



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103608665 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 17

(21) 申请号 201280020006. 4

US 2010278697 A1, 2010. 11. 04,

(22) 申请日 2012. 04. 27

CN 101836102 A, 2010. 09. 15,

(30) 优先权数据

CN 101074921 A, 2007. 11. 21,

13/098, 140 2011. 04. 29 US

Phillip R. Greene 等. Total internal reflection Raman spectroscopy of barley leaf epicuticular waxes in vivo. 《Colloids and Surfaces B: Biointerfaces》. 2005, 第 45 卷

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 10. 24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/035484 2012. 04. 27

审查员 任晓峰

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/149343 EN 2012. 11. 01

(73) 专利权人 阿沃朗特健康有限责任公司

地址 美国特拉华

(72) 发明人 R·G·梅塞施米特

(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 宋超

(51) Int. Cl.

G01N 21/65(2006. 01)

(56) 对比文件

JP 特开 2009-192544 A, 2009. 08. 27,

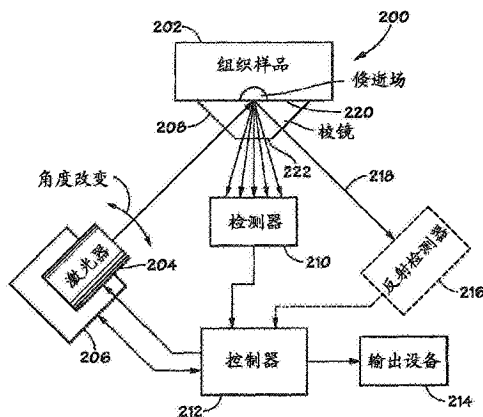
权利要求书3页 说明书8页 附图5页

(54) 发明名称

用于通过可变角度拉曼光谱术评价样品的方法和装置

(57) 摘要

本文描述了用于可变角度拉曼光谱术的系统和方法, 其中使电磁辐射以多个入射角度横穿所研究的样品, 从而提供每个角度下的拉曼散射光谱。以多个入射角度测量这样的光谱的一个示例使用是能够实现样品内多个深度处的评价。在许多实施方式中, 入射角度的范围包括并且延伸到临界角度的任一侧。



1. 一种用于评价样品的方法,包括以下动作:

引导相干电磁辐射的准直激发束通过棱镜,从而以多个入射角度横穿所述样品,所述多个角度包括临界入射角度;

检测由所述激发束在所述多个入射角度中的每个入射角度下与所述样品的横穿得到的拉曼散射光谱;以及

参照所述多个拉曼散射光谱的至少一部分,评价所述样品的至少一个特性。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,引导所述相干电磁辐射的准直激发束的动作包括发射来自激光器的所述束。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述相干电磁辐射的准直激发束处于近红外范围中。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述多个角度包括以小于0.02度的增量接近临界角度的角度。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述棱镜具有梯形横截面。

6. 根据权利要求1所述的方法,还包括利用成像设备记录每个拉曼散射光谱的动作。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中,评价所述样品的至少一个特性的动作包括将至少一个所检测到的拉曼散射光谱和与正评价的所述特性相关联的基准光谱进行比较。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中,评价所述样品的至少一个特性的动作包括通过使用多个所检测到的拉曼散射光谱来形成所述样品的多维表示。

9. 一种评价组织样品的方法,包括以下动作:

引导准直单一波长近红外电磁辐射束通过棱镜,以横穿所述组织样品,其中所述束以第一范围内的多个递增入射角度被引导至所述组织样品,所述多个递增入射角度包括临界入射角度,并且其中所述棱镜被配置为将拉曼散射电磁光谱传输至检测器;

通过使用所述检测器来检测所述拉曼散射电磁光谱;以及

处理所检测到的拉曼散射电磁光谱以提供所述组织样品在多个研究深度处的分子组成的多维指示。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,以多个递增入射角度引导所述近红外电磁辐射束的动作包括通过使用束引导机构以第一入射角度引导所述近红外电磁辐射束,所述第一入射角度接近所述临界入射角度并且位于所述临界入射角度的第一侧。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中,所述束引导机构包括可移动安装的电磁辐射源。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中,所述束引导机构包括电磁辐射源和位于所述电磁辐射源与所述棱镜之间的反射构件。

13. 一种用于通过使用拉曼光谱术评价样品的系统,包括:

电磁辐射源,配置为发射具有基本单一波长的相干电磁辐射束,其中所述相干电磁辐射束是准直的;

棱镜,具有涉样表面和光谱发射表面;

电磁束定位组件,配置为引导所述相干电磁辐射束以相对于所述棱镜的所述涉样表面的多个入射角度进入所述棱镜,所述多个入射角度包括临界入射角度;

散射检测器,布置为接收来自所述光谱发射表面的散射电磁辐射,并且配置为记录所

接收的散射电磁辐射;以及

控制器组件,配置为控制所述电磁束定位组件,从而以成选定角度增量的多个受控入射角度引导所述相干电磁辐射束。

14.根据权利要求13所述的系统,其中,所述电磁束定位组件包括支撑所述电磁辐射源的驱动机构。

15.根据权利要求13所述的系统,其中,所述电磁束定位组件包括:

可移动反射镜,定位为接收所述电磁束并且在所述棱镜的方向上反射所述束;以及定位机构,支撑所述可移动反射镜并且配置为使所述反射镜移动通过一移动范围,从而引导所述电磁束。

16.根据权利要求13所述的系统,还包括反射检测器,布置为接收通过所述棱镜从所述样品反射的辐射。

17.根据权利要求16所述的系统,其中,所述控制器组件还配置为接收表示从所述反射检测器接收的拉曼散射光谱的数据并且将表示每个拉曼散射光谱的数据与导致该光谱的增量位置相关联。

18.根据权利要求17所述的系统,其中,所述控制器组件还被配置为接收表示来自所述反射检测器的反射电磁辐射的数据。

19.根据权利要求13所述的系统,其中,所述控制器组件包括:

一个或多个处理器;以及

存储指令的机器可读介质,所述指令在由所述一个或多个处理器执行时导致以下操作,

使所述电磁束定位组件取向为以相对于所述棱镜涉样表面的第一入射角度引导所述电磁束;

启动电磁辐射;

接收与来自所述散射检测器的所检测到的电磁散射的多个光谱相关联的数据;

记录来自所述散射检测器的所接收的数据;

使所述电磁束定位组件取向为以第二入射角度引导所述电磁束,所述第二入射角度与所述第一入射角度成确定增量。

20.根据权利要求19所述的系统,其中,所述操作还包括处理与所检测到的电磁散射的多个光谱相关联的所接收的数据,以评价所述样品的至少一个特性。

21.根据权利要求17所述的系统,其中,所述控制器组件包括:

一个或多个处理器;以及

存储指令的机器可读存储介质,所述指令在由所述一个或多个处理器执行时导致以下操作,

使所述电磁束定位组件取向为以相对于所述棱镜涉样表面的第一入射角度引导所述电磁束;

启动电磁辐射;

接收与来自所述散射检测器的所检测到的电磁辐射的一个或多个光谱相关联的散射数据;

记录来自所述散射检测器的所接收的散射数据;

接收与来自所述反射检测器的电磁辐射相关联的反射数据；  
记录来自所述反射检测器的所接收的反射数据；以及  
使所述电磁束定位组件取向为以第二入射角度引导所述电磁束，所述第二入射角度与  
所述第一入射角度成确定增量。

22. 根据权利要求21所述的系统，其中，所述操作还包括处理与所检测到的电磁散射的  
多个光谱相关联的所接收的散射数据，以评价所述样品的至少一个特性。

23. 根据权利要求21所述的系统，其中所述操作还包括处理所接收的反射数据以评价  
反射散射测量操作的参数。

## 用于通过可变角度拉曼光谱术评价样品的方法和装置

### 技术领域

[0001] 本发明总体上涉及通过使用适于引导电磁辐射以多个角度横穿样品的拉曼光谱术来评价样品,并且更具体地涉及其中来自多个入射角度的拉曼散射电磁辐射被用于评价所研究的样品的一个或多个特性的这种方法。

[0002] 优先权声明

[0003] 本专利申请要求于2011年4月29日提交的美国专利申请No.13/098140的优先权权益,其整个内容通过引用结合到本文中。

### 背景技术

[0004] 在传统的拉曼光谱术中,诸如激光器的电磁辐射源将用于以激发能量激发所研究的样品。在接触样品后,激发能量将被散射。由样品散射的光的绝大部分将被弹性地散射;该光处于非偏移波长并且可在离开样本(specimen)之后被检测。然而,相对小部分的激光由于与样品接触而被非弹性地散射。该非弹性散射光以偏移波长离开样本,该偏移波长处于比原始激光波长更高和更低的能量状态。偏移到较长波长的光称为斯托克斯(Stokes)偏移拉曼信号而偏移到较短波长的光称为反斯托克斯(anti-Stokes)拉曼信号。偏移的量反映出所检查的样品的振动光谱。诸如通过使用摄谱仪可以检测并分析该拉曼偏移光谱,以评价所检查的样品的一个或多个特性或特征。

[0005] 目前的拉曼光谱术系统的限制在于在深入样品的不同深度处与该样品相互作用的能力相对有限。诸如共焦拉曼探针的系统已经用于提供研究深度的一些可变性。然而,这些系统相对低效;并且鉴于典型可用的拉曼散射信号的量相对较小,这些系统将无法良好地适用于某些应用。

### 发明内容

[0006] 在此描述的方法和装置提供了用于可变角度拉曼光谱术的创新方法,其中使电磁辐射的激发束以多个入射角度横穿所研究的样品,从而提供每个角度下的拉曼散射光谱。在大多数示例中,激发束是单一波长的。在一些示例中,单一波长下的多个激发束均可用于激发样品以引起拉曼散射。以多个入射角度测量这样的光谱的一个示例使用是能够实现样品内多个深度处的评价。在许多示例中,所利用的多个入射角度的范围非常接近临界入射角度;并且因此,这样的方法可称为“近临界(peri-critical)拉曼光谱术”。在在此描述的许多示例中,入射角度的范围将包括并且延伸到临界角度的任一侧。

### 附图说明

[0007] 图1示出说明用于如在此进一步描述的可变角度拉曼光谱术的示例方法的流程图。

[0008] 图2示出如可用于执行图1的方法的可变角度拉曼光谱术系统的方框图示。

[0009] 图3示出如可在图2的系统中使用的拉曼检测器的方框图示。

- [0010] 图4示出图2的系统中的控制器组件的示例功能的流程图。  
 [0011] 图5示出电磁束引导组件的替代配置。  
 [0012] 图6示出适合在图2的系统中使用的控制器架构的示例的方框图示。

### 具体实施方式

[0013] 以下详细描述涉及说明被选择来表明如何实施本发明的示例的各种细节的附图。以下论述针对至少部分参照这些附图的发明主题的各种示例,并且足够详细地描述所说明的实施例以使本领域技术人员能够实施本发明。除了在此论述的说明性示例以外,许多其他实施例也可用于实施发明主题,并且在不偏离发明主题的范围的情况下,除了在此具体论述的替代方案以外,还可以给出许多结构和操作变化。

[0014] 在本说明书中,提及的“一个实施例”或“实施例”或提及的“一个示例”或“示例”意味着所提及的特征被包括或可以包括在本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中分开提及的“实施例”或“一个实施例”或“一个示例”或“示例”并非意图必然涉及同一实施例或示例;然而,这样的实施例也并非相互排斥,除非如此声明或者如对于得益于该公开内容的本领域技术人员来说显见的。因此,本发明可以包括在此描述的实施例和示例的组合和/或集合的变型,以及如基于该公开内容限定于所有权利要求以及这样的权利要求的所有合法等同物的范围内的进一步的实施例和示例。

[0015] 出于说明目的,在此使用的“基于处理器的系统”或“处理系统”包括使用一个或多个微处理器、微控制器和/或数字信号处理器,或者具有运行“程序”的能力的其他设备(所有这样的设备在此称为“处理器”)。“程序”是任一组可执行的机器代码指令,并且如在此使用的,包括用户级应用以及指向系统的应用或守护进程(daemon)。

[0016] 为了提供新方法的概述,现在参照图1,其示出用于近临界拉曼光谱术的示例方法100的流程图。在所说明的示例方法100中,如方框102指示的,将引导单一波长下的电磁辐射透射通过棱镜以到达样品。出于说明目的,样品将被作为组织样品进行论述,因为这是可以有利地使用所描述的方法的许多应用之一。

[0017] 如方框104指示的,将引导电磁束的路径,使得其以选定角度范围内的多个角度横穿组织样品。感兴趣的主要范围将是当以非常接近并且包括临界角度的入射角度引导该束时;例如处于临界角度以上0.20度或更小开始的范围内,例如临界角度以上0.10度开始的。并且在许多应用中,该范围将延伸通过临界入射角度,并且针对临界角度以下的类似范围。在本申请人的名称为“Methods, Devices and Kits for Peri-Critical Reflectance Spectroscopy”的共同待决的已公布的PCT申请PCT/US2009/032706中已经论述了对于样品的临界入射角度。简言之,当电磁波到达两个不同介电常数之间的边界时,部分波被反射,部分波被透射,其中这两种波中的能量之和等于原始波的能量。当光横贯高折射率介质并且接近与低折射率介质的界面时,可以完全是反射分量,而没有光被透射。这发生时的角度称为临界角度( $\theta_c$ )并且由以下等式定义:

[0018] 
$$\theta_c = \sin^{-1} \left[ \frac{n_2}{n_1} \right]$$

[0019] 其中, $n_1$ 表示棱镜的折射率, $n_2$ 表示样品的折射率。在近似临界角度的上述入射角度范围中,在棱镜/样品界面处,强倏逝波形成在样品中,并且行波在与棱镜/样品界面平面

平行的方向上传播。通过对束发散角应用小心的约束以及精确控制入射角度的增量,可以使倏逝波穿透至组织样品的表面下方的显著且可变的距离。

[0020] 如根据以下论述将显见的,可以通过各种机构实现用以导致多个精确控制角度下的所描述的横穿的束操控。在一些示例中,束引导机构可以被相对地引导,诸如通过使用精确驱动以使电磁束源(最常见的为激光器)的位置增量地旋转(或以其他方式改变)通过位置范围,诸如通过相对于所描述的棱镜和组织样品的多个旋转位置。然而,替代地,也可以实施其他束引导机构,例如,通过使用一个或多个反射镜或中间偏转棱镜,将来自激光器(或其他源)的电磁束引导至棱镜,并且通过移动反射镜(或偏转棱镜),使电磁束通过相对于固定源和接触样品的固定棱镜的位置范围。在一些实施例中,也可以通过改变棱镜在样品的位置,导致通过角度范围的横穿;然而,在许多应用中,棱镜将相对于一个或多个检测器基本固定,并且组织样品难以以大精度移动(诸如患者的身体)。因此,在许多应用中,期望将棱镜保持在相对于组织样品和至少系统中的检测器两者的固定方位。替代地,如本领域技术人员将明了的,各种传统结构,诸如反射镜或偏转棱镜,可以用于将电磁辐射从系统中的棱镜引导至检测器。

[0021] 在方框106,将检测由电磁束在每个增量位置与样品横穿得到的拉曼散射以及所得到的倏逝波。最终,每个检测到的拉曼散射光谱将优选与导致该光谱的入射角度相关。该检测到的拉曼散射将典型地至少在感兴趣的范围内提供基本上完整的光谱。如本领域技术人员将理解的,在许多应用中,将期望去除处于初始激发波的频率的检测到的辐射,因为其不代表拉曼散射电磁辐射。

[0022] 用于在此描述的近临界拉曼光谱术的所描述的方法和装置特别适于提供振动光谱术信息,从而反映出所考虑的样品的分子结构。在该情况下,以高达4000波数的偏移获得有用信息。 $1\mu$ 的波长表示10000波数,并且波长值从1至 $1.6\mu$ ,因为这些光波长将定义有用的振动光谱信息的4000波数跨度。

[0023] 在步骤108,检测到的拉曼散射可用于评价所研究的样品的一个或多个特性或参数。执行该评价的确切方式可以是至少部分通过本领域技术人员已知的大量技术中的任一种。例如,在许多应用中,检测到的散射电磁光谱可以与一个或多个基准光谱进行比较。取决于基准的本质,这些基准光谱可以用于确定诸如所研究的样品的分子组成的变化的一个或多个特性的存在或缺失。除了将一个或多个个体光谱与基准进行比较以外,还可以组合在整个激发角度范围内获得的光谱的全部或一部分,以识别样品内的深度,其中该数据反映出所研究的样品的分子组成的改变。例如,在所描述的装置和技术应用于诸如人或哺乳动物组织的组织样品的情况下,自然的示例将是检查皮肤。一个示例应用是检查皮肤以寻找与该皮肤中存在黑色素瘤或类似异常时观察到的光谱图样一致的光谱图样。

[0024] 图1还示出一对示例的附加步骤,其可以可选地在示例方法中执行。例如,方框110描述了可以被执行用以大致识别出临界角度并且由此确定在方框104中限定的操作中使用的角度范围的操作。例如,电磁束横穿角度可以增量地扫描通过预计包含临界角度的相对宽的范围,例如4或5度左右的范围;并且可以以相对粗的分辨率完成增量定位以便最小化扫描通过整个范围所需的时间。例如,0.1度至0.2度的分辨率可有益地用于某些应用。通过评价所接收的信号,可以在相对窄的范围内确定临界角度。随后,方框104的扫描操作可在更加有限的范围内执行,例如相对于临界角度的任一侧仅仅大约0.10度。然而,通过该范围

的每个扫描的增量定位的分辨率可以更小。例如,利用现有硬件,千分之一度的增量内的定位是可能的。在实际实施中,优选的增量范围常常会在例如.0003度直到0.01至0.02度的范围内。一般而言,较深的采样深度由较长波长的激发激光来获得,但是利用这样较长的波长,将需要临界角度周围较大的角度分辨率。因此,响应于所调查的样品和/或研究的所需深度,所使用的波长和分辨率要求是可变的。在执行方框110的粗扫描操作中,在一些构造为包括用于反射的电磁辐射的检测器的系统中,仅使用反射率检测器来识别临界角度将是可能的。由于临界角度下反射信号的显著差异,这可允许执行粗扫描,并且与在每个增量位置收集拉曼散射光谱的所有数据相比较,相对高效地分析数据。在评价接收到的光时,处理来自拉曼散射或者反射的检测到的辐射,以将入射角度与检测到的辐射的强度相关,从而确定将识别出临界角度的拐点。

[0025] 对此,近临界光谱术已经在诸如衰减全反射(ATR)光谱术的吸收光谱术中使用。在该用途中,近临界ATR光谱术可以提供具体的定量测量值,诸如样品中的具体成分的存在程度,其中该成分是吸收激发波长下的光的一个成分。相比而言,如在此描述的近临界拉曼光谱术的使用提供了基本全光谱分析,并且因此更好地适于应用关于所研究的样品的一个或多个参数的相对定性表征。

[0026] 所描述的方法的优点在于每个获得的光谱能够表示样品中的相应深度,该深度是入射角度和所得到的倏逝波的特性的函数。因此,针对每个递增入射角度检测到的拉曼偏移光谱数据可以进行相关以提供样品的三维表示,其中从一个光谱到另一光谱的光谱信息的变化反映出与正在考虑的光谱相关的两个深度之间的分子组成的一些变化。并且如在前指出的,感兴趣的光谱可以单独地与一个或多个基准进行比较以识别出导致所识别出的变化的样品组成。另外,光谱可以在整体上或者在感兴趣的特定波长内彼此相关,以生成可与一个或多个基准进行比较的相关光谱信号。

[0027] 所描述的方法的另一优点在于拉曼散射光的相对体积的改进。当激光束与组织相互作用时,能够发生显著的散射。然而,内部反射光谱术相对不受组织中的这种散射的影响;并且因此返回光中的较大部分是拉曼非弹性散射。返回拉曼散射的这一较大部分允许拉曼散射与非拉曼散射之间的较大分辨率。

[0028] 现在参照图2,该图示出示例的近临界拉曼光谱术系统200,以与待评价的样品的操作关系示出。在该示例中,同样将样品202描述为组织样品,诸如人或哺乳动物组织。系统200包括照明源,诸如用于绝大多数应用的激光器组件204。激光器组件204可选地包括干涉仪或其他机构以辅助准直来自激光器204的束。激光器组件204将安装在合适机构上,该机构用于增量地移动激光器204以改变激光束相对于组织样品102的入射角度。用于激光器204的定位的增量控制的一个合适的精确驱动的示例是来自加州Irvine的Newport公司的型号RGV100。该精确旋转驱动能够具有千分之0.3度的单向重复性。

[0029] 虽然许多类型的激光器可以预期用于光谱术系统200中,但是通常期望是单一二极管激光器。这样的二极管激光器能够提供用于检查该组织的足够功率的束,并且,如所描述的系统的一些应用所期望的,可以是相对便携的。在近临界拉曼光谱术系统的示例意图用于评价人的组织的情况下,将对该系统强加的显著约束是可用于激发样品的电磁辐射的功率。这些功率约束不仅受到诸如将对活体患者带来痛苦或导致样品毁坏的程度的实践限制的影响;而且还受到政府规定的影响。这些约束通常将功率限制在相对较短波长下(在这

种情况下,电磁辐射的效果是相对更加诱变的(或者致癌的)非常低的水平,使得:如果使用紫外区中的电磁辐射,则实践或强加的功率限制会相当低。然而,对于红色和红外光谱中的波长,这样的功率约束会在50mW左右。在不排除使用任何波长下的电磁辐射的情况下,在此描述的技术将通常与红外光谱内并且尤其是近红外和中红外范围内的辐射一起使用。为了本说明书的目的,中红外范围将被认为指的是2.5至20微米范围内的波长;而近红外范围将被认为指的是大约700nm至2.5微米范围内的波长。当所描述的技术和系统用于评价如这里的示例中描述的组织样品时,使用大约700nm至1微米范围内的波长常常是合适的。

[0030] 再次参照图2,将电磁束引导通过棱镜208,该棱镜208具有布置为与样品202接触的涉样(sample-engaging)表面。可以预期用于棱镜208的大量可能配置。仅作为一个示例,用于棱镜的相对简明的配置是具有截断三角形形式的截面,从而形成对称的梯形横截面。在所示的示例中,涉样表面220以与光谱发射表面222平行的关系延伸,拉曼散射辐射将通过该光谱发射表面222。这一用于棱镜208的配置将允许拉曼散射辐射从光谱发射样品通过棱镜208到达基本上与样品正好相对的检测器210。另外,反射光将沿着轴218透射至反射检测器216。反射检测器216是用于系统200的可选部件,其由标示出检测器及其在系统内的连接的虚线表示。

[0031] 对于棱镜的材料选择可以根据待检查的样品的本质而变化。对于许多应用而言,具有折射率高于样品的折射率但仅高出相对小量的棱镜将是优选的。在意图用于评价活体人组织的光谱术系统的情况下,这样的组织的折射率通常落入大约1.33至1.5的范围内。如果假设1 $\mu$ 波长用于激发波,则氟化钡或硫化锌通常是合适的选择。

[0032] 以下参照图3更详细地描述拉曼散射检测器210。拉曼散射检测器210基本上是配置为检测对于样品的感兴趣频率范围及所利用的激发频率内的辐射的光谱仪。虽然在一些应用中可使用单一元件检测器,但是使用多个像素阵列检测器对于许多应用而言将是期望的。

[0033] 中央控制器组件212将用于协调如参照图1描述的方法的必要功能。图4中示出控制器212的基本功能的示例流程图。应该理解,控制器组件212并不必然是单一设备或部件,而是可以嵌入在一起提供必要功能的多个部件中。在控制器组件形成为分离部件的情况下,应该清楚地理解,这些部件并不是位于一个总的位置,而是可以被分布,并且可以根据需要,例如通过包括局域网(LAN)、广域网(WAN)和/或互联网的一个或多个网络进行连接。所描述的控制功能的一些或全部可以通过在通用计算机上运行的一个或多个应用程序来执行。在其他系统中,控制器组件212可以是特别适于提供必要功能的专用设备或者可以包括特别适于提供必要功能的专用设备。另外,所示的输出设备214实际上可以是控制器组件212的一部分,或者可以是完全不是系统的必要部分的分离的部件。例如,输出设备可以是如适合有利于所需的数据和/或分析结果的进一步分析、使用或维护的远程终端、打印机或数据库。虽然并不是绝对需要的,可以预期控制器组件212的大多数实施例将包括一个或多个处理器,其中每个处理器执行共同保留在机器可读存储介质的一个或多个实例中的多个指令。在大多数情况下,这些机器可读存储介质将位于控制器组件212内,然而这样的布置并不是强制性的。例如,可以设想,机器可读指令可以保留在远离控制器但与控制器组件212通过有线或无线网络通信的机器可读介质中。

[0034] 现在参照图3,该图示出检测器210的方框图示,该检测器210可以是一般的传统光

谱仪。检测器210优选包括相对高效的成像设备302以便俘获通常由拉曼散射表示的相对小的信号。例如,高效CCD或CMOS成像是有用的。另外,检测器210包括透镜304,用以俘获来自棱镜208的弹性散射光。作为合适设备的一个示例,可从北爱尔兰Belfast的Andor Technology获得的IXON X3EMCCD相机对于许多应用是合适的。

[0035] 另外,检测器210优选包括衍射光栅308。衍射光栅使进入的光分离并衍射为分离束。合适的光栅的示例是每毫米1200线的光栅;其优选是全息光栅。如先前指出的,在一些应用中,期望滤除与原始光处于相同波长的入射光,因为这样的光不反映拉曼散射。在一些系统中,可以使用合适的边缘滤波器,其中边缘滤波器将滤除激发波长及其以下的所有波长,或者替代地将滤除激发波长及其左右的所有波长。如先前指出的,在拉曼散射系统中,对于较长波长侧具有斯托克斯散射,而对于短波长侧具有反斯托克斯散射。在大多数传统拉曼光谱术中,不需要评价斯托克斯散射和反斯托克斯散射两者。然而,现在预期的是,可能存在期望研究较长和较短波长散射两者的情形。在该情形下,陷波滤波器将被用于仅滤除激发波长,而让激发波长每一侧的基本所有波长通过。

[0036] 现在参照图4,该图示出在控制器组件212的控制下待执行的基本操作的流程图。在图4的示例性控制器功能400中,方框402的初始操作是使激光器(或其他束引导机构)取向为使得扫描将以期望的入射角度开始。在一些情况下,开始的入射角度可以是预先编程的,或者在其他情况下,可以由用户输入。控制器组件212将合适的信号发送至取向设备206以实现期望的放置。除了控制束引导机构在待执行扫描的整个范围内的增量定位以外,控制器组件212还追踪该机构的位置和/或监测引导机构以指示该位置,以便允许光谱测量值与导致每个检测到的光谱的入射角度相关。

[0037] 随后,在方框404,将启动激光器一给定的时间段。在一些情况下,给定的时间可以是用于离散测量的选定的间隔。替代地,可以保持激光器持续地接通,因为其被扫描通过选定范围的增量位置。控制器组件212随后将接收表示来自检测器210的检测到的散射的数据。得益于本公开的本领域技术人员显见的是,至少在大多数实施例中,控制器组件接收该信息的时机并不是关键的,并且数据在被传送至控制器组件212之前可以保留在检测器210中一段时间。表示检测到的散射的数据典型地并且常常优选包括原始的检测到的光谱数据。然而,可预期:在一些系统中,数据的一些处理可以在检测器中执行;并且因此表示检测到的散射的数据可以是或者可以包括经处理的光谱数据。另外,在可选的步骤中,如果如在前论述的那样反射检测器216被包括在示例系统200中,则也可以接收到由检测器216接收的反射光,如方框418所示的。随后,以一定方式记录来自拉曼检测器210和/或来自反射检测器216的接收到的光谱信息。在大多数实施例中,该记录将包括存储在机器可读介质中的接收到的信息的数字表示,该机器可读介质在控制器组件212中或者与控制器组件212通信。

[0038] 随后,在方框412,控制器组件212将确定前一扫描位置是否是扫描范围的终点(即,最后位置是否是多个位置的扫描内的最后位置)。如果答案为否,则控制器组件212将激光器的位置增量至扫描范围内的下一位置(方框414)并且过程返回至方框404以再次启动激光器(除非激光器在扫描期间持续地启动)。一旦系统在方框412最终确定前一扫描位置是扫描内的最终位置,则流程进行到方框416,其中在至少一些实施例中,控制器组件212将执行一定程度的数据处理,如先前论述的。随后,该处理的数据和/或结果将输出至合适

的设备。

[0039] 应该理解,虽然示例流程示出在数据收集结束时进行该处理,但是存在在数据收集期间进行一些类型的处理的情形。例如,在近临界拉曼光谱术系统包括如图2中以216指示的反射检测器的情况下,来自该检测器的信号可以被用于监测激发激光器的稳定性。在一些示例中,该监测优选在激发激光器在选定范围内的扫描期间执行。替代地,来自反射检测器的信号可被用于在散射数据的处理期间归一化所接收到的拉曼散射光谱的强度。

[0040] 现在参照图5,其示出替代光学组件500的方框图示,该光学组件500可以被用在以其他方式基本按照参照图2描述的形式近临界拉曼光谱术系统中。在光学组件500中,激光器502处于固定位置,并且取向为使得电磁束可由可移动反射镜(或中间偏转棱镜)504反射,以透射通过棱镜208至组织样品202。可移动反射镜(或偏转棱镜)504可安装在与如参照图2描述的相同形式的精确旋转控制器506上,用于与该实施例中的激光器一起使用。当然,如本领域技术人员将明了的,可以利用多个反射镜或偏转棱镜来代替图5所示的单一组件。另外,虽然仅相对于电磁束输入示出偏转组件,但是从样品返回通过棱镜的辐射当然也可以通过使用类似反射镜或偏转棱镜引导至朝向一个或多个检测器的一个或多个期望路径。如根据该图显见的,光学系统的所有其他基本操作保持相同。在一些应用中使用该替代配置的一些优点可以包括更加容易实现期望的运动精度,特别是在给定应用要求使用更重或更大激光器或其他电磁束引导组件的情况下。

[0041] 已经在使用单一波长的电磁辐射激发组织样品并导致拉曼散射的背景下描述了示例性的方法和装置。然而,应该清楚理解,相同的原理也可以应用于使用多个离散波长的电磁辐射来引起拉曼散射并产生与由一个或多个其他波长导致的光谱相关的相应光谱。在一些情况下,第一波长可以与样品相互作用以提供穿透进入样品的第一范围;并且在整个所预期的入射角度范围内可以选择第二波长以与样品在更浅或更深的深度处相互作用。在其他情况下,使用多个波长在避免妨碍有效的拉曼光谱术中是有用的。例如,在某些类型的样品的拉曼光谱术的情况下,特定波长下的激发可以导致荧光,这干扰了拉曼散射的有效测量。通过具有多个波长的激发,如果由第一波长导致的第一组散射数据诸如由于所描述的荧光而不是最优的,则一个或多个替代波长可用于提供令人满意的测量值。

[0042] 现在参照图6,该图示出用于控制器600的示例架构的方框图示,控制器600例如可用于提供控制器组件的一些或全部功能(参照图4描述了其一个示例)。虽然未要求,在用于控制器组件212的许多配置中将包括一个或多个微处理器,微处理器将根据一组或多组指令操作以使机器执行在此论述的任意一个或多个方法。

[0043] 示例控制器组件600包括处理器602(例如,中央处理单元(CPU)、图形处理单元(GPU)或两者)、主存储器604和静态存储器606,它们经由总线608彼此通信。控制器组件600还可以包括视频显示单元610(例如,液晶显示器(LCD)或阴极射线管(CRT))。控制器组件600还包括字母数字输入设备612(例如,键盘,机械或虚拟的)、光标控制设备614(例如,鼠标或跟踪板)、盘驱动单元616、信号发生设备618(例如,扬声器)和网络接口设备620。

[0044] 盘驱动单元616包括机器可读介质622,其上存储体现在此描述的一个或多个方法或功能的一组或多组可执行指令(例如,软件624)。可以利用诸如那些包括闪存的固态存储设备来代替盘驱动单元。软件624也可在其被控制器组件600执行期间完全或至少部分驻留在主存储器604和/或处理器602内,主存储器604和处理器602也构成机器可读介质。替代

地,指令可仅仅暂时存储在控制器600内的机器可读介质上,并且直到经由网络接口设备620在网络626上可以接收到该时间。

[0045] 虽然机器可读介质622在示例实施例中示出为单一介质,但是在此使用的术语“机器可读介质”应该理解为包括存储一组或多组指令的单一介质或多个介质(例如,集中或分布式的数据库,和/或相关联的缓存和服务器的)。术语“机器可读介质”或“计算机可读介质”应该理解为包括能够存储或编码由机器执行并使机器执行任一方法的一系列指令的任何有形的非暂态介质。

[0046] 在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可以在在此描述和说明的技术和结构中作出许多附加的修改和变型。例如,已经针对测量诸如皮肤的组织的特性描述了所说明的方法和系统。然而,也可以检查其他类型的组织。所描述的技术也可以预期用于诸如外科手术期间,其中其他组织可以充分地暴露以允许合适的探针触及,该合适的探针配置为根据在此论述的原理通过棱镜施加电磁激发刺激并检测得到的拉曼散射。因此,本发明应该清楚地理解为仅由权利要求及其等同物的范围来限定。

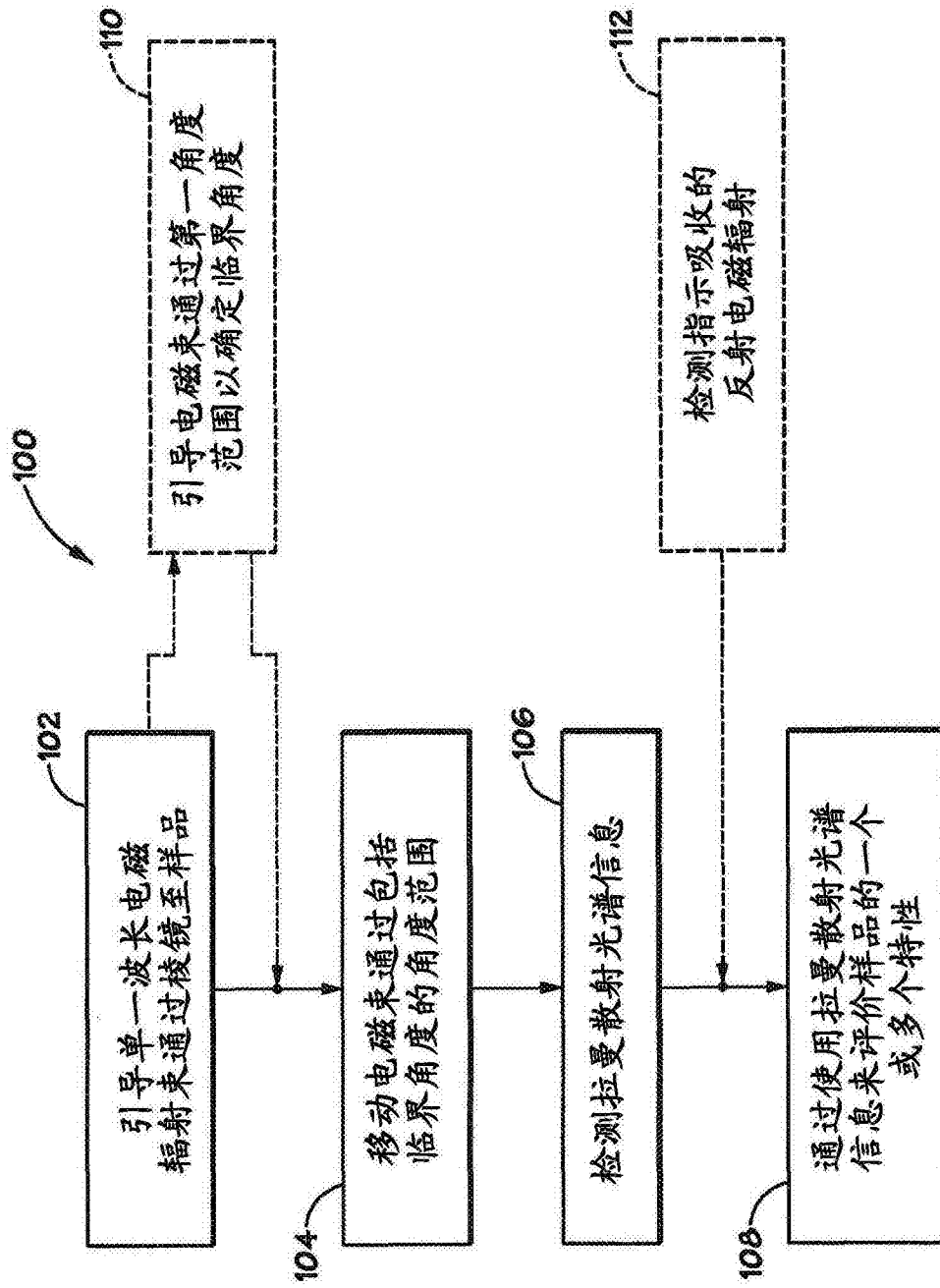


图1

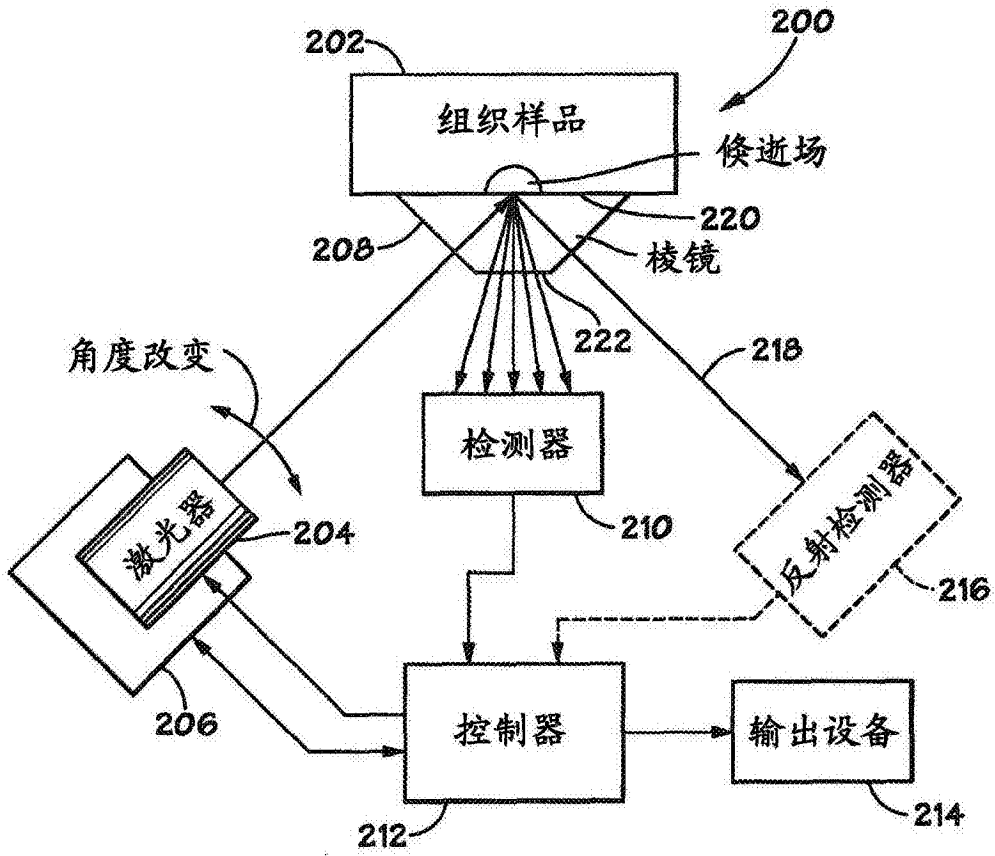


图2

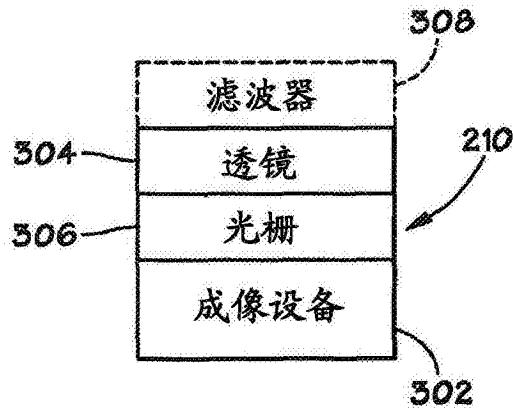


图3

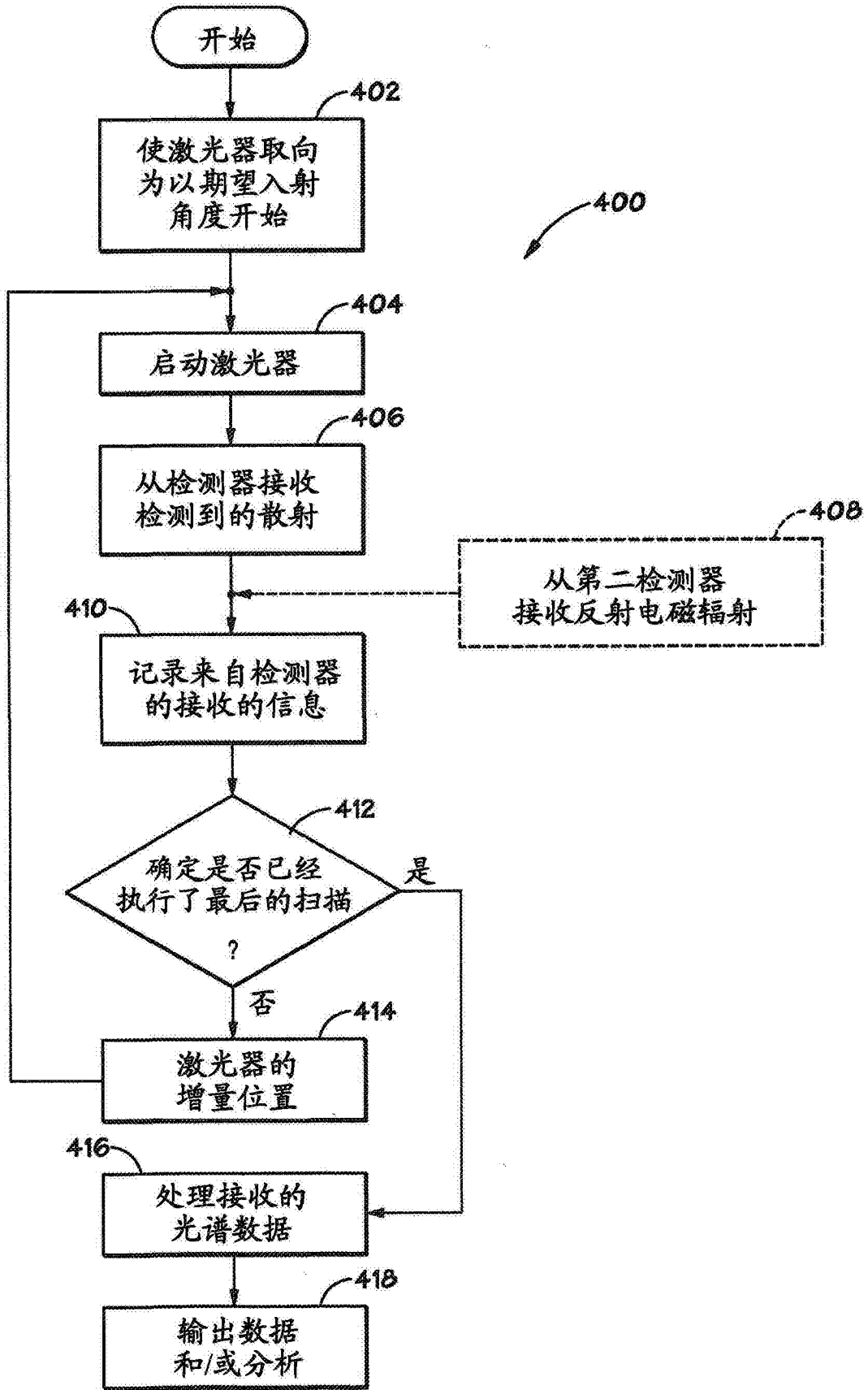


图4

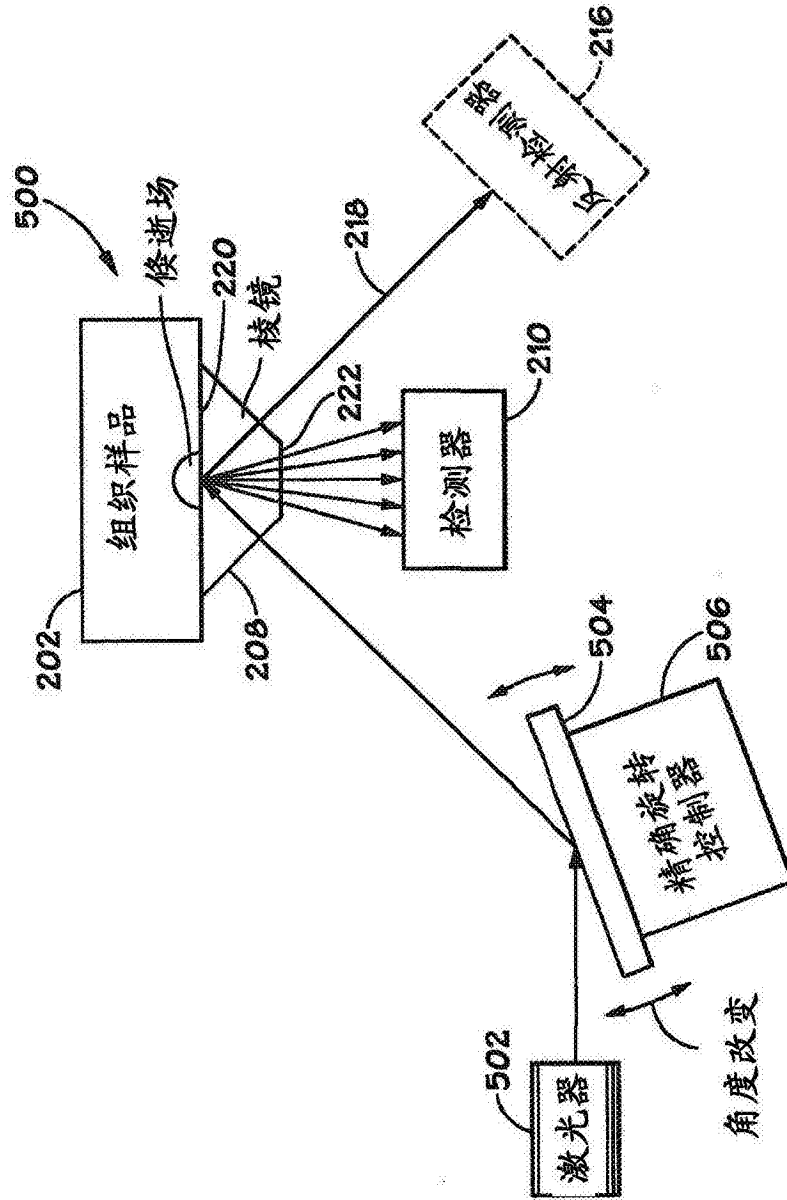


图5

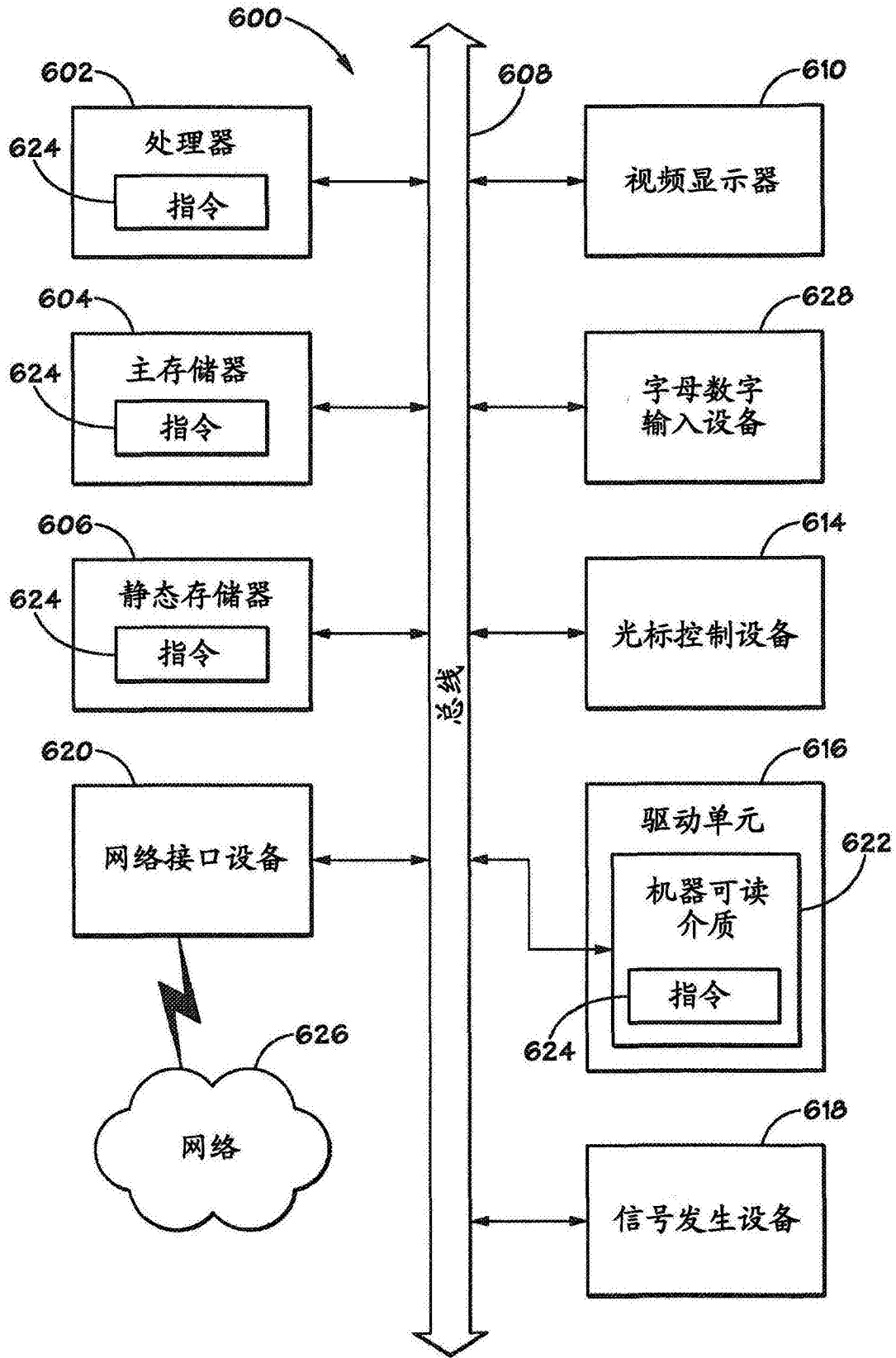


图6