

(12) 实用新型专利

(10) 授权公告号 CN 202568255 U

(45) 授权公告日 2012. 12. 05

(21) 申请号 201090000957. 1

(22) 申请日 2010. 04. 21

(30) 优先权数据

61/172, 784 2009. 04. 27 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2010/000313 2010. 04. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02010/125559 EN 2010. 11. 04

(73) 专利权人 艾斯拜克特磁铁技术有限公司

地址 以色列肖汉姆

(72) 发明人 尤里·拉波波特

(74) 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司 44224

代理人 何冲 曾旻辉

(51) Int. Cl.

A61B 5/05(2006. 01)

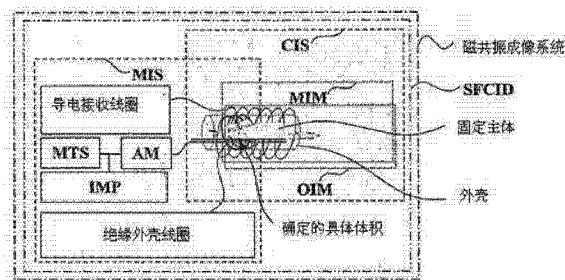
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 6 页

(54) 实用新型名称

用在磁共振成像系统中的空间固定耦合成像设备

(57) 摘要

本实用新型公开了一种用在磁共振成像系统中的空间固定耦合成像设备。包括可操作式成像系统和耦合成像系统。该可操作式成像系统包括：成像平台、射频线圈系统、至少一个光学成像模块；耦合成像系统与所述可操作式成像系统相连，所述耦合成像系统适于将所述至少一个磁共振成像模块产生的至少一幅三维结构图像与由所述至少一个光学成像模块产生的至少一幅光学图像融合，其中，所述融合的图像提供了关于所述固定主体至少一部分的至少一个感兴趣区域的至少一幅三维多模式实时图像。可以精确地提供内部主体和身体组织的实时三维图像、身体内部活动的实时三维图像、内部病理学身体活动的实时三维图像。



1. 一种用在磁共振成像系统中的空间固定耦合成像设备,该设备包括:
可操作式成像系统,该可操作式成像系统包括:
成像平台,用于容纳位于绝缘外壳内的固定主体;
射频线圈系统,其围绕所述成像平台,用于对所述固定主体的至少一个感兴趣区域进行成像;
至少一个光学成像模块,其连接至所述成像平台,并用于产生所述主体的至少一幅光学图像;以及
耦合成像系统,其与所述可操作式成像系统相连,所述耦合成像系统适于将所述至少一个磁共振成像模块产生的至少一幅三维结构图像与由所述至少一个光学成像模块产生的至少一幅光学图像融合,
其中,所述融合的图像提供了关于所述固定主体至少一部分的至少一个感兴趣区域的至少一幅三维多模式实时图像。
2. 根据权利要求 1 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于,所述射频线圈系统包括:
射频传输线圈,其围绕所述外壳并传输射频能量,以激发所述主体的磁核;
至少一个接收器线圈,其位于所述外壳内,围绕至少一部分所述主体和一部分所述成像平台,并适于接收来自至少一个感兴趣区域的射频辐射;
第一移位系统,其适于使所述至少一个接收器线圈移位至位于所述外壳内的固定位置,所述至少一个接收器线圈的移位选自平行于所述成像平台纵轴的、具有至少 3mm 精度的位移,以及围绕所述成像平台纵轴的旋转移位以及其组合;
第二移位系统,其适于使容纳所述固定主体的所述成像平台发生移位,并将所述固定主体以到所述主体前一位置约 3mm 到约 60mm 范围内的精度反复固定在一个位置;以及
连接装置,用于将所述第二移位系统连接至所述外壳。
3. 根据权利要求 1 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于:所述至少一个光学成像模式适于探测来自所述至少一个区域的辐射,并产生所述至少一个区域的实时功能性光图像,且所述辐射选自由所述至少一个感兴趣区域发出的辐射,以及由所述至少一个感兴趣区域反射的辐射。
4. 根据权利要求 3 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于:所述发射的辐射选择探测的生物体发光、化学发光、荧光发光、近红外荧光、红外线辐射、紫外线辐射、可见光以及其任意组合。
5. 根据权利要求 3 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于:所述耦合成像系统包括至少一种成像技术,所述至少一种成像技术选自荧光光谱法、单光子发射计算机断层成像法、阳离子发射层析 X 射线成像法以及其任意组合。
6. 根据权利要求 1 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于:所述空间固定耦合成像设备进一步包括以下中至少一个:用于形成所述融合图像的二维傅里叶变换装置和切片选择装置、用于形成所述融合图像的三维傅里叶变换装置、用于形成所述融合图像的投射重构装置、用于形成所述图像的逐点式图像形成装置、用于形成所述图像的逐行式图像形成装置、用于形成所述融合图像的静态磁场梯度图像形成装置、用于形成所述融合图像的射频磁场梯度图像形成装置以及其任意组合。

7. 根据权利要求 3 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于:所述光学成像模块包括至少一个光学探测器阵列,该光学探测器阵列包括多个以预定方式围绕所述成像平台的光学探测器,用于提供所述感兴趣区域的三维实时光学图像。

8. 根据权利要求 1 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于:所述固定主体选自至少一个人、至少一个哺乳动物、至少一个生物标本、至少一个生物器官、至少一只啮齿类动物、至少一只鸟、至少一只爬行动物、至少一只两栖动物、至少一个活体内生物组织、至少一个活体内生物器官、至少一个活体外生物组织、至少一个活体外生物器官以及其任意组合。

9. 根据权利要求 7 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于:所述预定方式包括所述多个光学探测器圆周地分布在所述外壳内。

10. 根据权利要求 1 所述的空间固定耦合成像设备,其特征在于:所述至少一种磁共振成像模式包括磁共振设备。

用在磁共振成像系统中的空间固定耦合成像设备

技术领域

[0001] 本发明主要涉及用于对动物或人进行成像的设备和方法。特别地,本发明涉及用多模式成像装置产生三维活体内时间分辨图像。

背景技术

[0002] 作为分子成像模式之一的光学成像是一门新兴学科,其能够使用生物标志物反映活体功能。引入人或动物体内的生物标志物自发或在刺激作用下发光,专用探测器接收这种光。由于探测器能收集连续数据,因此,其输出长时的功能信息。然而,单一的探测器仅能提供二维图像,要确定所发生过程的具体三维位置,需要影像融合(co-registration)或图像融合(image fusion)。另外,由于光学成像所探测的辐射来自于漫射辐射(与所遇到的弹道性辐射例如 x 射线相反),要重构图像是困难的。因此,为识别想要功能的位置,需要另一种模态的成像方法,以提供结构关联性、例如 CT 或 MRI。附加模态得到的图像与光学成像器的数据相集成或融合,以形成三维数据集。另外,每个模态都具有其限制性特征:光学成像器需要尽可能大的光密性的空间。而 MRI 需要能将其与外部磁场相隔离的周围环境,并限制在其周围使用顺磁性物体。CT 或核医疗机器的外周需防护电离辐射。核医疗成像设备还须接近辐射源。

[0003] 现有技术表明,要使用光学成像外加另一模式,需从光学成像器中提取成像物体,并将其送入另一设备。例如,申请人为 Cable 等的美国专利申请 2006/0258941 教导了一种实验主体处理系统,其包括轨道和机械臂,能在光学成像器与第二成像系统、主要是 MRI 之间自动移动实验主体。

[0004] 其它公司提供了具有特殊容器的光学成像设备,其中实验主体通常在麻醉后搁放于该特殊容器中。容器在从一种模式到另一种模式的过程中重新手动放置。

[0005] 上述方法需要实验主体在各步骤中完全不动,并且成像设备需要是闭合的。然而,甚至在最佳条件下,实验主体也可能发生轻微旋转,或未准确位于成像设备的中心,甚至仅其呼吸都会引起所监测功能发生结构偏差。

[0006] 美国专利申请 2008/0087833 公开了一种多模式探测系统,用于对感兴趣区域、包括病人的器官(例如胸或脑)进行成像。使用 γ 探测器和在可旋转台上旋转的 x 射线探测器来扫描感兴趣区域,以产生单光子发射计算机断层成像(SPECT)和“显微 CT”图像。然而,由于 γ 射线无法在磁体孔内旋转,且机器的电子部件会受到离子辐射的损害,因此该装置并不适于 MR 成像。所公开的系统与光学成像也不兼容,因为光学成像需要光密封性装置。还公开了数个设备,这些设备能使接收线圈部分或全部从 MRI 内移除,而同时病人仍留在 MRI 内。例如,申请人为 Wu 等的美国专利 6,591,128 公开了一种射频线圈系统,其具有可拆卸、可再定位或可互换的部件。该发明旨在提供一种方案,以解决因使用单独的接收线圈而产生的问题,即,单独的接收线圈设置在 MRI 设备内本已拥挤的空间中,限制了系统能容纳的附加测量设备的数量和种类。该发明所公开的射频线圈系统尤其适用于进行脑成像;具体地,使系统能容纳例如管道和其它治疗性或生命维持装置等医疗装置,以及容纳例

如用于功能性 MRI 研究的探针等器械。

[0007] 申请人为 Kroeckel 的美国专利 7, 266, 406 公开了另一种用于构建具有可移动式接收线圈的 MRI 器械的方法。该发明公开了一种器械, 其中, 可通过将线圈朝向或远离患者身体移动而改变接收线圈到患者身体的距离。该发明的目的是, 使接收线圈与能容纳附加器械的体积之间紧密接触的精度增大, 并通过限制患者在由前述的容器与患者身体紧密接触而形成的全封闭空间内停留的时间来使患者安心。该发明未提供任何用于使接收线圈平行于主磁场轴线(即, 与在获取 MRI 信息过程中实验主体平躺所位于的平面平行)移动的装置。相反, 该发明提供了多个沿轴设置的接收线圈, 而实验主体物理地移动进入特殊的接收线圈。显然, 多个接收线圈增加了 MRI 系统的成本和复杂性。

[0008] 具有可移动式接收线圈的 MRI 系统的第三个例子是申请人为 Martin 等的美国专利 6, 275, 722, 该发明公开了一种具有射频线圈的 MRI 系统, 该射频线圈可从感兴趣区域上方扫过。该发明中的接收线圈用于扫过患者身体内的感兴趣体积, 首要地, 通过对实施手术的小体积组织进行精确的 MRI 成像, 以使外科医生确定手术(例如, 肿瘤切除)是否成功。

[0009] 所有这些设计都受限于一个附加缺点: 当接收线圈所探测的体积位于 MRI 静态磁场的中点时, 可获得最佳空间分辨率; 然而, 上述专利所公开的设计无一例能将所研究的体积与接收线圈同时放置在该中点。

[0010] 申请人为 DeSilets 等的美国专利 6, 961, 606 公开了一种多模式医疗成像系统, 其中, 可对单个患者应用多个 x 射线断层成像扫描仪。在该器械中, 移动患者以依次通过不同的扫描仪。虽然这种设备不像任何其它探针技术所需的那样需要用于 MRI 的拆卸的接收线圈, 然而, 其又面临着另一问题。由于患者是从一点物理地移至另一点, 因此, 随后必须要使不同扫描仪产生的图像相互匹配, 而这将面临匹配精确度的问题。例如, 可能无法准确地确定 MRI 图像中的一个特征是否作为第二幅图像中的同一特征而起源于同一点, 尤其当该特征的尺寸较小, 或其发出的信号较弱时。

[0011] 因此, 根据现有技术, 长期以来需求一种成像设备和方法, 用于提供内部、主体和身体组织的长时精确三维图像。另外, 长期以来需求一种成像设备和方法, 用于精确地提供内部主体和身体组织的实时三维图像, 该三维图像由 NMR 所得图像和光学所得图像构成。另外, 长期以来需求一种成像设备和方法, 用于精确提供内部身体活动的实时三维图像。最后, 长期以来需求一种成像设备和方法, 用于精确提供内部病理学身体活动的实时三维图像。

发明内容

[0012] 本发明公开了一种磁共振成像系统中的新型空间固定耦合成像设备(SFCID), 用于产生组合的结构实时功能性光图像。所述空间固定耦合成像设备从功能上合并了可操作式成像系统(maneuverable imaging system, MIS)与耦合成像系统(coupled imaging system, CIS)。该可操作式成像系统(MIS)尤其包括成像平台(IMP), 该成像平台容纳有位于绝缘外壳内的固定主体。所述成像平台(IMP)包含在射频线圈系统(RFCS)内, 用于对主体的一个或多个区域进行成像。该射频线圈系统(RFCS)适于将位于至少一个绝缘外壳线圈的(i)至少一个导电接收线圈, 和/或(ii)至少一部分成像平台其中之一以不小于约 3mm 的精度可逆地移至至少一个固定位置, 同时主体仍保持在可操作式成像系统(MIS)内。所

述射频线圈系统(RFCS)尤其包括机械移动系统(MTS),该机械移动系统(MTS)适于使固定主体线性移动,并将固定主体的位置反复固定在约3mm到约60mm的范围内。所述射频线圈系统(RFCS)还包括用于将外壳连接至机械移动系统(MTS)的连接装置(AM)。

[0013] 所述耦合成像系统(CIS)适于对固定主体的至少一个特定区域进行成像,并合并以下二者:(i)至少一个MRD成像模块(MRD imaging module, MIM),用于提供三维结构图像;与(ii)至少一个光学成像模块(optical imaging module, OIM),其与成像平台(IMP)相连,用于探测固定主体区域发射或反射的光子,以产生固定主体的功能性活动部位区域的实时功能性光图像。因此,耦合的MRD成像模块(MIM)和光学成像模块(OIM)功能性地合并于成像平台(IMP)中,以提供位于可确定的具体体积内的固定主体区域的一幅或多幅多模式融合实时图像。

[0014] 在本发明的范围内,所述射频线圈选自螺线管、亥姆霍兹线圈和表面线圈。

[0015] 在本发明的范围内,上述定义的磁共振成像系统进一步包括一个或多个以下模块:(a)绝缘外壳,其界定了感兴趣体积(volume of interest, VOI);(b)磁体,其适于产生稳定磁场,该稳定磁场具有位于感兴趣体积(VOI)内的已定义磁场线;(c)多个线圈,其适于在感兴趣体积(VOI)内形成磁场梯度;(d)至少一个绝缘外壳线圈(non-conductive housing coil, NCHC),适于施加射频辐射脉冲,以激发感兴趣体积(VOI)中的固定主体内的核自旋;以及(e)至少一个导电接收线圈(conductive receiver coil, CRC),其位于绝缘外壳线圈(NCHC)内。所述导电接收线圈(CRC)适于优化对谐振信号的接收,所述谐振信号从感兴趣体积(VOI)内的确定的具体体积内的固定主体发出。

[0016] 在本发明的范围内,至少一个固定位置位于绝缘外壳的外部。

[0017] 在本发明的范围内,其中固定位置之一为一点,在该点处,沿稳定磁场的中点产生最佳接收,所述稳定磁场沿着磁场轴线。

[0018] 在本发明的范围内,至少一个固定位置位于体积的外部,且其中一个固定位置为一点,在该点处,沿稳定磁场的中点产生最佳接收,所述稳定磁场沿着磁场轴线。

[0019] 在本发明的范围内,成像平台(IMP)为床、手术台、吊床状家具、担架或类似物。

[0020] 在本发明的范围内,以上任一定义的磁共振成像系统进一步包括(a)第二机械移动系统(MTS),其适于使固定主体进行线性移动,并将固定主体的位置反复固定在约3mm到约60mm的范围内;以及(b)连接装置(AM),用于将成像平台(IMP)或部分成像平台(IMP)连接至机械移动系统(MTS);其中,成像平台(IMP)适于独立于导电接收线圈(CRC)而相对于确定的特定体积可逆地移动。

[0021] 在本发明的范围内,连接装置(AM)适于将与成像平台(IMP)相连的机械移动系统(MTS)连接至与导电接收线圈(CRC)相连的机械移动系统(MTS),和/或其中成像平台(IMP)和导电接收线圈(CRC)的运动是相互依存的。

[0022] 在本发明的范围内,光学成像模块(OIM)尤其包括:(a)多个探测器,这些探测器功能上地纳入外壳的周界内;以及(b)用于将信号从每个探测器传输至位于体积外部的控制器的装置。将多个探测器功能上地纳入外壳的周界内,能产生组合的结构实时功能性光图像。

[0023] 在本发明的范围内,光学成像模块(OIM)尤其包括:(a)多个光纤,这些光纤功能上地纳入外壳的周界内;以及(b)用于将信号从每个光纤传输至位于体积外部的控制器的

装置。将多个光纤功能上地纳入外壳的周界内,能产生组合的结构实时功能性光图像。

[0024] 在本发明的范围内,耦合成像系统(CIS)提供了一种成像方法,选自(a)荧光光谱法;(b)单光子发射计算机断层成像法(SPECT);(c)阳离子发射层析X射线成像法(PET),以及以上任意组合。多个探测器和/或光纤优选地适于探测至少一种附加成像方法的典型信号。

[0025] 在本发明的范围内,空间固定的耦合成像设备(SFCID)适于进行三维多模式成像。

[0026] 在本发明的范围内,上述装置配备有磁共振设备(MRD)的自紧固笼,用于在其中提供同质、稳定且均匀的磁场,其特征是具有外部壳,该外部壳包括至少三个顺时针或逆时针地预先排列的活动连接式叠加壁。

[0027] 在本发明的范围内,磁共振设备(MRD)的自紧固笼尤其包括:(a)至少六个侧部磁体,其等分为面对面朝向的两组,并与笼壁磁性连接,其特征是具有外部壳,该外部壳包括至少三个活动连接式叠加壁,这些叠加壁以与笼壁相同的预定形态设置,从而增强了笼内磁场的整体强度;(b)至少两个磁极片,面对面朝向地设置在侧部磁体之间;以及(c)至少两个位于磁极片上的主磁体,其面对面朝向地设置,在笼内产生静态磁场。在本发明的范围内,自紧固笼的外形为多面体,例如四面体、五面体和六面体。在本发明的范围内,叠加壁和磁极片为金属合金、优选地为软铁合金。

[0028] 在本发明的范围内,至少一个笼壁通过突出边缘连接件与其邻接壁相互连接,所述突出边缘连接件具有公差,以使笼壁产生位移,并防止笼内磁场发生泄漏。在本发明的范围内,至少一部分侧部磁体为超导体或铁磁体。在本发明的范围内,磁极片由空气间隔以预定距离(F)分隔。在本发明的范围内,磁极片区域、侧部磁体的尺寸(即其厚度C、宽度D和长度E)以及主磁体和空气间隔(F)确定了磁场强度和磁场均匀性。在本发明的范围内,自紧固笼进一步包括至少一个角磁体,其适于调节其中的磁场。

[0029] 在本发明的范围内,角磁体形成多面体、圆柱体或其任意组合。在本发明的范围内,至少一个圆柱形角磁体包括至少一个孔,该孔沿着角磁体的纵轴延伸,以容纳选装装置,该旋转装置用于调节笼内磁场。在本发明的范围内,至少一个圆柱形角磁体是顺时针或逆时针旋转的。在本发明的范围内,角磁体位于邻近笼的角落的预定位置,以对磁场进行与调节。角磁体位于:磁极片外部、磁极片内部、侧部磁极之间、距离磁极片和侧部磁体任意距离或其任意组合。在本发明的范围内,角磁体由参数进行限定,即,磁体的磁通线与磁极片边缘之间的角度(α)、其长度(A)和宽度(B)。

[0030] 在本发明的范围内,提供了一种获取上述任一自紧固笼的方法,其特征是该笼具有外部壳,所述方法尤其包括叠加至少三个活动连接式壁、以在其中提供同质、稳定并均匀的磁场的步骤。该方法还可包括用于构建自紧固笼和其中封装着的腔的步骤;叠加的角磁体使其中形成同质、稳定并均匀的磁场。所述方法可包括调整角度 α 以优化磁场均匀性的步骤。所述方法可包括这些步骤:旋转一个或多个圆柱形角磁体、以对磁场进行精确调节;引导磁通线;抵消磁体材料加工过程中由杂质形成的磁场。

[0031] 在本发明的范围内,如上任一所述的设备尤其包括至少一个中央处理器(Central Processing Unit, CPU),用于处理和合并接收自至少一个MRD成像模块(MRD imaging module, MIM)的三维图像,以及接收自至少一个光学成像模块(optical imaging module, OIM)的实时功能性光图像。中央处理器(CPU)可能配备有用于显示三维MRD图像和实时光

图像的装置。中央处理器(CPU)还可具有用于在固定主体区域区别实时光图像与三维 NMR 图像的装置,以使固定主体区域的功能性活动部分为实时可识别的。

[0032] 在本发明的范围内,如上任一所述的设备的 MRD 模块包括 CT 分析装置和 / 或 MRI 分析装置。

[0033] 在本发明的范围内,如上任一所述的设备的 MRD 模块配备有二维傅里叶变换(2DFT)装置和切片选择装置,用于构建至少一部分图像,还 / 或配备有三维傅里叶变换(3DFT)装置,用于构建至少一部分图像。

[0034] 在本发明的范围内,如上任一所述的设备的 MRD 模块配备有用于构建图像的投射重构装置。

[0035] 在本发明的范围内,如上任一所述的设备的 MRD 模块配备有用于构建图像的逐点式图像构建装置。

[0036] 在本发明的范围内,如上任一所述的设备的 MRD 模块配备有用于构建图像的逐行式图像构建装置。

[0037] 在本发明的范围内,如上任一所述的设备的 MRD 模块配备有用于构建图像的静态磁场梯度图像构建装置。

[0038] 在本发明的范围内,如上任一所述的设备的 MRD 模块配备有用于构建图像的射频磁场梯度图像构建装置。

[0039] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块包括光探测器阵列,该光探测器阵列包括多个以预定方式围绕成像平台分布的光探测器,用于提供固定主体区域的三维实时光图像。

[0040] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块配备有用于探测固定主体区域的生物体发光的装置。

[0041] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块配备有用于探测固定主体区域的化学发光的装置。

[0042] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块配备有用于探测固定主体区域的荧光的装置。

[0043] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块配备有用于探测固定主体区域的近红外荧光的装置。

[0044] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块配备有用于对固定主体区域进行单光子放射计算机辅助断层成像(single photon emission computed tomographic imaging, SPECT)的装置。

[0045] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块包括用于对固定主体区域进行正子放射断层成像(Positron Emission Tomographic imaging, PET)的装置。

[0046] 在本发明的范围内,在根据权利要求 1 的磁共振成像系统中,光学成像模块包括光子计数灵敏度装置。

[0047] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块包括用于选择性地探测从固定主体区域返回的激励脉冲的装置。

[0048] 在本发明的范围内,如上任一所述的光学成像模块包括用于同步激励脉冲的装置。

[0049] 在本发明的范围内,如上任一所述的固定主体为小型哺乳动物。优选但非排他性地,固定主体选自人类、哺乳动物、生物标本、生物器官、鼠、啮齿类动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、活体内生物组织或器官、活体外生物组织或器官。

[0050] 在本发明的范围内,还公开了一种从功能上合并可操作式成像系统(MIS)与耦合成像系统(CIS)、以产生组合的结构实时功能性光图像的方法。该方法尤其包括一个或多个以下步骤:(a)提供空间固定耦合成像设备(SFCID),其位于磁共振成像系统中,用于为可操作式成像系统(MIS)配备成像平台(IMP),该成像平台容纳有位于绝缘外壳内的固定主体;(b)提供位于射频线圈系统(RFCS)内的成像平台(IMP),该成像平台(IMP)用于对主体的一个或多个区域进行成像;(c)为射频线圈系统(RFCS)提供装置,该装置用于以不小于约3mm的精度将位于至少一个绝缘外壳线圈的(i)至少一个导电接收线圈(CRC),和/或(ii)至少一部分成像平台其中之一可逆地移至至少一个固定位置,同时主体仍保持在可操作式成像系统(MIS)内;(d)进一步为射频线圈系统(RFCS)提供机械移动系统(MTS)和连接装置(AM),连接装置(AM)用于通过机械移动系统(MTS)将外壳连接至机械移动系统(MTS),机械移动系统(MTS)使固定主体线性移动,并将固定主体的位置反复固定在约3mm到约60mm的范围内;(e)对固定主体的至少一个特定区域进行成像,这一步骤是通过合并以下二者来实现的:(i)用于提供三维结构图像的至少一个MRD成像模块(MIM);与(ii)至少一个光学成像模块(OIM),其与成像平台(IMP)相连,用于探测固定主体区域发射或反射的光子,以产生固定主体的功能性活动部位区域的实时功能性光图像;(f)在成像平台(IMP)中功能性地合并MRD成像模块(MIM)和光学成像模块(OIM),以提供位于可确定的具体体积内的固定主体区域的一幅或多幅多模式融合实时图像。

[0051] 在本发明的范围内,所述方法包括如下步骤(a)将固定主体引入由磁体产生的稳定磁场内的可确定特定位置;(b)将位置可设的绝缘外壳线圈(NCHC)靠近固定主体放置,以使得绝缘外壳线圈(NCHC)的位置固定在约3mm到约60mm内,从而使至少一部分感兴趣体积位于由绝缘外壳线圈(NCHC)界定的体积内;(c)根据预定的成像协议施加射频脉冲和磁场梯度,从而激发感兴趣体积内的核磁化;(d)接收由激发的核磁化在绝缘外壳线圈(NCHC)内产生的射频成像信号;以及(e)从接收到的磁共振图像信号以及绝缘外壳线圈(NCHC)的位置,重构可确定的特定体积的磁共振图像。

[0052] 在本发明的范围内,还公开了一种用于对来自预定特定体积发出的共振信号进行优化接收的方法,其中,将绝缘外壳线圈(NCHC)靠近主体放置的步骤进一步包括将绝缘外壳线圈(NCHC)放置在沿着磁场轴线的稳定磁场中点的某点处。

[0053] 在本发明的范围内,还公开了一种如上所述的方法,其中该方法尤其包括以下步骤:(a)将固定主体引入可确定的特定位置,该位置位于作为包括由磁体产生的稳定磁场内的内部的至少一部分的体积内,且围绕多个探测器排列的周界;(b)将位置可设的射频接收线圈靠近主体放置,以使得射频接收线圈固定在Xmm以内,从而使至少一部分感兴趣体积位于由线圈所界定的体积内;(c)通过根据预定成像协议施加射频脉冲和磁场梯度,在感兴趣体积内激发核磁化;(d)接收由所激发的核磁化在射频接收器线圈内产生的射频成像信号;(e)从所接收的磁共振图像信号以及射频接收器线圈的位置,来重构感兴趣体积的磁共振图像;以及(f)将来自多个探测器中的至少每一个的信号传输至位于体积外部的控制器,相对于步骤(c),该传输开始于预定时间,且持续预定时长X,其中X为整数,例如

X 为约 0.1mm 到 50mm、约 5mm 到约 500mm、约 50mm 到 1.5m 之间等。

[0054] 在本发明的范围内,还公开了如上所述的方法,其中至少一种其它成像技术选自(a) 荧光光谱学;(b) 单光子发射计算机断层成像(SPECT);(c) 阳离子发射层析 X 射线成像法(PET);以及(d) 以上任意组合。

附图说明

[0055] 为理解本发明及其实施,以下将结合附图、非限制性地描述数个一些优选实施例,其中:

[0056] 图 1 为新型空间固定耦合成像设备(SFCID)的示意图,其用于产生组合的结构实时功能性光图像;根据本发明在此所公开的一个实施例,该新型空间固定耦合成像设备(SFCID)从功能上合并了可操作式成像系统(MIS)与耦合成像系统(CIS);

[0057] 图 2 为根据本发明在此所公开的一个实施例的 MRI 系统的示意图,该 MRI 系统合并有位置可设的 MRI 接收线圈组件;

[0058] 图 3 为根据本发明在此所公开的一个实施例的 MRI 系统的示意图,该 MRI 系统合并有位置可设的 MRI 接收线圈和可独立移动的基座;

[0059] 图 4a 和图 4b 分别为根据本发明在此所公开的一个实施例的 MRI 系统的侧视图和前视图,该 MRI 系统合并有位置可设的 MRI 接收线圈和第二种成像方法所用的装置;

[0060] 图 5 为根据本发明在此所公开的一个实施例的集成式功能成像模式和结构成像模式的图示;

[0061] 图 6 为根据本发明在此所公开的一个实施例的、用于获取固定的非移动主体的集成式(融合的)实时(功能性)图像的方法的图示。

具体实施方式

[0062] 以下说明书以及本发明的全部章节都用于使本领域技术人员能够使用本发明,并将发明人构思出的最佳模式付诸实践。然而,由于本发明总的原则已限定为提供使用多模式成像设备而产生生活体实时图像的装置和方法,因此,各种修正例对本领域技术人员来说都是显而易见的。

[0063] 应当理解的是,上述对方法和装置的说明应当解释为包括用于实施方法、以及使用本领域普通技术人员熟知的任何类型的装置的方法,在此无需对这些进行详细描述来使本领域技术人员实践本发明。

[0064] 在此使用的术语“磁共振设备(magnetic resonance device, MRD)”是指任何磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)、任何核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)分光镜、任何电子自旋共振(Electron Spin Resonance, ESR)分光镜、任何核四极共振(Nuclear Quadruple Resonance, NQR)或其任意组合。

[0065] 术语“模式、模态”在此非限制性地指本发明的设备的特性,即设备具有一种以上的用于产生一副或多幅图像的装置。在优选实施例中,设备具有核磁共振(NMR)装置或模式,以产生主体的图像,例如 MRI 或 CT,并且同一设备还具有光学装置或模式,用于产生同一主体的图像。核磁共振(NMR)装置和光学装置都可产生实时图像。

[0066] 术语“结构成像”在此非限制性地指基于核磁共振(NMR)的成像技术、方法、装置和

设备,这些都用于构建结构图像,例如计算机辅助断层成像(CT)或磁共振(MR)成像器。

[0067] 术语“功能性成像”在此非限制性地指一种光学成像技术、方法、装置和设备,用于探测或测量有机体、组织、器官或身体部位或部分的变化。这些功能非限制性地为:新陈代谢、血流、局部化学成分和吸收,以及其它任何用于分子成像的模式。这些功能可由光学探测器或传感器进行探测,这些探测器或传感器适用于选自下组的任何技术、方法或装置:光学成像、光学荧光成像、分子成像、生物体发光、化学发光、荧光发光、UV、IR和/或可见光、单光子放射计算机辅助断层成像(SPECT)和正子放射断层成像(PET)。

[0068] 在此使用的术语“主体”指全部或部分插入磁共振成像(MRI)系统的静态磁场中、以获取至少一幅磁共振图像的任何物体或活的生物。

[0069] 在此使用的术语“感兴趣体积”指想要获取图像的对象内的体积。因此,感兴趣体积可以是例如全部主体、主体内的器官、或主体器官内的特定体积(例如,疑似存在肿瘤的部位)。

[0070] 在此使用的术语“基座”指任何物体,在使用MRI系统获取磁共振图像时,该物体表面上搁置有主体。作为一个非限制性实施例,主体所搁置的表面为物体的上表面,且大致为平面的。基座可移至位于MRI外部的位罝。

[0071] 在此使用的术语“线圈”指任何大致为圆形或螺旋形的导电部件,特别指适于用在射频发射传输或接收中的导电部件。

[0072] 在此使用的术语“中点”与磁场有关,是指沿着磁场轴线、距离垂直于磁场轴线的两个平面等距的点,所述两个平面形成预定体积的两个边界。

[0073] 在此使用的术语“探测器”指一装置,该装置适于测量碰撞在其上的信号强度并将该强度传输至记录设备。探测器整体上包括要将所接收的信号转换至与信号强度成比例的电流、电压或数字的全部必要的电子(和当信号由光子组成的光学)元件,以及用于将所述电流、电压或数字传递至适当的记录设备的装置。

[0074] 在此使用的术语“多个”非限制性地指任何等于或大于1的整数。

[0075] 在此使用的术语“约”指定义值上下25%的范围。

[0076] 参见图1,其为根据本发明一个实施例的磁共振成像系统的非限制性示意框图。该磁共振成像系统包括新型空间固定耦合成像设备(SFCID),用于产生组合的结构实时功能性光图像。该空间固定耦合成像设备从功能上合并了可操作式成像系统(MIS)与耦合成像系统(CIS)。该可操作式成像系统(MIS)尤其包括成像平台(IMP),该成像平台容纳有位于绝缘外壳内的固定主体。所述成像平台(IMP)包含在射频线圈系统(RFCS)内,用于对主体的一个或多个区域进行成像。该射频线圈系统(RFCS)适于将位于至少一个绝缘外壳线圈的(i)至少一个导电接收线圈,和/或(ii)至少一部分成像平台(IMP)其中之一以不小于约3mm的精度可逆地移至至少一个固定位置,同时主体仍保持在可操作式成像系统(MIS)内。

[0077] 所述射频线圈系统(RFCS)尤其包括机械移动系统(MTS),该机械移动系统(MTS)适于使固定主体线性移动,并将固定主体的位置反复固定在约3mm到约60mm的范围内。所述射频线圈系统(RFCS)还包括用于将外壳连接至机械移动系统(MTS)的连接装置(AM)。所述耦合成像系统(CIS)适于对固定主体的至少一个特定区域进行成像,并合并以下二者:(i)至少一个MRD成像模块(MIM),用于提供三维结构图像;与(ii)至少一个光学成像模块(OIM),其与成像平台(IMP)相连,用于探测固定主体区域发射或反射的光子,以产生固定主

体的功能性活动部位区域的实时功能性光图像。因此,在成像平台(IMP)中功能性地合并耦合 MRD 成像模块(MIM)和光学成像模块(OIM),以提供位于可确定的具体体积内的固定主体区域的一幅或多幅多模式融合实时图像。

[0078] 参见图 2,其为根据本发明另一实施例的空间固定耦合成像设备(SFCID) 10 的示意图(侧视图),其包括本发明所公开的接收线圈组件。MRI 室 100 外部的磁体(未图示)产生了静态磁场。该磁体可以是具有任意适当形状的超导磁体或永磁体。这种磁体和线圈的设计和构成是现有技术中已知的。传输线圈 101 位于 MRI 室 100 的外部,根据现有技术原理,传输线圈 101 提供射频脉冲以激发静态磁场内的磁核。主体 102 (在此为鼠)放置于室 100 内,以使得感兴趣体积位于静态磁场内和由传输线圈 101 所封装的体积内;在另一是实力中,主体 102 为人类,且 MRI 器械适于获取整个人体的图像。

[0079] 在替代性实施例中,主体身体仅有一部分(例如,头或肢体)位于室 100 内;在更多替代性实施例中,主体不是人类(例如非限制性地,主体可以是小动物,例如鼠或兔;一般地,在这些实施例中,整个动物位于室内)。在所示实施例中,主体 102 搁放于基座 106 或类似家具上。在本发明的范围内,(i)线圈 101 和 103 都位于外壳 100 的内部,或(ii)如图所示,线圈 101 位于外壳的外部,线圈 103 位于外壳的内部。

[0080] 接收线圈 103 大致环绕感兴趣体积,因此其可设计为例如环绕主体的整个身体、其肢体或部分身体,具体取决于感兴趣体积内的特定位置。接收线圈 103 尽量靠近感兴趣体积放置。接收线圈可以是任何类型的射频线圈,例如螺线管、亥姆霍兹线圈和表面线圈(环路)。内部线圈无需是同质的。图 1 所示的实施例中具有单一的接收线圈;在替代性实施例中,具有多个独立的线圈。接收线圈连接至机械移动设备 104。

[0081] 机械移动设备 104 适于使接收线圈移至沿静态磁场所界定的轴的任意预定位置,并使其围绕轴旋转(分别见箭头 105A 和 105B)。机械移动设备可使用已知的任何适当装置来移动接收线圈,还适于将接收线圈的位置固定在 Xmm 以内(例如,通过步进电机);X 为任意整数,例如,X 为约 0.1mm 到约 50mm;为约 5mm 到约 500mm、为约 50mm 到 1.5m 之间等。一旦接收线圈适当地放置,则 MRI 可根据任何适当的脉冲/检测方案运行。

[0082] 参见图 3,其为在此所公开的空间固定耦合成像设备(SFCID)另一实施例 20 的侧视示意图。该实施例包括了前述实施例的全部特征;适于 MRI 的室 200,在该室 200 中引入有主体 202 或其部分;传输线圈 201,其适于产生射频辐射脉冲;至少一个接收线圈 203,其大致环绕感兴趣体积;装置 204,用于在箭头 205 方向上(即,平行于静态磁场的磁场轴线)移动一个或多个接收线圈;基座 206,主体放置在该基座 206 上。如前述实施例一样,产生静态磁场的磁体、产生磁场梯度的梯度线圈以及相关的电子元件和控制器都是现有技术中已知的,在此未图示。该实施例还包括机械装置 207,用于将基座 206 沿箭头 205 的方向移动。该机械装置可以是用于将基座移至理想位置的任何已知装置。

[0083] 基座的移动可独立于用于移动接收线圈 203 的机械装置 204 的移动,或者两个机械移动设备可相互连接,以使得(非限制性地)基座和接收线圈串联移动;二者还可相互连接,以在相反的方向上移动;或者,二者可相互连接,以使其中一个相对于另一个以预定比例的幅度进行移动(例如,基座移动距离 D,引起线圈在相对于基座移动方向的预定方向上移动距离 0.1D)。在该实施例中,可以移动主体,以使感兴趣体积位于静态磁场的中点,接着使接收线圈扫过主体,以对感兴趣体积进行成像。该实施例还能将接收线圈固定在静态磁

场的中点,并将主体通过线圈以预定速率移动,以在扫过感兴趣体积的同时使线圈静止在空间分辨率最高的点。

[0084] 图 4 为在此所公开的空间固定耦合成像设备(SFCID)的另一实施例 30 的侧视示意图。除前述实施例中的部件外(实施例 30 的部件 300 到 307 极其类似实施例 20 中的部件 200 到 207),该实施例包括 N 个围绕室 300 的圆周分布的探测器 308,其中 N 为整数,例如 N 非限制性地从约 1 到约 20、约 3 到 300 或约 30 到 3000。图 4a 展示了这些探测器的大致分布;在不同实施例中,探测器可沿着室的整个长度分布,或仅沿着室的预定部分的长度分布,一句特殊的成像数据需求而定。在本发明的范围内,探测器 308 非限制性地选自光学发光、光学发光、荧光发光、UV、IR 和 / 或可见光及其组合。根据本发明的具体实施例,提供了光学探测器的空间位置,因此,对成像数据的三角测量是可能的。

[0085] 图 4b 示意了典型实施例的横截面切片(前段或后端视图);在该实施例中,探测器分布在室的壁内。在替代性实施例中,探测器可连接在室的内部,对于分布在室壁内的探测器而言,前者是附加性或替代性的。

[0086] 这些探测器除 MRI 外适于进行至少一种成像;非限制性例子包括单光子放射计算机辅助断层成像(SPECT)和正子放射断层成像(PET)。这些探测器通过已知的任意适当装置连接至纪录设备(例如,在荧光发光时,探测器可通过适当的光纤电缆连接至 CCD/计算机组件),以单独纪录和存储每个探测器测量的信号。在该实施例中,多个探测器能收集和计算真实的三位信息。另外,机械移动装置 304 和 307 用于移动线圈和 / 或基座,通过附加的成像装置在图像收集中进行从主体到探测器的直线访问,即,在后续的一副或多幅图像的收集移出接收器线圈,但在 MRI 数据的收集主体不从其位置移开。

[0087] 根据上述实施例,由于主体在整个数据收集过程中都保持静止,因此,将 MRI 获取的图像与其它一种或多种方法获取的图像直接叠加,确保对主体进行真实的三维成像。

[0088] 因此,根据本发明的另一实施例,其中所公开的功能性成像器为光学成像模式,探测器为光学探测器。对于多维度成像,通常需要多个探测器。探测器可通过与所用的成像模式相兼容的光纤或通过任何其它的信息转换装置来转化所需的数据。主体处理系统还可用于调整主体相对于成像装置的理想位置,和 / 或束缚主体,以避免其在数据获取过程中产生移动。该设备还可包括用于调节多模式成像装置内的主体或环境条件的传感器。

[0089] 根据本发明的另一实施例,如图 5 的框图中所示,还公开了一种多模式成像系统。系统(50)包括功能性成像器(510)和结构成像模式(520),其将数据转换至处理器(见例如 CPU530)。由于主体的位置在两种扫描时都保持不变,因此,重构的图像可融合为一幅图像,该图像显示了功能与结构的关联。该融合图像可由显示器 540 以任何需要的形式(硬备份或软备份)进行保存或显示。

[0090] 参见图 6,其为根据本发明一个实施例的流程图,以非限制性方式展示了一种使用多模式成像设备来获取活体内融合图像的方法。该方法尤其包括如下步骤:获取多模式空间固定耦合成像设备(SFCID)(610)、将主体插入设备(620)、获取结构性图像(630)、获取功能性图像(640)、处理数据并融合功能性和结构图像(650)、以及保存和显示融合图像(660)。

[0091] 在以下以非限制性方式描述的展示例中,研究用的固定主体被插入如上所述的空间固定耦合成像设备(SFCID)中,获取了结构性 NMR 图像和功能性的图像。对数据进行处理,

并进行功能性图像与结构性图像的融合。对融合后的图像进行保存和显示。前述功能性图像产生于来自一个优选实施例的光传感器阵列的光学数据,这些功能性图像代表肿瘤的新陈代谢活动状态。由于空间固定耦合成像设备(SFCID)提供实时图像,因此,对肿瘤的新陈代谢进行实时监控。这对许多研究来说都是极其重要的,例如细胞摄入研究,以及对恶性肿瘤、增殖细胞或组织紊乱的进程的诊断研究。可对接受肿瘤研究或治疗的主体进行活体给予各种药物,并可实时观察其对肿瘤的新陈代谢活跃部位或功能性活跃部位的影响。许多恶性肿瘤具有功能性活跃区域、较不活跃区域或死区。这些区域都可用三维方式进行精确的实时监控。

[0092] 由于本发明的功能性图像是实时获取的,因此,其可显示在先于功能性图像拍摄的单一结构性图像上,在这种情况下,重构的融合图像的每一结构切片截面将随时间而有所不同。

[0093] 一些结构性成像模式也能用于产生实时结构性图像,例如,在 CT 或 MRI、MR- 回声序列等中进行图像融合。另外,图像有时或根据心率或根据呼吸节律是选通的。在两种情形下,可或实时或在不同时间获取功能性和结构性图像,还可根据选通而相互关联。还可在获取结构性图像之前获取功能性图像,或者,两种模式在一段时间内交替进行。

[0094] 根据本发明的一个实施例,磁共振成像(MRI)系统包括独立式接收线圈,该独立式接收线圈具有以下特性:(1)其包括独立于传输线圈的单独接收线圈;(2)接收线圈的位置是可以设置的,以对特定选择体积进行扫描;(3)设计该装置,以将感兴趣体积和接收线圈置于静态磁场的中点;(4)系统不仅适于获取具有高敏感度、高位置精确度和 SNR 的三维 MRI 图像,还可通过至少一种其它分光镜法,在不移动被成像的物体、且线圈不阻挡由其它一种或多种方法探测到的信号而同时获取三维图像。

[0095] 根据本发明的另一实施例,MRI 系统包括用于对主体的一个或多个区域进行成像的射频线圈系统。该射频系统尤其包括(a)线圈,其包括至少一个导电线圈,该导电线圈位于至少一个绝缘外壳内;(b)机械移动系统,其适于使所连接物体进行线性移动,并将使所连接物体的位置反复固定在 X 距离以内;以及(c)连接装置,其用于将外壳连接至机械移动系统。线圈系统适于以约 Xmm 的精度将线圈可逆地移动到至少一个固定位置,同时主体仍位于磁共振成像系统内。Xmm (例如,通过步进电机);X 为任意整数,例如,X 为约 0.1mm 到约 50mm;为约 5mm 到约 500mm、为约 50mm 到 1.5m 之间等。

[0096] 根据本发明的另一实施例,其中线圈选自(a)螺线管、(b)亥姆霍兹线圈和(c)表面线圈。

[0097] 根据本发明的另一实施例,MRI 系统尤其包括:(a)用于在体积内产生稳定磁场的磁体,该稳定磁场界定了磁场轴线;(b)多个线圈,用于在体积内形成至少一个磁场梯度;(c)至少一个线圈,用于施加射频辐射脉冲,以激发位于体积内的主体内的核自旋;以及(d)至少一个如上所述的接收线圈,该至少一个接收线圈适于优化接收来自主体的谐振信号。该磁共振成像系统适于提供主体内至少一预定体积的至少一幅磁共振图像。

[0098] 根据本发明的另一实施例,至少一个固定位置位于体积外部。

[0099] 根据本发明的另一实施例,在 MRI 系统中,其中一个固定位置是一点,在该点处沿着磁场轴线围绕稳定磁场的中点产生最佳接收。

[0100] 根据本发明的另一实施例,在所述 MRI 系统中,至少一个固定位置位于体积外部,

且其中一个固定位置是一点,在该点处沿着磁场轴线围绕稳定磁场的中点产生最佳接收。

[0101] 根据本发明的另一实施例,所述 MRI 系统尤其包括:(a) 第二机械移动系统,其适于使所连接物体进行线性移动,并将所连接物体的位置反复固定在约 Xmm 内;以及(b)连接装置,用于将基座连接至机械移动系统;本发明的本质包括,基座适于独立于射频线圈的移动而相对于体积可逆地移动。

[0102] 根据本发明的另一实施例,所述 MRI 尤其包括连接装置,用于将连接至基座的机械移动系统与连接至射频线圈的机械转移系统相连,其中,基座的移动和线圈的移动是独立的。

[0103] 根据本发明的另一实施例,所述 MRI 系统尤其包括:(a)围绕体积周界分布的多个探测器;以及(b)用于将来自每个探测器的信号传输至位于体积外部的控制器的装置。本发明的本质包括,磁共振成像系统适于实现除磁共振成像之外的至少一种成像方法。

[0104] 根据本发明的另一实施例,借助可移动射频线圈系统,提供了一种用于对要检测物体的感兴趣体积进行磁共振成像的方法。该方法尤其包括以下步骤:(a)将物体引入磁体产生的稳定磁场内的预定位置;(b)将位置可设的的射频接收线圈靠近物体放置,以使得射频接收线圈的位置固定在 Xmm 以内,从而使至少一部分感兴趣体积位于线圈所界定的体积内;(c)根据预定的成像协议施加射频脉冲和磁场梯度,从而激发感兴趣体积内的核磁化;(d)接收由激发的核磁化在射频接收线圈内产生的射频成像信号;以及(e)从所接收的磁共振成像信号以及射频接收线圈的位置,重构感兴趣体积的磁共振图像。该方法得到感兴趣体积的精确三维磁共振图像。

[0105] 根据本发明的另一实施例,前述方法通过射频接收线圈来实现,该射频接收线圈适于优化接收感兴趣体积发出的谐振信号,并且,其中将位置可设的射频接收线圈靠近物体放置的步骤进一步包括将位置可设的射频接收线圈沿稳定磁场的点放置的步骤,所述稳定磁场沿着磁场轴线。

[0106] 根据本发明的另一实施例,前述方法通过以下步骤来实现:将物体引入磁体产生的稳定磁场内的预定位置;并且,将位置可设的射频接收线圈靠近物体放置的步骤是借助适于使物体和射频接收线圈进行独立移动的机械装置来实现的。

[0107] 根据本发明的另一实施例,通过可移动式射频线圈系统和其它至少一种对感兴趣体积进行成像的技术,提供了一种对要检测物体的感兴趣体积进行磁共振成像的方法。该方法特别包括以下步骤:(a)将物体引入预定位置,该预定位置位于作为包括磁体产生的稳定磁场的至少一部分内部的体积内;(b)将位置可设的的射频接收器线圈靠近物体放置,以将射频接收器线圈的位置固定在 Xmm 以内,从而使至少一部分感兴趣体积位于线圈所界定的体积内;(c)根据预定的成像协议施加射频脉冲和磁场梯度,从而激发感兴趣体积内的核磁化;(d)接收由激发的核磁化在射频接收线圈内产生的射频成像信号;(e)从所接收的磁共振成像信号以及射频接收线圈的位置,重构感兴趣体积的磁共振图像;以及(f)将来自每个探测器的信号传输至位于体积外部的控制器,所述传输开始于相对于步骤(c)的预定时间,并持续预定的时长。

[0108] 根据本发明的另一实施例,在前述方法中,所述至少一种其它成像技术选自(a)荧光光谱学;(b)单光子发射计算机断层成像法(SPECT);(c)阳离子发射层析 X 射线成像法(PET);以及(d)以上任意组合。

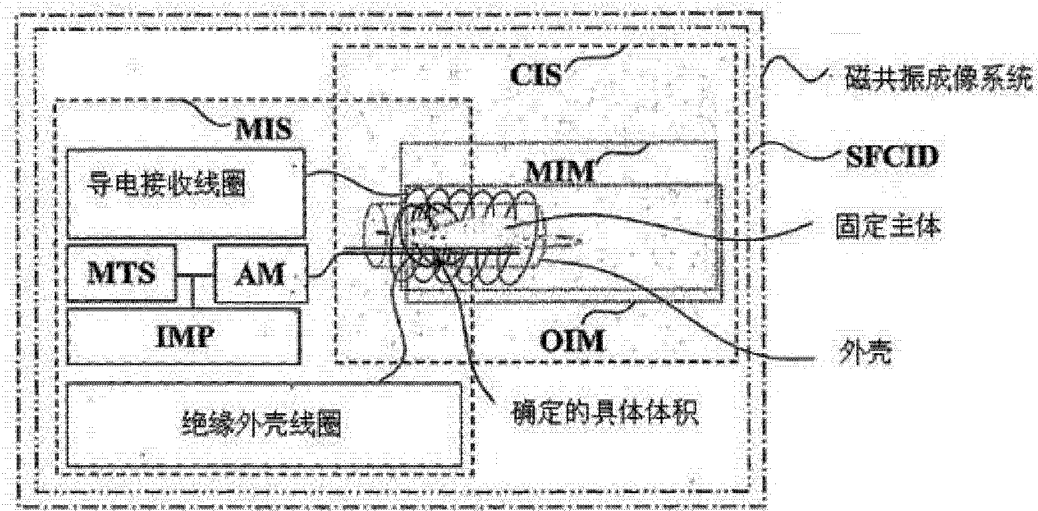


图 1

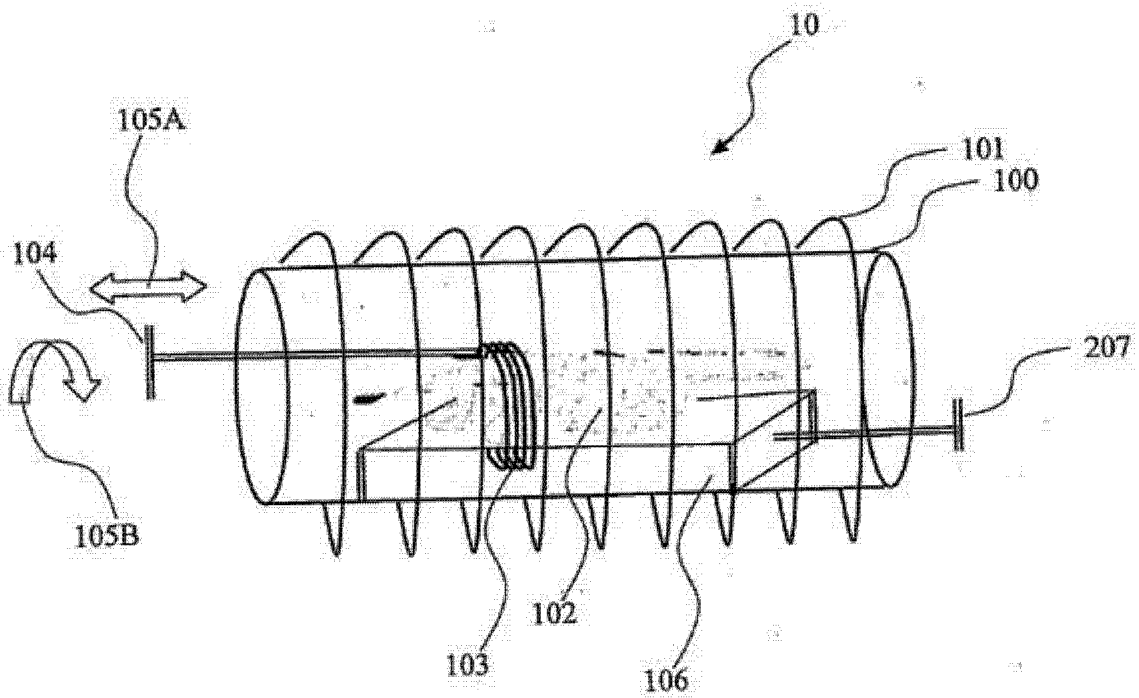


图 2

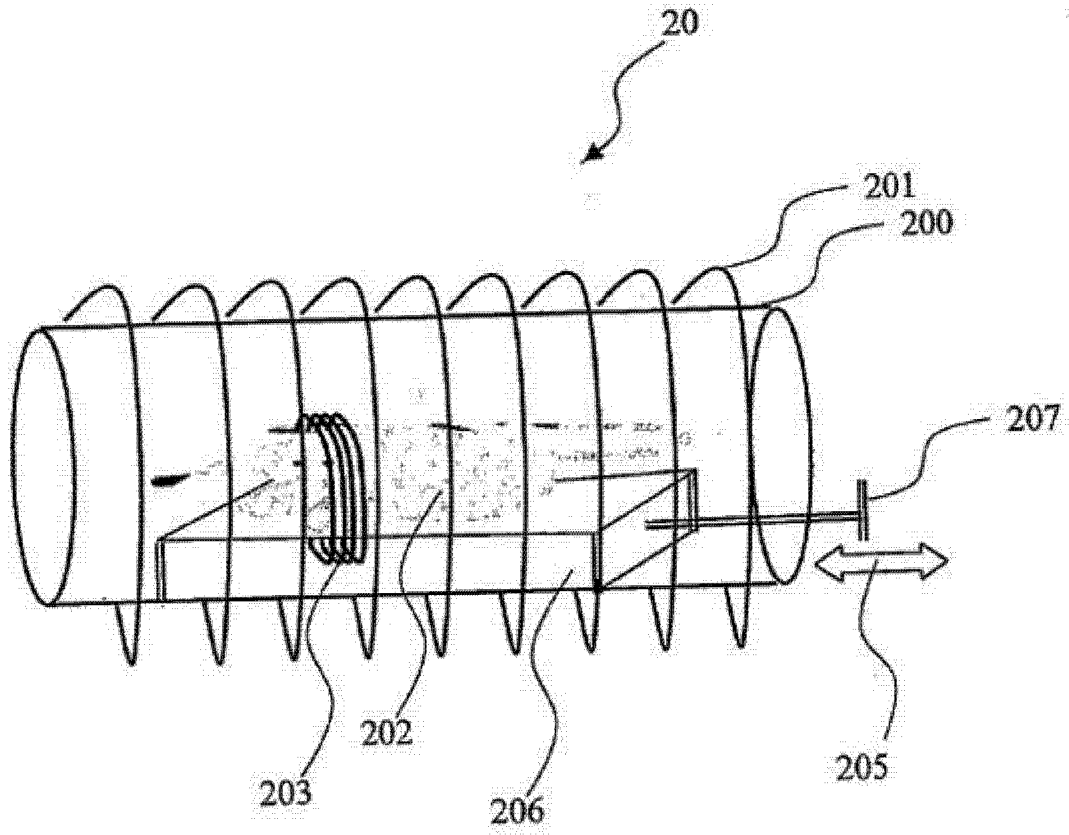


图 3

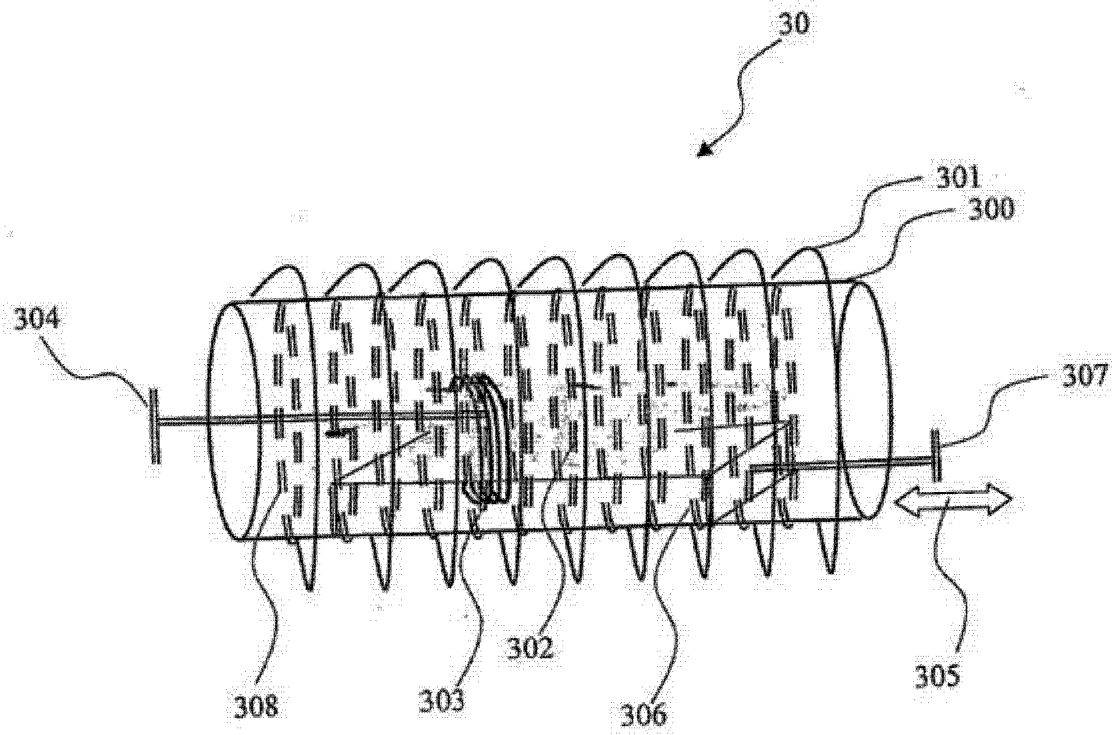


图 4A

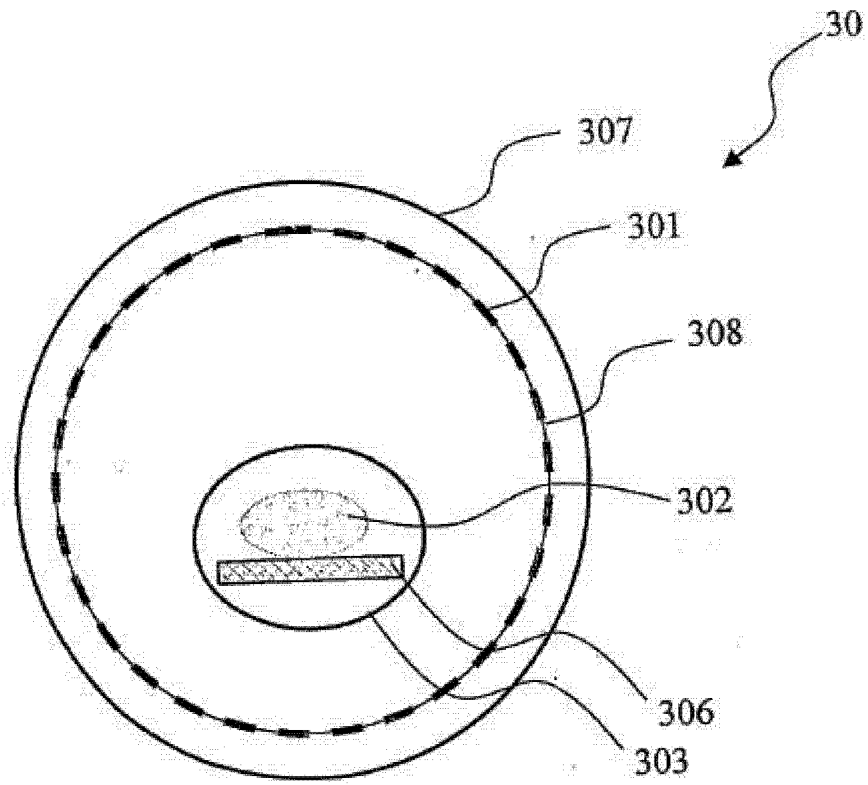


图 4B

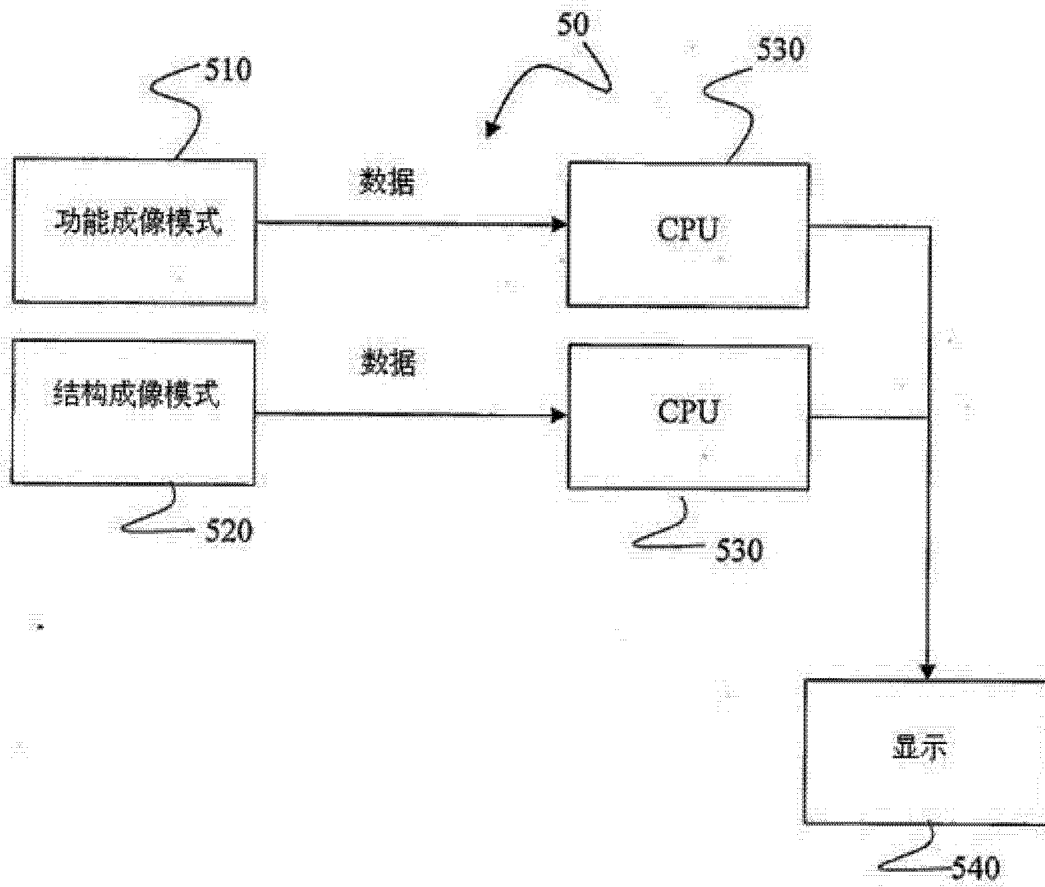


图 5

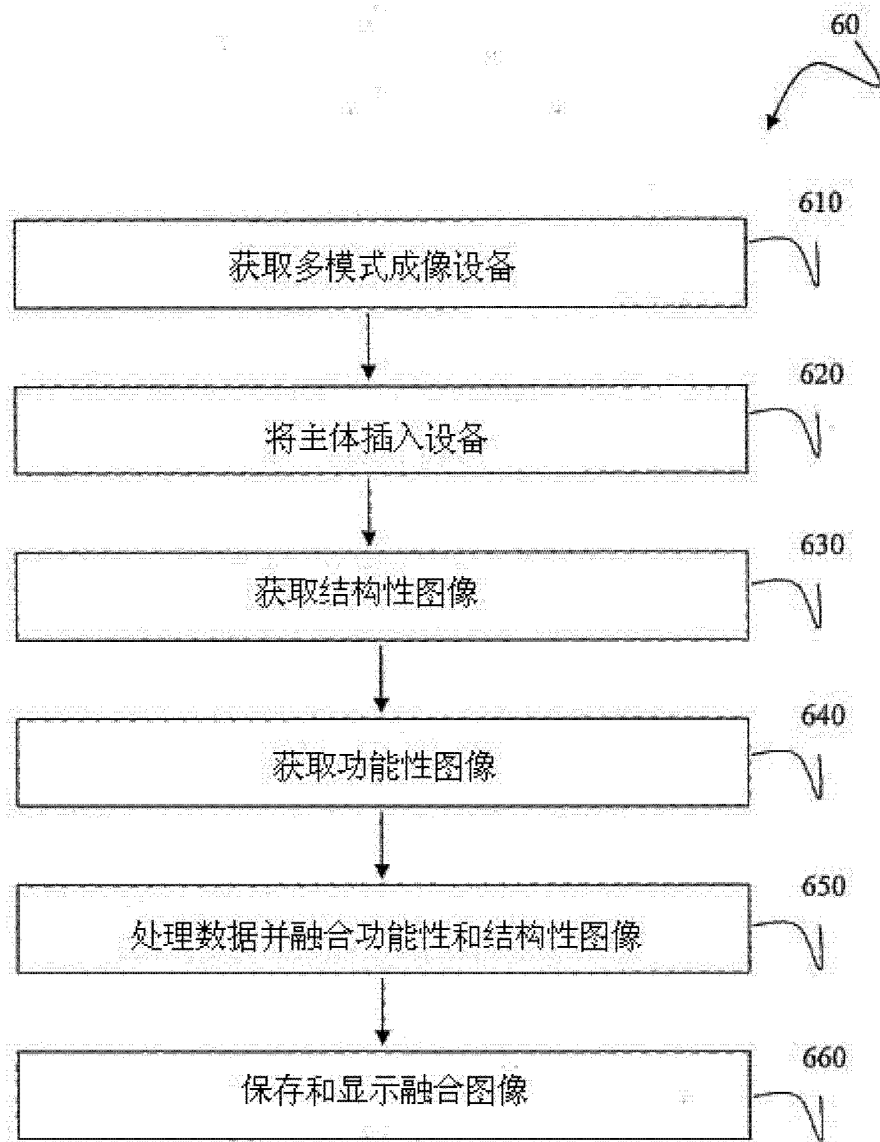


图 6