



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101489471 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 27

(21) 申请号 200780026888. 4

(22) 申请日 2007. 05. 21

(30) 优先权数据

60/801, 954 2006. 05. 19 US

60/801, 947 2006. 05. 19 US

11/604, 659 2006. 11. 27 US

11/604, 653 2006. 11. 27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 01. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2007/012359 2007. 05. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/136880 EN 2007. 11. 29

(73) 专利权人 北岸大学健康系统公司

地址 美国伊利诺斯

专利权人 西北大学

(72) 发明人 V·贝克曼 金泳来 刘洋 H·洛伊

M·塞戈尔 V·图尔兹提斯奇

R·瓦里

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 焦丽雅

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6320184 B1, 2001. 11. 20,

US 6922583 B1, 2005. 07. 26,

US 6571118 B1, 2003. 05. 27,

US 2004/0249274 A1, 2004. 12. 09,

审查员 初博

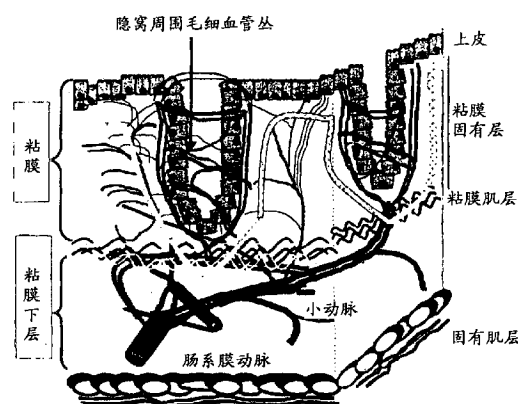
权利要求书3页 说明书21页 附图12页

(54) 发明名称

利用检测微血管血液含量早期增大来识别异常组织的装置

(57) 摘要

本发明在一个方面涉及一种利用存在于接近但不是病灶或肿瘤本身的组织、异常组织中和发育为这些病灶或肿瘤之前的组织中的“微血管血液供给早期增大”(EIBS) 来检测肿瘤或病灶的靶点的方法和装置。虽然异常组织可以是病灶或肿瘤, 异常组织也可以是病灶或肿瘤形成之前的组织, 例如癌变前的腺瘤、变性隐窝病灶、发展为发育不良病灶之前的组织, 它本身还没有显示出发育不良的表现型和这些病灶或前发育不良组织附近的组织。



1. 一种利用检测微血管血液含量早期增大来识别异常组织的装置,其发射获自光源的宽带光到组织上并接收相互作用光,所述相互作用光是获自宽带光与组织的相互作用,包含:

探测器,所述探测器包括:

适合于插入到人体内的端部;

光递送光纤,具有递送数值孔径,用于递送获自光源的宽带光,光递送光纤具有适合于发射宽带光的光递送端和适合于连接到光源的光源连接端;

两个收集光纤,具有相同的收集数值孔径,两个收集光纤具有接收相互作用光的光收集端和接收器连接端,其中每个两个收集光纤的光收集端基本上与光递送光纤的光递送端对准并保持预定距离;和

透镜,其距两个收集光纤的光收集端和距光递送光纤的光递送端基本上一个透镜焦距的间隔;

接收器,在接收器连接端与两个收集光纤相耦接并适合于根据接收的相互作用光,估计特征,所述特征是粘膜和粘膜下组织至少之一内的血液含量和血液流量至少之一;

指示器,与所述接收器电耦接并适合于根据所估计的特征提供指征,其中所述指示器适合于提供在被照明的粘膜和粘膜下组织至少之一中存在血液供给增加的指征;和

放置在透镜与光递送光纤和两个收集光纤之间的第一和第二偏振器,第一偏振器提供发射的宽带光和被引导至两个收集光纤之一的相互作用光的偏振,且第二偏振器提供被引导至两个收集光纤的另一个的相互作用光的偏振。

2. 如权利要求 1 的装置,其中所述指示器进一步包含视觉显示。

3. 如权利要求 1 的装置,其中所述指示器进一步包含发声器。

4. 如权利要求 1 的装置,其中所述指示器适合于根据与参考数据的比较,提供存在血液供给增加的指征。

5. 如权利要求 1 的装置,其中所述指示器适合于根据与粘膜和粘膜下组织至少之一的在前的测量数据比较,提供存在血液供给增加的指征。

6. 如权利要求 1 的装置,其中探测器被包含在内窥镜内。

7. 如权利要求 6 的装置,其中所述内窥镜是乙状结肠镜。

8. 如权利要求 6 或 7 的装置,其中所述指示器适合于提供所述探测器应该移动方向的指征,以预测血液供给特征的测量数据的增加。

9. 如权利要求 6 或 7 的装置,其中所述指示器适合于根据所估计的特征,提供何时所述被照明的粘膜或粘膜下组织接近可能异常的组织的指征。

10. 如权利要求 1 的装置,其中透镜包含球透镜、折射率渐变透镜、非球透镜、柱透镜、凸-凸透镜和平-凸透镜的至少一个。

11. 如权利要求 1 的装置,进一步包含与接收器相耦接的显示装置,所述指示器适合于提供与在被照明的组织位置的血液含量和血液流量的至少一个有关的指征,其中显示装置通过符号、颜色、字母、数字、光、声和它们的组合,显示存在以下至少之一:即血液供给增加,和血液供给特征的连续或非连续测量数据比较,并指明探测器应该移动的方向,以预测血液供给特征的测量数据的增加。

12. 如权利要求 1 的装置,

其中光递送光纤和收集光纤以及透镜适合于收集组织表面上收集光斑处的相互作用光,所述组织表面是在透镜的焦平面内,其中收集的相互作用光产生自宽带光与粘膜和粘膜下组织至少之一的相互作用,所述粘膜和粘膜下组织基本上是在收集光斑下的预定穿透深度,其中预定穿透深度部分是由于选择的多个特征获得的,所述选择的多个特征包括透镜焦距以及来自光递送光纤、收集光纤或透镜的至少一个进一步光学特征的选择。

13. 如权利要求 12 的装置,其中至少一个进一步光学特征是光递送光纤和收集光纤之一的光学特征,即是如下任一 (1) 光递送光纤的类型、(2) 收集光纤的类型、(3) 递送和收集数值孔径、(4) 在光递送光纤的光递送端和收集光纤的光收集端之间的预定距离和 (5) 透镜的类型。

14. 如权利要求 12 的装置,其中探测器被包含在内窥镜内。

15. 如权利要求 12 的装置,其中预定穿透深度对应于粘膜和粘膜下组织之一的深度。

16. 如权利要求 1 的装置,其中递送数值孔径和收集数值孔径是相同的。

17. 如权利要求 11 的装置,其中有两个且仅有两个收集光纤。

18. 如权利要求 17 的装置,其中两个收集光纤具有相同的收集数值孔径和每个收集光纤的光收集端与光递送光纤的光递送端基本上对准并基本上保持相同的预定距离。

19. 如权利要求 18 的装置,其中接收器包括用于使用不同偏振分量以创建偏振选通光谱数据的元件。

20. 如权利要求 18 的装置,其中被检测到血液含量的粘膜和粘膜下组织至少之一的深度是在 0 至 250 微米之间。

21. 如权利要求 18 的装置,其中第一和第二偏振器是彼此正交的。

22. 如权利要求 1 的装置,其中所述接收器包括线性阵列 CCD 检测器。

23. 权利要求 18 的装置,其中每个收集光纤的光收集端对称地间隔在光递送光纤的光递送端周围。

24. 如权利要求 18 的装置,其中光源发射至少两个波长范围的光。

25. 如权利要求 24 的装置,其中两个波长范围是:它们中的一个波长范围包括 542、555 和 576nm 波长且另一个波长范围包括比 576nm 更长的波长。

26. 如权利要求 11 的装置,其中光源发射至少两个波长范围的光。

27. 如权利要求 26 的装置,其中两个波长范围是:它们中的一个包括 542、555 和 576nm 波长且另一个包括比 542nm 更短的波长。

28. 如权利要求 11 的装置,其进一步包括多个成对的收集光纤,多个成对收集光纤之一是所述两个收集光纤,每个成对收集光纤与光递送端具有相同的距离,多个成对收集光纤的每个具有成对收集光纤间不同的距离。

29. 如权利要求 1 的装置,

其中光递送光纤和两个收集光纤被形成为一个可互换的光传输元件;

其中透镜被形成为一个可互换的探测器尖端组件;和

其中有多多个可互换的探测器尖端组件,和多个可互换的光传输元件。

30. 如权利要求 29 的装置,其中多个可互换探测器尖端组件的每个和多个可互换光传输元件的每个具有不同的选择特征,以帮助在不同组织穿透深度的相互作用光的检测,因此特定可互换的光传输元件与特定可互换探测器尖端组件的耦接将提供在特定组织穿透

深度的相互作用光的检测。

利用检测微血管血液含量早期增大来识别异常组织的装置

关于联邦政府赞助研究下的权利的声明

[0001] 本发明是在政府的支持下作出的, 拨款号 R01CA109861, 由 the National Institutes of Health of the United States 给予资金。因此, 按照许可, 美国政府具有本发明中的某些权利。

[0002] 部分参考文献在本发明的说明书中被引用和讨论, 其可以包括专利、专利申请和各种出版物。这些参考文献的引用和 / 或讨论仅仅是用于澄清本发明的说明书, 而不是承认任意在此描述的参考文献都是发明的“现有技术”。所有在本说明书中引用和讨论的参考文献在此通过参考全文引入, 和其幅度为类似每个文献都分别通过参考引入。

[0003] 技术领域

[0004] 本发明通常涉及光散射和吸收, 和特别涉及利用检测微血管血液含量早期增大来识别可能异常的活体组织的方法和装置, 和相应地应用包括体内肿瘤显影、筛查、检测和治疗, 和特别是, “微血管血液供给早期增大” (EIBS), 其存在于接近, 但不是病灶或肿瘤本身的组织中, 和存在于这种病灶或肿瘤发育前的组织中。

[0005] 背景技术

[0006] 已知有多种技术用于测定组织中的异常。在这些技术中, 与本发明最相关的那些是检测异常组织内血液增加的技术。虽然这些技术与其他方法相比具有优点, 但它们需要检测异常组织本身, 其是难于检测的。此外, 这些方法仅在, 例如癌组织异常十分巨大之后才是可用的。

[0007] 因此, 本发明提供了多种有益的光学技术用于帮助异常组织的检测, 特别是在异常组织本身发育的早期使用光学测量法。

发明内容

[0008] 本发明在一个方面涉及方法和探测装置和它们的组件联合, 其利用存在于接近但不是异常组织的组织、异常组织中和存在于发育为这些病灶或肿瘤之前的组织中的“微血管血液供给早期增大” (EIBS) 来检测异常组织、肿瘤或病灶的靶点。虽然异常组织可以是病灶或肿瘤, 异常组织也可以是病灶或肿瘤形成之前的组织, 例如癌变前的腺瘤、变性隐窝病灶、发展为发育不良病灶之前的组织, 它本身还没有显示出发育不良的表现型和这些病灶或前发育不良组织附近的组织。

[0009] 本文描述的特定应用是用于检测早期结肠直肠癌的结肠粘膜中的这些病灶, 但其他应用也被描述。

[0010] 一方面, 本发明描述了一种提供身体器官内活体组织可能异常的指征的方法, 包括识别其中包含微血管的器官组织, 其中组织不包含可能异常的活体组织, 根据微脉管系统内血液含量来判定是否在组织中存在微血管血液含量或供给的早期增大, 以指明是否活体组织或附近的组织可能是异常的。

[0011] 另一个方面, 本发明提供了一种给出身体器官内活体组织可能异常的指征的方法, 包括如下步骤:

[0012] 安置照明探测器,其用宽带光照明组织,其中照明探测器被放置在器官表面的位置;在这个位置照明器官组织内的微脉管系统,所述组织不包含可能异常的活体组织;检测由照明所述位置的步骤得到的相互作用的,其中被检测的相互作用光是基本上从来自微脉管系统内血液中的光散射获得的,所述微脉管系统是在不包含可能异常的活体组织的器官组织内;利用检测光来评估微脉管系统内血液含量和血流的至少一个;和利用评估的血液含量和血流的至少一个来获得活体组织可能异常的指征。

[0013] 在另一个方面,对沿表面的多个不同位置重复照明、检测和评估的步骤,并基于多个不同位置的至少部分给出异常活体组织位置的定向指征。

[0014] 在另一个方面,指征被用于决定什么时候进行另一个检验,来确定是否器官内的活体组织是异常的。

[0015] 在另一个具体方案中,公开了一种将获自光源的宽带光发射到位于人体内组织的微脉管系统上和接收相互作用光的装置,所述相互作用光是通过宽带光与微脉管系统交互作用获得的,所述微脉管系统用于将光透射到达接收器。不同的另一个具体方案包括光纤、偏振器和透镜的联合,其帮助相互作用光的预定深度分布(predetermined depth profile)的选择。

[0016] 在另一个具体方案中,描述了成套装置,其具有各种探测器尖端和/或光透射元件,因此各个不同的联合优选提供相互作用光的不同预定深度分布。

[0017] 在另一个具体方案中,描述了一种制造光谱数据探测器用于深度范围选择性检测的方法,所述深度范围选择性检测是用于检测组织微脉管系统内的血液。

附图说明

[0018] 基于与附图一起审阅下述本发明说明书的特定具体方案,本领域技术人员将明了本发明的这些和其他方面和特征,其中:

[0019] 图1图解了结肠粘膜和粘膜下层内的血液供给结构。

[0020] 图2示意性地显示了根据本发明一个具体方案的光纤偏振选通探测器(fiber-optic polarization-gated probe):(a)侧视图和(b)端部接头(即,接近于组织表面的)。

[0021] 图3摄影地显示了根据本发明一个具体方案的在内窥镜附属通道内的偏振选通探测器。

[0022] 图4显示了根据本发明一个具体方案的Hb含量的光学测量的精度,(a)在表面组织中(使用公式1获自 $\Delta I(k)$)和(b-d)在表面下组织中,获自公式(1)(面板(a))和备用方案:吸收带区域(面板(b))和吸收带强度(面板(c))。 $1s'$ 代表迁移平均自由程长度(transport mean free path length)。短划线显示如果测量精度是100%,数据将是什么样。

[0023] 图5显示根据本发明的一个具体方案,利用偏振选通信号在早期实验性致癌作用中观察到的血液供给的改变。数据显示借助注射AOM的致癌作用开始后两星期,在用AOM处理大鼠的组织学上正常的粘膜(即,表面组织层)中的EIBS。这个早期时间点在腺瘤、变性隐窝病灶和结肠致癌作用的任意其他目前已知标记物的最终产生之前。EIBS仅在AOM处理大鼠的末端结肠中观察到,在近端结肠中没有发现血液含量增加,与在这种模型中癌

变前和癌病灶主要产生在远端结肠的事实一致。

[0024] 图 6(a)–6(d) 示意性的显示了在我们的体内试验中本发明一个具体方案的 EIBS 观测 ($n = 196$ 患者)。X 轴显示了与腺瘤的位置相关的 EIBS 位置的读数。正常对照值是获自结肠镜检查阴性患者的结肠段,而在结肠镜检查阳性患者的相同结肠段发现了腺瘤,(a) 来自总血液含量的 EIBS;(b) 在表面组织(例如粘膜)中 EIBS 扩展 $> 30\text{cm}$,即, EIBS 可以被在除腺瘤所在的位置之外的结肠段观察到;(c) 在表面下组织(例如粘膜和表面粘膜)中 EIBS 从腺瘤的位置扩展 $< 30\text{cm}$;(d) 良性、增生的息肉不引起 EIBS 扩展到息肉之外。图 7 显示通过 Western 印迹法证实在 AOM 处理的大鼠中 EIBS 现象的数据。虽然在致癌作用(即,变性隐窝病灶(ACF),结肠致癌作用的前腺瘤阶段)开始后的 8 星期 Western 印迹法清楚地显示了 EIBS,但 Western 印迹的敏感度和精确度不足以在前 ACF 中和阶段(致癌作用开始后的两星期)测量 EIBS。相对比,公开的光学方法具有足够的敏感度来在这种早期点检测 EIBS。

[0025] 图 8 显示了根据本发明的一个具体方案 EIBS 辅助结肠镜检查的方法。

[0026] 图 9 图解了根据本发明的探测器套。

[0027] 图 10(a)–(j) 图解了根据本发明的探测器的各种构型。

[0028] 图 11 图解了根据本发明的整个系统。

[0029] 图 12(a)–(b) 图解了根据本发明的指征装置的各种具体方案。

优选方案的详细描述

[0030] 本发明在以下实施例中更具体的描述,所述实施例仅是用作说明的目地,因为对其的许多改良和变化对本领域技术人员是显而易见的。发明的各种具体方案现在被详细描写。对于附图,整个来看类似的数字代表类似的组分。在说明书和权利要求书中使用时,“一个”、“一种”和“所述”的意思包括复数,除非上下文清楚地另外指定。并且,在说明书和权利要求书中使用时,“在内”的意思包括“在其中”和“在其上”除非上下文清楚的另外指定。

[0031] 此外,说明书中使用的标题或副标题仅是用于方便读者,其将不影响本发明的范围。另外,在说明书中使用的部分术语将在下面更具体定义。

[0032] 在说明书中使用的术语通常具有它们在本领域内的普通含义,不超出发明的上下文;和在每个使用的术语所在的特定上下文。用于描述发明的某些术语被在以下讨论,或在说明书的其他位置,以为关心发明描述的实践者提供额外的指导。为了方便起见,某些术语可以被突出显示,例如使用斜体字和 / 或引号。突出显示的使用对术语的范围和意义没有影响;在相同的上下文中,不管是否突出显示,术语的范围和意义是相同的。可以理解,相同的事物可以在多于一种方式中说明。因此,替换的语言和同义词可以被用于本文任意一个或多个术语的论述,而不是给予任意特别的意义,不管术语是作详细说明的或论述的。对于某些术语的同义词被提供。一个或多个同义词的详述不排除其他同义词的使用。在本说明书中任意位置的实例的用途,包括本文论述的任意术语的实例,都仅是说明性的,和决不限制发明和任意示范术语的范围和意义。同样地,发明也不限于本说明书中给出的各种具体方案。

[0033] 除非另外定义,本文所有的技术和科学术语具有本发明所属的领域的技术人员所通常理解的相同的意思。在冲突的情况下,本发明文件包括的定义将是支配地位的。

[0034] 在本文使用时,“大约”、“约”或“近似”通常表示在给定值或范围的 20% 内,优选在 10% 内,和更优选在 5% 内。本文给出的数量是近似的,意指即使没有明确的说明,术语“大约”、“约”或“近似”也可以被估计。

[0035] 本发明在一个方面涉及一种利用存在于接近但本身不是病灶或肿瘤的组织中的“微血管血液供给早期增大”(EIBS) 来检测肿瘤或病灶的靶点的方法。虽然异常组织可以是病灶或肿瘤,异常组织也可以是病灶或肿瘤形成之前的组织,例如癌变前的腺瘤、变性隐窝病灶、发展为发育不良病灶之前的组织,它本身还没有显示出发育不良的表现型和这些病灶或前发育不良组织附近的组织。

[0036] 本文描述的特定应用是用于检测早期结肠直肠癌(“CRC”)的结肠粘膜中的这些病灶,但其他应用也被描述。

[0037] 对象是与活体,例如人或动物相关的样品。样品可以是活体的一部分,因此样品是生物样品,其中生物样品可以具有发育为癌疾病的组织。

[0038] 肿瘤疾病是引起肿瘤或病灶的过程,其中肿瘤或病灶是异常活体组织(不管是恶变前的或癌的),例如胰癌、结肠癌、结肠的腺瘤性息肉、肝癌、肺癌、乳腺癌或其他癌。

[0039] 测量步骤优选在体内进行,尽管它也能在体外进行。测量步骤可以进一步包含获取对象的图像的步骤。在检测的时候获得的图像,能用于随后分析肿瘤的范围,以及其位置。利用相互作用光测量血液含量,包括用于体内使用的探测器的插入,其中血液含量和/或流量是在实体器官的组织内测量的,所述相互作用光可以包括散射和其他光学方法。并且,本发明可用于将探测器插入到体腔内,例如用于胃肠道、呼吸道等等之内组织的测量。

[0040] 在一个具体方案中,方法包括投射一束光,例如宽带光至其中具有血液循环组织的对象。在本文使用时,宽带光是具有至少两个不同波长的光。然后测量从对象散射出光的至少一个光谱,从测量的至少一个光谱获得与对象相关的血液供给信息。获得的血液供给信息包含与血液含量、血液氧合、血流和血容量的至少一个相关的数据。

[0041] 根据本发明具体方案的方法可以包括从对象的第一位置获得第一套血液供给信息,然后从对象的第二位置获得第二套血液供给信息。然后,在对象第一位置的第一套血液供给信息和在对象第二位置的第二套血液供给信息可以被比较,以确定对象的状态。通过与先前由隐藏有肿瘤形成患者和无肿瘤形成患者建立的微血管血液含量值比较,技术人员能比较数据以指明是否确实存在肿瘤或病灶。通过比较来自第一和第二位置的血液含量值,数据也可以指明是否肿瘤或病灶更接近于第一或第二位置。不止测量给定组织位点的血液含量,位于组织给定区域内的至少两个但优选多个组织位点可以被评估,和能测定这个区域的血液含量或血流分布的统计学性质,以确定对象的状态。例如,区域内的最大血液含量能被用于确定对象的状态。其他统计学测量包括平均值(mean)、平均数(average)、中位数、标准偏差、最大值和最小值。

[0042] 并不是对不同的位置,而是可以分别在不同的时间、天、月或年比较相同的位置,以确定对象的状态,和特别是判断是否产生了肿瘤或病灶,或如果其先前就存在则判断是否变得更大。

[0043] 本发明的另一个方面涉及用于检查对象的装置。在一个具体方案中,装置包含光源,例如举例,被装配和安置为向对象投射光束的光发射装置;和用于测量来自对象的散射光的至少一个光谱的元件;和用于从测量的至少一个光谱获得与对象相关的血液供给信息

的元件。

[0044] 装置可以进一步包含检测器,其在对象的第一位置获得第一套血液供给信息。相同的检测器可以被用于在对象的第二位置获得第二套血液供给信息。通过控制器或计算机执行的算法来分析数据,以确定对象的状态,典型地通过比较在第一位置的第一套血液供给信息和在第二位置的血液供给信息,不过也可使用相对参照血液供给信息(其暗示或不暗示肿瘤或病灶的存在)进行比较。相同的装置可以被用于履行上面提及的方法,其中在不同时间点采样相同的位置。

[0045] 整个系统 1100,如同在本文所述和在图 11 中所示,包括探测器 1110(或如本文所述与其他诊断或手术器械联合的探测器),光纤线缆系统 1120、检测器 1130 和计算机 1140(或其他类型的控制器),它是用来分析检测到的数据的,如同在本文别处描述的,和可以进一步包括指示器或警报装置 1150,例如举例,如同在图 12(a) 中所示的显示装置 1210,用于视觉上表明血液含量和血流中至少一个的血液供给特征的实际或相对测量值。显示在图 12(a) 中的显示装置 1210 包括指示器 1212,所述指示器有箭头 1222,其能指向位置 1214 右、1216 下、1218 左和 1220 上,和其也能指向这些中间的位置,以指明探测器将要从当前位置移动的方向,帮助确定异常组织的存在,和 / 或显示屏 1224,所述显示屏能提供各种血液含量的信息。在这个具体方案中,指示器 1212 将典型地用于在被检测组织的不同位置产生至少 2 个读数之后。显然,指示器 1212 也能由屏 1224 的部分制成。

[0046] 合适的还包括指示器的显示屏,也可以包括电子监视器例如液晶显示器 (LCD)、阴极射线管 (CRT) 显示器、等离子体显示器、包含发光二极管 (LED) 的面板或其他警告使用者的技术。在一个具体方案中,显示屏 1222 优选使用使用者能控制的屏幕上菜单,以便通过点按屏幕上按钮来基于结肠段来标记记录数据,且还能找到结肠镜检查记录。分析光谱数据,如同本文所述,基本上紧接在信号被获取之后。(信号收集时间是 ~ 50 毫秒。)同样,由计算机在软件中运行的算法使用从探测器收集的光谱数据,以计算在“表面”和“表面下”组织中的血液含量值,如本文所述。通过算法使用 EIBS 参数,以确定是否血液含量增加超过了正常范围。屏幕上菜单也优选使操作者能够在程序之前或期间输入人口统计学的、个人的和家族史的特征,包括病人年龄、性别、体重指数、吸烟史(是、否、戒烟),饮酒史、先前结肠镜检查发现史(在之前的结肠镜检查中的腺瘤 / 腺癌 / 无肿瘤形成),和抗炎治疗的使用。这些特征能被算法使用来包括进入诊断中。在测量数据之后,屏幕上的显示提供“诊断指示”。原则上,诊断指示可以是包括文本信息、颜色信号、声音等等的数字类型的一种。

[0047] 在图 12(b) 所示的特定具体方案中,指示装置使用了屏幕 1260,其显示如下文本信息的一个:“阳性,怀疑区域”(如果诊断算法指明腺瘤很可能位于评估 EIBS 的组织位点附近时),或信息“阴性”(如果结肠的这段很可能是无腺瘤时)。

[0048] 因此,显示装置可以进一步通过图表、符号、颜色、字母数字、光和类似技术和它们的组合,来指明增加血液供给的存在和 / 或增加血液供给特征的连续或非连续测量数据的比较。容易理解,根据本发明的指示装置包括,例如,声音发生装置、用于摇摆仪器以警告使用者的振动形成装置或者任意其他硬件或软件技术,用于警告关心血液供给特征的实际或相对测量数据的使用者,所述血液供给特征是血液含量和血流的至少一个,来建议探测器的移动方向和 / 或可能接近了异常组织。

[0049] 图 3 的具体方案图解了用于内窥镜的探测器。这是典型的,和探测器能被插入到

或包含或可移动地在其他外科或诊断设备中,例如用于乙状结肠镜检查的乙状结肠镜,其中所述组织是结肠,和与仅仅使用乙状结肠镜相比更大部分的结肠被分析。在这种用途中,能被分析的更大部分的结肠是至少另外 10-30cm 的结肠。也可以使用直肠镜,其也允许 10-30cm 的结肠被分析,取消了对乙状结肠镜检查的需要。

[0050] 对于本文中的许多步骤,当移动探测器时,不同的位置是通过大约 5cm 或 10cm 的距离来分隔的。

[0051] 在下面的公式 1 中描述了表面和表面下偏振和光谱数据分析算法,其用于在获自粘膜和粘膜下组织的光谱数据之间进行区别。注意这个算法,因为它是基于对作为组织内光的弹性散射和吸收结果记录的光谱信号的定量分析,不需要组织活检或任意其他准备,几乎允许偏振选通信号的实时处理,使其对临床筛选应用非常有用。

[0052] 偏振选通使在同一时间评价几个组织层中的血液含量成为可能。将被分析血液含量的两个主要的组织层是“表面”(例如粘膜)和“表面下”(例如粘膜和粘膜下层)组织(图 1)。

[0053] 为了评价表面组织中的血液含量和/或血流,优选使用偏振选通光谱。在表面下组织中的血液含量能通过使用共偏振光谱、任意偏振(也被称为非偏振或总)光谱(其是共偏振和正交偏振信号的和)或正交偏振光谱来测量。这三个信号具有逐渐变深的穿透深度。这些信号的穿透深度能通过仪器的设计来选择,以便针对给定器官和组织类型,选择性地探测粘膜和粘膜/粘膜下组织。偏振选通信号 $S(\lambda)$ 被视为在共偏振和正交偏振信号之间的差,通过来自聚四氟乙烯反射率标准片(Ocean Optics)的相应共偏振和正交偏振光谱来分别归一化。因此,共偏振、任意偏振(又名非偏振)和正交偏振信号($D(\lambda)$)也被归一化。在下面的教导中,举例来说,认为表面下血液含量是从正交偏振信号计算的。然而可以理解,类似的分析可以基于共偏振和任意偏振信号进行。因此原则上,能在四个不同的穿透深度上计算血液含量。

[0054] 在表面和表面下血液含量两种状况下,假定由于样品内光学性质差异的路程长度可变性是很小的。虽然众所周知由于散射的未知原因的减弱,Beer 定律不能直接应用于分析散射光,Beer 定律被作为分析的起点,因为源自吸收的减弱具有与吸收体浓度相反的指数关系。这个假定能被如下表示: $S(\lambda) = S_{\text{散射}}(\lambda) \exp[-L_s(\alpha_{\text{HbO}_2} A^{\text{HbO}_2}(\lambda) + \alpha_{\text{Hb}} A^{\text{Hb}}(\lambda))]$
(1) $D(\lambda) = D_{\text{散射}}(\lambda) \exp[-L_D(\beta_{\text{HbO}_2} A^{\text{HbO}_2}(\lambda) + \beta_{\text{Hb}} A^{\text{Hb}}(\lambda))]$,其中 $S_{\text{散射}}(\lambda)$ 和 $D_{\text{散射}}(\lambda)$ 分别代表缺少吸收体的情况下来自样品的表面和表面下层的光散射信号。 $A(\lambda)$ 代表所有存在的吸收体(氧合和去氧血红蛋白)的吸收光谱、系数 L_s 和 L_D 代表对于偏振选通和正交偏振信号的路程长度,和系数 α 和 β 代表对于表面和表面下组织深度的吸收体浓度。为了说明氧合和去氧血红蛋白的不同作用,使用两个系数:在表面血液含量的情况下 α_{HbO_2} 和 α_{Hb} ,和在表面下血液含量的情况下 β_{HbO_2} 和 β_{Hb} 。可以对共偏振和任意偏振(即,总,非偏振)光谱使用类似的分析。

[0055] 对于去氧和氧合血液含量的光谱可以在血红蛋白水溶液中来测定。溶液被放置于玻璃底部培养载玻片并测量以获得光谱 $A^{\text{HbO}_2}(\lambda)$,所述载玻片直接在反射率标准片之上。然后通过添加连二亚硫酸钠去氧合来测量 $A^{\text{Hb}}(\lambda)$ 。 L_s 和 L_D 在初始仪器校正的过程中组织模型内被测定。对分析来说,保持未知的是 $S_{\text{散射}}(\lambda)$ 和 $D_{\text{散射}}(\lambda)$ 。为填补这个空白,假定期待的 $S_{\text{散射}}(\lambda)$ 和 $D_{\text{散射}}(\lambda)$ 在 $\lambda = 480$ 和 680nm 之间将具有平滑下降的谱线形状,因此

缺乏血红蛋白吸收的光谱特征,其包括在氧合血液的情况下 542 和 576nm 和在去氧血液情况下 555nm 的吸收带。特别是,二阶递减多项式或反幂定律的谱线形状能被用作目标线形状,有基本相同的结果。在这个狭窄的光谱范围,这种假设是合理的。因此表面和表面下偏振和光谱数据分析算法测试目标范围内的表面组织的 α_{HbO_2} 和 α_{Hb} 和表面下组织的 β_{HbO_2} 和 β_{Hb} 的值,和发现它们提供了在结果 $S_{\text{散射}}(\lambda)$ 和 $D_{\text{散射}}(\lambda)$ 之间的最佳一致性和最小平方意义上的目标线形。这个过程可以被继续重复。

[0056] 一旦找到了系数 α_{HbO_2} 和 α_{Hb} ,许多其他相关的表征血液含量的量度也可以被找到,包括总血液含量 = $\alpha_{\text{HbO}_2} + \alpha_{\text{Hb}}$ 和 (2) 氧饱和度 = $\alpha_{\text{HbO}_2} / (\alpha_{\text{HbO}_2} + \alpha_{\text{Hb}})$ 。

[0057] 使用组织模型实验来检验所有公式的正确性。

[0058] 在一个具体方案中,来自对象的散射光的至少一个光谱被通过光纤探测器测量,其中光纤探测器包含被配置为检测血液供给信息的偏振选通光纤探测器。光源包含非相干光源(例如氙灯)。

[0059] 在一个具体方案中,光纤探测器包括近端部分、相对的远端部分和体部分,有在近端部分和远端部分之间限定的纵轴。体部分是由沿纵轴的腔形成的。至少一个第一类型的光纤被用来将能量束递送到对象,其中至少一个第一类型光纤至少部分地安置在体部分的腔内。光学元件被安置在近端部分且配置为将能量束聚焦到对象。至少一个第二类型的光纤被用来从对象收集散射的能量,其中至少一个第二类型光纤至少部分地安置在体部分的腔内。

[0060] 光纤探测器可以进一步包含至少一个线偏振器,所述线偏振器与至少一个第一类型光纤和至少一个第二类型光纤光学地耦接在一起,并被安置在邻近近端部分,其中光学元件被安置在近端部分且配置为将来自对象的散射能量聚焦到至少一个线偏振器,为至少一个第二类型光纤来收集。

[0061] 光学元件包含球透镜、折射率渐变透镜、非球透镜、柱透镜、凸-凸透镜和平-凸透镜的至少一个,不过优选仅使用单个透镜。除上述透镜外,透镜或它们的任意组合也可以被使用。此外要注意,不同的透镜能被用于帮助区别测量数据和实现不同的组织穿透深度。因此,例如,为达到最浅的穿透深度,透镜能被安置在距光收集光纤末端焦距的位置,光纤绕透镜的轴对称地安置。这种配置进一步增加了收集的光的强度,特别是当探测器距组织一定距离时,和根据距组织的不同距离(如果探测器不与组织接触)和探测器施加到组织上的压力(如果探测器与组织接触),提供了探测器的信号收集稳定性的改善。通过利用更短焦距的透镜,更小的照明和/或收集光纤数值孔径,和在照明和收集光纤之间更大的距离,也可以实现浅的穿透深度。原则上,通过选择这些探测器特征的合适组合,从几十微米到几毫米的穿透深度都可实现。

[0062] 至少一个第一类型光纤包含照明光纤,其中照明光纤光学地耦接于光源。

[0063] 至少一个第二类型光纤也可以用一个或多个收集光纤形成,其中一个或多个收集光纤与在远端部分的成像光谱仪和 CCD 光学地耦接在一起,其中成像光谱仪是用于获得对象的图像的。体部分包含管道。

[0064] 优选具体方案的以下更多细节,将进一步描述本发明。显而易见,以下公开的基本部分涉及 EIBS 征兆,被应用于通过分析远离病灶的结肠组织来确定结肠肿瘤形成(腺瘤性息肉或癌)的存在,和作为参考来确定结肠的肿瘤或病灶的位置。本公开也适合于检测在

其他器官内的肿瘤或病灶,并且相对于在不同器官中的这种检测扩展存在的变化,这值得注意。

[0065] 虽然已经确认对肿瘤组织的血液供给增加了,但很少对前肿瘤阶段和肿瘤或肿瘤前病灶的扩展之外的组织学上/内窥镜检查看起来正常的粘膜的血液供给改变给予关注,主要是由于确切的定量微血管的血液供给在方法上是困难的。在很表面的粘膜(隐窝周围毛细血管丛)中,EIBS是最易判断的。这构成了很小量的总结肠微循环。讨论的偏振选通光谱仪能检测它的原因是其能具体和精确的分析这个丛。

[0066] 进一步注意,本发明能区别良性和恶性肿瘤,因此当见到肿瘤时,看周围的正常粘膜能帮助从腺瘤(恶变前的)肿瘤区别增生(良性的)。邻近于病灶的显微正常粘膜中的异常血液供应-EIBS-将可见于腺瘤,而不是增生息肉。此外,先前的血管生产研究集中于对肿瘤病灶自身的血液供给增加。EIBS自身显示为在微循环(主要是粘膜)中血液供给的增加,所述微循环是向上皮供应血液的。EIBS很早就在结肠致癌作用过程期间发生。我们在结肠致癌作用的动物模型中的数据显示,与腺瘤和变性隐窝病灶(即致癌作用的最原始标记物)的产生相比,EIBS开始的更早,和在目前已知的结肠肿瘤形成分子标记物产生之前。此外,EIBS能在肿瘤病灶外检测到。这可用作在病灶自身的物理范围外检测病灶,如同在实施例和下述内容中论述的。

具体实施方案

实施例

[0067] 不是意图限定本发明的范围,下面给出了根据本发明的具体方案的典型仪器、装置、方法和它们相关的结果。注意,实施例中使用的标题或副标题仅是用于方便读者,其决不影响本发明的范围。此外,本文中建议和公开了某些理论;然而,不管它们是对还是错,它们决不是限制本发明的范围,只要根据说明书发明可实施,而不考虑任意特定理论或方案的作用。

[0068] 偏振选通光纤探测器来检测 EIBS:偏振选通光纤探测器来检测 EIBS:一个方面,已经开发了光纤探测器来精确的检测组织粘膜中的血液供给。图 2A 和 2B 图解了探测器的设计和图 3 显示了从结肠镜的附属通道突出的探测器的照片。探测器 100 具有一个或多个直径为 $100\ \mu\text{m}$ 的光纤,一个递送光纤 110 被用来将线偏振光从氙灯(未显示)递送到组织表面,和其他两个光纤 120 和 122 用于从组织收集散射光。凸透镜 130 被安置在距光纤尖端焦距的位置。几个透镜的类型也被检验,包括球透镜、折射率渐变透镜(GRIN)和非球透镜。所有不同类型的透镜都能被使用,并根据穿透深度它们提供不同的探测器性能。在这种配置中,其中透镜 130 被放在距光纤尖端焦距的位置,依赖于反向散射的角度,它将从样品上反向散射的光聚焦到不同光纤 120 和 122 上。还确保所有收集光纤都接收来自相同组织位点的散射光,其与照明点相吻合。透镜 130 不是必须放在距光纤 110、120、122 焦距的位置,但这种构型在以下方面提供了较好的性能:1) 较浅的穿透深度,特别是对于偏振选通信号,2) 增加信号水平以及,因此,增加需要收集有足够信噪比信号的时间,3) 防止收集来自探测器和组织表面的镜面反射,和 4) 根据在无接触几何结构中从组织表面的位移或探测器施加到样品上的压力,改善测量数据的稳定性。在探测器 100 的近端,收集光纤 120、

122 与成像光谱仪和 CCD 光学地耦接在一起。两个薄膜偏振器 140、142 被装配在探测器的近末端上,以起偏入射光,和使得能够收集反向散射光的两个偏振分量(即平行的 $I_{||}$ 和垂直于入射偏振的 I_{\perp}),以允许偏振选通。探测器 100 的所有组件都是使用 FDA 准用材料制成的。

[0069] 在探测器尖端的透镜允许选择期望的穿透深度。例如,为达到较浅的穿透深度,透镜能被安置在距光纤末端焦距的位置,光纤绕透镜的轴对称地安置。此外,能使用更短焦距的透镜,更小的照明和/或收集光纤数值孔径,和在照明和收集光纤之间更大的距离。例如,探测器用 GRIN 透镜制造,具有在结肠组织中对偏振选通信号 ~ 85 微米(~ 1.7 平均自由程长度)的穿透深度,和对正交偏振光为 ~ 260 微米的穿透深度。也开发了有 ~ 23 和 275 微米穿透深度的球透镜探测器。同样地,显然通过选择这些探测器特征的合适组合,从几十微米到几毫米的穿透深度都可实现。

[0070] 偏振选通:偏振选通已经被先前使用于选择性地记录短行程的光子,并且增加对深层组织出来的光子的对比度。如同被我们的团队说明的,差分偏振信号 $\Delta I(\lambda) = I_{||}(\lambda) - I_{\perp}(\lambda)$ 主要是由位置接近于组织表面的散射体影响,因此,对表面组织,例如上皮的性质特别敏感。我们的实验显示,对来自更深的组织结构的差分偏振信号的影响随着至结构的“光程”,因而,随着深度($\tau = L/l_s$, L 是“物理”深度和 l_s 是组织中光子平均自由程长度)呈指数规律的减少。由于上皮的光密度远小于下层结缔组织,在结肠中,差分偏振信号主要收集自上皮加最高 $\sim 50 \mu m$ 的下层结缔组织。这些上皮小孔的近表面部分包含向上皮供给氧的毛细血管网络。共偏振信号 $I_{||}$ 、任意偏振信号 $I_{||} + I_{\perp}$ 和正交偏振信号 I_{\perp} 包含有关渐进加深组织的信息,对于特定的探测器构型可最大至表面下几毫米。

[0071] 表面血液含量的测量在紧接在上皮下面的毛细血管中的血液含量能被定量的从 $\Delta I(\lambda)$ 的光谱分析中估计。我们开发了几种光谱数据分析方法。以下实施例[公式3]讨论了早期版本的方法,其提供表面血液含量的分析。在上面讨论了更近期的版本[公式1&2],其提供了在表面和表面下粘膜两者中血液含量判定的改善的精确性。

[0072] 对于这个早期版本,它是基于血液含量值的测定来运行的,所述血液含量值的测定包括微脉管系统中红血球的散射和吸收两种作用和以光谱中存在吸收光带为模型,所述吸收光带是由于血液光吸收和散射两者。

[0073] 我们获得了大鼠红血球(RBC)的散射图像。虽然 Hb 主要吸收可见光,但仅测量 Hb 分子的吸收光谱是不够的。RBC,其充满 Hb,是大的散射体,直径约 7-8 微米。因此,来自红细胞的作用是吸收和散射两者。我们的数据表明,从组织测量的差分偏振信号 $\Delta I(\lambda)$ 能被写为 $\Delta I(\lambda) = \Delta I_s(\lambda) + \alpha \Delta I_{RBC}$, (3) 其中 $\Delta I_s(\lambda)$ 是由上皮细胞和表面组织的其他非红血球组分贡献的信号(非现有技术已知的), ΔI_{RBC} 是从分离的红细胞实验测量的信号(因此,这个信号是已知的), α 是红细胞每 mm^2 的数量密度。这个对于表面血液含量的偏振和光谱数据分析算法的早期版本被用于通过最小化在 $\Delta I_s(\lambda)$ 中的 Hb 吸收光带,找到拟合参数 α 。这个偏振和光谱数据分析算法的早期版本,不是使用组织中光传播按组织血液含量的指数减弱,其被在公式 1 中使用,而是依赖于线性计算,其中来自红血球的作用被假定附加到组织的散射;所述作用包括光吸收和红血球散射两者。

[0074] 对于现场的应用,其中血红蛋白是存在于氧合($\Delta I_{RBC-O_2}(\lambda)$)和去氧($I_{RBC-O_2}(\lambda)$)

两种形式, $\Delta I_{\text{RBC}}(x; \lambda) = x \Delta I_{\text{RBC-O}_2}(\lambda) + (1-x) I_{\text{RBC-O}_2}(\lambda)$, (4) 其中 x 氧饱和系数, 也被借助于优化测定。

[0075] 表面下血液含量的测量。我们还评估在更深组织层中的血液供给, 即粘膜和粘膜下层, 通过 I_{\perp} (与 ΔI 相反, 这个信号主要不是由单次而是由多次散射过程给出的)。对于表面下血液含量, 我们开发了几个光谱数据分析方法。以下实施例在公式 5 中讨论了方法的早期版本。提供改善精确性的血液含量判定的最近版本被在以上公式 1&2 中讨论。

[0076] 检测至粘膜 / 粘膜下层的血液供给的改变, 如同说明的, 借助于正交偏振信号 $I_{\perp}(\lambda)$ 的分析来进行。简要地, 扩散近似模型适合于数据。模型 I_M 依赖于转移散射 $\mu'_s(\lambda)$ 的光谱和吸收系数 $\mu_a(\lambda) = x \mu_{a-\text{O}_2}(\lambda) + (1-x) x \mu_{a-\text{DO}_2}(\lambda)$, (5) 其由氧合 $\mu_{a-\text{O}_2}$ 和去氧 $\mu_{a-\text{DO}_2}$ Hb 物质两者给出, 其中氧饱和 x 被发现为拟合参数, μ_a 是与组织中各自形式的 Hb 浓度成比例的。通常假定, Hb 是粘膜中唯一显著的可见光吸收体, 和 $\mu'_s(\lambda)$ 将不会显示出 Hb 吸收光带。

[0077] 这个扩散近似型的、早期版本的算法需要大量的处理时间 (大概每样品几秒), 而不是如上述公式 1 算法的几乎实时的结果。这种改进的原因是因为公式 1 的算法不需要使用扩散近似, 所述扩散近似是计算密集的。

[0078] 氧饱和的测量。如上所述, 由于氧合和去氧合血红蛋白的明显不同的吸收光谱, 因此, 偏振选通信号的光谱分析不仅可以测量血含量, 而且还可以测量血氧水平 (aka. 氧饱和度, $S_{\text{O}_2} = x$)。我们从光谱数据验证了 S_{O_2} 的计算。氧饱和度测量的精度极佳,

[0079] 利用光纤探测器的 EIBS 评价的精确性。我们还在组织模型的研究中验证了探测器评估血红蛋白浓度的能力。如上所述, 制造组织模型并进行光谱数据分析。如图 4 所示, 探测器使血红蛋白浓度的精确评价成为可能。对于浓度 $< 12\text{g/L}$ 的测量数据的标准误, 对于表面组织是 $< 0.01\text{g/L}$ 和对于更深的组织是 $< 0.02\text{g/L}$ 。我们指出根据在动物和人中的 EIBS 数据, Hb 浓度的动态范围是很好的在这个范围内。因此, 探测器提供了在生理范围内血液含量的足够精密的测量数据, 有足够可靠的识别 EIBS 的测量误差。

[0080] 根据血红蛋白吸收光谱带的区域和 / 或这些吸收带的最大值的分析来测量血液含量也是可能的。如同在图 4(c, d) 中所示, “吸收带区域” 和 “吸收带强度” 两种方法使能够精确评估血红蛋白浓度, 有 10 的测量误差, 分别对于浓度 $< 1.2\text{g/L}$ 为 0.02g/L 和 0.03g/L , 分别对于从 1.2 至 18g/L 为 0.07g/L 和 0.09g/L 。

[0081] EIBS 先于结肠致癌作用已知标记物的形成。EIBS 先于任意目前已知的结肠致癌作用的组织或分子标记物的产生。

[0082] 具体地, 我们评价了用结肠特定致癌物质, 氧化偶氮甲烷 (AOM) 处理的大鼠的结肠中的血液含量。AOM 处理的大鼠模型是最耐用和广泛使用的 CRC 动物模型之一。如果在人体内, 以这个模型, 肿瘤形成通过很好界定的事件序列来进展, 例外的是在 AOM 处理的大鼠模型中致癌作用的时间过程要比人体内的快得多: 致癌作用的最早可检测标记物, ACF, 在 AOM 注射后 4-12 星期内产生, 在 20-30 星期内观察到腺瘤, 和在 40 星期后癌产生。没有组织学的、分子的或遗传的标记物已经被给出, 以允许早期诊断 ($< 4-12$ 星期)。如同在图 5 中所示, 我们的数据表明, EIBS 早在 AOM 注射后两星期就产生了 (p 值 $< 10^{-9}$)。重要地, EIBS 仅被在结肠末端检测到, 而在结肠近端没有检测到 (p 值 $< 10^{-11}$)。这反映了在 AOM 处理的大鼠模型中致癌作用的进展为 AOM 主要在结肠末端诱导致癌作用, 在结肠近端仅有极

小的作用,如同已经被大量的研究和我们的数据所证实的。

[0083] EIBS 是结肠肿瘤形成的精确预测值:动物研究。为了评价是否 EIBS 可以作为临床有用的生物标志物,我们测定了 EIBS 的性能特征以检测在 AOM 处理大鼠中的未来 ACF。发现 EIBS 具有极好的从阴性对照鉴别动物 CRC 风险的能力,甚至在 CRC 的前 ACE 阶段,AOM 处理后两星期。实际上,EIBS 的诊断精确性远远超过常规标记物,有高(>90%)的敏感性、专一性、阳性和阴性预测值,甚至在结肠致癌作用的最早阶段,先于目前已知 CRC 标记物的产生(表 1)。表 1:在 AOM 处理的大鼠模型中 CRC 倾向的 EIBS 诊断

敏感性	94%
专一性	96%
阳性预测值	97%
阴性预测值	92%

[0084] EIBS 梯度定位腺瘤:体内临床研究。为证明,EIBS 和,重要地,EIBS 梯度(即,朝向腺瘤的血液含量的渐进性增大)能被在体内观察。在人类受试者中开展了试点调查,进行筛选结肠镜检查(196 病人,包括有腺瘤 48 人,这 48 人中 43 人是小的和 5 个大的,有增生良性息肉 27 人和有阴性结肠镜检查 121 人)。我们使用前面章节讨论过的适合光纤探测器的内窥镜。探测器被插入到结肠镜的附属通道。在结肠镜检查期间,EIBS 光谱数据由探测器从以下位置获取:腺瘤性息肉(如果存在),离腺瘤 10cm 内的内窥镜正常位置,从没有腺瘤坐落的相同结肠段(典型地距腺瘤 30cm 内)和其他段(可称为在段“外”)。

[0085] 在阴性结肠镜检查的病人中,从三个结肠段(即,包括直肠和乙状结肠的降结肠、中横结肠和包括盲肠的升结肠)的每一个随机得到测量数据。平均起来,从每个组织位点获取三个光谱并对每个病人探测超过 10 个不同的组织位点。

[0086] 我们的数据(图 6)表明,与对照患者相比,有腺瘤的患者中的未受累(内窥镜和组织学上正常)的结肠粘膜内血液含量有明显增大。重要地,当接近肿瘤病灶时,EIBS 渐进地增加。实际上,距腺瘤位置大约 30cm EIBS 是值得注意的,并距病灶 10cm 处和病灶自身的位点进一步进展。EIBS 的这个性质可以引导内镜师,以识别高危结肠段。在表面组织中的 EIBS 被观察到,甚至在距离腺瘤>30cm 的位置(在不是腺瘤所在位置的结肠段)(图 6(a))。作为对照,在表面下组织中的 EIBS 更加局限,并仅在<30cm 的距离观察到(图 6(b))。这与我们的体外数据一致,表明随组织深度增加 EIBS 的空间扩展减小。最后,图 6(c)表明,增生息肉在它们的扩展之外不产生 EIBS。这也是满意的结果,其表明,在结肠镜检查或其他内窥镜步骤期间,息肉外缺少 EIBS 能被用于确定是否息肉是腺瘤性的或增生性的。

[0087] EIBS 梯度用来鉴别结肠段有和没有进展腺瘤的性能特征被显示在表 2 中。这些特征是令人鼓舞的,特别是因为目前没有其他有效的方法能够通过分析腺瘤空间扩展之外的组织来感知腺瘤的存在。虽然表征腺瘤的年龄是不可能的,表征人的年龄是有益的,因为在对照中,随着年龄增加,微血管血液含量下降(无肿瘤形成)。表 2:通过体内评价距病灶 10-30cm 的 EIBS 来确认腺瘤的 EIBS 定位

敏感性	100%
专一性	70%

[0088] EIBS 的诊断性能也超过常规的 CRC 筛选方法。例如,最近的研究表明,FOBT 和粪便 DNA 分析分别具有 10.8%和 18.2%的敏感性,而柔性乙状结肠镜检查的敏感性和阳性预测值被分别报告为仅 52%和 6%。此外,我们的体内数据分析显示,在对照受试者的三个结

肠段、男与女和不同年龄的患者（从 40 至 80 岁）间微血管血液含量的变化较小。通过说明这些变化，基于 EIBS 的结肠镜检查指引的精确性将被改善。

[0089] EIBS 的非光学证实。我们也想通过使用非光学方法来证实 EIBS。我们使用 Western 印迹法，并评价在 AOM 处理和对照大鼠中粘膜 / 粘膜下层内的血液含量。AOM 处理的和年龄相配的对照大鼠的结肠末端被轻轻剥离。制造粘膜匀浆和在 10% SDS-PAGE 凝胶上分离 25 μ g 蛋白质，转移到 PDVF 薄膜并用 5% 无脂奶封闭。用血红蛋白的多克隆抗体（1 : 300 在 4°C 稀释 / 过夜，Santa Cruz Biotechnology）来探测薄膜，并用增强的化学发光来显影干式影印副本，并用激光光密度计定量。如图 7(a) 所示，注意到了在合适分子量的一个清晰带（68kDa）。在任意阴性对照上都不能看见这个带（包括两个结肠癌细胞系 HT-29 和 HCT-116 的溶胞产物以及用二次抗体独自探测的大鼠试样）。免疫印迹分析的定量（相对于年龄配对对照组）被表示在图 7(b) 中。可见，在第 8 星期结肠末端中血红蛋白含量有显著的增大（ $p = 0.01$ ）。印迹被条带化并探测 β -肌动蛋白，以证实均匀蛋白质负荷（数据未显示）。

[0090] 这提供了 EIBS 的关键性非光学证实。此外，其强调基于非光学技术的敏感性相对缺少。例如，虽然 8 星期的数据是显著的，但增加远远小于用光谱学标记的 EIBS 的 3 倍增加。此外，在第 2 星期，尽管用光谱分析可见高度显著的变化，但粘膜血液含量分析没能显示差异。我们相信，光谱分析的显著敏感性是与其仅仅精密检验脉管系统的能力部分相关的。在另一方面，粘膜剥离，不管如何温和，也许仅采样了粘膜下层中一些更大的血管。因为，我们相信在组织学上正常的粘膜中 EIBS 主要是在微血管表现，检验更深的大血管会易于模糊在微脉管系统中的微小早期改变。

EIBS 的进一步应用

[0091] 使用 4D-ELF 或 2D-ELF（如同以下描述的）和偏振选通光谱，在早期 CRC 中结肠粘膜内的这种 EIBS 生理现象能被用作病灶的早期检测。重要地，空间上，EIBS 扩展到肿瘤病灶的位置之外（在距病灶的至少 $\sim 1/3$ 结肠内和超过，依赖于组织的深度），且其幅度在接近腺瘤时增大。因此，我们的数据显示，EIBS 允许显著地精确测定是否给定结肠段包藏有腺瘤，并可用于指导内镜师判断对腺瘤的接近度。通过指引结肠镜检查，使用 EIBS 的方法将减少结肠镜错检率（对于腺瘤 15-20% 和对于晚期腺瘤 6-12%）。我们建议了各种 EIBS 的应用，其中两个在图 8 中被图解为应用 A 和应用 B。

[0092] 应用 A：从给定的结肠段评估的 EIBS 将告知内镜师，这个段有隐藏腺瘤的风险和需要更严格的结肠镜评价。如果这段通过 EIBS 测量被确认为没有风险，内镜师将作出决定聚焦于其他需要更强检查的结肠段。

[0093] 应用 B：如果在这个段内腺瘤不是轻易可见的，走近病灶的 EIBS 增加数量将引导内镜师搜查隐藏的肿瘤。

[0094] EIBS 的其他用法，应用 C：EIBS 能在柔性乙状结肠镜检查期间从结肠末端评定，以帮助检测在结肠近端腺瘤和肿瘤的存在。如同已知的，乙状结肠镜检查类似于结肠镜检查，但仅检查低端结肠和直肠。在这个步骤中，EIBS 探测器能被用于添加到乙状结肠镜检查探测器中，以获得 EIBS 数据。此外，EIBS 能被从直肠评定，通过柔性乙状结肠镜检查、独立的光纤探测器，或者通过作为内窥镜装置一部分的探测器，来帮助检测在结肠另外部分的腺

瘤和肿瘤。

[0095] EIBS 的其他用法,应用 D:EIBS 可以在结肠镜检查、柔性乙状结肠镜检查或其他内窥镜步骤期间评估,以预测未来癌变前或癌变病灶的产生,和因此,帮助确定对于给定病人的未来结肠镜检查或柔性乙状结肠镜检查步骤的时间表(例如,频率和时间间隔)。

[0096] EIBS 的其他用法,除上述以外也在本发明使用方法的范围内,且特别是与其他诊断方法联合。

[0097] 除 4D-ELF 和偏振选通光谱之外,其他光谱方法例如,2D-ELF、增强反向散射和低相干加强反向散射(LEBS)光谱和 OCT,也能被用于实践本发明。

[0098] 例如,EIBS 能与筛选结肠镜检查联用,在这种情况下 EIBS 探测器能被用于在结肠镜检查探测器之外获取 EIBS 数据。探测器具体方案

[0099] 在一个具体方案中,探测器向具有组织的对象投射光束,所述组织中有血液循环。然后从对象散射出的光的至少一个光谱被测量,且从测量的至少一个光谱获得与对象相关的血液供给信息。获得的血液供给信息包括与血液含量、血液氧合、血流和血容量的至少一个相关的数据。

[0100] 探测器能被用于获取不同的光学测量数据。根据一个具体方案,其被用于从对象的第一位置获得第一套血液供给信息,然后从对象的第二位置获得第二套血液供给信息。然后,在对象第一位置的第一套血液供给信息和在对象第二位置的第二套血液供给信息可以被比较,以确定对象的状态。通过与先前由隐藏有肿瘤患者和无肿瘤患者建立的微血管血液含量值比较,技术人员能比较数据以指明是否确实存在肿瘤或病灶。

[0101] 在一个具体方案中,探测器装置包含光源,被装配和安置为向对象投射光束;和用于测量来自对象的散射光的至少一个光谱的元件;和用于从测量的至少一个光谱获得与对象相关的血液供给信息的元件。

[0102] 探测器装置可以进一步包含检测器,其在对象的第一位置获得第一套血液供给信息。相同的检测器可以被用于在对象的第二位置获得第二套血液供给信息。随后,获自探测器装置的光谱数据被分析,并用于确定是否被检查的组织是异常的,如本文所述。

[0103] 在一个具体方案中,根据本发明来自对象的散射光的至少一个光谱被通过光纤探测器测量,其中光纤探测器包含被配置为检测血液含量信息的偏振选通光纤探测器。光源包含非相干光源(例如氙气灯)。

[0104] 在一个具体方案中,光纤探测器包括近端部分、相对的远端部分和体部分,有在近端部分和远端部分之间限定的纵轴。体部分是由沿纵轴的腔形成的。至少一个第一类型的光纤被用来将能量束递送到对象,其中至少一个第一类型光纤至少部分地安置在体部分的腔内。光学元件被安置在近端部分且配置为将能量束聚焦到对象。至少一个第二类型的光纤被用来从对象收集散射的能量,其中至少一个第二类型光纤至少部分地安置在体部分的腔内。

[0105] 光纤探测器可以进一步包含至少一个线偏振器,所述线偏振器与至少一个第一类型光纤和至少一个第二类型光纤光学地耦接在一起,并被安置在邻近近端部分,其中光学元件被安置在近端部分且配置将来自对象的散射能量聚焦到至少一个线偏振器,为至少一个第二类型光纤来收集。

[0106] 光学元件包含球透镜、折射率渐变透镜、非球透镜、柱透镜、凸-凸透镜和平-凸透

镜的至少一个,不过优选仅使用单个透镜。不同于上述透镜的透镜也可以被使用。此外要注意,不同的透镜能被用于帮助区别测量数据和实现不同的组织穿透深度。因此,例如,为达到最浅的穿透深度;透镜能被安置在距光收集光纤末端焦距的位置,所述光纤绕透镜的轴对称安置。这种配置进一步增加了收集的光的强度,特别是当探测器距组织一定距离时,根据距组织的不同距离(如果探测器不与组织接触)和探测器施加到组织上的压力(如果探测器与组织接触),探测器提供了信号收集的改善的稳定性。通过利用更短焦距的透镜,更小的照明和/或收集光纤数值孔径,和在照明和收集光纤之间更大的距离,浅的穿透深度也可以实现。原则上,通过选择这些探测器特征的合适组合,从几十微米到几毫米的穿透深度都可实现。

[0107] 至少一个第一类型光纤包含照明光纤,其中照明光纤与光源光学地耦接在一起。

[0108] 至少一个第二类型光纤也可以用一个或多个收集光纤形成,其中一个或多个收集光纤与在远端部分的成像光谱仪和 CCD 光学地耦接在一起,其中成像光谱仪是用于获得对象的图像的。体部分包含管道。

[0109] 优选具体方案的以下更多细节将进一步描述本发明。

[0110] 本发明提供探测器套件 300,在图 9 中图解说明,包含多个可互换的探测器尖端 310-1 至 310-n,和多个可互换的光透射元件 320-1 至 320-n,其中 n 是大于 1 的整数。它们的不同联合提供对各种深度的选择性。

[0111] 图 10(a)-(j) 图解了根据本发明的探测器的各种构型。图 10(a)-(e) 图解了探测器构型,基于所包括组件的各种特性其具有单个深度选择性。图 10a 显示了具体方案,其中仅有单个递送光纤 410a 和单个收集光纤 420a。可以有偏振器 440a。图 10b 类似于图 10a,但进一步包含使用两个偏振器 440b 和 442b。图 10c、10d 和 10e 分别图解了具有两个收集光纤 420c、422c;420d、422d;和 420e、422e 的方案。在每个这些具体方案中,如所示分别有两或三个偏振器,440c 和 442c;440d 和 442d;和 440e、442e 和 444e,在相对于光纤的各种构型中。

[0112] 图 10(f)-(j) 图解了探测器的构型,其中单个探测器,包括探测器尖端和透射递送元件两种,能具有大于一个的深度选择性。

[0113] 在图 10(f) 中,存在多对收集光纤,每对具有相同的收集深度。因此,收集对 420f1 和 420f2 具有穿透深度 1,收集对 422f1 和 422f2 具有穿透深度 2,和收集对 424f1 和 424f2 具有穿透深度 3。在每对中每个光纤都从递送光纤 410f 间隔相同的距离。如所示有两个偏振器 440f 和 442f。

[0114] 在图 10(g) 中,没有收集对,而有单独的收集光纤 420g、422g、424g、426g 和 428g,每个具有离递送光纤 410g 不同的间隔。某些收集光纤与其他的相比具有不同的数值孔径,如 426g 和 428g 所示。如所示有两个偏振器 440g 和 442g。

[0115] 图 10(h) 具体方案类似于图 10(f) 的具体方案,但不同的是在穿透深度 3 有另外的包括收集光纤 426h1 和 426h4 的光纤对,它们的每个具有不同于在穿透深度 3 其他收集对的数值孔径。如所示有两个偏振器 440h 和 442h。

[0116] 图 10(i) 图解了探测器,具有递送光纤 410i,和三个收集光纤 420i、422i 和 424i,每个都距递送光纤 410i 不同的间隔。没有偏振器或者有一个偏振器(未标记)。

[0117] 图 10(j) 图解了与在图 10(i) 中图解的探测器相同的探测器,不同是包括两个偏

振器 440(j) 和 442(j), 而不是无或一个偏振器。

[0118] 以下论述给出了三光纤、两偏振器方案的探测器的光路, 例如在图 10(b)-(e) 中图解的。灯 / 光源发射非偏振光。这些光被耦合进入递送光纤 410。非偏振光从该光纤 410 发射出来, 并穿过第一偏振器 420 成为线性偏振的。该光是发散的, 发散角取决于光纤 410 的数值孔径 (NA)。典型的 NA 是大约 0.22, 其意指发散角是 ~ 25 度。具有在 0.1 和 0.5 之间 NA 的光纤也是可用的。然后, 这种偏振但发散的光束穿过透镜 430, 成为准直的, 射到组织上。透镜 430 安置在距光纤 410 和 440 焦距的位置。两个收集光纤 440 收集例如通过反向散射与组织相互作用的光。组织表面上的光斑将被称为对给定收集光纤 440 的“收集光斑”, 其被形成以便从组织中这个光斑发出的光能抵达和能被收集光纤 440 的一个所收集。如果组织表面处于透镜 430 的焦平面 (GRIN 透镜典型地具有与它们的表面一致的焦平面), 所有的光照和收集光斑重合。收集光纤 440 的一个与递送光纤 410 共享相同偏振器 420, 和另一个光纤 440 是在第二偏振器 450 “之后”, 所述第二偏振器 450 的偏振轴垂直于 (或更常见仅仅是不同于) 第一偏振器 420 的偏振轴。来自组织的相互作用的光, 例如通过被反向散射的光, 具有两个偏振分量。这些偏振器 420 和 450 的每个, 选择以特定方式偏振的光, 且仅这些光抵达相应的收集光纤 440。第一光纤 440 收集沿入射光相同方向偏振的光。它是共偏振光。另一个光纤 440 收集正交偏振光。在另一 (近) 端, 透过收集光纤 440 的光被耦合进入分光光度计和检测器 (未显示)。分光光度计和检测器能是单独的线性阵列检测器 (每个光纤对应一个) 或成像分光光度计和 CCD (其更昂贵)。检测器记录来自每个光纤的光强度光谱, 其成为共偏振 ($I_{||}$) 和正交偏振信号 / 光谱 (I_{\perp})。然后, 这些光谱被传输到计算机或中央处理器。计算机能处理这些光谱数据。能检查四个不同的光谱曲线: 1) 差分偏振 (或者被称为偏振选通) 信号被计算为 $I_{||} - I_{\perp}$; 2) 总 (任意偏振) 信号被发现为 $I_{||} + I_{\perp}$; 3) 共偏振信号 $I_{||}$; 和 4) 正交偏振信号 I_{\perp} 。这四个信号的每个都优先对达到其自身穿透深度的组织敏感。原则上, 不需要使用两个偏振器和测量共 - 偏振和正交偏振信号两者。如果浅穿透深度是不合乎要求的, 能仅使用单个偏振器和仅一个收集光纤 (仅共偏振信号), 两个偏振器和收集正交偏振信号, 无偏振器和收集 $I_{||} + I_{\perp}$, 等等。

[0119] 以下提供了两种不同探测器 100 的特定特征组合。

[0120] 实施例 1: 球透镜探测器球透镜直径: 2mm, 焦距: 1.1mm, 纤芯直径: 200 微米, 数值孔径 (NA): 0.22, 在照明和检测光纤之间的距离: 0.5mm, 在组织表面上的光斑大小: 0.5mm, 输出 (入射到组织上) 光速发散角: 5 度, 探测器的外直径: 2.6mm。

[0121] 实施例 2: GRIN 透镜探测器 GRIN 透镜直径: 1.8mm, 焦距: 2.4mm, 纤芯直径: 200um, NA: 0.22, 在照明和检测光纤之间的距离: 0.7mm, 光斑大小: 0.7mm, 输出光束的发散角: 3 度, 探测器的外直径: 2.5mm。

[0122] 除了改变探测器尖端和光透射元件的上述特征外, 还有其他特征可以改变。

[0123] 这些改变包括变更收集光纤末端相对于递送光纤的位置, 以便得到这种深度选择性探测器的不同角度范围。安置光纤离开焦距是基本上相当于使用安置在焦平面上的有更大直径的光纤, 其也相当于更大发散角的入射或收集光束。更大发散角产生另外的组织内的更长和更短光路。整体上, 在大多数情况下这将产生更深的穿透。然而, 应当指出, 关于“离焦”探测器, 就探测器收集的强度而言, “离焦”构型的有效性更小。

[0124] 另一个特征是距组织表面的距离。这些距离能通过选择合适的在透镜和组织表面

之间的隔离物来控制。(如上所述,最 GRIN 的透镜具有符合它们侧面的焦平面,但这对其他透镜类型是不必要的。如果使用其他透镜,可以放置隔离物使探测器离开组织。)如果这个距离不同于焦距,穿透深度将更大。本发明的其他方面

[0125] 在一个方面中, EIBS 体内血液含量测量装置包含三个主要部分:照明臂、检测臂和探测器。这三个主要部分的特定组合能根据功能、价格和其他因素来选择。在上面讨论了探测器的可能设计。下面,论述装置的用来照明和检测的多种可能组合。为了说明的目的地,这些设计是根据有针对共-和正交偏振信号的两个收集通道的探测器设计的。对于其他数目的收集光纤,这些装置设计能被容易的改变。

[0126] 1. 照明选项:a) (a) 白光弧光灯 i. 优点:平滑的宽带光谱 ii. 缺点:耦合效率差、成本高、寿命短、稳定性差除非采用功率稳定器 b) 白光发光二极管 (WLED) i. 优点:高效率、低成本、长寿命、好的稳定性 ii. 缺点:发射光谱不规则、耦合差、强度低 c) 宽带光谱激光或输出为不同波长的多个激光 i. 优点:耦合极佳、强度高 ii. 缺点:局限的光谱采样、有散斑、成本高 d) 彩色 LED- 多个特定光谱范围的 LED i. 优点:顺序牵引 (sequential puling)、无散斑、低成本 ii. 缺点:局限的光谱采样、低强度

[0127] 2. 检测和系统设计 a) 有参考信号的两个分光光度计-使用三个单通道光纤分光光度计:一个用于每个偏振,一个参考,其采样光源。相对于参考的测量数据,来自对象的信号被归一化,因此源光谱的不稳定性和强度将不影响测量数据。i. 优点:最佳稳定性 ii. 缺点:高成本和系统复杂性 b) 两分光光度计,无参考-两个单通道光纤分光光度计被用于检测每个偏振状态。源光谱和强度被假定是稳定的。i. 优点:最低成本,最简单 ii. 缺点:增加了由于光源变化导致的误差的可能,除非使用稳定的光源或来自组织的测量数据被自我归一化(例如诊断可观察量是来自两个深度的血液含量值的比值)c) 两分光光度计,强度参考-两个单通道光纤分光光度计被用于检测每个偏振状态。用单点检测器监视光源强度。i. 优点:低成本,不需要稳定电流光源 ii. 缺点:将对光源的光谱改变敏感 d) 两个强度检测器,有或没有参考检测器-能被联用于由一组彩色 LED 或激光源提供的照明,用于连续捕获光谱数据。i. 优点:低成本 ii. 缺点:局限的光谱分辨率

[0128] 上述组合的优选具体方案包括 1) 有 WLED、两个分光光度计和强度参考的系统能提供在成本和功能之间最适的折衷。2) 有 WLED、两个分光光度计和无参考的系统是对于应用最适的构型,其中通过计算来自不同收集通道或深度的可观察量(例如血液含量)的比例,能获得足够的诊断信息。3) 有一组至少三个有色 LED 和单个强度检测器用于连续照明和获取的系统是低成本构型的实施例,用于当成本是主要考虑因素时的应用。

[0129] 也考虑了在权利要求中给出的方法之外的各种方法。它们包括如下:

[0130] 一种方法“A”,提供体内活体组织可能异常的指征,包括步骤:安置照明探测器,其用光,例如宽带光照明组织,其中照明探测器被放置在器官表面的位置;在这个位置照明器官组织和其中的微脉管系统,所用光来源于从照明探测器发出的光源,其中用光照明的组织不包含可能异常的活体组织;检测由照明组织步骤得到的相互作用的光,作为检测数据,其中相互作用光是基本上来自微脉管系统内与血液相互作用的光,所述微脉管系统是在器官的组织内,所述组织不包含可能异常的活体组织;利用检测数据来评估微脉管系统内血液含量和血流的至少一个;利用评估的血液含量和血流的至少一个来获得活体组织可能异常的指征,获得的步骤包括确定是否存在微脉管系统内估计血液含量和血流至少一个

的增加的步骤。

[0131] 方法“A”，其中器官包含待获得指征的活体组织。方法“A”，其中另一个器官包含待获得指征的活体组织，另一个器官不同于包含在照明步骤中照明的组织的器官。方法“A”其中在检测步骤中的相互作用光是获取自被微脉管系统内血液散射的光。方法“A”其中在检测步骤中的相互作用光是获取自被微脉管系统内血液散射和吸收的光。

[0132] 根据A的方法进一步包括利用指征以决定何时运行另一个检验来在此确定是否器官内活体组织为异常的步骤，和此外其中利用的步骤确定何时按月周期进行另一个检验；和更进一步其中利用的步骤确定何时按年周期进行另一个检验。

[0133] 方法“A”，其中血液含量和血流至少一个的估计血液供给特征的测量数据被显示，或另外递送给使用者，以进一步放置探测器以确定是否在器官组织内的估计血液含量和血流的至少一个中存在增大或减少。

[0134] 方法“A”其中在检测步骤中的相互作用光是获取自被微脉管系统内血液吸收的光。

[0135] 根据“A”的方法，其中活体组织是可能异常的癌变前活体组织，和/或其中可能异常的癌变前活体组织是前发育异常阶段的组织。上述前发育异常阶段组织可以是组织学上正常、肉眼检查正常和内窥镜检查正常的至少一个。

[0136] 方法“A”其中插入照明探测器的步骤，将探测器插入到器官中，因此器官的表面是器官的内表面。器官可以是结肠、胃、十二指肠、膀胱、食管、口腔、肺、子宫、尿道和前列腺。方法“A”检测的步骤检测相互作用光的以下部分的至少一个：共偏振、正交偏振和非偏振相互作用光，和/或其中在方法“A”中估计的步骤，估计血液含量和血流的至少一个和未被血红蛋白吸收阻碍的光谱和偏振信号的部分的参数的至少一个，和更特别地，估计红血球的浓度，估计血红蛋白的浓度，估计去氧血红蛋白的浓度，估计氧合血红蛋白的浓度，估计血流率和血流之一或估计血液中的氧饱和度。

[0137] 在以上估计血液含量和血流之一的步骤中，优选估计活体组织区域内的血液含量或血流的统计量，其中统计量是平均值、平均数、中位数、标准偏差、最大值和最小值之一。方法“A”其中检测的步骤检测相互作用光的以下部分的至少一个：共偏振、正交偏振和非偏振相互作用光，和/或其中估计血液含量之一的步骤被估计在一个组织深度对另一个组织深度的血液含量的比例和计算为共偏振、正交偏振和非偏振光的一个线性组合的血液含量的比例的至少之一。上述方法，其中检测的步骤检测相互作用的光，优选检测从表面到粘膜下层或者从表面到粘膜层的相互作用的光。

[0138] 方法“A”其中当进行筛选结肠镜检查时，在相同时段期间运行插入、照明和检测的步骤。

[0139] 方法“A”其中当乙状结肠镜检查运行时，在相同时段期间运行插入、照明和检测的步骤。方法“A”其中插入、照明和检测的步骤使用独立的探测器运行。方法“A”其中插入、照明和检测的步骤使用至少部分被放置在内窥镜装置内的探测器运行。方法“A”其中插入探测器的步骤将探测器插入到器官附近，因此器官的表面是器官的外表面。方法“A”其中插入探测器的步骤，将探测器插入到小肠中，邻近于胰腺，以检测胰腺中的异常活体组织。方法“A”其中获得指征的步骤包括，与基线血液含量比较估计血液含量的步骤，其可以进一步包括建立基线血液含量的步骤，所述基线血液含量可以是基于该实体外的多个实体或一

个实体的围绕器官的区域的血液含量的测量数据。

[0140] 方法“A”其中估计的步骤估计血液含量,其血液含量估计值能是红血球浓度、血红蛋白浓度、去氧血红蛋白浓度、氧合血红蛋白浓度、血流和血流比率之一或者血液中的氧饱和度。方法“A”其中估计血液含量和血流之一的步骤估计活体组织区域内的血液含量或血流的统计量,其中统计量是平均值、平均数、中位数、标准偏差、最大值和最小值之一。方法“A”其中来自获取步骤的指征指明在未来 时间点,活体组织可能异常。

[0141] 方法“A”和在权利要求 35 中描述的步骤,其中通过将基线散射光谱与利用最小二乘法分析获自检测数据的光谱相比识别出偏差,所述基线散射光谱显示出基线血液含量。方法“A”和在权利要求 37 中描述的步骤,其中在建模步骤中使用的模型忽视在检测数据中血液吸收的作用,和其中检测数据包含相互作用信号的光谱。

[0142] 方法“A”其中估计的步骤使用偏振和光谱数据分析算法,和其中偏振和光谱数据分析算法是表面偏振和光谱数据分析算法,其估计血液含量和进一步其可以是被建模为对其余散射信号附加的红血球作用,和更进一步可以是无血液吸收作用的散射信号的光谱被建模为波长的单调函数,包括至少以下之一:一次、二次、高次多项式和反幂定律函数。

[0143] 方法“A”其中估计的步骤使用偏振和光谱数据分析算法,其中偏振和光谱数据分析算法是表面下偏振和光谱数据分析算法,其估计血液含量,所述表面下偏振和光谱数据分析算法可以包括扩散近似法。根据“A”的方法,其中照明的组织可以是组织学上正常、肉眼检查正常和内窥镜检查正常的至少之一。

[0144] 方法“B”,提供了身体器官内活体组织可能异常的指征,包括步骤:识别其中包含微血管的器官组织,其中组织不包含可能异常的活体组织,根据微脉管系统内血液含量来判定是否存在组织中存在微血管血液供给的早期增大,以指明是否活体组织是异常的。

[0145] 方法“B”其中识别组织的步骤包括获得组织的活检的步骤。方法“B”其中确定的步骤使用光学检测以确定是否在微血管血液供给中存在早期增大。

[0146] 方法“B”其中确定的步骤使用非光学检测以确定是否在微血管血液供给中存在早期增大。

[0147] 方法“B”,其中可能异常的活体组织是癌变前活体组织,所述异常的癌变前活体组织可能是前发育异常阶段的组织,和所述前发育异常阶段组织可以是组织学上正常的和显微正常的。

[0148] 方法“C”,包含步骤:A) 安置照明探测器,其用宽带光照射目标组织,其中可能异常的目标组织是癌变前活体组织,所述癌变前活体组织可能是前发育异常阶段组织,和所述前发育异常阶段组织可以是组织学上正常的和显微正常的;B) 用来自探测器的光照明组织和其中的微脉管系统,其中用光照明的组织不包含异常组织;C) 从被照明的组织检测相互作用的光;D) 根据检测的相互作用光,估计微脉管系统内血液含量和血流至少一个的特征指征;E) 根据估计的特征,确定是否所述被照明组织是接近可能异常的活体组织。

[0149] 方法“C”其中特征被沿目标组织表面的多个不同位置测定。

[0150] 方法“C”进一步包含:定位接近所述探测器的范围;和在所述范围引导下使用估计特征。

[0151] 方法“C”其中所述组织是器官。

[0152] 方法“C”其中所述器官是结肠。

[0153] 方法“C”其中所述器官是在胃肠器官中。

[0154] 方法“C”其中探测器投射准直光束到组织上的位置。

[0155] 也设想了在权利要求中给出的联合之外各种元件的装置联合。这些联合包括以下：

[0156] 装置“A”，其发射获自光源的宽带光到人体组织的微脉管系统上，和接收相互作用的光用于将其传送到接收器，所述相互作用的光获自宽带光与微脉管系统相互作用的光，装置包含：具有适合于插入到人体中的端部的探测器，和其用宽带光照明组织并接收相互作用的光，所述相互作用的光与组织内微脉管系统中的血液相互作用，探测器包括：递送光纤，其具有用于传送获自光源的宽带光的递送数值孔径，递送光纤具有适合于发射宽带光的光递送端部，和适合于连接到光源的光递送源连接端；至少一个收集光纤，具有收集数值孔径，收集光纤具有接收相互作用光的光收集端，和适合于连接到接收器的接收器连接端，其中光收集端基本上与递送光纤的光递送端对准并与之有预定距离；透镜，其距收集光纤的光收集端和递送光纤的光递送端基本上间隔大约透镜的一个焦距；其中递送光纤和收集光纤和透镜适合于在组织表面上的收集光斑收集相互作用的光，所述组织是在透镜的焦平面内，其中收集的相互作用的光是由与微脉管系统的相互作用产生的，所述微脉管系统基本上是在收集光斑下预定的穿透深度，其中预定的穿透深度部分是由于选择多个特征所获得的，所述选择的多个特征包括透镜焦距的选择和来自递送光纤、收集光纤和透镜之一的至少一个进一步的特征。

[0157] 装置“A”其中至少一个进一步的特征是递送光纤和收集光纤之一的特征，且是如下任一：(1) 递送光纤的类型、(2) 收集光纤的类型、(3) 递送和收集的数值孔径、(4) 递送光纤的光递送端和收集光纤的光收集端的基本对准，和(5) 在递送光纤的光递送端和收集光纤的光收集端之间的预定距离。

[0158] 装置“A”其中至少一个进一步特征是透镜的特征，和是(1) 透镜类型和(2) 透镜和组织的间距的至少一个。

[0159] 遵照上两段或其中任一段的上述装置“A”，也计划与在权利要求 81-119 中的主题联合，和权利要求 120 的装置与权利要求 101 的从属权利要求联合。

[0160] 装置“A”，其中基本对准是在同一平面上，和其中基本上大约一个焦距是对收集光纤的光收集端和递送光纤的光递送端的每一个都 1 个焦距。

[0161] 装置“A”，其中基本对准是在同一平面上，和其中基本上大约一个焦距是对收集光纤的光收集端和递送光纤的光递送端的每一个都大于一个焦距。

[0162] 装置“A”，其中基本对准是在同一平面上，和其中基本上大约一个焦距是对收集光纤的光收集端和递送光纤的光递送端的每一个都小于一个焦距。

[0163] 装置“A”，连同权利要求 85 的主题，其中基本对准提供了递送光纤的递送端与收集光纤的光收集端相比突出的更远。

[0164] 装置“A”，连同权利要求 85 的主题，其中基本对准提供了收集光纤的收集端与递送光纤的递送端相比突出的更远。

[0165] 装置“A”，连同权利要求 85 的主题，其中第一和第二偏振器是彼此呈不同于 90 度和 45 度的角度。

[0166] 装置“A”连同权利要求 85、101 和 102 的主题，其中进一步不同的特征是在两个收

集光纤的每个的光收集端和递送光纤的光递送端之间的距离,在某些具体方案中,其中在两个收集光纤的每个的光收集端和递送光纤的光递送端之间的距离是相同的。

[0167] 装置“A”连同权利要求 85 和 101 的主题,其中有多数光纤传输元件,在某些具体方案中至少一些光纤传输元件的不同特征是数值孔径,和在某些特定具体方案中,特定光纤传输元件的递送和收集光纤的每个都具有相同的数值孔径。

[0168] 装置“A”连同权利要求 85 和 101 的主题,其中有多数光纤传输元件,在某些具体方案中至少一些光纤传输元件的不同特征是在递送光纤和至少两个收集光纤的每个之间的间隔,和在某些特别具体方案中该间隔允许在至少两个不同的光纤传输元件之间有至少 4 度的带角范围检测差异。

[0169] 装置“A”连同权利要求 85 和 101 的主题,其中有多数光纤传输元件,在某些具体方案中至少一些光纤传输元件的不同特征是递送和收集光纤的每个的直径。

[0170] 装置“A”连同权利要求 85 和 101 的主题,其中有多数探测器尖端组件和多个光纤传输元件。

[0171] 装置“A”其中至少一个收集光纤是多个收集光纤,多个光纤包括多个成对的收集光纤,每个成对收集光纤具有在两个成对收集光纤的每个的光收集端和递送光纤的光递送端之间相同的距离,和多个成对收集光纤的每个具有不同的距离。

[0172] 装置“B”包括:探测器,具有适合于照明组织和其中 的微脉管系统的端部;和接收器,与探测器相耦接,接收器是用于处理来自微脉管系统的相互作用光,所述探测器包含:递送光纤,具有递送数值孔径和用于发射由递送光纤从光源接收的宽带光的发射体端部;至少一个收集光纤,所述收集光纤具有收集数值孔径和用于接收相互作用光以递送到接收器的光收集端部,其中光收集端部是基本上与递送光纤的发射体端对准并有预定距离的;和具有焦距的透镜,透镜位于距收集光纤光收集端和距递送光纤发射体端基本上大约一个透镜焦距的距离,所述递送和收集光纤和透镜适合于收集来自被照明组织位置的预定穿透深度的相互作用光,所述组织位置是在透镜的焦平面内,其中预定穿透深度是基于透镜的焦距和来自递送光纤、收集光纤或透镜的至少一个进一步特征。

[0173] 装置“B”进一步包含指示器,其根据检测的相互作用光,特征性指示微脉管系统内血液含量和血流的至少之一的估计数量。

[0174] 制造对于检测组织微脉管系统内血液有深度范围检测选择性的光谱数据探测器的方法“D”,光谱数据探测器接收来自光源的宽带光和向接收器提供相互作用的光,方法包括步骤:确定期望用于检测相互作用光的深度范围;提供光谱数据探测器,光谱数据探测器包括:递送光纤,用于递送获自光源的宽带光,递送光纤具有适合于连接到光源的递送光输出端和递送光源连接端;收集光纤组,收集光纤组包括至少一个收集光纤,每个收集光纤具有接收与组织内微脉管系统中血液相互作用的相互作用光的光收集端和接收器连接端,其中每个光收集端是基本上与递送光纤的光递送端对准并具有预定距离;透镜,其基本上距每个收集光纤的每个光收集端和距递送光纤的递送光输出端一个透镜焦距的间隔;其中提供的步骤选择了用于递送光纤、收集光纤组和透镜的不同特征,以帮助允许光谱数据探测器具有确定的深度范围。

[0175] 另一套目标联合是权利要求 13 的方法与从属于权利要求 14 的各项从属权利要求的联合。

[0176] 前述典型具体方案的说明书仅是用于说明和描述的目地给出的,不是意图穷举或限定到明确公开的形式。按照上述教导可以作出多种改良和变化。

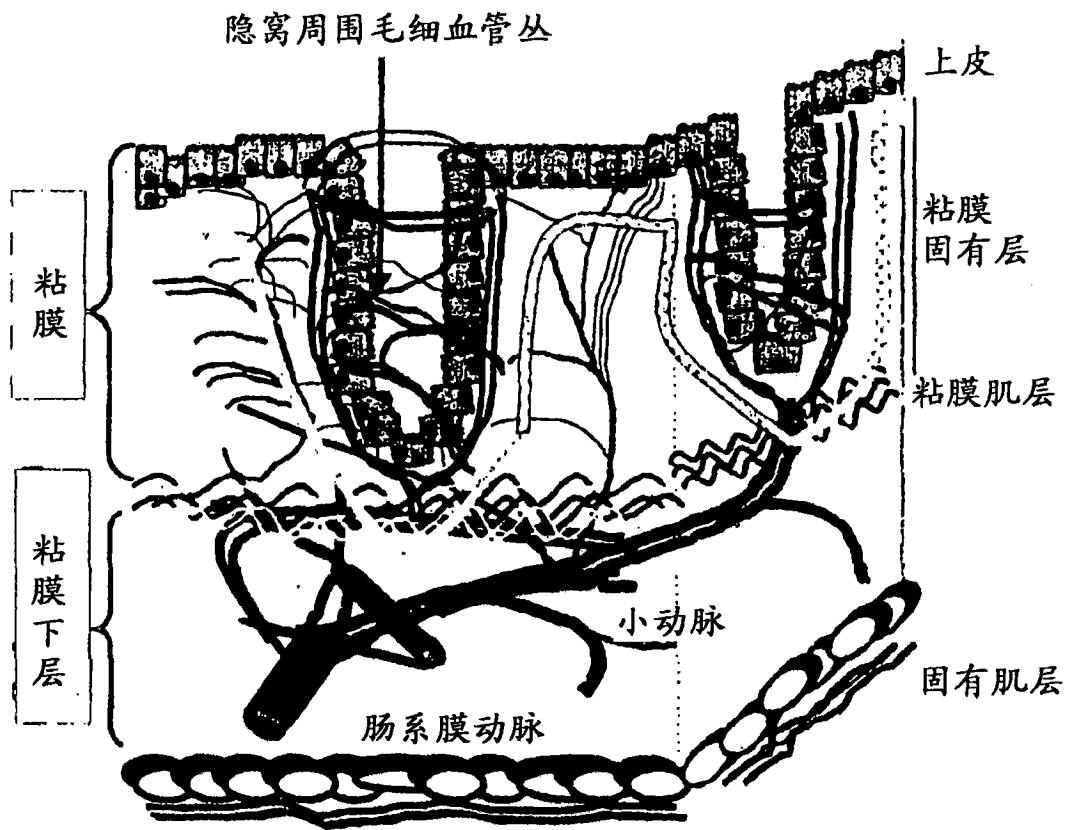


图 1

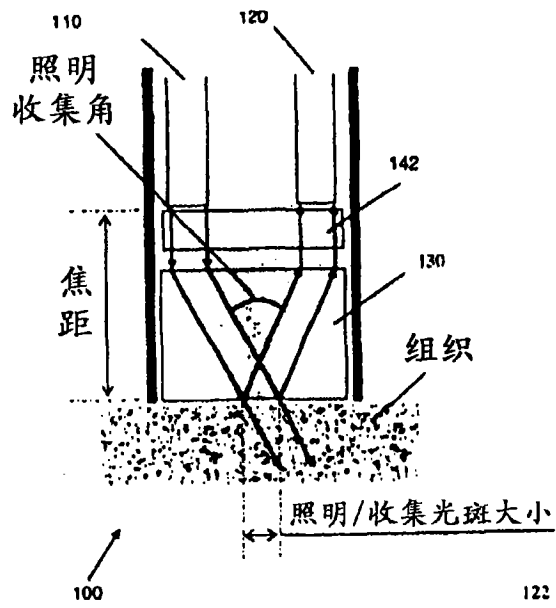


图 2 (a)

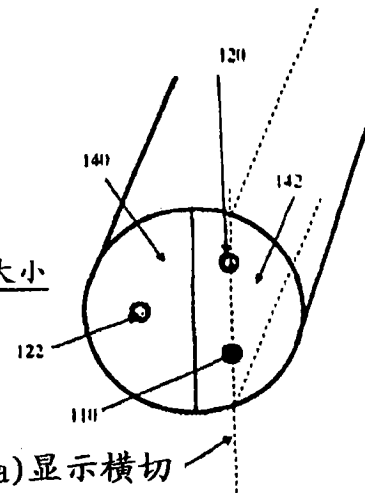


图 2 (b)

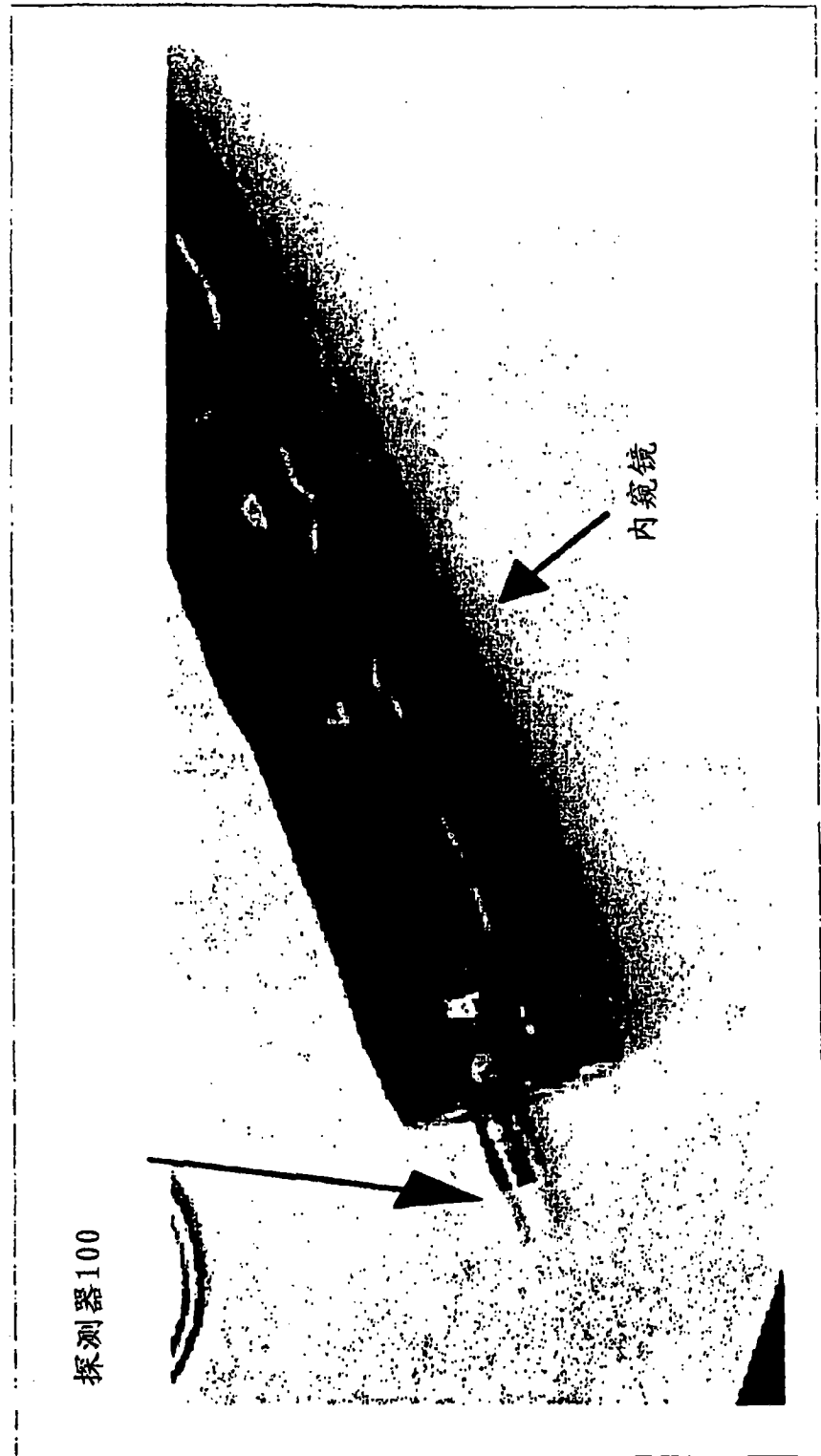


图3

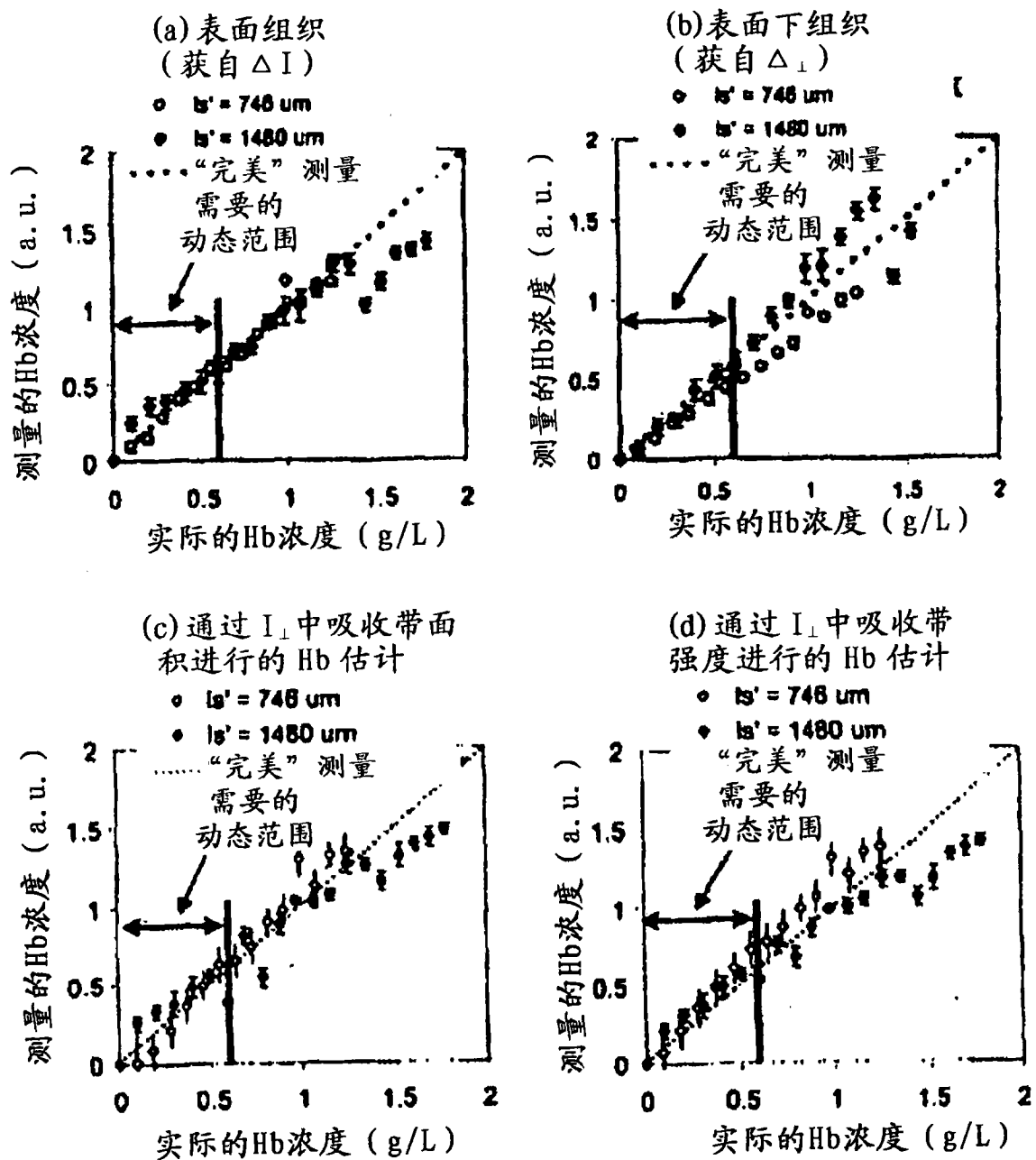


图 4

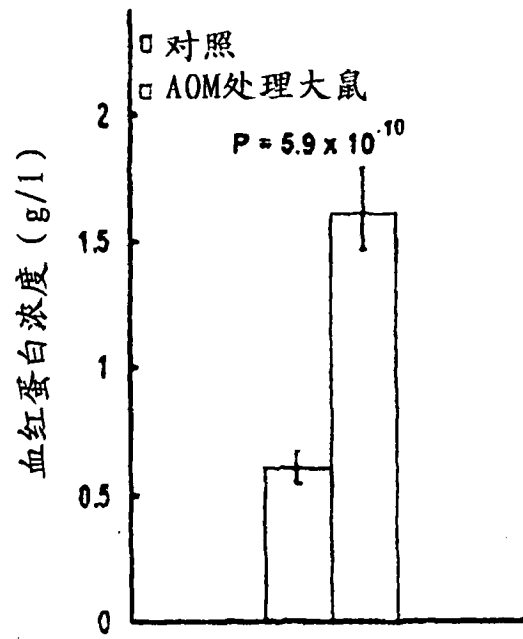


图 5

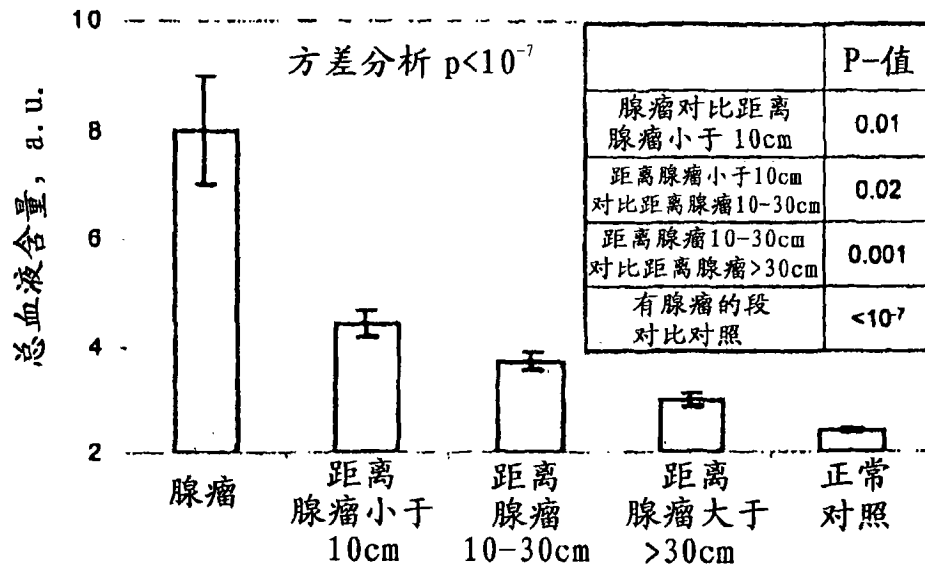
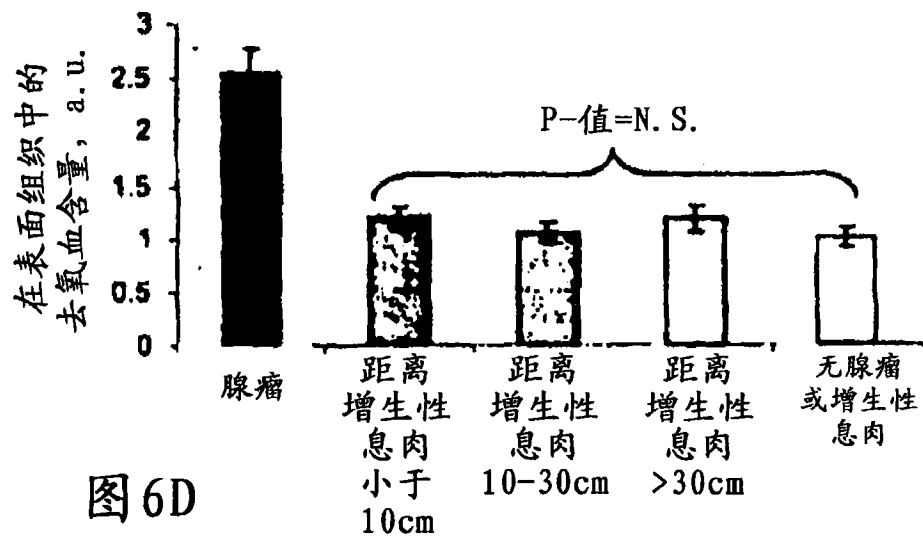
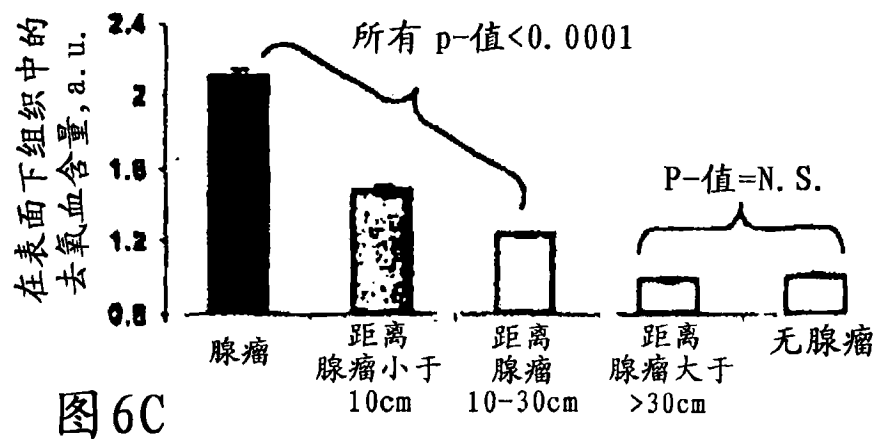
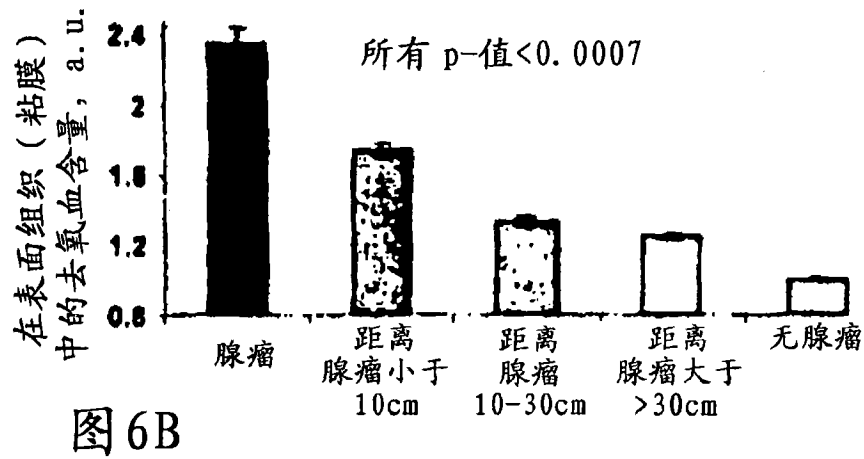


图 6A



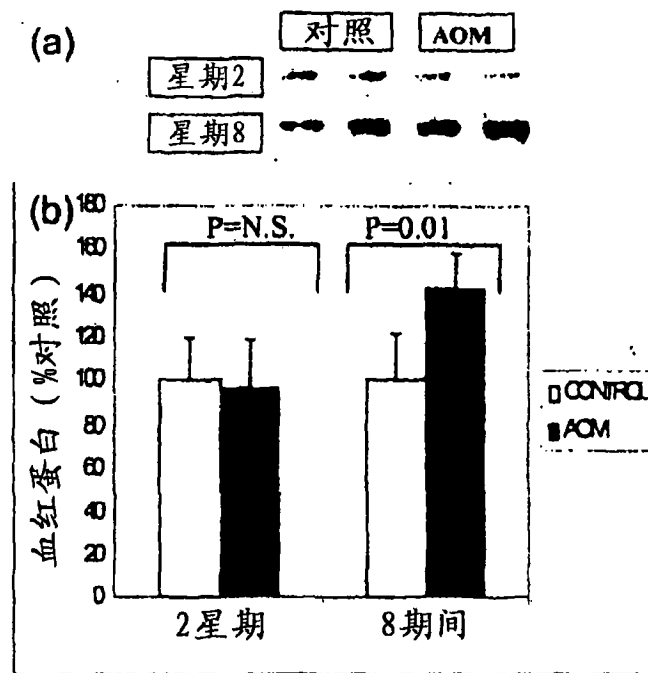


图 7

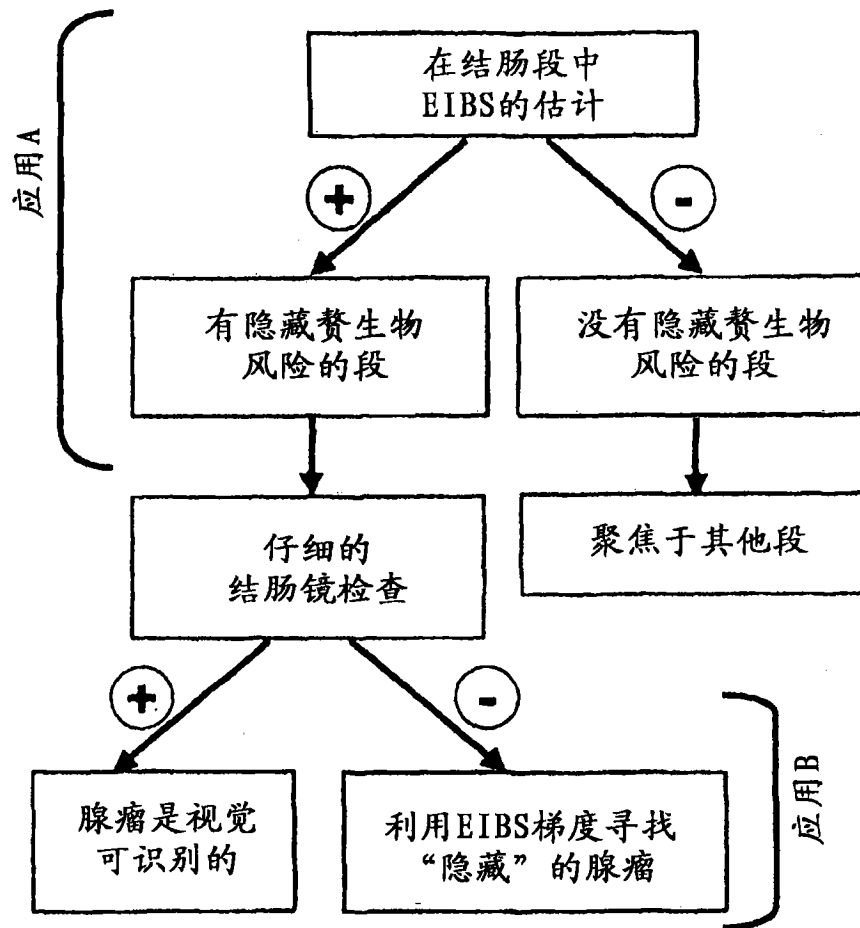


图 8

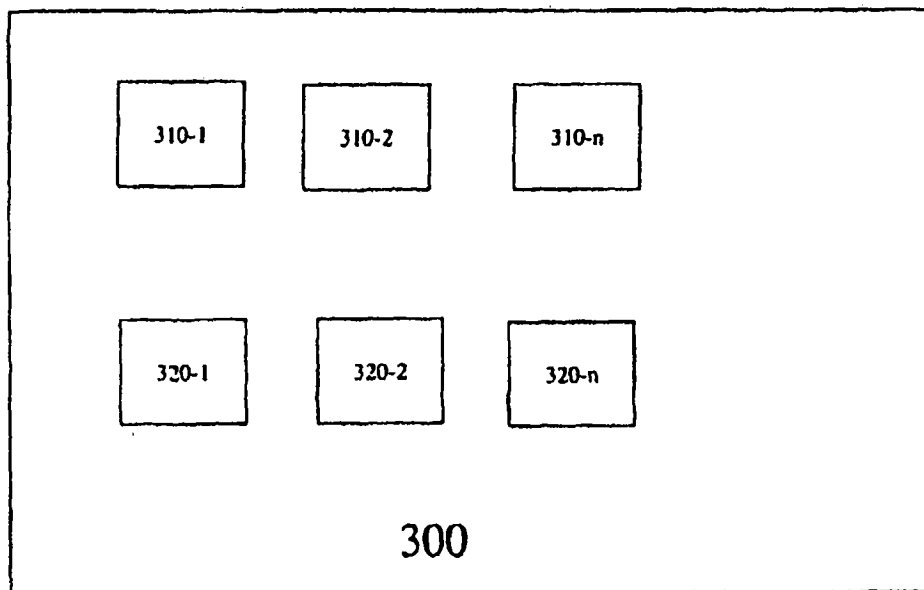
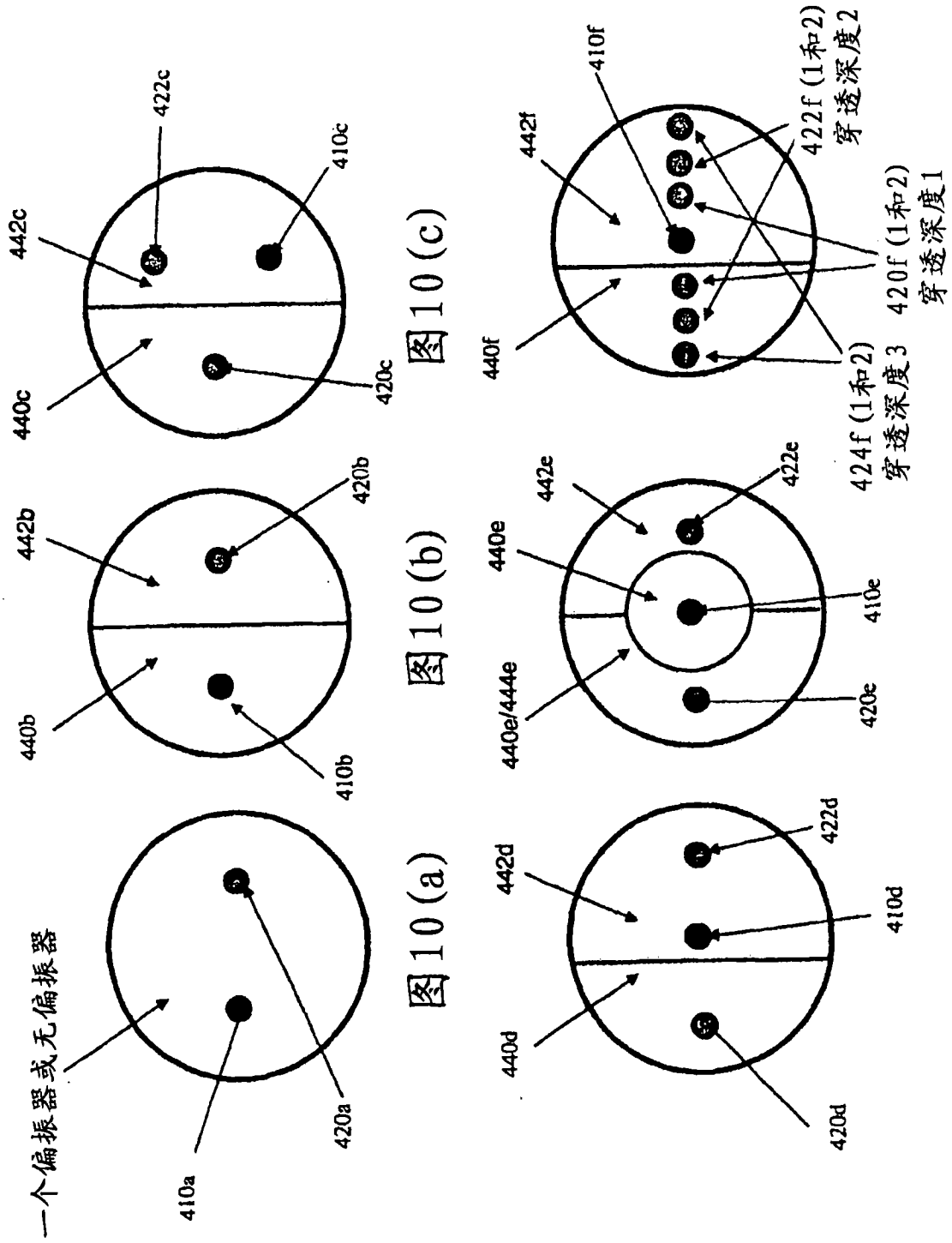


图 9



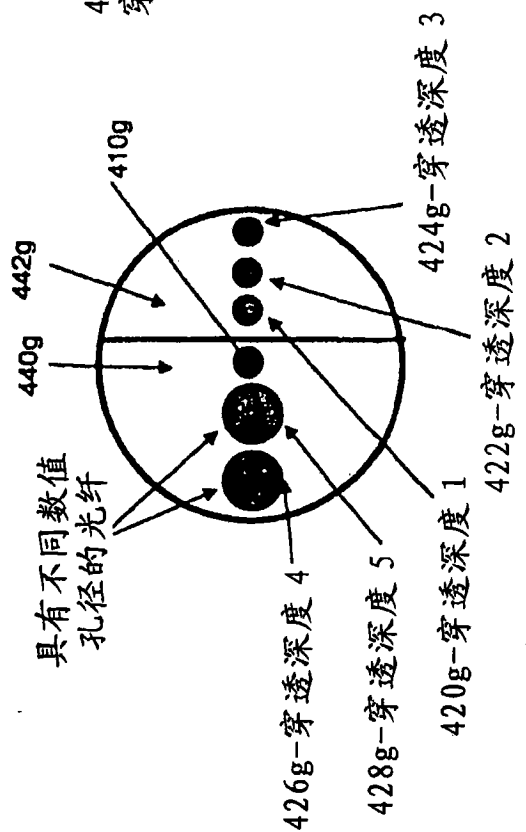


图10(g)

440i 或无偏振器

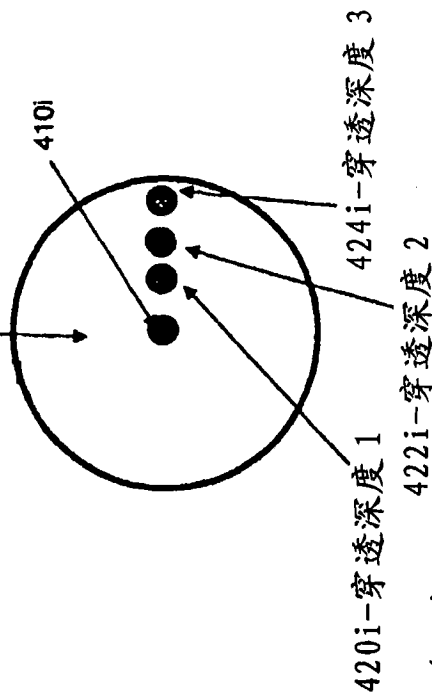


图10(i)

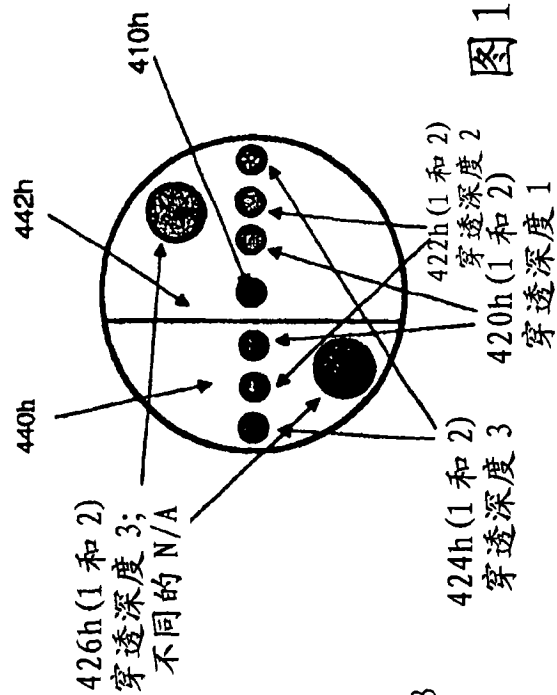


图10(h)

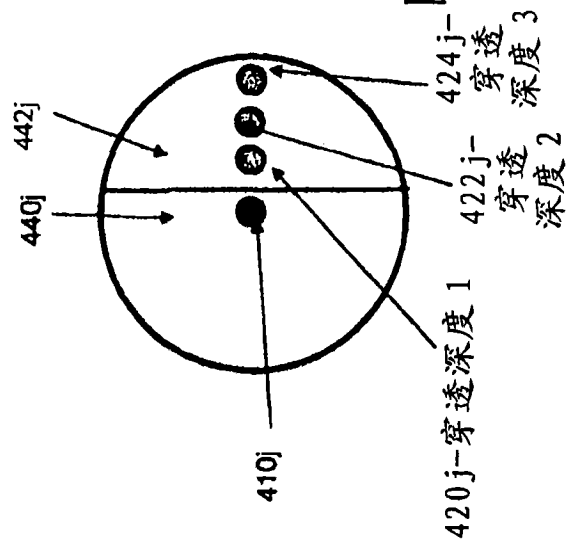


图10(j)

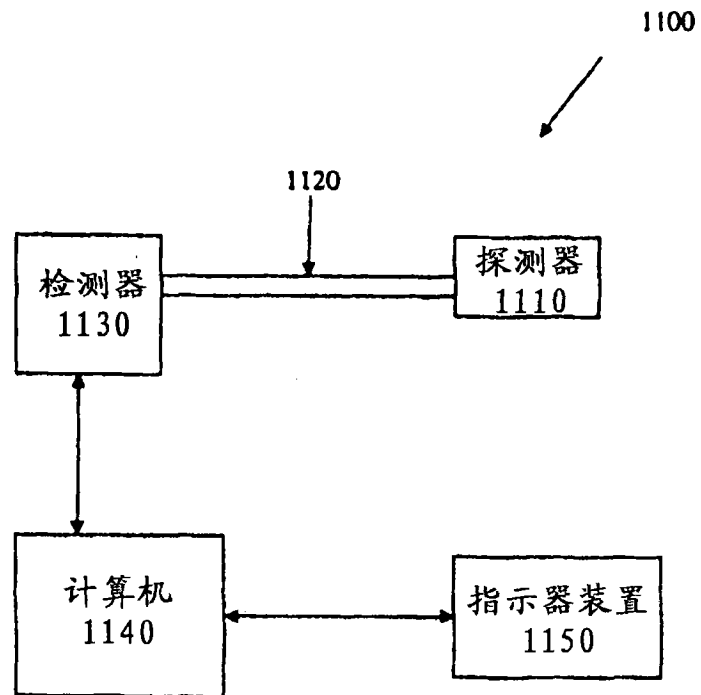


图 11

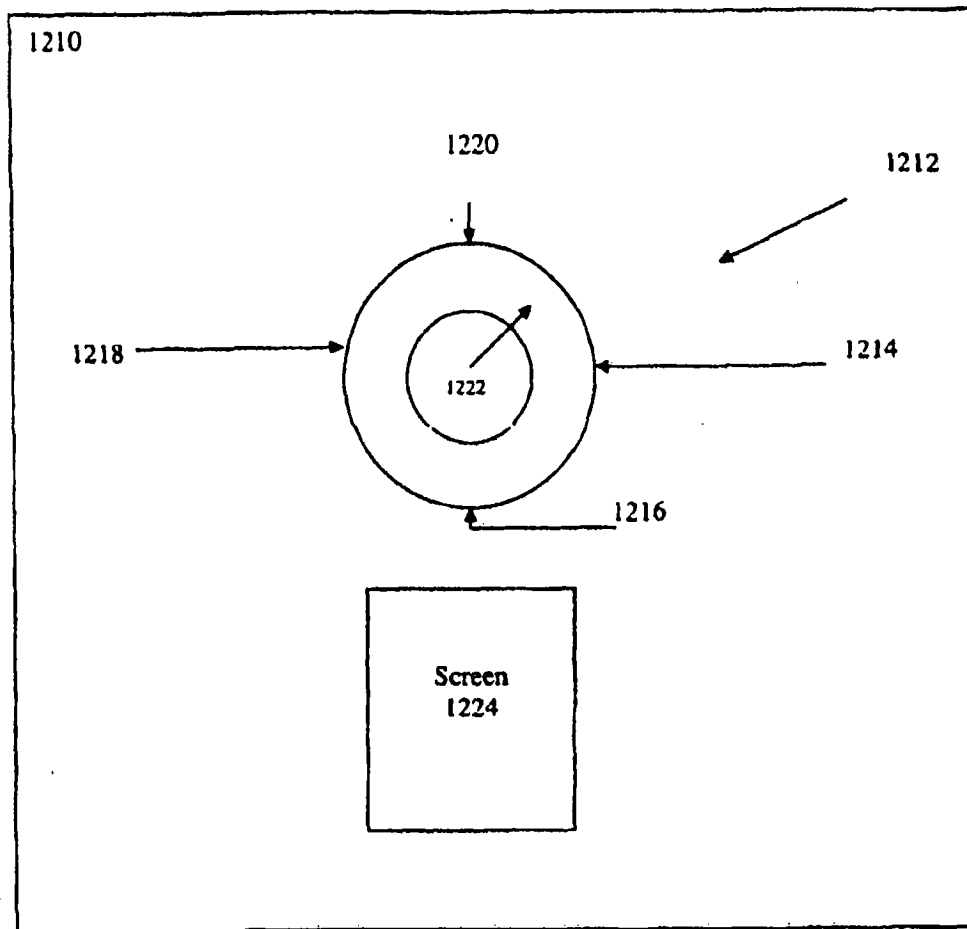


图 12A

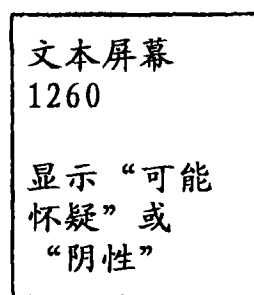


图 12B

专利名称(译)	利用检测微血管血液含量早期增大来识别异常组织的装置		
公开(公告)号	CN101489471B	公开(公告)日	2014-08-27
申请号	CN200780026888.4	申请日	2007-05-21
[标]申请(专利权)人(译)	北岸大学健康系统公司		
申请(专利权)人(译)	北岸大学健康系统公司 西北大学		
当前申请(专利权)人(译)	北岸大学健康系统公司 西北大学		
[标]发明人	V贝克曼 金泳来 刘洋 H洛伊 M塞戈尔 V图尔兹提斯奇 R瓦里		
发明人	V·贝克曼 金泳来 刘洋 H·洛伊 M·塞戈尔 V·图尔兹提斯奇 R·瓦里		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/027 A61B5/0084 A61B5/0075 A61B1/00096 A61B1/00167 A61B1/31		
优先权	11/604653 2006-11-27 US 60/801954 2006-05-19 US 60/801947 2006-05-19 US 11/604659 2006-11-27 US		
其他公开文献	CN101489471A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明在一个方面涉及一种利用存在于接近但不是病灶或肿瘤本身的组织、异常组织中和发育为这些病灶或肿瘤之前的组织中的“微血管血液供给早期增大”(EIBS)来检测肿瘤或病灶的靶点的方法和装置。虽然异常组织可以是病灶或肿瘤，异常组织也可以是病灶或肿瘤形成之前的组织，例如癌变前的腺瘤、变性隐窝病灶、发展为发育不良病灶之前的组织，它本身还没有显示出发育不良的表现型和这些病灶或前发育不良组织附近的组织。

