

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 1/303 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01807352.2

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 100413460C

[22] 申请日 2001.3.28 [21] 申请号 01807352.2

[30] 优先权

[32] 2000.3.28 [33] GR [31] 20000100102

[32] 2000.12.15 [33] US [31] 09/739,089

[86] 国际申请 PCT/GR2001/000017 2001.3.28

[87] 国际公布 WO2001/072214 英 2001.10.4

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.27

[73] 专利权人 前进光子有限公司

地址 英国伦敦

[72] 发明人 K·巴拉什

[56] 参考文献

US5646368A 1997.7.15

WO99/18847A1 1999.4.22

US5143054A 1992.9.1

US4273110A 1981.6.16

审查员 刘明霞

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 徐 迅

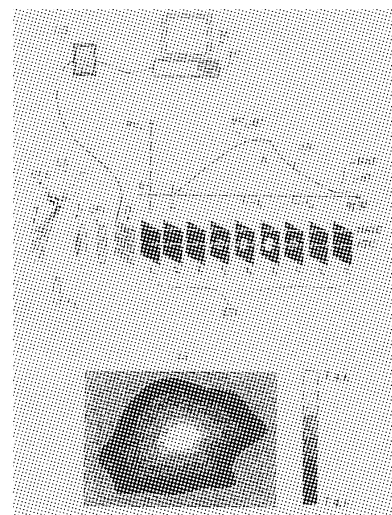
权利要求书 4 页 说明书 15 页 附图 7 页

[54] 发明名称

组织病灶的表征和绘图的方法和系统

[57] 摘要

本发明提供一种对组织的非典型、发育异常、瘤形成和癌症发展过程中上皮组织的生化和/或功能特征引起的改变进行体内非侵入性早期检测和绘图的方法和装置。该方法的基础至少有部分是，用光和特殊的化学药剂组合激发受检组织后，对该组织再发射的光的特征中空间、瞬时和光谱的改变进行的同时测量。局部或全身给予这些药剂导致正常组织区域和异常组织区域间原本很快就会消失的对比得到增强。所述装置可以在一个或多个光谱带内同时俘获短暂的连续影像。以这些测量数据为基础，表示药剂-组织相互作用动力学的特征曲线以及从这些数据获得的数值参数都在所检测的区域的任何空间点中测得。病灶的绘制和表征都是以这些参数为基础。



1. 用于测量和绘制动态光学特征的成像系统，其特征在于，它包括：

a. 由以下部分组成的光学成像头：

I. 用于收集和聚焦从分析的组织样品再发射的光的光学元件；

II. 与数据数字化板和计算机连接的光学成像检测器，用于在给予制剂之前或之后在各时间点俘获组织样品的多幅影像；

b. 向所分析的组织样品施用病理鉴别剂的施用器；

c. 包括数据存储、加工和分析软件和硬件的计算机；

d. 用于显示影像、曲线和数值数据的监测器；

e. 以宽的谱带、连续波长的光辐照照射该组织样品的光源；

f. 选择成像和照明的谱带的滤光器；

其特征在于：将所述成像系统编程，为给定的 XY 空间位置以及所检测的组织样品的任何空间位置的像素值 PV_{XY} ：时间曲线进行建模和参数分析，以由表达动态光学特征的所述曲线计算参数，并产生和显示一幅或多幅影像，该影像表现表达动态光学特征的一个或多个所述参数的空间分布，其中所述曲线得自位于所述影像中对应的空间坐标 XY 对的像素值 PV_{XY} 对和记录所述像素值的时间点 (t_i)。

2. 如权利要求 1 所述的成像系统，其特征在于，所述用于收集和聚焦再发射的光的光学元件还包括用于影像放大的光学元件。

3. 如权利要求 1 所述的成像系统，其特征在于，所述用于收集和聚焦再发射光的光学元件是内窥镜。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统，其特征在于，所述光学成像检测器是二维传感器阵列。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统，其特征在于，所述光学成像检测器包含一个以上二维传感器阵列。

6. 如权利要求 5 所述的成像系统，其特征在于，所述光学成像检测器是 CCD 传感器。

7. 如权利要求 5 所述的成像系统，其特征在于，它还包括用于将一幅影像分成同时由一个以上二维传感器阵列俘获的一幅以上相同影像的分束光学元件。

8. 如权利要求 6 所述的成像系统, 其特征在于, 它还包括用于将一幅影像分成将同时由一个以上二维传感器阵列俘获的一幅以上相同影像的分束光学元件。

9. 如权利要求 5 所述的成像系统, 其特征在于, 所述用于选择成像谱带的滤光器包含滤光片, 各滤光片透射比所述传感器敏感性光谱范围窄的特定光谱范围。

10. 如权利要求 7 所述的成像系统, 其特征在于, 所述用于选择成像谱带的滤光器包含滤光片, 各滤光片透射比所述传感器敏感性光谱范围窄的特定光谱范围。

11. 如权利要求 10 所述的成像系统, 其特征在于, 所述滤光片放置在形成所述相同影像的射线光路中, 用于在一个以上谱带中同时记录短暂连续的影像。

12. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 用于照射组织样品的光源发射光谱的可见光部分。

13. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 用于照射组织样品的光源发射的光辐照的光谱宽度比白色光源的发射光谱范围宽度窄。

14. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 用于照射组织样品的光源是发光二极管。

15. 如权利要求 2 所述的成像系统, 其特征在于, 所述用于收集和聚焦再发射光的光学元件还包括反光物镜, 包括第一反射和第二反射镜。

16. 如权利要求 15 所述的成像系统, 其特征在于, 所述光源放置在靠近第二反射镜的位置。

17. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 所述系统还包括用于使照射光以第一方向偏振的偏振器。

18. 如权利要求 17 所述的成像系统, 其特征在于, 所述系统还包括用于使形成组织样品影像的光线以第二方向偏振的偏振器, 该第二方向基本垂直于所述第一方向, 这样基本上可消除表面反射光对所记录的影像的影响。

19. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 所述系统还包括用于支持和放置所述光学成像头的机械支持臂。

20. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 该系统还包括促进组织样品的可视化和成像的探测装置。

21. 如权利要求 20 所述的成像系统, 其特征在于, 所述探测装置是一种窥镜, 所述组织样品是子宫颈。

22. 如权利要求 20 所述的成像系统, 其特征在于, 所述系统还包括与所述光学成像头和探测装置连接的机械轴, 这样基本上消除所述组织样品和光学成像头之间的相对运动, 在连续时间内捕捉到的影像基本上被记录/排列。

23. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 所述施加器包括喷雾器, 该喷雾器将所述制剂喷到所述组织样品上。

24. 如权利要求 23 所述的成像系统, 其特征在于, 所述系统还包括一容器, 用于储存所述制剂, 它与所述喷雾器连接。

25. 如权利要求 23 所述的成像系统, 其特征在于, 所述系统还包括用于传感和控制所述制剂施用状态, 并在所检测到的制剂施用状态的基础上, 将传感器数据转化成启动影像俘获程序的启动信号的传感器和电子器件。

26. 如权利要求 24 所述的成像系统, 其特征在于, 所述系统还包括用于传感和控制所述制剂施用状态, 并在所检测到的制剂施用状态的基础上, 将传感器数据转化成启动影像俘获程序的启动信号的传感器和电子器件。

27. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 所述 PV_{XY} : 时间曲线表示为所述制剂引发的短暂光学效果存续期间该组织光学特征中的制剂引发的变化的动力学。

28. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 所述动态光学特征选自以下参数: 弛豫时间 $t_{rel}(x,y)$ 、 $P(t)=A$ 的最大值以及达到此值的时间、和在所述制剂引发的短暂光学效果存续期间测定的在一个时间段内计算的 PV_{XY} : 时间曲线积分。

29. 如权利要求 28 所述的成像系统, 其特征在于, 通过使所述参数与已建立的方法获得的诊断结果相关/校准而将所述参数转换成病理指数。

30. 如权利要求 29 所述的成像系统, 其特征在于, 所述指数的空间分布包括病理影像。

31. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统, 其特征在于, 所述动态光学特征或病理影像以拟色尺度表示。

32. 如权利要求 31 所述的成像系统, 其特征在于, 所述拟色动态光学特征影像或病理影像叠加在所述组织样品影像上。

33. 如权利要求 31 所述的成像系统, 其特征在于, 所述拟色动态光学特征或病理影像同时叠加在所述组织样品的实时显示影像上。

34. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统，其特征在于，所述组织样品区域的动态光学特征影像包括显示所述制剂引发的变化的空间分布强度和广度的图谱。

35. 如权利要求 29 所述的成像系统，其特征在于，如果所述组织样品是异常的，那么所述病理影像包括显示测定其病理等级的生物化学、功能性或结构性病理变化的强度和广度的图谱。

36. 如权利要求 31 所述的成像系统，其特征在于，如果所述组织样品是异常的，那么所述病理影像包括显示测定其病理等级的生物化学、功能性或结构性病理变化的强度和广度的图谱。

37. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统，其特征在于，所述绘制以一幅所述影像的像素值为基础。

38. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统，其特征在于，所述绘制以多幅所述影像的像素值为基础。

39. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统，其特征在于，所述绘制以得自属于多幅所述影像的像素值的数字数据为基础。

40. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统，其特征在于，所述制剂选自酸性或碱性溶液。

41. 如权利要求 1-3 中任一项所述的成像系统，其特征在于，所述酸性溶液是乙酸溶液。

组织病灶的表征和绘图的方法和系统

相关的申请

本申请要求 2000 年 3 月 28 日提交的希腊国家申请系列号第 20000100102 号和 2000 年 12 月 15 日提交的美国国家申请系列号第 09/739089 号的优先权。

发明领域

本发明涉及体内非侵入性检测人组织的生化性和/或功能性病理改变，并对其绘制的方法和装置。

发明背景

癌症前兆信号就是所谓的癌前状态，如果在早期阶段可检测到这种信号，则通常可治愈该癌症。如果没有进行治疗，则这种癌前状态可发展成侵入性癌症，接着可能发生转移。在这个阶段，成功治愈的可能性非常小。因此，癌前状态的早期检测和对其严重性的客观评定是非常重要的。

使用光学仪器的常规方法在检测癌组织病灶和癌前组织病灶方面的能力是非常有限的。这是因为，在疾病发展的过程中发生的结构和代谢变化并没有显著并特异性地改变病变组织的光谱特征。

为了获得较为精确的诊断，应从可疑区域获得活检样品，然后将这些样品送去进行组织检测。但是，活检法存在几个问题，如 a) 在检测和定位怀疑区域时存在由于视觉限制而导致的采样误差的风险；b) 活检可改变上皮内病灶的自然发展过程；c) 病灶的绘制和监测需要多次组织取样，这会产生几次风险和限制；d) 使用活检样品进行的诊断过程和组织学评估是定性的、主观的、耗费时间、高成本以及有劳动强度的。

近年来，已发展了少数方法和系统，以克服常规诊断方法的不足。这些方法可归为两大类：a) 以体内组织的光谱分析为基础的方法，这类方法试图改善诊断信息；b) 以使用特殊的药剂对组织进行化学激发为基础的方法，这类药剂可与病

变组织相互作用，并选择性改变其光学特征，从而增强病灶和健康组织间的对比。

在第一种情况中，光谱技术可检测疾病发展过程的组织生化和/或结构特征的变化能力，从而推动了其实验用途。具体而言，荧光光谱学已被广泛应用于各种组织。在短波长(蓝光到紫外线范围)的光源(通常是激光)的帮助下，组织先被激活。然后，以该光的波长的函数测量由该组织发射的荧光的强度。

Garfield 和 Glassman 在美国专利第 5,450,857 号、Ramanajum 等人在美国专利第 5,421,339 号中已提出了一种基于将荧光光谱法用于子宫颈部的癌症和癌前诊断的方法。荧光光谱法的主要缺点是，所存在的与疾病发展有关的生化性质的变化并不以直接的方式显现为测得的荧光光谱的变化。由于以下两个基本原因，荧光光谱含有有限的诊断信息：a) 组织中含有非荧光生色团，如血红蛋白。这些生色团吸收了从荧光团发射的光，从而导致荧光光谱的人为偏向和峰值。换言之，光谱携带了若干种组分的被扭曲的信息，因此，难以评定具有诊断价值的组织特征的变化；b) 因为大量的组织组分受到光的激发，所以光谱是宽的，并且对所测量的光学信号有影响。结果，光谱并没有携带病理性改变的特殊信息，因而它们具有有限的诊断价值。简言之，前述荧光技术受限于组织病灶的检测和分类中的低敏感性和低特异性。

以增强前述方法的敏感性和特异性为目标，Ramanujan 等人在专利 WO 98/24369 中已提出了一种基于将神经网络用于光谱数据分析的方法。这个方法以从正常和病理的组织中获得的大量的光谱模型的计算系统的练习为基础。将各个时间测得的光谱与所保存的光谱数据比较，以利于进行组织病理学的鉴别。

为了改善所测得的诊断信息的品质，R. R. Kortun 等人在美国专利第 5,697,373 中已提出一种以荧光光谱法和拉曼光散射法的组合为基础的方法。后者具有提供更具有分析价值的信息的能力；但是，拉曼光谱法需要复杂的仪器和理想的试验条件，这大大阻碍了它的临床应用。

通常已知，组织的特征是缺乏空间均质性。结果，分散的空间各点的光谱分析不足以反映它们的状态的特征。

Dombrowski 在美国专利第 5,424,543 号中描述了一种多波长的成像系统，它能俘获在几个光谱带内的组织影像。在这种系统的帮助下，通常可以在其特殊的光谱特征的基础上绘制具有诊断价值的特征。但是，由于正常组织和病理组织间的光谱差异的不显著(在此类检测中通常都是如此)，在窄光谱带中的检测就无法

获得这些特征、尤其是该病理区域的鉴别和分期。

D. R. Sandison 等人在美国专利第 5,920,399 号中描述了一种成像系统，该系统是为细胞的体内研究而研制的，它组合了对组织的多带成像和光激发作用。该系统还使用了双纤维光束，将光从其来源透射到组织中，然后再从该组织传送到光学检测器上。使这些光束与组织接触，并将不同的激发波长和成像组合起来，以增强正常组织和病理组织间的光谱差异。

在美国专利第 5,921,926 号中，J. R. Delfyett 等人已提出一种诊断子宫颈部疾病的方法，该方法以光谱干涉分析法和光相干性层析 X 线摄影术(OCT)的组合为基础。这个系统组合了组织的三维成像法和光谱分析法。

此外，已提出了阴道窥镜的几种改进款式(D. R. Craine 等人，美国专利第 5,791,346 号和 K. L. Blaiz 的美国专利第 5,989,184 号)，在这几种款式中，大多数的电子成像系统都已经结合了影像俘获、组织影像分析，包括病灶大小的定量评估。为了增强正常组织和病理组织间的光学差异，在生物医学诊断的不同领域中使用了一些特殊的药剂，这些药剂是局部或全身给予。这些药剂包括乙酸溶液、甲苯胺蓝和各种光敏剂(紫菜碱) (S. Anderson Engels、C. Klinteberg、K. Svanberg、S. Svanberg, 《组织诊断的体内荧光成像》，*Phys Med. Biol.*, 42(1997): 815-24)。病理组织的选择性染色的原理是这些药剂与该病理区域的改变的代谢和结构特征相互作用的特性。这种相互作用逐渐和可逆地增强了正常组织和病理组织间的光反射和/或荧光的光谱特征的差异。尽管事实上病理组织的选择性染色是动态现象，但是在临床实践中，染色的强度和广度仍然可从定量和统计学上进行评估。此外，在几例早期病理性病症中，给予上述药剂后的暂时染色现象维持的时间很短，因此检查者不能检测到变化，以至无法评估它们的强度和广度。在其它例子中，组织的染色进展得非常慢，这会导致患者感到不舒适，并且会由于检查者不断更换而导致在评价改变的强度和程度方面引起问题。上述问题的直接结果是这些诊断方法的诊断价值的降级。因此，它们的有用性仅有助于用以获得活检样品的怀疑区域的定位。

综上所述，可归纳出以下结论：

a) 已提出各种常规的光透射光谱技术(荧光、弹性散射、非弹性散射等)，并已在试验中用于体内检测病理组织的结构特征的改变。这些技术的主要缺点是，它们提供了点的信息，这不足以用于分析空间非均质性组织。多带成像法通过提

供所检测区域的任何空间点的光谱信息(通常分辨率较小),从而具有解决这个问题的潜力。但是,这些成像和非成像技术提供诊断价值有限的信息,因为伴随着疾病的发展的结构组织的改变并不显现为所测得的光谱中的显著和特征性改变。因此,所俘获的光谱信息未必与组织病理学有直接联系,这一事实限制了这些技术的临床用途。

b) 常规的(非光谱)成像技术提供在二维或三维方向上绘制具有诊断价值的特征的能力。它们基本上可用于测量形态学特征,并用作临床记录的工具。

c) 以使用特殊的药剂对病理组织进行选择染色为基础的诊断方法,可增强正常组织和病理组织间的光学对比。然而,它们提供有限的疾病的体内鉴别和分期的信息。

病理组织与使其增强与正常组织间的光学对比的药剂的选择性相互作用是个动态现象。因此,提出这样的建议是合理的:动力学特性的测量和分析可提供组织病灶的体内检测、鉴别和分期的重要信息。在先前的出版物中(发明人中有一人是合作者,C. Balas、A. Dimoka、E. Orfanoudaki、E. Koumandakis,《使用反向散射光的定量成像对乙酸-子宫颈组织相互作用的体内评价:其在体内子宫颈部癌症检测分级和绘图中的潜在应用》, SPIE-Optical Biopsies and Microscopic Techniques, 第 3568 卷,第 31-37 页(1998)),提出了作为波长和时间函数的反向散射光的特征中的变化的测量。通过局部给予乙酸溶液,在子宫颈部发生这些变化。在这个具体的例子中,以可调液晶单色仪为基础建立的一种通用多光谱成像系统用于测量作为选定的空间点的时间和波长的函数的反向散射光的强度的变化。结果发现,反向散射光的强度对时间的曲线形状为对组织的瘤形成进行直接的鉴别和分期提供了先进的信息。相同研究组的未公开的结果显示,使用具有增强正常组织和病理组织间的光学对比的特性的其它药剂也可获得类似的结果。然而,在已出版的论文中采用的试验方法却有相当多的缺点,如成像单色仪改变成像波长需要时间,因此,它不适合用于动态现象的多光谱成像和分析。它不构成一种绘制组织病灶的级别的方法,因为所呈现的曲线反映的是选定点上反向散射光强度的暂时变化。感兴趣区域的任何空间点上的动力学数据的数据模型和参数分析的缺乏限制了该方法在试验研究中的应用,从而阻碍了它的临床实践。用于感兴趣区域成像的光学是通用的光学,它并不与该方法临床实施的特殊技术要求相符。基于所提出的系统并没有在快照成像过程中结合确保组织表面和成像俘获

模型间的相对位置稳定的相应措施这一事实，该系统的临床实施也受到阻碍。这是非常重要的，因为在检测过程中患者总会出现轻微的动作(即呼吸)。在应用了上述药剂后，如果在记录影像时出现微小的动作，则所俘获的影像的空间特征可能是不精确的。这可能会大大减少任何空间点上表现的标记物-组织相互作用动态曲线计算的精确度。

发明概要

本发明提供一种监测病理鉴别剂对组织样品影响的方法。该方法包括给组织样品施加病理鉴别剂(如乙酸)，然后跟踪测量该组织样品的光谱特性(如发射光谱)，从而监测病理鉴别剂对组织样品的影响。该组织可以是以下来源获得的样品：子宫颈、阴道、皮肤、子宫、胃肠道或呼吸道。不必拘泥于任何理论，可认为病理鉴别剂引起了组织(如异常的上皮细胞)的光散射特性短暂的改变。

另一方面，本发明提供一种体内诊断受检者组织异常的方法，如非典型组织、发育异常组织、组织瘤形成(如子宫颈上皮内瘤形成，CINI、CINII、CINIII)、湿疣或癌症。该方法包括，向组织施加病理鉴别剂(如乙酸溶液)或者选自多种酸和碱溶液的混合溶液。该方法还包括将受检者的组织暴露在光辐照中，并跟踪监测从该组织发射出来的光的强度，从而诊断出受检者的组织异常。光辐照可以是宽带的辐照，较佳是偏振光辐照。

可在组织异常/病变的体内早期检测中使用本发明的非侵入性方法。该方法也可用于绘制组织非典型、发育异常、瘤形成和癌症的发展过程中上皮组织的异常/病变级别。

在一个实施方式中，用宽带光辐照照射感兴趣的组织区域，并使其与病理鉴别剂接触，如与以改变的生物化学组合物和/或细胞功能为特征的病理组织区域相互作用、并引起由该组织再发射的光的特征发生短暂改变的药剂或其组合。从组织中再发射的光可以是发射、漫散射、荧光或它们的组合或部分组合。可以如同时在给定的时间点或者跟踪(如在药剂-组织相互作用的过程中)测量感兴趣的组织区域的每一个空间点中该组织发射的光的强度。可在光激发和化学激发组织之前和之后，组织在给定时间发射的光的特征的空间分布的变化进行定量评估的基础上作出诊断。也可以在由组织再发射的光获得的动力学曲线计算得到的空间分布参数的基础上作出诊断。这些曲线是在光激发和化学激发组织过程中同时测量所

检测的区域的每个空间点而绘制的。

在本发明的一个实施方式中，组织照射的步骤包括：使要分析的组织区域暴露在光谱宽度比该照射源发射的光的光谱宽度窄的光辐照中。在另一实施方式中，测量光的强度的步骤包括：测量光谱带中再发射的光强度，该光谱带的光谱宽度比检测器敏感的光谱宽度窄。在又一实施方式中，测量光的强度的步骤包括：同时测量从多数光谱带中再发射的光的强度，这些光谱带的光谱宽度比检测器敏感的光谱宽度窄。

在又一实施方式中，本发明提供用于体内非侵入性早期检测组织非典型、发育异常、瘤形成和癌症的发展过程中的组织异常/病变，并绘制由上皮组织的生化和/或功能特征引起的这些组织异常/病变的级别的装置。该装置包括用于集中从所分析的区域中再发射的光、选择放大倍数并聚焦该区域的影像的光学器件。该装置还可包括：光成像检测器；用于调节、传导和显示以及俘获感兴趣的组织区域的影像的装置。此外，该装置可包括：计算机，它具有数据保存、处理和分析工具；用于显示影像、曲线和数值数据的监视器；用于感兴趣组织区域影像的光学放大的光学器件；以及用于照射感兴趣区域的光源。该装置还可包括：用于选择影像和照射的光谱带的滤光片：透射光并照射感兴趣区域的工具；控制电子仪器；还可任选地包括数据分析和处理用的软件。该软件可在给予病理鉴别剂之前和之后帮助俘获并保存在特定时间点以及许多时间点上的组织影像。

使用前述装置，可产生表现给予药剂之前和之后组织光学特征中所引起的改变的动力学特征的空间分布的影像或一系列影像。影像的像素值与组织经光激发和化学激发之前和之后发射的光强度变化的空间分布一致。参数的空间分布可与作为时间函数的像素灰度值相关。前述功能可由所测量和保存的影像计算得到，并可将其用于计算具有相同空间坐标的每一排像素。

在一个实施方式中，成像检测器滤光作用的步骤包括：放在形成组织影像的射线光路中的滤光片，以选定的光谱带录短暂连续的影像，该光谱带的光谱宽度比该检测器敏感的光谱带窄。

在又一实施方式中，所述影像放大光学器件包括使感兴趣区域产生两种相同影像的光束分裂的光学器件。这些影像由两个成像检测器记录，滤光片则放在这两个检测器之前。该滤光片能透射光谱宽度短于检测器敏感的光谱宽度的光，因此可同时记录相同组织的两组短暂连续的影像，每组各自对应于不同的光谱带。

在另一实施方式中，所述影像放大光学器件包括至少一个用于产生多张相同的感兴趣区域的影像的分光器。这些影像由多个成像检测器记录，在这些检测器之前放置滤光片。这些滤光片具有不同的透射特性，能透射光谱宽度短于检测器敏感的光谱宽度的光。因此，相同组织区域的多组短暂连续的影像被同时记录，这些影像各自对应于不同的光谱带。

在另一实施方式中，所述影像放大光学器件包括一个用于产生感兴趣区域的多张相同影像的分光器，这些影像由多个成像检测器记录，在这些检测器之前放置的是滤光片，较佳的是，这些滤光片具有不同的透射特性，能透射光谱宽度短于检测器敏感的光谱宽度的光，从而可同时记录相同组织区域的多组短暂连续的影像，这些影像各自对应于不同的光谱带。

在又一实施方式中，所述影像放大光学器件包括一个用于产生感兴趣区域的多张相同影像的分光器，这些影像在相同检测器中的不同亚区域中记录。将具有不同透射特性的滤光片放置在分裂的光束的通道上。这些滤光片能透射光谱宽度短于检测器敏感的光谱宽度的光。在该检测器的不同区域中同时记录相同组织区域的多组短暂连续的影像，这些影像各自对应于不同的光谱带。

在另一实施方式中，光源滤光的步骤包括使用位于照射光束的光通道中的滤光片，它能透射光谱宽度比所使用的检测器敏感的光谱宽度短的光。

在另一实施方式中，光源滤光的步骤包括提供许多滤光片 and 选择将滤光片放在照射光的通路中的原理，从而可调整照射在组织上的中心波长及其光谱宽度。

在另一实施方式中，与感兴趣组织区域的生化和/或功能特征相关的改变的级别的绘制，是以记录该感兴趣组织区域的短暂连续的影像中的一张影像的像素值为基础。

在另一实施方式中，这种绘制以许多影像的像素值为基础，这些影像是记录感兴趣组织区域的短暂连续影像中的一部分。

在另一实施方式中，这种绘制以从许多影像的像素值得到的数值数据为基础，所述影像是记录感兴趣组织区域的短暂连续影像中的成员。

在又一实施方式中，将以不同颜色表示的用于绘制异常组织区域的一个影像或一组影像的不同像素值的拟色级别用于绘图的显像。

在一个实施方式中，所述一个影像或一组影像用于上皮病灶的边缘的体内检测和鉴别。

在另一实施方式中，将测定的用于绘制组织生化和/或功能特征变化级别的一个影像或一组影像的像素值作为体内鉴别和分期上皮病灶的诊断指数。

在又一实施方式中，所述一个影像或一组影像可叠加在监视器上显示的所检查的组织的相同区域的彩色影像或黑白影像上。异常组织区域变得清晰，其边缘则分明，这有利于获取活检样品的代表性区域的选择、异常区域的选择性手术摘除以及对选择和摘除该组织的适当部分的准确性评估。

在另一实施方式中，将测得的用于绘制组织的生化和/或功能特征的变化级别的影像用于评估各种治疗方法的有效性，如放疗、核医学治疗、药物治疗以及化疗。

在另一实施方式中，所述用于收集分析区域再发射的光的光学器件包括临床诊断检查用显微镜、外科用显微镜、阴道窥镜和内窥镜中使用的光学机械组件。

在本发明涉及使用阴道窥镜的一个实施方式中，所述装置可包括窥镜和其上安装光学头的连接臂。该光学头包括折光物镜、聚焦光学器件、用于选择放大倍数的机械装置、目镜、连接照相机的支架以及照射源。所述窥镜的安装要使它的中心纵轴与所述物镜的中心区域垂直。因此，当该窥镜被插入阴道并在其中固定时，影像俘获用的光学器件和感兴趣的组织区域的相对位置维持不变，而不管女性受检者的子宫颈在检查期间是否发生轻微移动。

在另一实施方式中，所述装置还可包括用于传送药剂的喷雾器。该喷雾器被连接在该装置的支持臂-光学头上，并位于阴道口之前，在那可控制对组织的喷射，并可在电控工具的帮助下同步进行俘获短暂连续的影像的程序。

在本发明装置的另一实施方式中，所述成像俘获检测器工具和影像显示工具包括照相机系统。该照相机系统具有空间分辨率大于 1000×1000 像素的检测器和至少 17 英寸/43.18cm(对角线)的监视器，从而可在维持影像品质以及大视野的同时确保高的放大倍数。

在涉及临床诊断检查用显微镜、外科用显微镜和阴道窥镜的另一实施方式中，上述系统包括其上安装了光学头的支持臂。该光学头包括物镜、聚焦光学器件、用于选择放大倍数的机械装置、目镜、用于连接照相机的支架、光源和两个线性起偏振器。一个线性起偏振器放在照射光束的光路中，另一个放在形成组织影像的射线的光路中。这些起偏振器的偏振面可以旋转。当各偏振面相互垂直时，组织表面反射对所形成的影像的影响被消除。

在涉及内窥镜的另一实施方式中,所述内窥镜包括用于将光源的光传导到组织表面的光学工具。所述光学工具也可基本上沿着相同的轴集中和传导射线。这些光学工具还可将形成组织影像的射线聚焦。该内窥镜还可包括两个线性起偏振器。一个线性起偏振器位于照射光束的光路中,另一个位于形成组织影像的射线的光路中。这些起偏振器的偏振面可以旋转。当这些偏振面相互垂直时,组织表面反射对所形成的影像的影响被消除。

在另一实施方式中,临床诊断检查用显微镜、外科用显微镜和阴道窥镜可包括取代折光物镜的反光物镜。所述反射的物镜被缩小,这样将第二个反射镜放在它的前光圈的中心部分。在这个镜子的非反射部分(即其背后),连接有向目标发射光的照射工具。不论是否具有照射光放大光学器件或聚焦光学器件,所发射的光锥的中心射线都与进入成像透镜的光束的中心射线共轴。在以改变该光学成像系统的放大倍数的装置同时且自动调节的照射光放大和聚焦光学器件的帮助下,照射区域和成像系统的视野可同时并按比例地变化。由增加放大倍数引起的影像亮度的任何衰减都可被照射光束的同时放大和聚焦所补偿。

从下面的详细描述和权利要求书中可明白本发明的其它特征和优点。

附图的简短说明

图 1 是本发明方法基本原理的代表性示意图。

图 2 阐述了本发明的一个实施方式,该实施方式包括,在给予对比增强剂之前和之后,在分析区域的任何空间点上同时俘获两条光谱带的方法,和从组织中再发射的光的特征变化的动力学。

图 3 阐述了本发明的另一实施方式,该实施方式包括,在给予对比增强剂之前和之后,在分析区域的任何空间点上同时俘获两条光谱带的方法,和从组织中再发射的光的特征变化的动力学。

图 4 阐述医学显微镜的示意图,该显微镜包括光源(LS)、放大倍数选择装置(MS)、目镜(EP)和连接影像俘获组件的支架(CA)(检测器、电子读数器等)。

图 5 阐述包括目镜的内窥镜、用于透射照射光和影像射线的光导纤维或光学晶体和用于光的线性偏振的光学器件,其中,所述内窥镜适用于电子成像系统,所述光学器件一个位于照射光(LE)的光路中,另一个位于形成组织的光学影像的射线的光路(II)中。

图 6 描述阴道窥镜装置, 它包括支持臂(AA)、物镜(OBJ)、目镜(EP)和用于选择放大倍数的光学器件(MS), 所述支持臂上连接着光学头(OH), 该光学头包括光源(LS)。

图 7 阐述了光学成像装置, 该装置包括位于其前光圈中心部分的光源。

发明的详细描述

本发明涉及用于体内非侵入性检测和绘制组织(如受检者的组织)的生化和功能改变的方法和系统。在选择出增强正常组织和病理组织(依赖于组织的病理学)间的光学对比的适当的病理鉴别剂后, 将该药剂给予(如局部)该组织。

在本文中, 病理鉴别剂指能改变组织的光学特性的任何药剂, 如能改变组织的荧光特性的反射特性的药剂。病理鉴别剂可以是酸性溶液、碱性溶液、紫菜碱溶液或紫菜碱前体溶液。用于本发明方法的优选病理鉴别剂包括乙酸溶液(如弱酸性乙酸溶液)或者 5-氨基乙酰丙酸(luvelinic acid)。

在图 1 中, 使用喷雾器(A)喷射组织(T), 所喷射的是如乙酸之类的药剂。同时, 根据所述药剂和组织的光学特征, 用可产生频率在特定光谱带范围内的光的光源照射该组织。从所述光源发射的光的特征可通过选择具体的光源(LS)和滤光片(OFS)而得以控制。用于照射所述组织的光源包括发光二极管和激光器。

为了使感兴趣的区域成像, 可使用集光光学器件(L), 这种器件可将影像聚焦在二维光学检测器(D)。后者的输出信号在适当的电子设备(EIS)的帮助下被放大、调节以及数字化, 最终, 所得影像显示在监视器(M)上, 并保存在个人电脑(PC)的数据保存工具中。在组织(T)和监视器(D)之间可放入滤光片(OFI)。可插入该滤光片, 用于在选定的光谱带中使组织(T)成像, 其中, 最大的对比在给予适当药剂后其光学特征出现不同级别的区域之间获得。

在给予后者之前, 可获得影像, 并将所得影像作为参考。在给予药剂后, 检测器(D)以连续时间帮助俘获组织的影像, 这些影像之后被保存在计算机数据-保存工具中。测量的速率与组织在接受药剂后的光学特征改变的速率成比例。

光学特征 P 在本文中是电磁波与物质样品(如组织, 如受检者的组织)相互作用产生的特征。例如, 所述特征可以是光与物质相互作用后, 由吸收光谱、发射光谱或 Raman 光谱所显示的光的强度。动态的光学特征是从时间依赖性特征 $P(t)$ 获得的特征, 这种特征由一次以上测得的 $P(t)$ 来确定。例如, 动态的光学特征可

以是 $P(t)$ 的弛豫时间或时间积分(time integral)。

在图 1 中, 以图解阐述相同组织区域的影像, 这些影像已在给予所述药剂(STI)之前和之后被连续保存。在这些影像中, 黑色区域表示在给予所述药剂后其光学特征没有改变的组织区域(NAT), 而灰白色调则表示其光学特征改变的区域(AT)。从所分析的组织区域的每个空间点上再发射的光的强度以预定时间的方式被同时俘获, 而用以计算所诱导的改变的动力学。

图 1 阐述了两条曲线: 为 $xy(PV_{xy})$ 上的像素值, 它是时间 t 的函数。曲线 ATC 对应于给予药剂引起了组织的光学特征变化的区域(AT)。曲线(NATC)对应于没有发生变化的区域(NAT)。

各个像点 (x,y) 可与通常取决于时间的像素值如强度 I 相关。例如, 在时间 t_i 和像点 (x,y) , 像素值可表示为 $PV_{xy}(t_i)$ 。一个有用的动态光谱特征是弛豫时间 $t_{rel}(x,y)$, 它可通过测量特定像点 (x,y) 的像素值对时间的函数而获得。以 A 表示 PV_{xy} 与时间的函数曲线的最大值, 然后使 $t_{rel}(x,y)$ 满足 $PV_{xy}(t) = A/e$, 其中 e 是自然对数的底数。例如, 如果像素值与时间的函数曲线可用弛豫比 r 以指数方式拟合, 即 $PV_{xy}(a) = A \cdot r^a$ (其中 $r > 0$), 则 $t_{rel}(x,y) = 1/r$ 。

对分析区域的每个空间点的这些参数(P)进行计算, 可获得动力学信息(KI), 以及与这些参数相关的像素值。这些值可以拟色(P_{min}, P_{max})尺度表示, 该拟色尺度的空间分布可用于进行所引起的改变的强度和广度的即时光学评估。根据所引起的改变的强度和广度与组织病灶的病理学和时期之间的关联程度, 所测得的定量数据和所衍生的参数可用于对该病灶进行绘图、表征以及划界。表示一个或多个参数的空间分布的症候动力学(KI)的拟色影像(在计算后)可叠加于实时显示在监视器上的组织影像上。以该叠加的影像作为指导, 可促进病灶界限的鉴别, 从而可成功地手术摘除该完整的病灶, 或者可确定可疑的区域以获得活检样品。此外, 在组织的症候动力学与病理学的相关联的基础上, 可由测量得到的定量数据和从这些数据衍生获得的参数提供用于对病灶或其亚区域进行体内分期的定量临床指标。

在一些例子中, 需要在一个以上的光谱带中俘获表象的动力学。这可帮助照射和/或成像光谱带的体内检查, 以获得最大的诊断信号。此外, 在一个以上光谱带中的同时成像可帮助检测器测得的光信号尽量减少不需要的组织内源性散射、荧光和反射光的分布。所测得的光信号包括标记物-组织相互作用产生的光信号和

组织的内源性成分发射的光。在许多情况中，所记录到的组织成分响应形成干扰，以致阻断了所产生的携带诊断信息的光信号。因此，在它们具体的光谱特征的基础上分离出这些信号，会使信噪比最大化，从而改善所获得的诊断信息。

图 2 阐述在给予对比增强剂之前和之后，在两条光谱带中对分析区域的任何空间点同时测量组织发射的光的特征变化的动力学的方法。使用光学成像组件(L)集中并聚焦该组织发射的光，并使其通过分束(BSP)光学元件。由此获得该组织(T)的两张相同影像，这两张影像可由两个检测器(D1,D2)俘获。在所述检查器之前可放置适当的滤光片 OF_{λ_1} 和 OF_{λ_2} ，以便俘获具有不同光谱特征的影像。除了光分束器外，滤光片、分色镜等也可用于分离目标的影像。检测器 D1 和 D2 是同步的，这样它们可以连续的时间间隔的方式同时俘获组织的相应的光谱影像 Ti_{λ_1} 和 Ti_{λ_2} ，并将其保存在计算机数据保存工具中。总之，通过组合使用多个分光元件、滤光片和光源就可同时俘获多张光谱影像。

图 3 阐述了在给予对比增强剂之前和之后，在不同光谱带中对分析区域的任何空间点同时测量组织发射的光的特征变化的动力学的方法。在特殊的棱镜(MIP)和成像光学器件的帮助下，可以在相同的检测器 D 的表面上形成相同影像的多份拷贝。可沿着形成目标影像的复制品的射线的长度方向放置各种滤光片 OF_{λ_1} 、 OF_{λ_2} 、 OF_{λ_3} 和 OF_{λ_4} ，使所获得的多张影像对应不同的光谱区相对应。

对于本发明方法的临床应用，可将上述成像用的不同仪器组合到常规的光学成像诊断装置中。这些装置是各种医学显微镜、阴道窥镜和内窥镜，它们通常用于组织的体内诊断检测。在大多数情况下，人体内部组织的成像需要光照射，并且使成像射线沿着相同的光路穿行，进入体腔。结果，在普通的光学诊断设备中，组织表面的反射光对于所形成的影像产生极大的影响。这限制了次级表面特征的成像信息，这种信息对于通常都具有重大的诊断意义。这个问题在上皮组织如被液体如粘液和唾液覆盖的子宫颈、喉和口腔的上皮组织中变得尤为严重。表面反射光也干扰了给予药剂后引起的组织光学特征中的改变的检知和测量，所给予的药剂可增强正常组织和病理组织间的光学对比。更具体而言，当药剂选择性改变病理组织的散射特征时，在病理组织区域(对药剂应答)和正常组织区域(不对药剂应答)中都发生的强烈的表面反射光而干扰源于所述药剂与所述组织的次级表面特征相互作用的诊断信号。换言之，表面反射光在诊断信号中形成的光干扰作用，使得在对药剂应答的组织区域和不对药剂应答的组织区域间的预期的对比大大减

弱。

为了使用前述成像设备进行准确诊断,可使用适当的光学器件消除表面反射光产生的干扰。图 4 阐述了一种医学显微镜的图解,它包括光源(LS)、放大倍数选择装置(MS)、目镜(EP)和用于安装影像俘获组件的支架(CA)(检测器、电子读数器等)。为了消除表面反射光,使用一对线性起偏振器。从光源发射的光通过线性起偏振器(LPO),它产生的线性偏振光(LS)撞击到组织上。表面反射的光(TS)具有与入射光相同的偏振面(菲涅尔反射)。将取向与第一个起偏振器成直角的另一线性起偏振器(IPO)放在组织发射的光的光路中,可消除所述表面反射光的影响。不是表面反射的光进入组织中,其中由于多向散射的缘故,光的偏振被随机化。因此,一部分的再发射光通过成像偏振光学器件,携带着次级表面特征的改善信息。

图 5 阐述了包括适用于电子成像系统的目镜和用于透射照射光和成像射线的光导纤维或光学晶体的内窥镜(EP)。所述内窥镜还包括放在照射光(LE)的光路中的第一线性起偏振器(LPO),和放在组织发射的光的光路(II)中的与所述第一起偏振器成直角的第二起偏振器(IPO)。所述起偏振器(IPO)可如图所示放置,或者放在光进入内窥镜的位置上(IL)。在后一种情况中,该内窥镜是用传导光线的防偏振晶体或光导纤维来建造的。如果使用防偏振光透射介质,则可将用于成像射线的起偏振器放在其光路中,放在目镜(EP)的前面或后面。

上述方法的有效临床实施的问题是患者的轻微移动,这种移动在对相同的组织区域进行快照成像的过程中发生。当患者处于麻醉状态时(开放手术),这个问题可被消除。但是,在大多数情况中,在连续的影像俘获时间-过程中,组织相对于影像俘获组件的移动会产生具有相同影像坐标的影像像素,这个坐标并不与所检查的组织区域的相同的空间点 x,y 准确对应。这个问题通常在阴道窥镜检查中遇到。下面给出消除对所测得的组织和影像俘获组件之间的相对移动的瞬时数据的影响的方法。

图 6 阐述了阴道窥镜检查用的装置,它包括支持臂(AA),在该臂上连接着光学头(OH)。该光学头(OH)包括光源(LS)、物镜(OBJ)、目镜(EP)和用于选择放大倍数的光学器件(MS)。影像俘获组件通过光学装置连接器连接于光学头(OH)上。用于张开阴道腔以观察子宫颈的窥器(KD)与上述光学头(OH)机械连接,这样它的纵向对称轴(LA)与物镜(OBJ)的中心区域垂直。该窥器进入阴道内,其叶片张开而压向阴道的侧壁。与光学头(OH)机械相连的该窥器(KD)将患者的任何轻微移动传导

到固定在支持臂(AA)上的该光学头(OH)上,使之随着一起移动。从而,组织和光学头之间的相对位置几乎维持不变。

还必须提出一个为成功地临床实施本文所述的诊断方法的重要问题,它是病理鉴别剂的使用与快照成像程序的初始化的同步化问题。图 6 阐述了连接于显微镜的光学头的喷雾器(A)。这个单元(MIC)由用于控制药剂喷射的电子设备组成,它还可包括存储该药剂的容器。当该单元(MIC)从计算机接受正确的命令时,它将预定量的药剂喷射到组织表面上,而与此同时,相同的或另一命令启动快照影像俘获程序。

在普通的临床显微镜的帮助下进行间接达到位于人体体腔(耳、子宫颈、口腔、食道、结肠、胃)内的组织的诊断检查。在这些设备中,照射-成像射线几乎共轴。更具体而言,垂直于光进入空气中的发射点的线与垂直于物镜的线成一定角度或有少许度数。结果是,这些显微镜在离目标一定的距离(工作距离)操作,在那被照射的组织区域与成像系统的视野正好匹配。已发现,这些显微镜并不适合用于需要在小口径的人体腔中以很短的工作距离进行组织成像的情况中。这些技术限制阻碍了本文所述的方法的成功的临床实施。如上所述,表面反射光的消除使从标记物-组织相互作用动力学的定量评估中获得的诊断信息得以大大改进。如果将普通的临床显微镜用作光学成像组件,则上述照射-成像几何学的结果是,在光达到要分析的组织之前先在体腔壁内发生多重反射。由于插入阴道中以促进子宫颈的检查的窥器的高度反光性叶片的缘故,在阴道窥镜检查法中会发生多重反射。

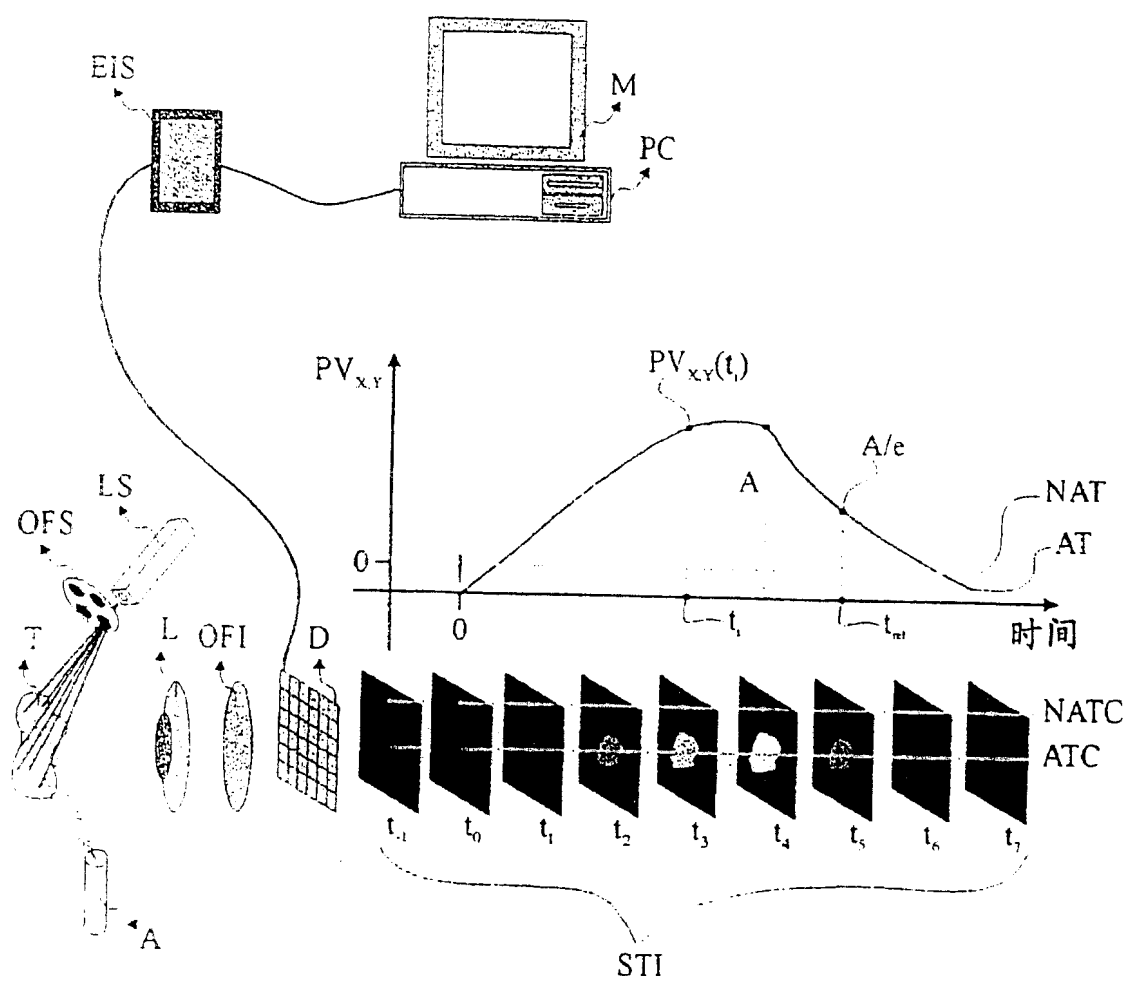
如果成像装置的照射源发出线性偏振光,则多重反射会使入射光的偏振面随机化。如上所述,如果撞击在组织上的光不是线性偏振光,那么表面反射光对影像的影响将难以有效消除。

图 7 阐述了一套光学成像装置,它包括位于其前光圈中心部分的光源。这样的安排可使所发射的光锥的中心射线与进入该成像装置的光束的中心射线共轴。这使得照射光在与体腔的壁或窥器发生多重反射之前就直接到达要检查的组织表面。使用了反光物镜,它包括第一反射镜(1RM)和第二反射镜(2RM)。将光源(LS)放在第二反射镜(2RM)的后面,如果需要,也将用于光束处理(如放大和聚焦)的光学器件(SO)与该光源一同装上。取代常规显微镜中使用的普通折光物镜的反光物镜(RO)提供了在小直径体腔中自由选择工作距离的成像能力。用于改变光学成像系统的放大倍数的装置,可同时调节光学器件的光束的放大和聚焦,从而使照射

区域和成像系统的视野可同时和成比例地变化。因此，不论镜头的放大水平如何都可保持影像的亮度。在这套光学成像装置中包含的成像-照射几何学与光束处理部分一起，可帮助消除对影像产生影响的表面反射光，结果也有助于有效地实施本文所述的方法。

等价形式

本领域熟练的技术人员仅进行常规的试验即可认识到或者能确定许多等价于本文所述的本发明的具体实施方式。这些等价形式都包括在下述权利要求之中。



KI

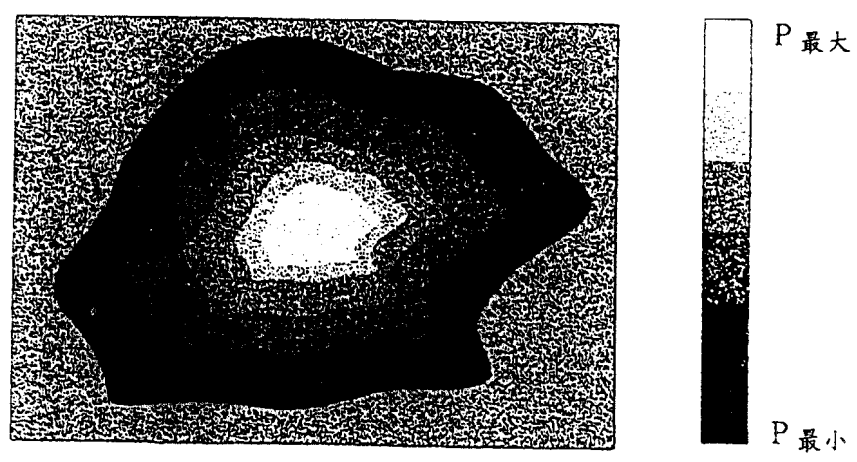


图 1

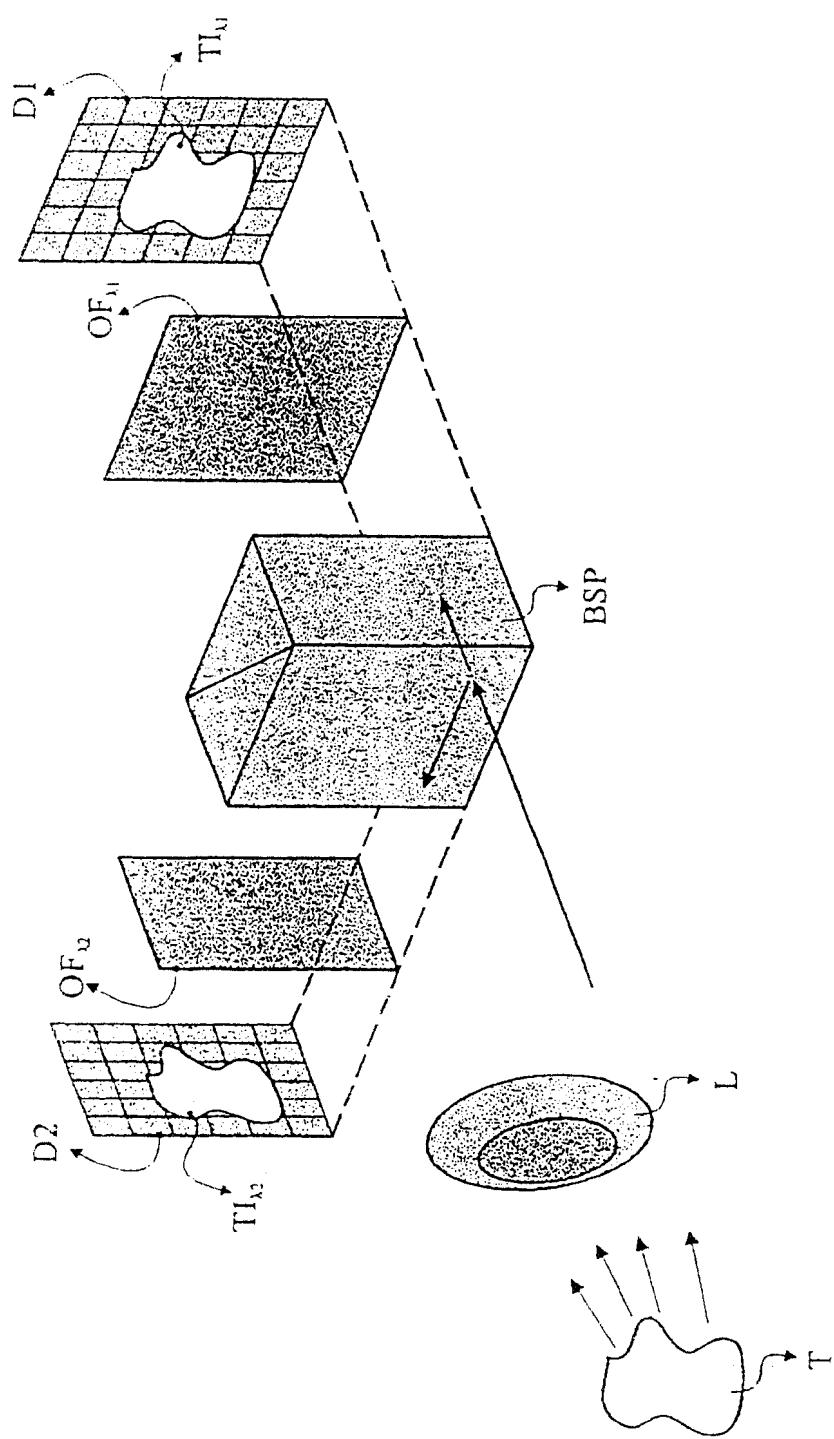
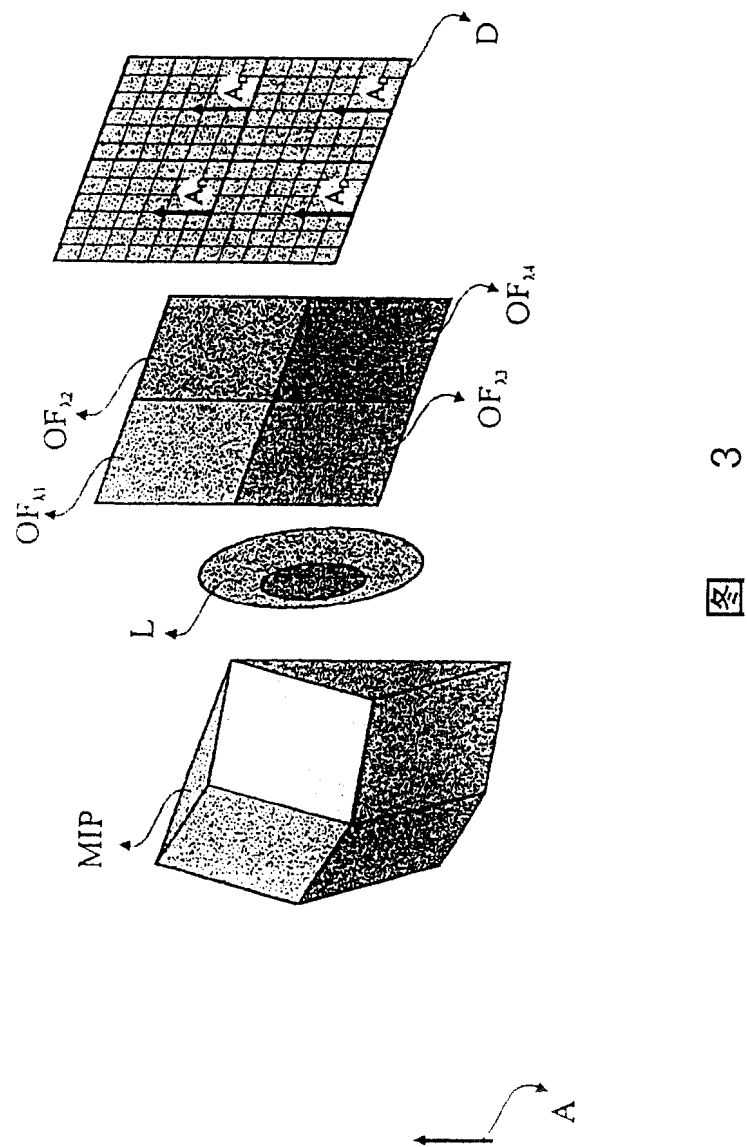
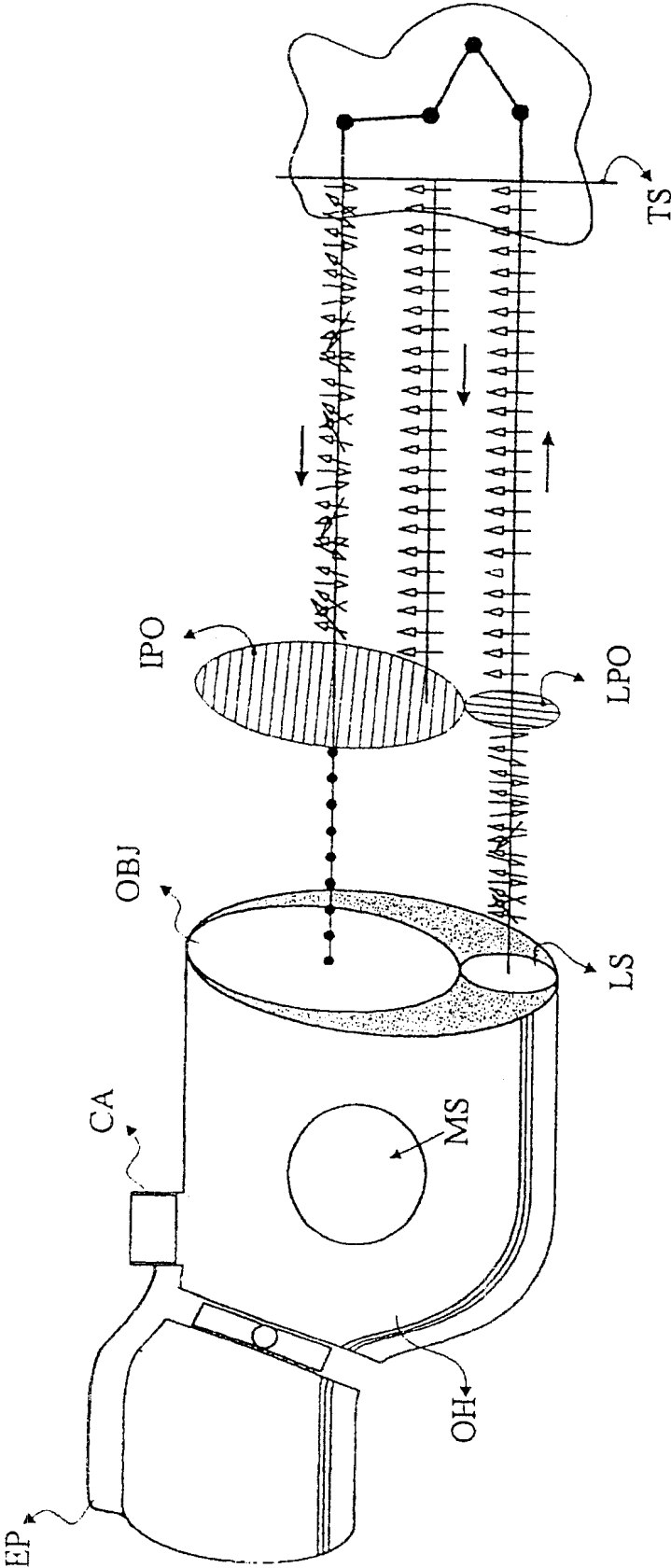


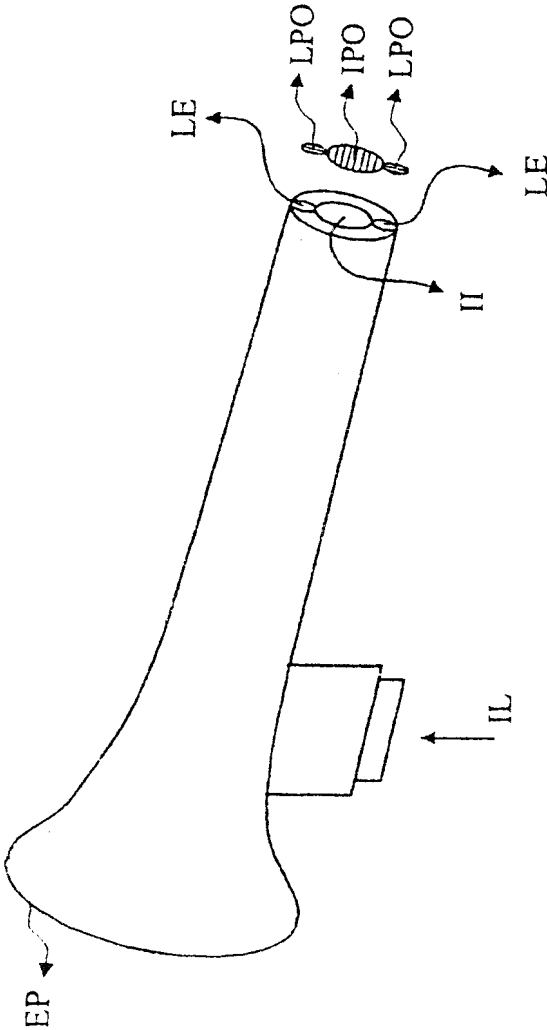
图 2



3

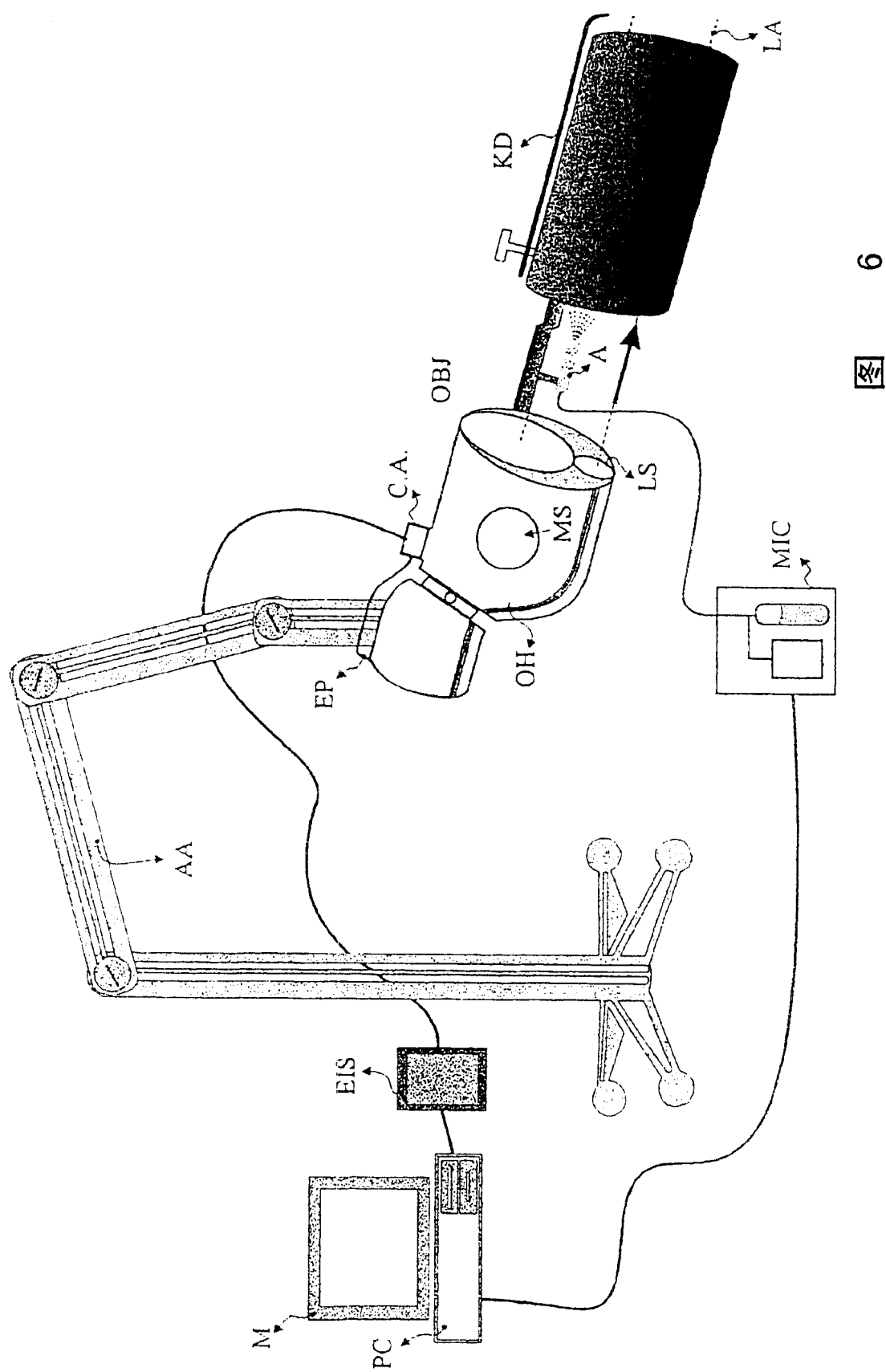






5





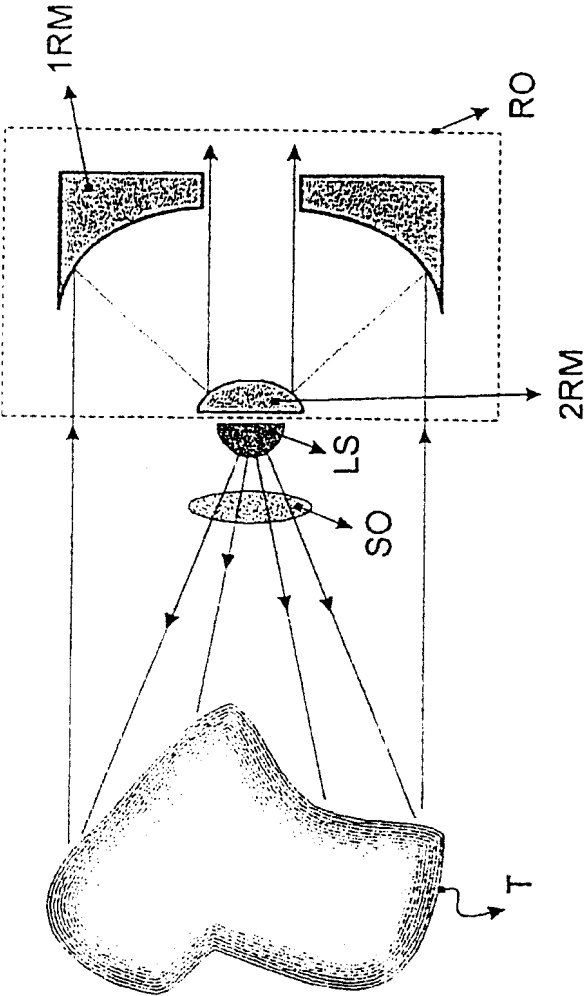


图 7

专利名称(译)	组织病灶的表征和绘图的方法和系统		
公开(公告)号	CN100413460C	公开(公告)日	2008-08-27
申请号	CN01807352.2	申请日	2001-03-28
[标]申请(专利权)人(译)	希腊研究及技术基金会		
申请(专利权)人(译)	希腊研究及技术基金会		
当前申请(专利权)人(译)	前进光子有限公司		
[标]发明人	K巴拉什		
发明人	K·巴拉什		
IPC分类号	A61B5/00 A61B1/303 G01N21/64 A61B1/00 A61B1/267 A61B1/273 A61B1/307 A61B1/31 A61B10/00 G01N21/27 G01N21/65 G01N21/75 G01N33/15 G01N33/48		
CPC分类号	G01N21/31 A61B1/303 G01N21/6486 G01N2021/6417 G01N2021/6423 A61B1/043 A61B5/0059 A61B1/00186 G01N21/21 A61B5/0088 A61B5/0071 A61B5/0084 A61B1/06 A61B5/0075 A61B1/0646		
代理人(译)	徐迅		
审查员(译)	刘明霞		
优先权	20000100102 2000-03-28 GR 09/739089 2000-12-15 US		
其他公开文献	CN1419428A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种对组织的非典型、发育异常、瘤形成和癌症发展过程中上皮组织的生化和/或功能特征引起的改变进行体内非侵入性早期检测和绘图的方法和装置。该方法的基础至少有部分是，用光和特殊的化学药剂组合激发受检组织后，对该组织再发射的光的特征中空间、瞬时和光谱的改变进行的同时测量。局部或全身给予这些药剂导致正常组织区域和异常组织区域间原本很快就会消失的对比得到增强。所述装置可以在一个或多个光谱带内同时俘获短暂的连续影像。以这些测量数据为基础，表示药剂-组织相互作用动力学的特征曲线以及从这些数据获得的数值参数都在所检测的区域的任何空间点中测得。病灶的绘制和表征都是以这些参数为基础。

