组织图像 (如, 成对, 在多种波长下) 实现这种增强。图 11A 显示了一个能用在体外分析或用于曝露表面组织的成像系统的较好实施方案。其中, 通过透镜 218 和图象感应器 219, 通过仅通过与入射偏振光平行的偏振光, 以及在光学组件的焦距上的仅穿过在入射光轴

的窄锥形角内的光的空间滤光镜 217 检测到一个图象，光学组件增强了对这个图象中的直接反向散射光的检测作用。在这个第一图象中，一些来自漫射，多重散射事件的不需要的光到达图象。用图象感应器 223 检测的第二图象接收来自透镜 222 和空间滤光镜 221 的光，滤光镜在图 11C 中显示，其阻断直接反向散射光的通过并仅通过与入射光垂直的偏振作用的远离轴的光。使用独立的单色图象感应器 219，223 电子记录图象。感应器 219，223 可以是电荷耦合装置（CCD）照相机。从第一图象中电子地除去第二图象的组分产生组织的最终图象，其主要包括直接反向散射光。在足够多的波长值下重复这个过程，以使组织中尺寸增大的细胞核从正常细胞核中区别出来。波长的选择可使用图 11B 中演示的旋转滤光镜轮 204 来实施，其安装在宽带光源 200 前的旋转轴 224 上，或通过宽带光源 200 前的电子调谐液晶滤光镜实施，或通过在一个轴上组合光栅或扫描镜子的一组窄带光源来实施。透镜 202 将光源 200 的光传播到轮 204 上的滤光镜 203 上。第二透镜 205 将从每个滤光镜 203 射出的光传播到滤光镜 206 中，通过光孔 207，光学组合器 209 中的棱镜 208，透镜 210，镜子 211，光束分离器 212，到达组织表面 213 上。从组织表面返回的光通过光束分离器 212，透镜 214 到达光学组合器 209 中。从组织返回的光或者被光束分离器 215 反射到镜子 220 上进入滤光镜 221，或者被光束分离器 215 传递通过光孔 216 和滤光镜 217。

可替换地，代替元件 211，212，图 11D 中演示的另一个实施方案使用镜子 228 和非偏振光束分离器 226。这个实施方案降低了图 11A 的实施方案中反向反射发生的量。光束分离器 226 也可用来替换元件 215，如，在系统 209 中。

图 12 中演示的是探头装配体 250，在末梢部分 254 中使用了一组透镜系统，可设计尺寸适合于口腔，子宫颈的检查，或腹腔镜检查期间的经查组织。探头 250 的最接近部分 252 可采用图 11A 中描述的常用设计。

图象感应器 270 和 272 收集含有不同偏振组成的图象。光学构架 280 包括镜子 282，光束分离器 284，偏振棱镜 285，偏振光束分离器 286，288，空间滤光镜 266，268，290 和 292，输送光纤 264，图象还原透镜 274 和 276。透镜 260 和 262 可隔开形成远心光学组合系统。窗 258 可提供与组织表面 256 的直接结合。

图 13 显示了安装在内窥镜中的反射比成像系统，同时使用差分偏振和差分角度。在顶部图中显示的排列仅同时使用了差分偏振和差分角度。顶部图中显示的排列仅使用了偏振，如下面所讨论的。在端点视图下面的图的底部显示的修改设计使用了偏振和角来检测直接 Mie 反向散射。通常，液晶转换器在校准光中工作得更好，校准光更有利于仅有偏振的设计，但如在偏振/角设计中所显示的，它们操作带有些衰减反差。有关使用螺旋状向列液晶空间光调节器的进一步描述在 B. E. A. Saleh 和 M. C. Teich, 光子学基础, Wiley, 纽约, NY1991, pp724 - 726, ISBN 0 - 471 - 83965 - 5, TA1520.S24 中公开，其全部内容通过在此引述而收入本篇。

图 13 显示了基于内窥镜的反射比成像系统的实施方案，其增强了仅使用偏振差分技术时对细胞核的直接 Mie 反向散射的检测作用。坚硬内窥镜顶部 300，附着在弹性部分 302 上，并用端部塞 304 盖住。如图 14 所示，端部塞带有一个成像物镜透镜组，306，以及常用的活组织检查通道，308，吸入通道 310，和用在组织常规白光照射中的辅助光纤照射端口 312。物镜透镜组

306 将组织表面 314 成像到 CCD 上，视频照相机芯片，使用第二透镜组，318，其与 306 一起形成远心成像系统。非偏振宽带光束分离器，320，将照射光传递到成像轴上。这种照射光来自小直径的光纤，322，其被传递滤光镜 324 偏振化。在反射比测量中，光纤的直径，以及主要物镜透镜组 306 的焦距，设定了组织上的照射光所对的角。螺旋状向列液晶元件 328 安置在透镜组 318 后的校准光束中。偏振光，其穿过光纤偏振器，324，安置在 CCD 照相机前，在 CCD 照相机中记录成数字图象。因此图象包括直接 Mie 反向散射反射（偏振的）和一半来自组织的漫射反向散射反射（非偏振的）。当一个纵向电场安置在液晶元件上时，它可同时穿过来自组织的漫射反射光和直接 Mie 反向散射光的偏振，并且不旋转它们的偏振作用。获得第二数字图象。在这个图象中，一半漫射反射光穿过偏振器，330，而 Mie 反向散射光被阻断。由于漫散射光是非偏振的，所以漫射反向散射光的两个图象组成是相同的。去掉第一图象和第二图象之间的不同得到仅是直接 Mie 反向散射图象。安置在远心透镜系统焦距上的光阑设定了穿过的进行分析的反射光的角度范围。

图 15 中所示的第二实施方案修改了液晶元件 332，和其在成像光学组件中的位置。这使得液晶元件在偏振和角度方面都能阻断直接 Mie 反向散射光。在这个实施方案中，元件安置在远心透镜系统的焦距上，以使其对成像光射线敏感。如图 16 中的液晶元件 336 的正剖视图所示，仅在液晶元件 332 的中心部分，有外加纵向电压。在这个实施方案中，仅中心射线，具有照射光的偏振作用的，在 CCD 照相机中被阻断。如以前，得到两个图象，它们的不同显示了由于直接 Mie 反向散射所产生的部分图象。液晶元件损失了部分其在尖锐角度下影响偏振作用的能力，事实可能说明除去透镜元件 338，以增加远心透镜组

的焦距可能改善图象。然而，这样增加了内窥镜顶部的总长度，如果可能这应是要避免的。

角度和偏振作用控制的相同技术也可与单光纤点测量反射比探头一起使用，如图 17-20 所示。

图 17 的光学系统从光源 400，发射宽带光，通过光学装配体 402，进入到光纤中，通过 50/50 非偏振光束分离器 404。这使得组织的返回光穿过到达透镜 406，透镜将光输送到检测器或光谱摄制仪上。一块吸收玻璃 408，光学粘合在光束分离器装配体 404 的背面，吸收没有进入光纤的照射光。探头光纤顶部安装在部件 410 中，将两者磨光到与光束分离器装配体输出面的角度相同。这样。部件 410 保持光纤顶部完全对准输出面。一小滴指数均调液可协助减少光纤顶部的散射。应注意到的是，光束穿过的所有表面都应倾斜以避免反向反射。

单一光纤 412，将光传递到探头顶部的 415，通常其必须提供一个窗 414，可使得光纤顶部与组织保持距离允许光束延伸一些，使得光纤不会有刺伤患者的危险。探头的光纤顶部也固定在部件 413 中以便将其磨成一角度。图 18 中所示的窗探头 417 中的这种窗的顶部也必须是倾斜的，这样有两个特别的优点。首先，负透镜 416，提供使传输/接收光纤呈现距组织表面更远而缩短了探头顶部的长度。从组织到接收光纤间有一个最优表观光学距离，其能最大化单一光纤反射比测量中的信号和杂波比。在较短的探头顶部中负透镜提供了这种光程，使得顶部更容易地适合穿过狭窄，弯曲的内窥镜通道。直接反向散射光不会显著地受到这种透镜的影响，因为直接反向散射光通过透镜将其光程折回到照射从其中来的光纤顶部。

图 19 中所示的探头 421 显示，实现照射重新定向的光学元件不一定是普通球形透镜。在末梢端 421 中的光学元件 418 的折射表面是内角小于 90 度的锥形，以防止直角反射情形返回进入传输/接收光纤顶部。这种透镜可在宽带传输蓝宝石中以很低的价格购到，因为这种形状可用作宝石轴承。应注意到的是，由于元件 420，没有传输的光直接向前传播，因此对于窗的这个部分，使返回进入传输/接收光纤中的漫射反射光的量也减少了。

图 20 中所示的探头 425 显示了一种较好的探头顶部的，其在窗顶部还包括附加的线性偏振滤光镜 422。细胞核的直接反向散射光与照射光在相同的平面中偏振化。窗顶部的偏振滤光镜吸收除了照射光的一种偏振作用外的所有偏振作用，并传递所有直接反向散射光。然而，漫射反向散射光没有被偏振化，因为它已经历了许多任意地旋转其偏振作用的平面外的散射事件。因此漫射反向散射光在它进入传输/接收光纤前已减少了两倍。

在探头 425 的较好的实施方案中演示的附加接收光纤 424 平行于中心传输/接收光纤排列，以收集远离轴的反射光，其主要来源于漫射散射过程。这些光纤可围绕中心光纤排列成圆环状，可比中心光纤窄许多，以保持整个光纤束的弹性。这些远离轴的光纤的部分信号可从中心光纤的信号中减除，以提供对运送所需的有关组织细胞核直径信息的 Mie 直接反向散射光的差分测量。适当的减除系数可通过使用仅提供漫射反向散射光的很小的散射颗粒观察组织内视图测得。

蓝宝石的高折射指数使得在较好的探头中倾斜的传输/接收光纤顶部和蓝宝石窗之间的内部空间 426 填充低折射指数的液体，如水。这样可进一步减少探头顶部的直接反向散射，其可使其返回到检测系统中。

图 22B 中的曲线图显示了图 21A-D 中演示的在指数均调液体中的球形颗粒的反向散射光的测量结果，对于颗粒大小的任何情况，在零距离上信号是零，因为照射光和接收光纤视域的交迭是零。随着光纤向后拉，交迭增加。随着距离的进一步增加，信号杂波比增加。然而，最终，由于在检测信号中固有的固定杂波，信号杂波比下降。最优的位置应是收集到大部分大直径向后散射光、并且 $1/r^2$ 作用还没有将总信号减小到其在检测器中与热杂波可比的程度的距离。接收光纤顶部的表观距离可通过在距光纤顶部短距离上使用负透镜来增加，其可替代常用的平面窗。这可以在不需要 8 毫米长度探头顶部的情况下达到增加信号杂波比。图 22B 演示了图 22A 中两个信号的差分结果。

虽然本发明已作了具体演示并参考其较好的实施方案进行了描述，但是，本领域中的技术人员可理解，在没有背离如所附权利要求书限定的本发明的精神和范围的情况下，可有多种形式和细节上的变化。

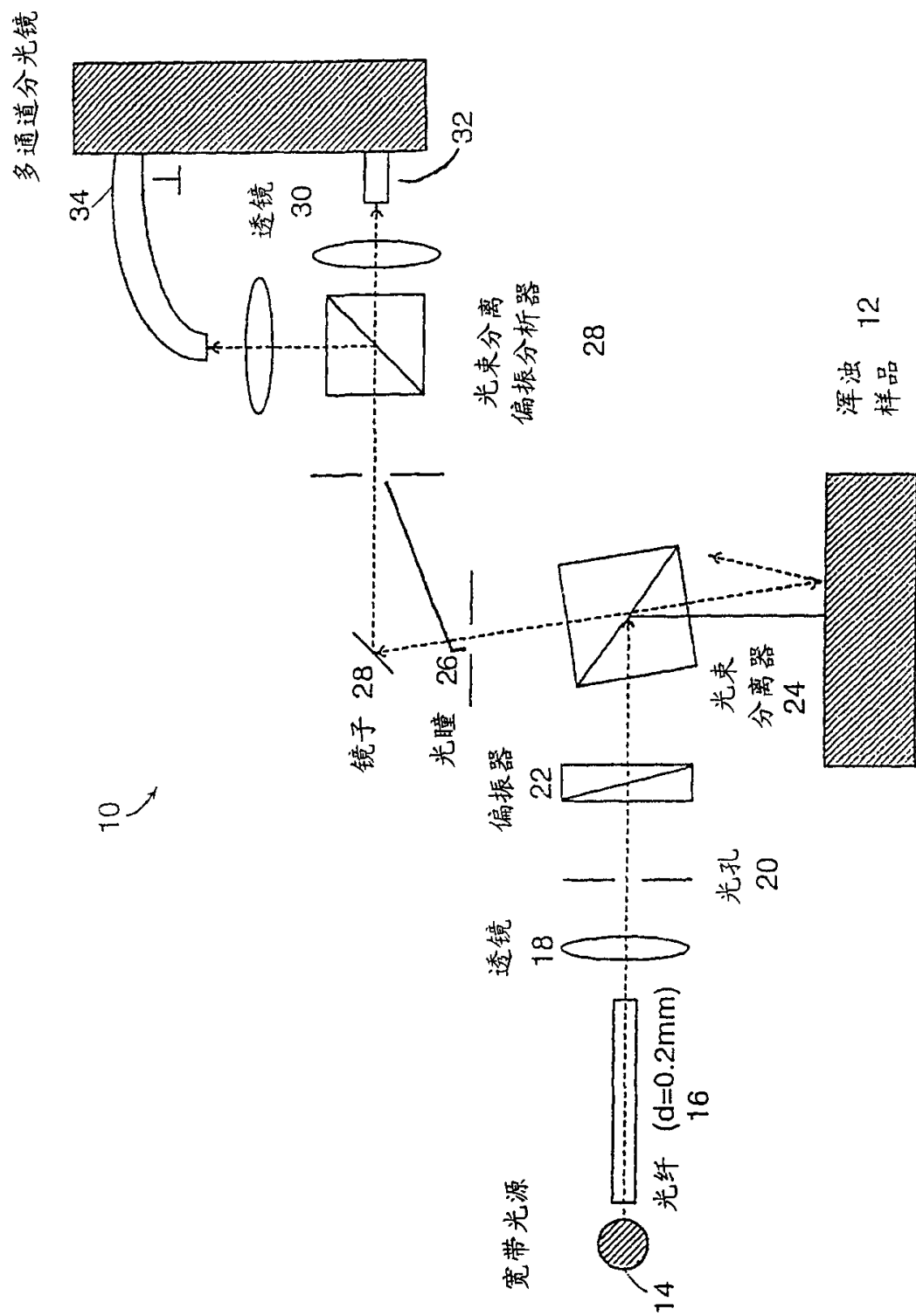


图 1

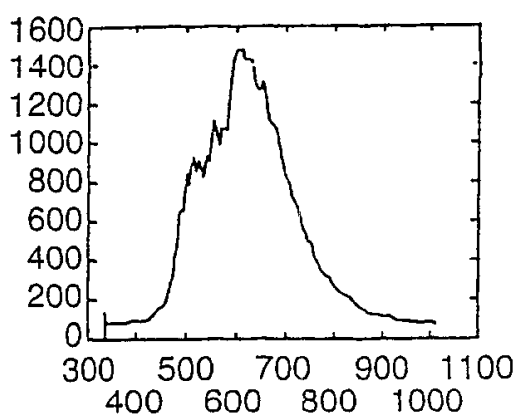


图 2A

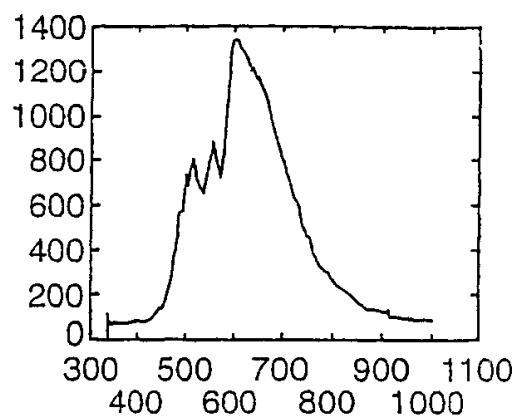


图 2B

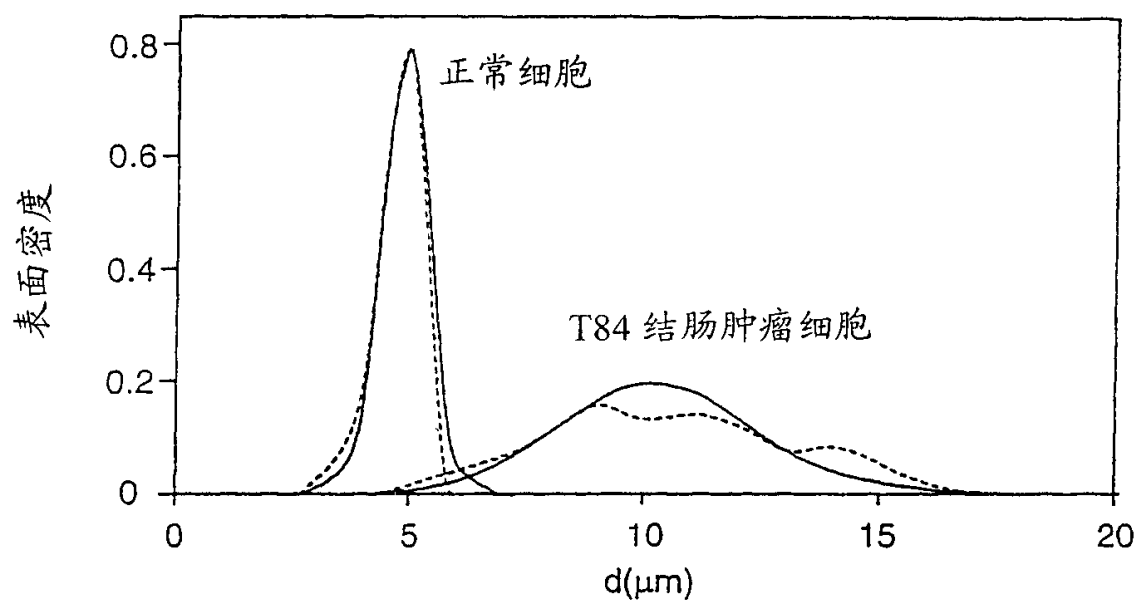


图 6

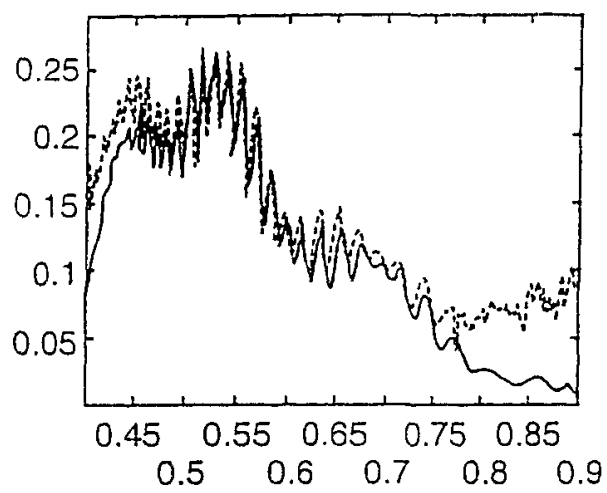


图 3A

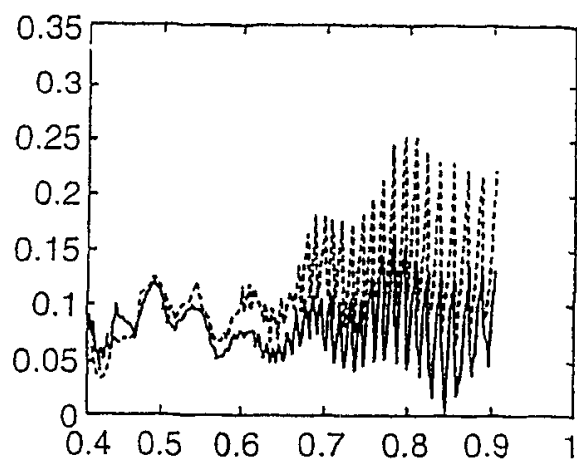


图 3B

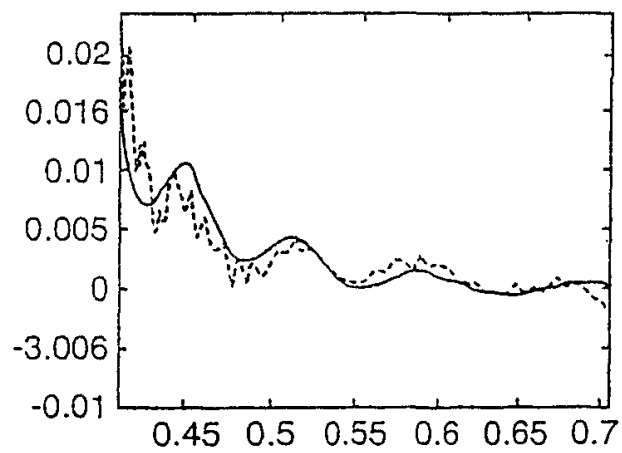


图 3C

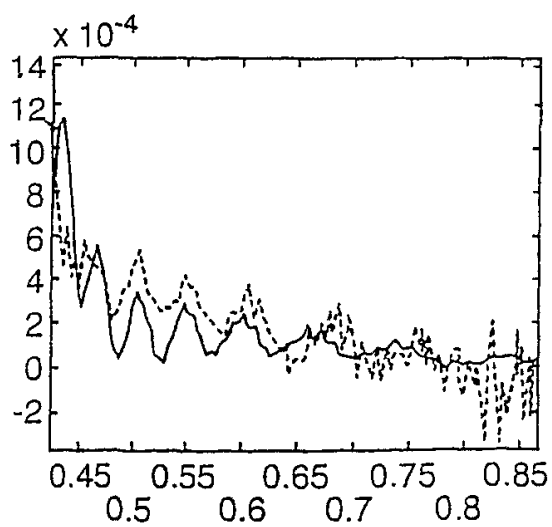


图 3D

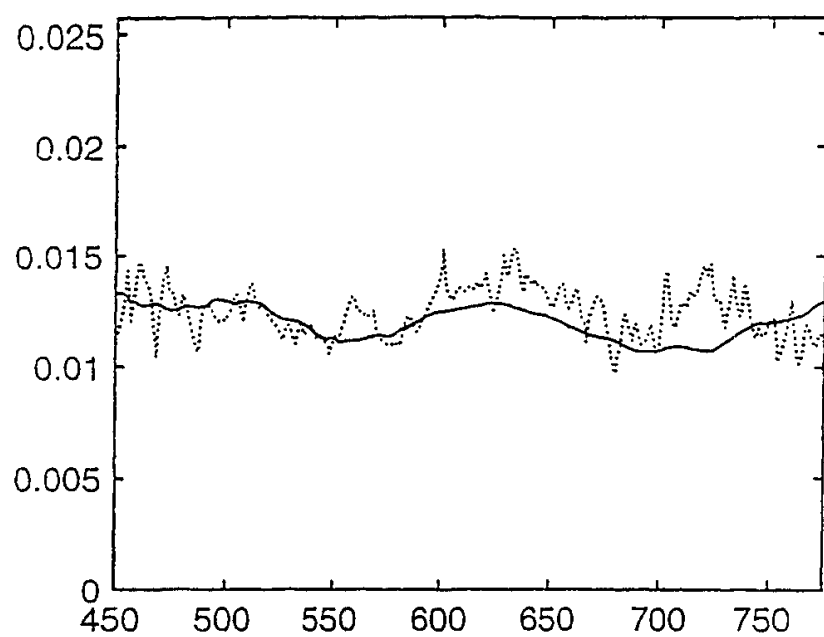


图 4

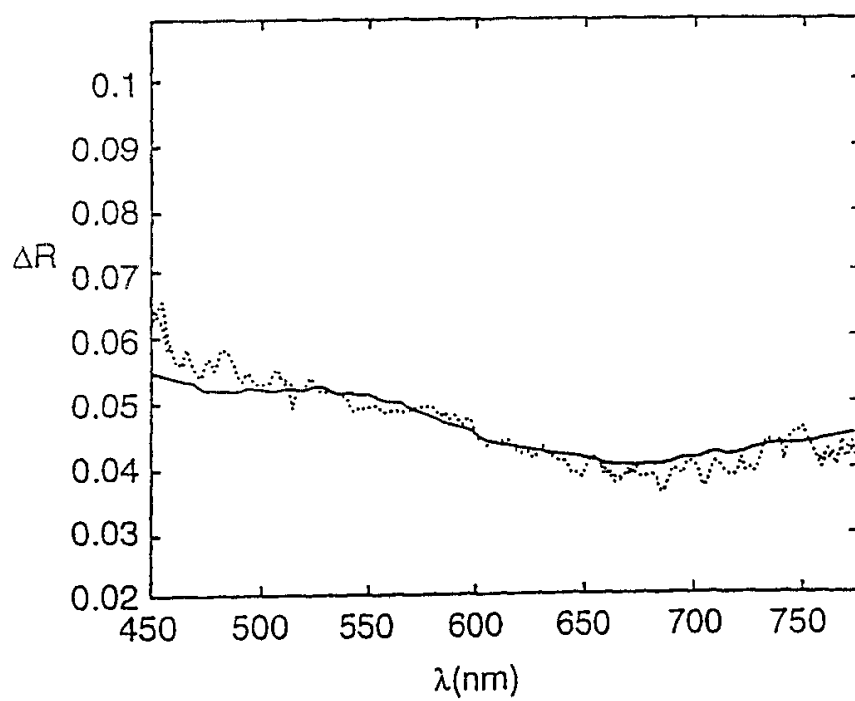


图 5

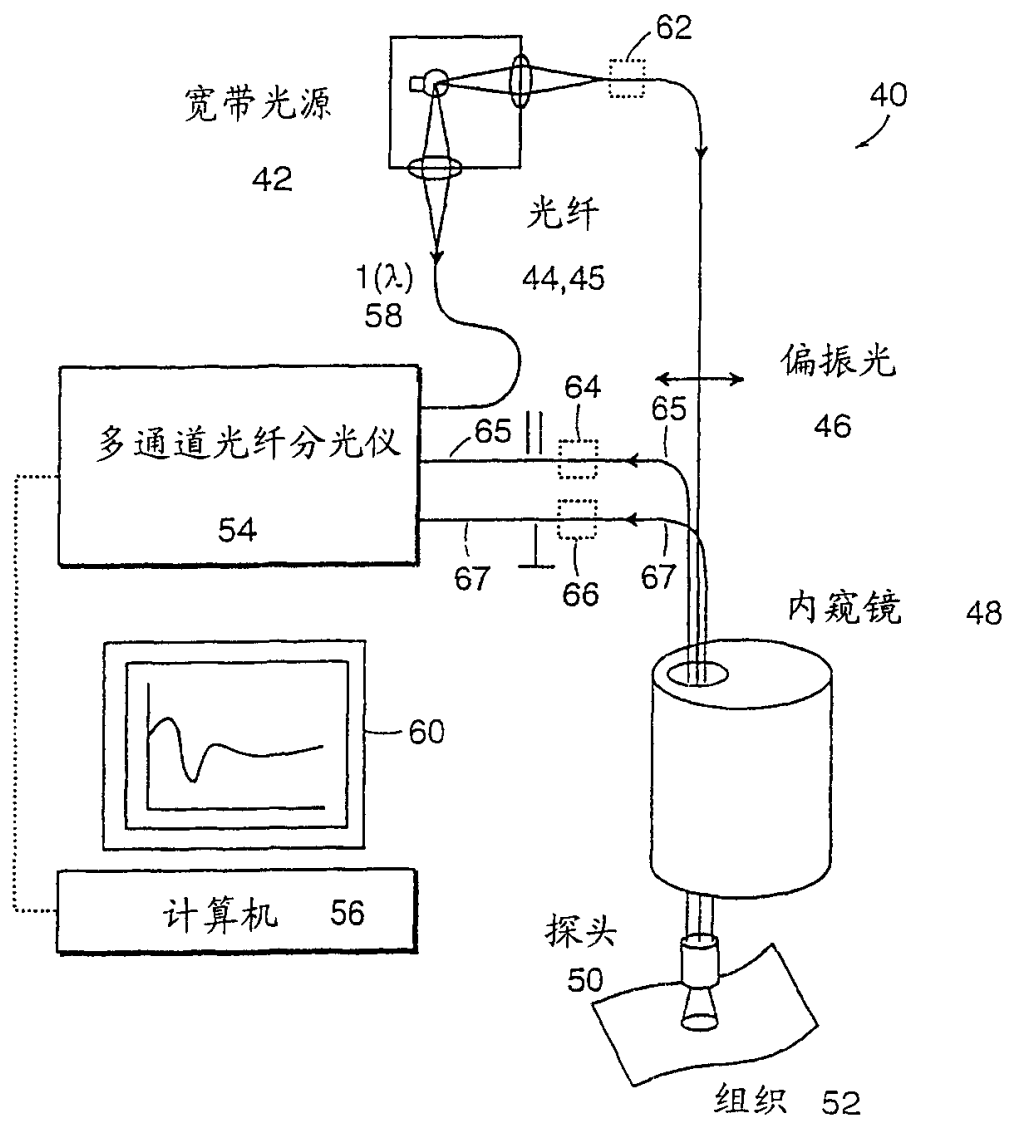
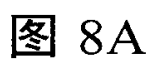
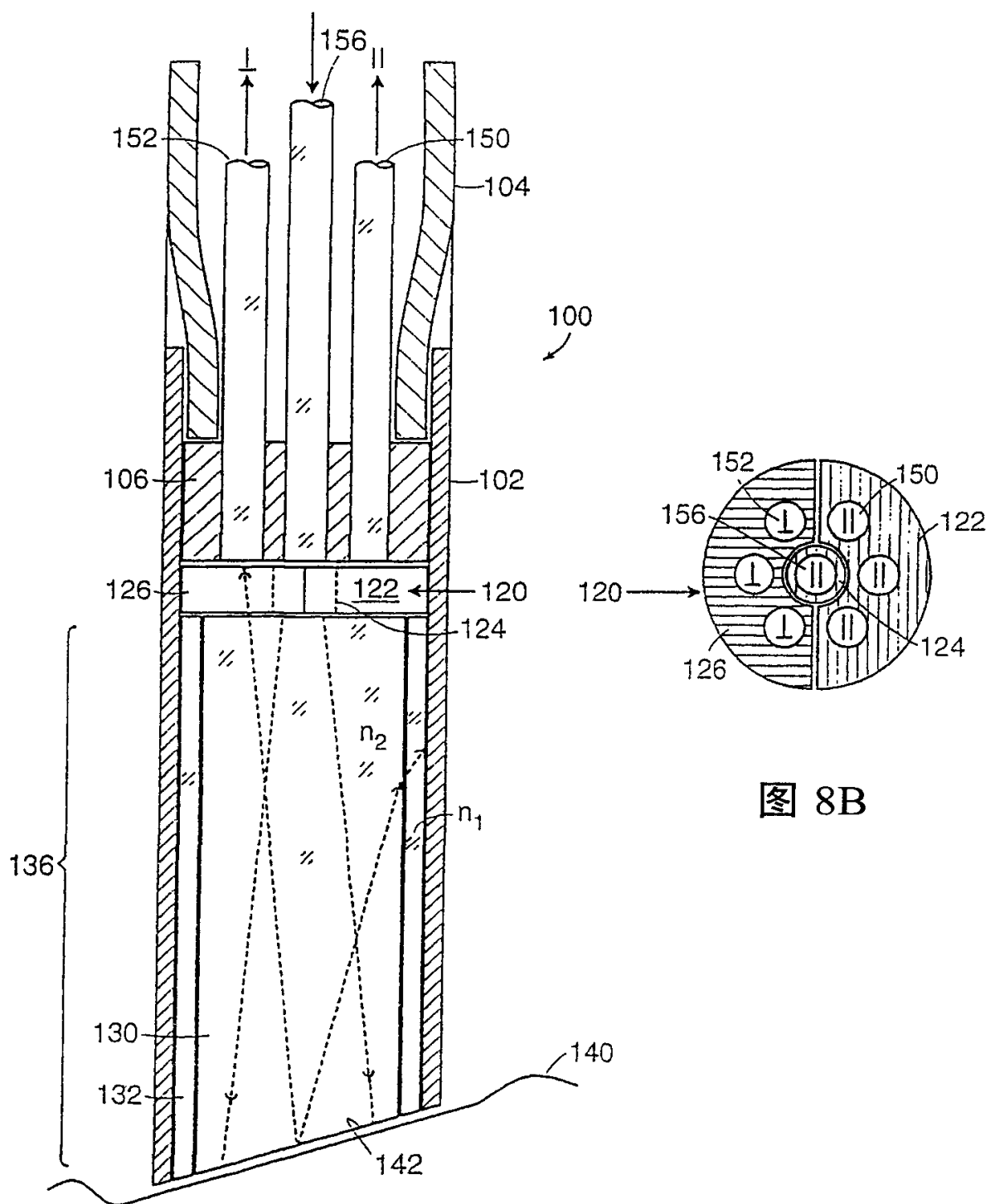


图 7



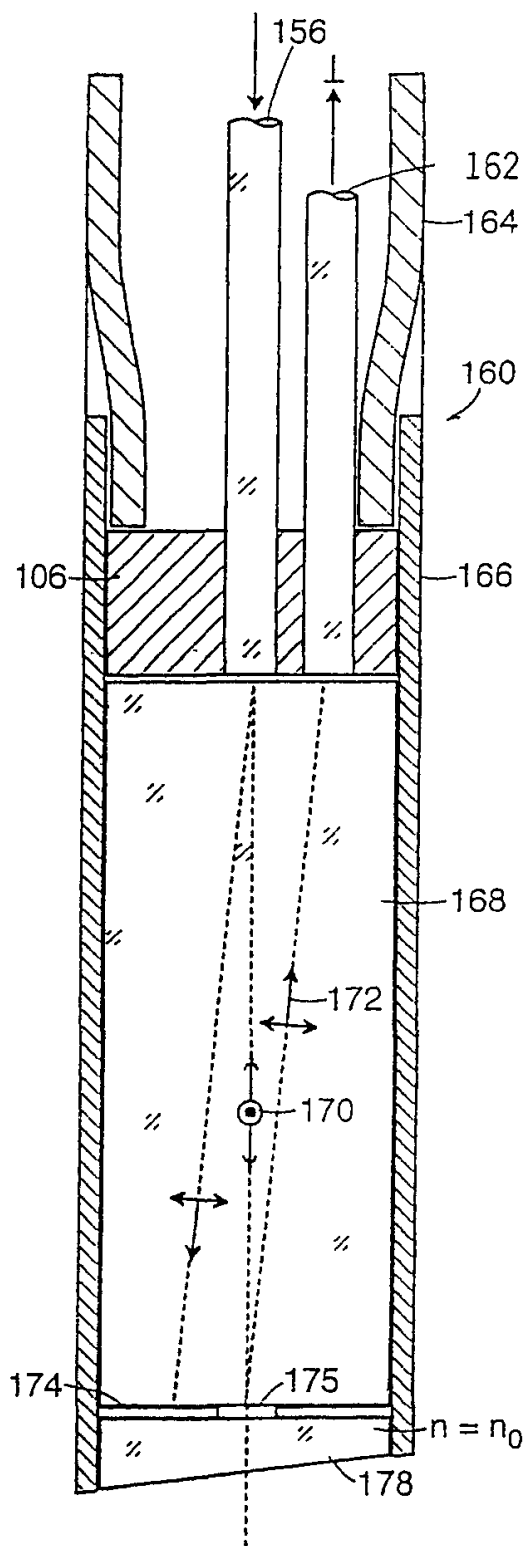


图 9A

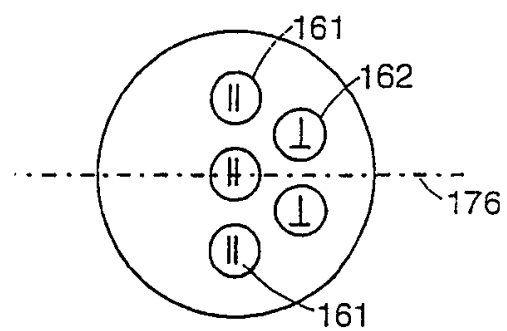


图 9B

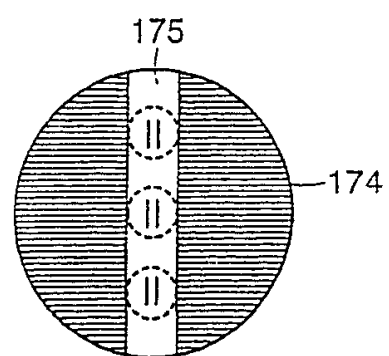


图 9C

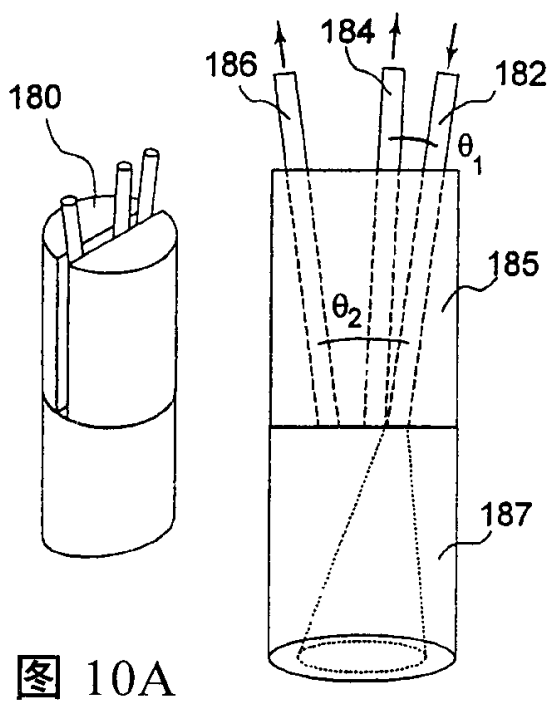


图 10A

图 10B

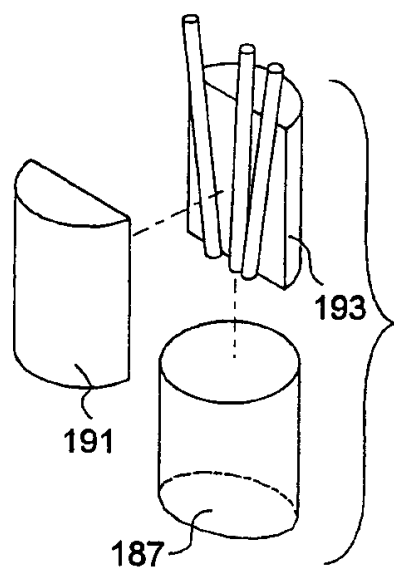


图 10C

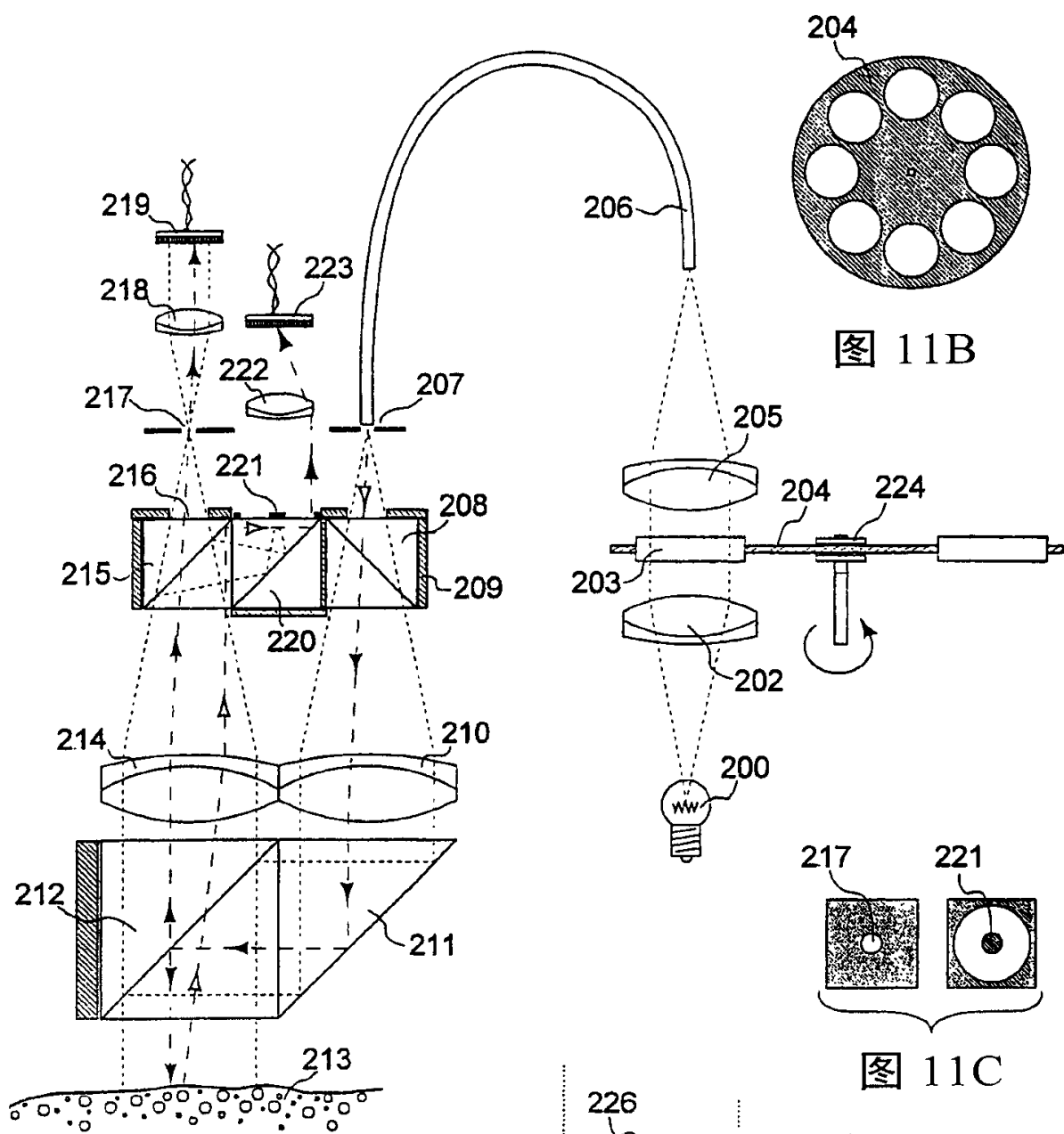


图 11A

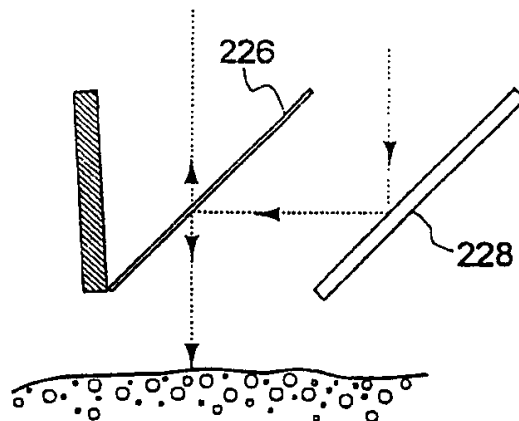


图 11D

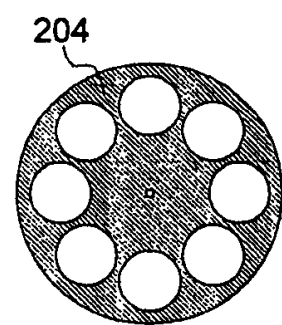


图 11B

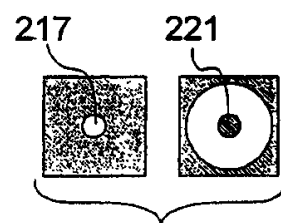


图 11C

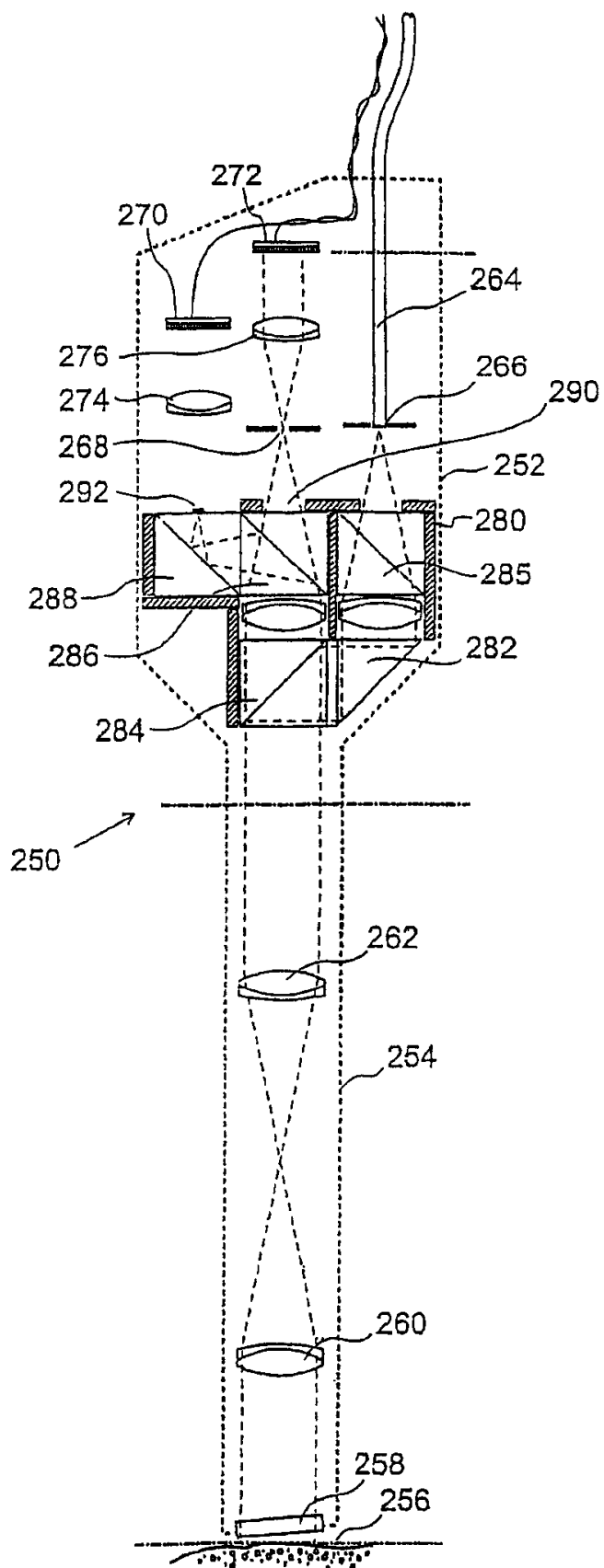


图 12

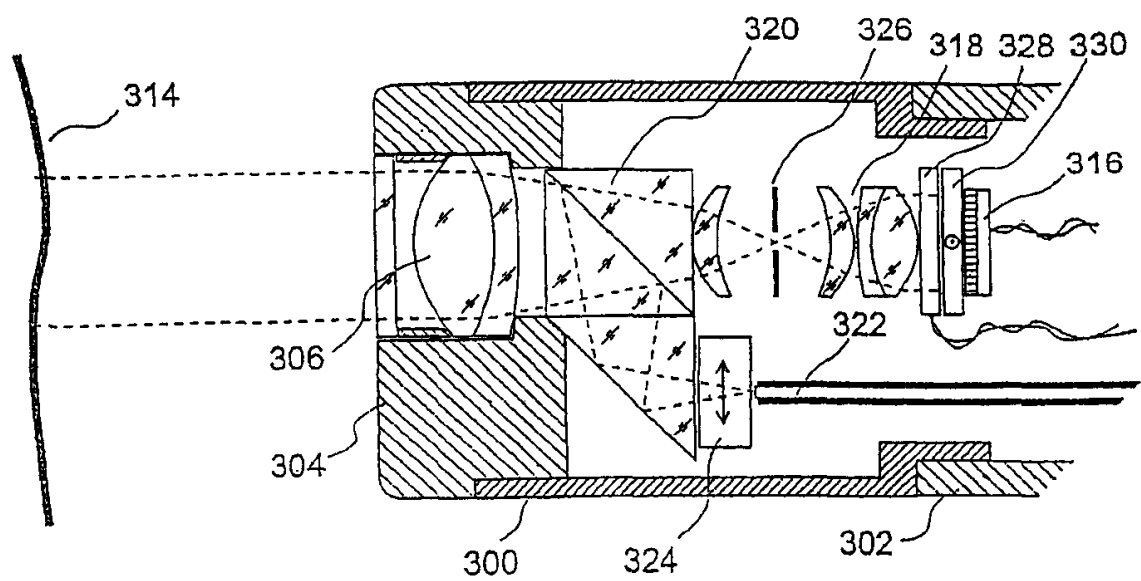


图 13

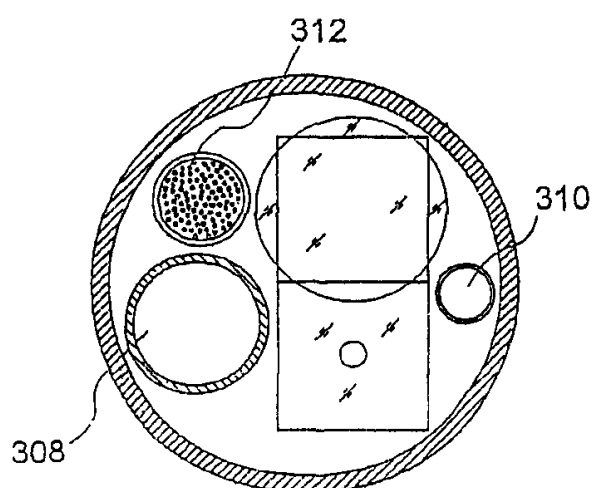


图 14

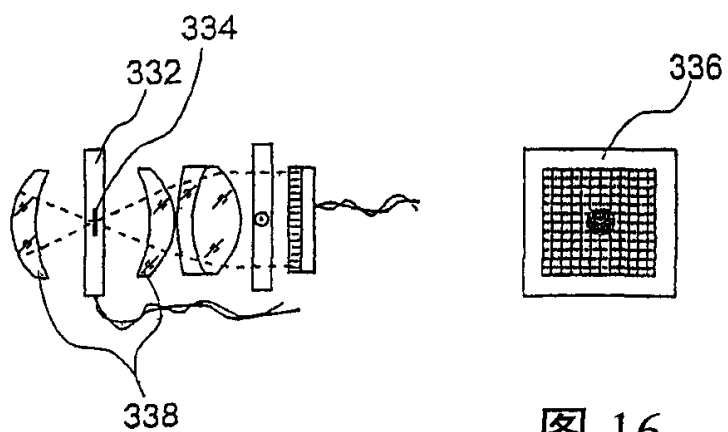


图 15

图 16

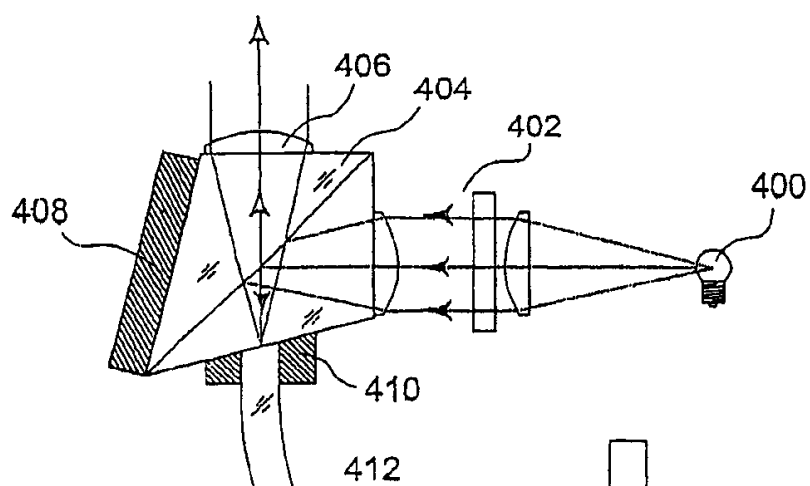


图 17

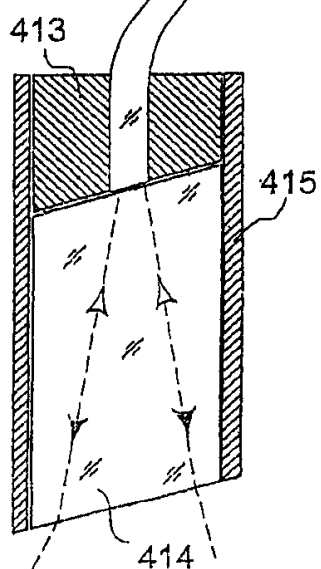


图 18

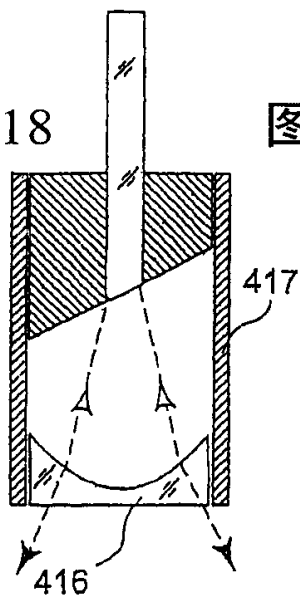


图 19

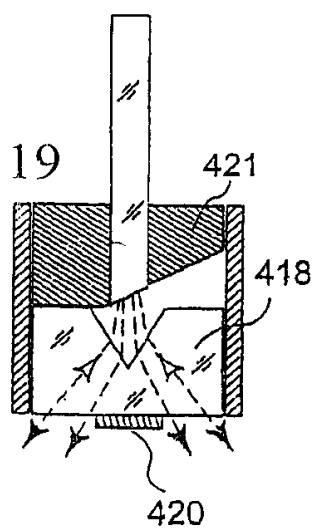


图 20

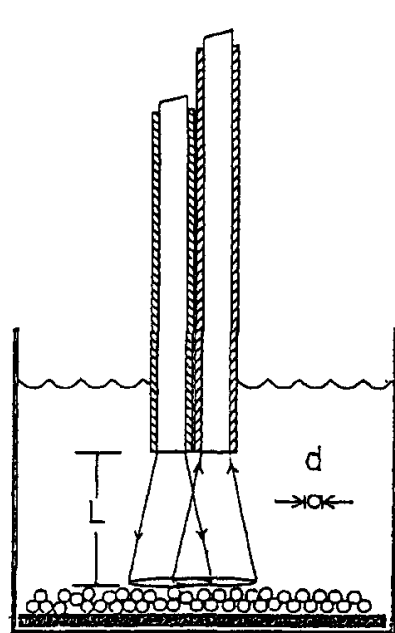


图 21A

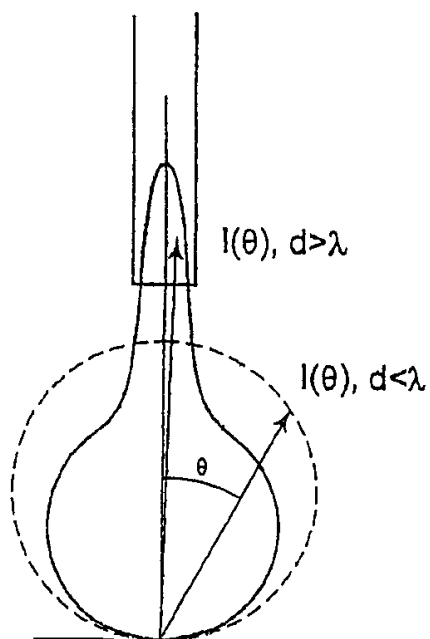


图 21B

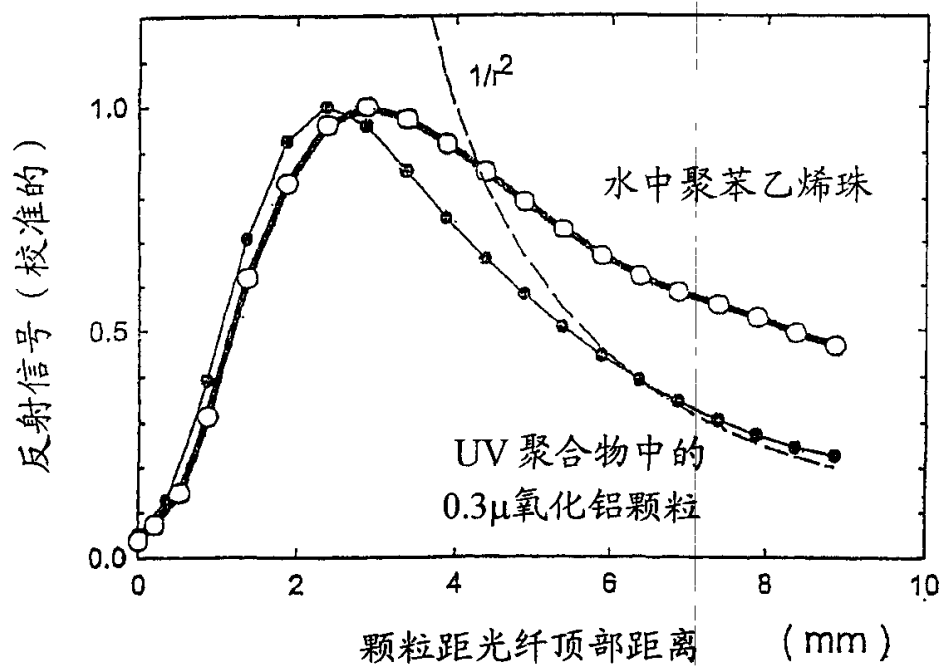


图 21C

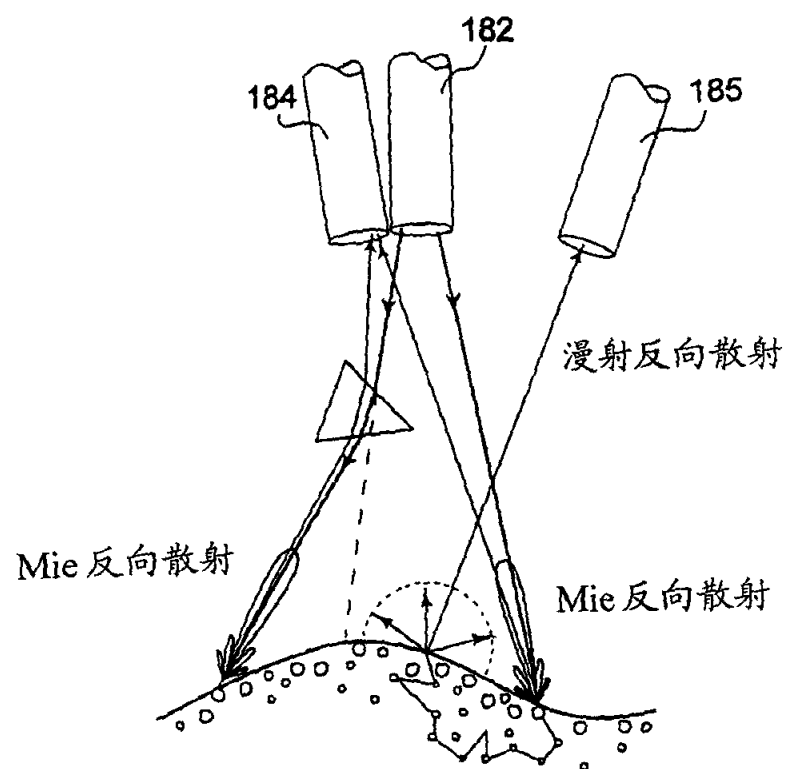


图 21D

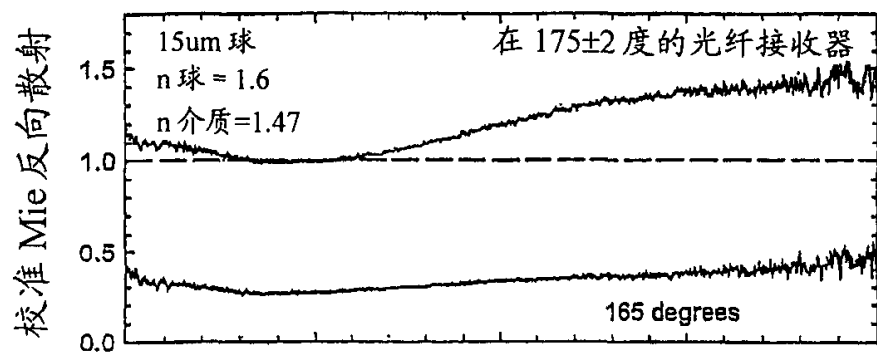


图 22A

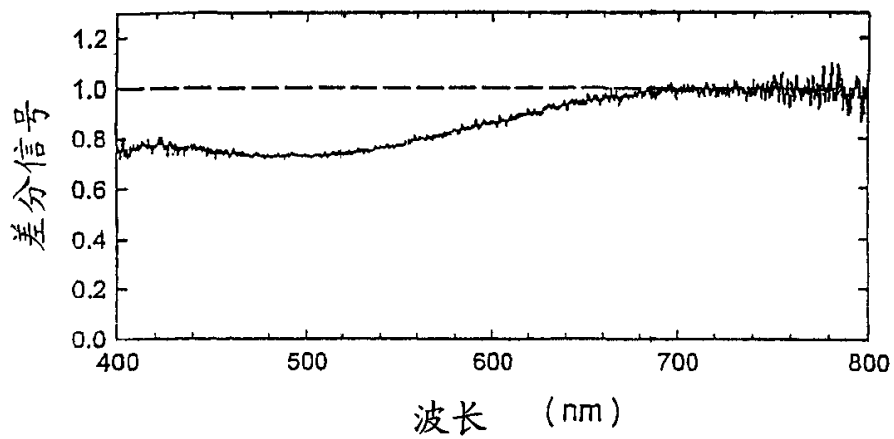


图 22B

专利名称(译)	使用偏振光对组织成像		
公开(公告)号	CN1341209A	公开(公告)日	2002-03-20
申请号	CN00804259.4	申请日	2000-01-25
[标]发明人	斯蒂芬F富尔格休姆		
发明人	斯蒂芬·F·富尔格休姆		
IPC分类号	G01N21/21 A61B5/00 A61B10/00 G01N21/00 G01N21/27 G01N21/47 G01N21/49 G02B23/26		
CPC分类号	G01N21/21 G01N21/27 G01N21/49 A61B10/00 G02B23/26 A61B5/00 G01N21/00 G01N21/47		
优先权	60/117221 1999-01-25 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及差分检测上皮组织的直接反向散射光,确定细胞核大小分布,来检测组织的发育异常。通过偏振作用,角度分布或两者将表面组织的直接反向散射光与下层组织的反向散射光相区别。本文提供了点测量实施方案和成像实施方案。输送和收集光的光学系统包括内窥镜和光纤系统。

