

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

G01N 21/84 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610118100.X

[45] 授权公告日 2009年3月4日

[11] 授权公告号 CN 100464692C

[22] 申请日 2006.11.9

[21] 申请号 200610118100.X

[73] 专利权人 上海理工大学

地址 200093 上海市杨浦区军工路516号

[72] 发明人 陈家璧 刘勇 王成

[56] 参考文献

WO2006/076810A1 2006.7.27

CN2457581Y 2001.10.31

CN2401883Y 2000.10.18

US6002480A 1999.12.14

CN2651731Y 2004.10.27

审查员 张金芝

[74] 专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司

代理人 吴宝根

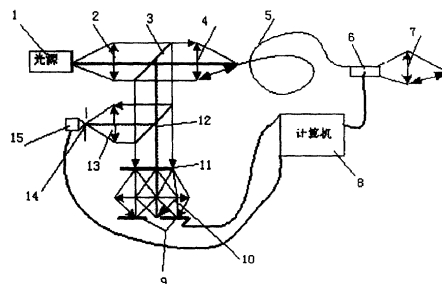
权利要求书2页 说明书8页 附图1页

[54] 发明名称

一种获取组织显微层析像和光谱的装置及其使用方法

[57] 摘要

本发明提供一种基于光纤共聚焦系统获取组织显微层析像和光谱的装置及其使用方法。白光源作照明光源；光纤共聚焦系统照明组织和获取携带组织信息的信号光；采用两种方式接收组织后向散射信号光；通过信号采集和处理，计算机显示组织的层析像和生化成份的光谱，并控制扫描装置运行。对比正常组织的细胞和细胞核形态以及生化成份的光谱，根据形态差别和光谱差别辅助诊断癌症的早期病变。



1、一种获取组织显微层析像和光谱的装置，其特征在于，它包括：

一白光源，用于提供照明光；

一准直透镜和一耦合透镜，用于调整照明光束和信号光束；

一由单模光纤和探头构成的光纤共聚焦系统；

一个分束器，实现光纤共聚焦系统接收到的人体组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光和照明光分离；

一个分束器，实现信号光的分离；

一由会聚透镜、针孔和光电倍增管构成的光电倍增管探测器，用于接收总信号光强；

一个由透射光栅或闪耀光栅、会聚透镜及线阵 CCD 构成的 CCD 探测器，用于接收透射光栅或闪耀光栅分光后各波段对应的信号光强；

一计算机，用于处理由探测器获取的信号、显示人体组织层析图像信息和光谱信息并发出扫描控制指令。

2、根据权利要求 1 所述的一种获取组织显微层析像和光谱的装置，其特征在于，所述的光纤共聚焦系统的探头包括扫描装置和成像透镜组，所述的扫描装置为由微型光纤扫描器或微机电光束扫描器和气体或液体的轴向调焦装置组成的三维扫描器。

3、一种获取组织显微层析像和光谱的装置的使用方法，其特征在于，方法步骤为：

- 1) 将白色照明光导入单模光纤和探头构成的光纤共聚焦系统；
- 2) 经光纤共聚焦系统的白光在人体组织内 0—250 μm 深度上会聚，根据光纤共聚焦显微成像原理，光纤共聚焦系统仅接收组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光；
- 3) 上述由光纤共聚焦系统接收的组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光通过光纤和分束器后分别进入光电倍增管探测器和 CCD 探测器，光电倍增管接收总信号光强，线阵 CCD 接收经透射光栅或闪耀光栅分光后各波段对应的信号光强；
- 4) 所述的信号光经光电转换、放大和采集后，输入计算机处理，计算机显示组织的图像和光谱并发出扫描控制指令。

一种获取组织显微层析像和光谱的装置及其使用方法

技术领域

本发明涉及一种生物学检测的方法和装置，特别涉及到利用光纤共聚焦系统探测组织后向散射信号光，探测器分别接收显微层析像和光谱信息，并通过计算机显示的组织图像和光谱辅助进行癌症的早期诊断。

背景技术

世界卫生组织早在2002年公布的调查报告就显示：全球每年有6,000,000多人死于癌症，出现10,000,000以上新的癌症病例。一个导致癌症高发病率和死亡率的主要原因是现有的医疗检测手段还不能或有效地检测或确诊癌症早期。发展非损伤的、活体的并且实时的检测癌症早期的技术非常必要。共聚焦反射显微成像术可以通过横向二维扫描和纵向一维扫描获取组织内几百微米范围不同断层的信息，重构出具有微米量级分辨率的组织层析图像。随着快速扫描，微细加工和光纤技术的发展，结合共聚焦显微成像技术的新型(光纤)共聚焦显微镜已出现。它能实时，无损伤地获取人体组织内部形态信息。目前，新型(光纤)共聚焦显微镜面临的一个主要问题是：它仅提供组织细胞和细胞核的形态变化信息。但是，癌变组织细胞的形变相对于组织的生物化学成份变化而言是个比较长期的过程。实验证明，正常组织细胞与癌变组织细胞的可见光反射光谱特性有显著区别。癌变组织

早期尚未产生显著组织形变时，细胞内就含有丰富的去氧血红蛋白，能够导致反射光谱的显著改变，可以用来对于早期癌变进行诊断。因此，除收集癌变组织的显微形变信息以外，有必要获取生化成份的光谱，根据光谱及时发现组织生化成份的早期变化，以便未来对癌症实施全面而及时的诊断。

发明内容

为了克服现有技术不能同时提供组织内细胞和细胞核的形态变化信息和生化成份的变化信息，本发明提出一种基于光纤共聚焦系统获取组织显微层析像和光谱的装置及其使用方法，能够无损地及时发现组织内部细胞和细胞核的形态变化以及生化成份的变化，为癌症早期检查提供有力的帮助。

为了解决其技术问题，本发明的技术方案是基于光纤共聚焦系统提出一种获取组织显微层析像和光谱的装置，其特点是，它包括：

- 一白光源，用于提供照明光；
- 一准直透镜和一耦合透镜，用于调整照明光束，
- 一由单模光纤和探头构成的光纤共聚焦系统和信号光束；
- 一个分束器，实现光纤共聚焦系统接收到人体组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光和照明光分离；
- 一个分束器，实现信号光的分离；
- 一由会聚透镜、针孔和光电倍增管构成的光电倍增管探测器，用于接收总信号光强；

一个由透射光栅或闪耀光栅、会聚透镜及线阵 CCD 构成的 CCD 探测器，用于接收透射光栅或闪耀光栅分光后各波段对应的信号光强；

一计算机，用于处理由探测器获取的信号、显示人体组织图信息和光谱信息并发出扫描控制指令。

所述的光纤共聚焦系统的探头括扫描装置和成像透镜组，所述的扫描装置为由微型光纤扫描器或微机电光束扫描器和气体或液体的轴向调焦装置组成的三维扫描器。

一种获取组织显微层析像和光谱的装置的使用方法，特点是，步骤为：

1. 将白色照明光导入单模光纤和探头构成的光纤共聚焦系统；
2. 经光纤共聚焦系统的白光在人体组织内 0—250 μm 深度上会聚，根据光纤共聚焦显微成像原理，光纤共聚焦系统仅接收组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光；
3. 上述由光纤共聚焦系统接收的组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光通过光纤和分束器后分别进入光电倍增管探测器和 CCD 探测器，光电倍增管接收总信号光强，线阵 CCD 接收经透射光栅或闪耀光栅分光后各波段对应的信号光强；
4. 所述的信号光经光电转换、放大和采集后，输入计算机处

理，计算机显示组织的图像和光谱并发出扫描控制指令。

利用图像和光谱检测组织是否发生早期癌变；对比正常组织的细胞和细胞核形态以及生物化学成份的光谱，根据细胞和细胞核的几何形态的变化以及生化成份光谱的变化可以检测组织是否发生早期癌变。

本发明结合了光纤共聚焦后向散射成像技术和光谱检测技术，提出适用于获取组织层析像和光谱的装置及其使用方法，能实时获取活体组织微米数量级的三维形态图像，以及组织内生生化成份的光谱信息，根据图像和光谱确定组织内细胞和细胞核的形态变化和生化成份的变化。这就解决了目前技术不能同时获取组织内细胞和细胞核的形态变化以及生化成份的变化变化的技术问题。

附图说明

图1是本发明的装置示意图。

具体实施方式

下面结合附图和实施例对本发明进一步说明。

一种获取组织显微层析像和光谱的装置，由图 1 所示，其特点是，它包括：

一白光源 1，用于提供照明光；

一准直透镜 2 和一耦合透镜 4，用于调整照明光束和信号光束，

一由单模光纤 5 和由扫描装置 6 和成像透镜组 7 构成的探头连接构成的光纤共聚焦系统，一扫描装置 6 置于单模光纤 5 和探头的成

像透镜组 7 之间；

分束器 3 和分束器 12，实现光纤共聚焦系统接收到人体组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光和照明光分离，以及信号光的分离；

一由会聚透镜 13、针孔 14 和光电倍增管 15 构成的光电倍增管探测器，用于接收总信号光强；

一个由透射光栅 11、会聚透镜 10 及线阵 CCD9 构成的 CCD 探测器，用于接收透射光栅 11 分光后各波段对应的信号光强；

一计算机 8，用于处理由探测器获取的信号、显示人体组织图信息和光谱信息并发出扫描控制指令。

所述的光纤共聚焦系统的探头括扫描装置 6 和成像透镜组 7，所述的扫描装置为由微型光纤扫描器或微机电光束扫描器和气体或液体的轴向调焦装置组成的三维扫描器。

一种获取组织显微层析像和光谱的装置的使用方法实施的具体步骤是：

步骤 1: 白色照明光导入单模光纤和探头构成的光纤共聚焦系统：在图 1 中，白光源 1 发出的照明光经过准直透镜 2 和耦合透镜 4 进入光纤共聚焦系统，采用准直透镜 2 有利于光的耦合和控制，分束器 3 可以采用薄膜分束器、立方体分束器或平板分束器，使照明光束和信号光束分离。耦合透镜 4 要保证高的耦合效率，根据单模光纤 5 数值孔径、几何特征和入射光束直径来设计。例如：单模光纤 5 数值孔径是 0.1，纤芯直径是 8 微米，入射光束直径是 4 毫米，则耦合透镜 4

的入瞳直径是 4 毫米，数值孔径是 0.1，艾利斑的直径在 8 微米左右，工作在衍射极限范围，消色差，属于无限远共轭距成像系统。同时，在耦合透镜 4 和单模光纤 5 之间应该放置匹配液，光纤端面作抛光处理，减小光纤端面的反射。

步骤 2：经光纤共聚焦系统的白光在人体组织内 0—250 μm 深度上会聚，根据光纤共聚焦显微成像原理，光纤共聚焦系统仅接收组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光：

光纤共聚焦系统使照明光在人体组织内作三维扫描并获取扫描点上的后向散射信号光，为了实现会聚光点在样品中的扫描，探头 7 可以利用以下扫描方案：微型光纤扫描器或微机电光束扫描器结合气体或液体的轴向调焦装置。如果用于体内的检查，还必须根据医用内窥镜的活检通道尺寸来限定探头的外径和长度。探头成像透镜组的设计要满足单模光纤共聚焦成像原理。

在反射式光纤共聚焦系统中，横向分辨率 r_t 和轴向分辨率 r_a 可分别表示成：

$$r_t = \frac{\lambda \sqrt{A\pi}}{2\pi n \sin \alpha}$$

$$r_a = \frac{2n\lambda A}{8\pi(n \sin \alpha / 2)^2}$$

式中 n 是物空间的折射率， $n \sin \alpha$ 为探头会聚透镜在物空间有效数值孔径， A 是光纤-集光透镜参数，且

$$A = (2\pi a_0 r_0 / \lambda d_1)^2$$

其中 r_0 为光纤模场半径, a_0/d_1 为探头集光透镜的有效数值孔径。

步骤 2 中用所述单模光纤 5, 则探头 7 透镜组在光纤端的有效数值孔径设为 0.1, 在组织端的有效数值孔径根据分辨率要求设计, 靠近光纤端是油浸的而靠近组织端是水浸的, 消像差。

步骤 3: 上述由光纤共聚焦系统接收的组织内光纤端面共轭点上的后向散射信号光通过光纤和分束器后分别进入光电倍增管探测器和 CCD 探测器, 光电倍增管接收总信号光强, 线阵 CCD 接收经透射光栅或闪耀光栅分光后各波段对应的信号光强:

这是利用分光技术使两个探测器分别接收总信号光强序列和各波长对应的信号光强序列, 分束器 3 和分束器 12 将通过单模光纤 5 传递的后向散射信号光分离, 一路经透镜 13 会聚和针孔 14 滤波后由光电倍增管 15 接收, 确保光电倍增管 15 仅接受扫描点处信号光的总强度; 另一路经透射光栅 11 分光后, 总信号光强分解成各波长对应的信号光强, 这些不同波长对应的光信号由处于透镜 10 焦平面上的线阵 CCD9 的不同像素点接收。

步骤 4: 上述的信号光经光电转换、放大和采集后, 输入计算机处理, 计算机显示组织的图像和光谱并发出扫描控制指令:

这一步骤包括数据采集、处理和重构, 图像和光谱的显示, 控制信号的发出。光电倍增管接收的信号经放大、滤波和采集后输入计算机, 利用程序重构出组织的三维层析显微图像, 可以实时观察组织细胞和细胞核的几何形态; 线阵 CCD9 接收的光谱信号也经放大、滤波

和采集后输入计算机 8 处理后显示或存储，得到组织生化成份的光谱；同时，计算机发出扫描控制指令给探头扫描装置 6。

本发明在获取人体组织显微层析像和光谱后，利用图像和光谱来辅助判断人体组织是否发生早期癌变，即对比在相同条件下获取的正常组织的细胞和细胞核形态以及生化成份的可见光光谱，通过细胞和细胞核的形态变化以及光谱变化检测组织是否发生早期癌变。

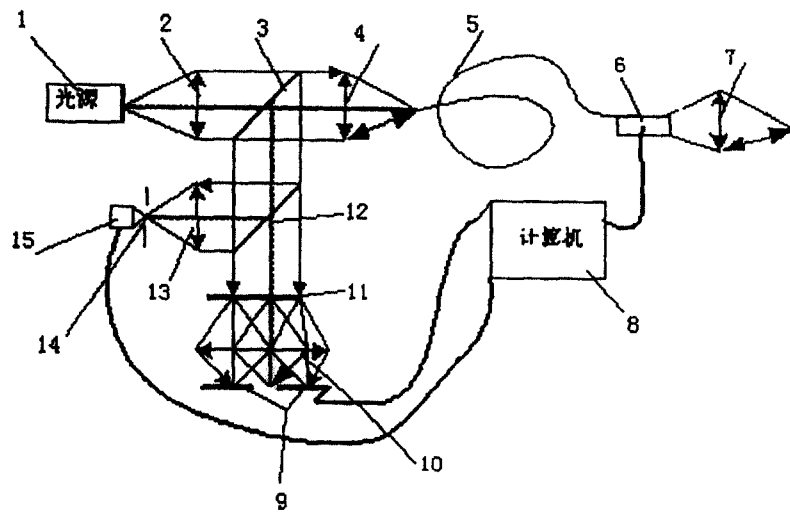


图 1