



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110057724 A

(43)申请公布日 2019. 07. 26

(21)申请号 201910390572.8

G02B 21/06(2006.01)

(22)申请日 2019.05.10

G02B 21/24(2006.01)

G02B 21/36(2006.01)

(71)申请人 中国科学院苏州生物医学工程技术
研究所

地址 215163 江苏省苏州市高新区科技城
科灵路88号

(72)发明人 谢瀚森 付威威 刘敏 张洋
潘力 朱海龙

(74)专利代理机构 北京远大卓悦知识产权代理
事务所(普通合伙) 11369

代理人 韩飞

(51)Int.Cl.

G01N 15/00(2006.01)

G01N 15/10(2006.01)

G01N 21/64(2006.01)

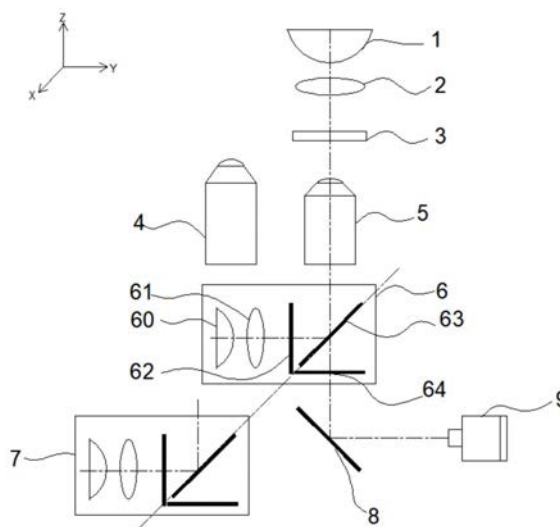
权利要求书2页 说明书5页 附图3页

(54)发明名称

小型荧光倒置显微成像系统

(57)摘要

本发明公开了一种小型荧光倒置显微成像系统,包括:明场光源、聚光镜、载玻片、物镜、荧光模块、反射镜以及相机;所述物镜包括可分别切换设置到该成像系统的光路中的高倍物镜和低倍物镜,所述荧光模块包括荧光LED、准直镜、激发光滤光片、二向色镜和荧光滤光片。本发明与现有技术相比,其不仅缩小了体积,降低了成本,更为重要的是,还能实现对不同种类混合在一起的染色细胞使用一套系统就能在不同荧光模块与物镜的组合下进行分类观察,从而简化了混合细胞的分类检测程序,扩展了荧光显微成像系统在使用上的多变性。本发明利用丝杆、高精度步进电机结构,大大降低了成本,降低了安装难度。使用物镜直线切换调焦结构,可提高切换速度。



1. 一种小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,包括:明场光源、聚光镜、载玻片、物镜、荧光模块、反射镜以及相机;

所述物镜包括可分别切换设置到该成像系统的光路中的高倍物镜和低倍物镜,所述荧光模块包括荧光LED、准直镜、激发光滤光片、二向色镜和荧光滤光片;

其中,该成像系统使用明场观察时:所述明场光源发出的光线经过所述聚光镜后照射到所述载玻片上的样品上,随后光线继续经过所述物镜后透射所述二向色镜,再经过所述荧光滤光片后被所述反射镜反射至所述相机;

该成像系统使用荧光观察时:所述荧光LED发出的激发光依次经过所述准直镜、激发光滤光片后被所述二向色镜反射,经过所述物镜后照射到所述载玻片上的样品上;样品被激发产生的荧光沿原路返回,经过所述物镜后透射所述二向色镜,再经过所述荧光滤光片后被所述反射镜反射至所述相机。

2. 根据权利要求1所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,还包括物镜直线切换调焦机构,其用于实现所述高倍物镜和低倍物镜的调焦以及进出所述成像系统的光路中的切换。

3. 根据权利要求2所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,所述物镜直线切换调焦机构包括X向导轨、可滑动设置在所述X向导轨上的物镜切换板、用于驱动所述物镜切换板在所述X向导轨上沿X方向进行直线滑动的X向驱动机构、固接在所述物镜切换板上的竖向固定板、设置在所述竖向固定板上的Z向导轨、可滑动设置在所述Z向导轨上的调焦板、用于驱动所述调焦板在所述Z向导轨上沿Z方向进行直线滑动的Z向驱动机构。

4. 根据权利要求3所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,所述高倍物镜和低倍物镜均设置在所述调焦板上,通过所述X向驱动机构带动所述高倍物镜和低倍物镜沿X向移动,以将所述高倍物镜或低倍物镜切换到所述载玻片下方,或是从所述载玻片下方切换出来;通过所述Z向驱动机构带动所述高倍物镜和低倍物镜沿Z方向移动,以调节所述高倍物镜或低倍物镜与所述载玻片之间的距离,实现调焦。

5. 根据权利要求4所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,所述X向驱动机构包括与所述物镜切换板固接的螺母座、配合插设在所述螺母座上开设的螺纹孔内的X向丝杆、与所述X向丝杆的一端驱动连接的X向步进电机以及与所述X向丝杆的另一端连接的轴承座。

6. 根据权利要求5所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,所述Z向驱动机构包括固接在所述物镜切换板上的Z向步进电机、固接在所述调焦板上的螺母以及配合插设在所述螺母内的Z向丝杆,所述Z向丝杆的一端与所述Z向步进电机驱动连接,另一端通过轴承与设置在所述竖向固定板上的横向挡板连接。

7. 根据权利要求6所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,所述Z向步进电机上还设置有编码器,所述物镜切换板和X向导轨之间通过滑块连接。

8. 根据权利要求1所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,所述荧光模块包括可分别切换到该成像系统的光路中的若干个。

9. 根据权利要求8所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,还包括荧光模块切换机构,其用于实现所述若干荧光模块分别进出所述成像系统的光路中的切换;

所述荧光模块切换机构包括固定底板、设置于所述固定底板上的荧光切换导轨、可滑

动设置在所述荧光切换导轨上的荧光切换板以及用于驱动所述荧光切换板在所述荧光切换导轨上进行直线滑动的荧光切换驱动机构；

所述若干荧光模块均设置在所述荧光切换板上,通过所述荧光切换驱动机构带动所述若干荧光模块进行直线滑动,以将所述若干荧光模块中的一个切换至处于所述成像系统的光路中的物镜的下方。

10.根据权利要求9所述的小型荧光倒置显微成像系统,其特征在于,所述荧光切换驱动机构包括固接在所述固定底板上的荧光切换电机、与所述荧光切换板固接的驱动块、固接在所述固定底板上的轴承安装板以及一端与所述荧光切换电机驱动连接且另一端通过轴承与所述轴承安装板连接的荧光切换丝杆,所述荧光切换丝杆配合插设在所述驱动块上开设的螺纹孔内。

小型荧光倒置显微成像系统

技术领域

[0001] 本发明涉及显微成像技术领域,特别涉及一种小型荧光倒置显微成像系统。

背景技术

[0002] 随着人们健康意识的不断提高,医疗检测设备的需求越来越多。而我国所用细胞检测、计数等仪器大多数还依赖于昂贵的国外进口产品,致使该方面的医疗检测费用高居不下。目前,常用的细胞检测、计数等的倒置显微成像系统中采用的是单一物镜,能够检测到的细胞种类较少,且调焦机构使用音圈电机、压电马达、光栅尺等元器件导致成本高昂。而多镜头的荧光倒置显微成像系统中,物镜大多安装在物镜转盘上,占用空间大,不相邻物镜间切换所需时间长,不易实现小型化和快速检测,并且其通常采用的是载物台升降的方式实现精确对焦,这就要求体积较大的载物台各零部件两面都有极高的平整度,加工工艺要求高,成本较高。

[0003] 目前,市场上已有的荧光显微成像系统大多体积大,价格贵。通常使用的全自动细胞检测、计数显微成像系统一般带有可重复使用玻片和荧光能力(明场和两个可换荧光通道),可以进行细胞计数、荧光蛋白表达监控和细胞活力测定。其调焦机构是单镜头的调焦,不能进行不同物镜间的切换,并且使用压电方式或者音圈电机进行驱动,用光栅尺做精度控制,调焦距离只有几百微米。

[0004] 目前已有的技术主要缺点是:封闭型的荧光显微成像系统其调焦机构是单镜头的调焦,不能进行不同物镜间的切换,并且使用压电方式或者音圈电机进行驱动,用光栅尺做精度控制,调焦距离只有几百微米,调焦范围为了能运动到景深范围内,必须在安装时具有极高的位置精度。所以,结合目前市场需求,研制出一款国产化的应用范围广、体积小、可集成化高、检测效率高、成本低的用于细胞检测、计数等的仪器已成为必然要求。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题在于针对上述现有技术中的不足,提供一种小型荧光倒置显微成像系统。

[0006] 本发明的目的之一是提出一种物镜直线切换调焦的双物镜小型荧光倒置显微成像系统,以用于细胞检测、细胞计数等领域。从而,提高细胞检测种类,扩大应用范围;减小仪器体积,便于与其它设备的集成化;提高检测效率;降低生产成本。

[0007] 为解决上述技术问题,本发明采用的技术方案是:一种小型荧光倒置显微成像系统,包括:明场光源、聚光镜、载玻片、物镜、荧光模块、反射镜以及相机;

[0008] 所述物镜包括可分别切换设置到该成像系统的光路中的高倍物镜和低倍物镜,所述荧光模块包括荧光LED、准直镜、激发光滤光片、二向色镜和荧光滤光片;

[0009] 其中,该成像系统使用明场观察时:所述明场光源发出的光线经过所述聚光镜后照射到所述载玻片上的样品上,随后光线继续经过所述物镜后透射所述二向色镜,再经过所述荧光滤光片后被所述反射镜反射至所述相机;

[0010] 该成像系统使用荧光观察时：所述荧光LED发出的激发光依次经过所述准直镜、激发光滤光片后被所述二向色镜反射，经过所述物镜后照射到所述载玻片上的样品上；样品被激发产生的荧光沿原路返回，经过所述物镜后透射所述二向色镜，再经过所述荧光滤光片后被所述反射镜反射至所述相机。

[0011] 优选的是，还包括物镜直线切换调焦机构，其用于实现所述高倍物镜和低倍物镜的调焦以及进出所述成像系统的光路中的切换。

[0012] 优选的是，所述物镜直线切换调焦机构包括X向导轨、可滑动设置在所述X向导轨上的物镜切换板、用于驱动所述物镜切换板在所述X向导轨上沿X方向进行直线滑动的X向驱动机构、固接在所述物镜切换板上的竖向固定板、设置在所述竖向固定板上的Z向导轨、可滑动设置在所述Z向导轨上的调焦板、用于驱动所述调焦板在所述Z向导轨上沿Z方向进行直线滑动的Z向驱动机构。

[0013] 优选的是，所述高倍物镜和低倍物镜均设置在所述调焦板上，通过所述X向驱动机构带动所述高倍物镜和低倍物镜沿X向移动，以将所述高倍物镜或低倍物镜切换到所述载玻片下方，或是从所述载玻片下方切换出来；通过所述Z向驱动机构带动所述高倍物镜和低倍物镜沿Z方向移动，以调节所述高倍物镜或低倍物镜与所述载玻片之间的距离，实现调焦。

[0014] 优选的是，所述X向驱动机构包括与所述物镜切换板固接的螺母座、配合插设在所述螺母座上开设的螺纹孔内的X向丝杆、与所述X向丝杆的一端驱动连接的X向步进电机以及与所述X向丝杆的另一端连接的轴承座。

[0015] 优选的是，所述Z向驱动机构包括固接在所述物镜切换板上的Z向步进电机、固接在所述调焦板上的螺母以及配合插设在所述螺母内的Z向丝杆，所述Z向丝杆的一端与所述Z向步进电机驱动连接，另一端通过轴承与设置在所述竖向固定板上的横向挡板连接。

[0016] 优选的是，所述Z向步进电机上还设置有编码器，所述物镜切换板和X向导轨之间通过滑块连接。

[0017] 优选的是，所述荧光模块包括可分别切换到该成像系统的光路中的若干个。

[0018] 优选的是，还包括荧光模块切换机构，其用于实现所述若干荧光模块分别进出所述成像系统的光路中的切换；

[0019] 所述荧光模块切换机构包括固定底板、设置于所述固定底板上的荧光切换导轨、可滑动设置在所述荧光切换导轨上的荧光切换板以及用于驱动所述荧光切换板在所述荧光切换导轨上进行直线滑动的荧光切换驱动机构；

[0020] 所述若干荧光模块均设置在所述荧光切换板上，通过所述荧光切换驱动机构带动所述若干荧光模块进行直线滑动，以将所述若干荧光模块中的一个切换至处于所述成像系统的光路中的物镜的下方。

[0021] 优选的是，所述荧光切换驱动机构包括固接在所述固定底板上的荧光切换电机、与所述荧光切换板固接的驱动块、固接在所述固定底板上的轴承安装板以及一端与所述荧光切换电机驱动连接且另一端通过轴承与所述轴承安装板连接的荧光切换丝杆，所述荧光切换丝杆配合插设在所述驱动块上开设的螺纹孔内。

[0022] 本发明的有益效果是：本发明与现有技术相比，其不仅缩小了体积，降低了成本，更为重要的是，还能实现对不同种类混合在一起的染色细胞使用一套系统就能在不同荧光

模块与物镜的组合下进行分类观察,从而简化了混合细胞的分类检测程序,扩展了荧光显微成像系统在使用上的多变性。

[0023] 本发明利用丝杆、高精度步进电机结构,在达到通常的重复定位精度约1/4景深的要求下,大大降低了成本,预计总成本约为现有技术的1/6。并且行程在3-5mm左右,降低了安装难度。使用物镜直线切换调焦结构,可提高切换速度,压缩整机体积、降低成本。

附图说明

[0024] 图1为本发明的小型荧光倒置显微成像系统的光路结构示意图;

[0025] 图2为本发明的物镜直线切换调焦机构的结构示意图;

[0026] 图3为本发明的物镜直线切换调焦机构的另一个视角的结构示意图;

[0027] 图4为本发明的荧光模块切换机构的结构示意图;

[0028] 图5为本发明的一种实施例中的小型荧光倒置显微成像系统的物镜切换与调焦的工作流程示意图。

[0029] 附图标记说明:

[0030] 1—明场光源;2—聚光镜;3—载玻片;4—高倍物镜;5—低倍物镜;6—第一荧光模块;7—第二荧光模块;8—反射镜;9—相机;20—荧光模块切换机构;21—固定底板;22—荧光切换导轨;23—荧光切换板;24—荧光切换驱动机构;25—荧光切换电机;26—驱动块;27—荧光切换丝杆;28—轴承安装板;29—第二导光孔;60—荧光LED;61—准直镜;62—激发光滤光片;63—二向色镜;64—荧光滤光片;10—物镜直线切换调焦机构;11—X向导轨;12—物镜切换板;13—X向驱动机构;14—竖向固定板;15—Z向导轨;16—调焦板;17—Z向驱动机构;120—滑块;121—第一导光孔;130—螺母座;131—X向丝杆;132—X向步进电机;133—轴承座;170—Z向步进电机;171—螺母;172—Z向丝杆;173—横向挡板;174—编码器。

具体实施方式

[0031] 下面结合实施例对本发明做进一步的详细说明,以令本领域技术人员参照说明书文字能够据以实施。

[0032] 应当理解,本文所使用的诸如“具有”、“包含”以及“包括”术语并不排除一个或多个其它元件或其组合的存在或添加。

[0033] 如图1-4所示,本实施例的一种小型荧光倒置显微成像系统,包括:明场光源1、聚光镜2、载玻片3、物镜、荧光模块、反射镜8以及相机9;

[0034] 所述物镜包括可分别切换设置到该成像系统的光路中的高倍物镜4和低倍物镜5,所述荧光模块包括荧光LED60、准直镜61、激发光滤光片62、二向色镜63和荧光滤光片64。

[0035] 本发明的成像系统即可使用明场观察,又可使用荧光观察。其中,当该成像系统使用明场观察时:所述明场光源1发出的光线经过所述聚光镜2后照射到所述载玻片3上的样品上,随后光线继续经过所述物镜后透射所述二向色镜63,再经过所述荧光滤光片64后被所述反射镜8反射至所述相机9;

[0036] 当该成像系统使用荧光观察时:所述荧光LED60发出的激发光依次经过所述准直镜61、激发光滤光片62后被所述二向色镜63反射,经过所述物镜后照射到所述载玻片3上的

样品上激发出荧光;样品被激发产生的荧光沿原路返回,经过所述物镜后透射所述二向色镜63,再经过所述荧光滤光片64后形成特定波长的荧光,再被所述反射镜8反射至所述相机9。

[0037] 载玻片3在XY方向做二维运动(本发明中的方位描述参照图1和2,以便于理解),其运动路线可为Z字型,相机9对高倍物镜4或低倍物镜5的视场进行多次拍照,形成的照片经过图像拼接技术后即可形成一张完整的载玻片3图片。参照图1,高倍物镜4和低倍物镜5可沿X或Y方向移动,以切换到载玻片3下方,从而进入系统光路。而若干个荧光模块也可沿X方向移动以切换到高倍物镜4或低倍物镜5的下方,从而进入系统光路。若干个荧光模块中的光学参数不同,以发出不同的激发光。

[0038] 所述荧光模块包括可分别切换到该成像系统的光路中的若干个。通过多个荧光模块与高倍物镜4或低倍物镜5的组合,能实现对不同种类混合在一起的染色细胞在一套系统就可进行分类观察,从而简化了混合细胞的分类检测程序,扩展了荧光显微成像系统在使用上的多变性。

[0039] 在一种优选的实施例中,如图1,荧光模块包括2个:第一荧光模块6和第二荧光模块7,两者结构相同,其中光学元件参数不同,用于产生不同的荧光,可沿X方向移动以切换到高倍物镜4或低倍物镜5的下方。

[0040] 参照图2-3,在一种实施例中,本发明的小型荧光倒置显微成像系统,还包括物镜直线切换调焦机构10,其用于实现所述高倍物镜4和低倍物镜5的调焦以及进出所述成像系统的光路中的切换。

[0041] 其中,所述物镜直线切换调焦机构10包括X向导轨11、可滑动设置在所述X向导轨11上的物镜切换板12、用于驱动所述物镜切换板12在所述X向导轨11上沿X方向进行直线滑动的X向驱动机构13、固接在所述物镜切换板12上的竖向固定板14、设置在所述竖向固定板14上的Z向导轨15、可滑动设置在所述Z向导轨15上的调焦板16、用于驱动所述调焦板16在所述Z向导轨15上沿Z方向进行直线滑动的Z向驱动机构17。物镜切换板12上开设有第一导光孔121,供光线通过。

[0042] 其中,所述高倍物镜4和低倍物镜5均设置在所述调焦板16上,通过所述X向驱动机构13带动所述高倍物镜4和低倍物镜5沿X向移动,以将所述高倍物镜4或低倍物镜5切换到所述载玻片3下方,或是从所述载玻片3下方切换出来;通过所述Z向驱动机构17带动所述高倍物镜4和低倍物镜5沿Z方向移动,以调节所述高倍物镜4或低倍物镜5与所述载玻片3之间的距离,实现调焦。

[0043] 其中,所述X向驱动机构13包括与所述物镜切换板12固接的螺母171座130、配合插设在所述螺母171座130上开设的螺纹孔内的X向丝杆131、与所述X向丝杆131的一端驱动连接的X向步进电机132以及与所述X向丝杆131的另一端连接的轴承座133,轴承座133上设置有轴承。X向导轨11、X向步进电机132及轴承座133固定在系统的其他机构上。

[0044] 其中,所述Z向驱动机构17包括固接在所述物镜切换板12上的Z向步进电机170、固接在所述调焦板16上的螺母171以及配合插设在所述螺母171内的Z向丝杆172,所述Z向丝杆172的一端与所述Z向步进电机170驱动连接,另一端通过轴承与设置在所述竖向固定板14上的横向挡板173连接。

[0045] 其中,所述Z向步进电机170上还设置有编码器174,编码器174用于记录Z向步进电

机170的步数。所述物镜切换板12和X向导轨11之间通过滑块120连接。

[0046] 本实施例中，X向驱动机构13和Z向驱动机构17均采用丝杆步进电机结构，丝杆与螺母171座130或是螺母171螺纹配合，将丝杆转动转换为螺母171座130或是螺母171的直线运动，从而带动对应机构进行直线运动。实现所述高倍物镜4和低倍物镜5的调焦以及进出所述成像系统的光路中的切换。高倍物镜4和低倍物镜5直线布置，能实现物镜快速切换，通过空间折叠结构减小了整体的体积，降低了整机的成本、提高了工作效率。

[0047] 本实施例中，参照图5，该成像系统物镜切换与调焦的工作流程为：首先用低倍物镜5在明场光源1下观察样本图像，低倍物镜5通过调焦板16向上移动到景深范围内以后，在小范围内做上下往复运动，通过反差对焦技术确定图像最清晰的点，并由编码器174记录下Z向步进电机170由零位运动到此位置的步数。而后调焦板16回到零位，重新运动到记录的位置。切换使用高倍物镜4观察时，由X向驱动机构13驱动物镜切换板12将高倍物镜4与光路对准，随后重复与低倍物镜5相同的调焦过程。

[0048] 参照图4，在一种优选的实施例中，本发明的小型荧光倒置显微成像系统，还包括荧光模块切换机构20，其用于实现所述若干荧光模块分别进出所述成像系统的光路中的切换；荧光模块切换机构20设置在物镜直线切换调焦机构10下方。

[0049] 所述荧光模块切换机构20包括固定底板21、设置于所述固定底板21上的荧光切换导轨22、可滑动设置在所述荧光切换导轨22上的荧光切换板23以及用于驱动所述荧光切换板23在所述荧光切换导轨22上进行直线滑动的荧光切换驱动机构24；固定底板21上开设有第二导光孔29，供光线通过。

[0050] 所述若干荧光模块均设置在所述荧光切换板23上，通过所述荧光切换驱动机构24带动所述若干荧光模块进行直线滑动，以将所述若干荧光模块中的一个切换至处于所述成像系统的光路中的物镜的下方。

[0051] 其中，所述荧光切换驱动机构24包括固接在所述固定底板21上的荧光切换电机25、与所述荧光切换板23固接的驱动块26、固接在所述固定底板21上的轴承安装板28以及一端与所述荧光切换电机25驱动连接且另一端通过轴承与所述轴承安装板28连接的荧光切换丝杆27，所述荧光切换丝杆27配合插设在所述驱动块26上开设的螺纹孔内。荧光切换驱动机构24与X向驱动机构13结构基本相同。荧光切换丝杆27与驱动块26上开设的螺纹孔螺纹配合，从而将荧光切换丝杆27的旋转转换为驱动块26的支持运动，带动荧光切换电机25进行移动，以切换荧光模块进出系统的光路。

[0052] 尽管本发明的实施方案已公开如上，但其并不仅仅限于说明书和实施方式中所列运用，它完全可以被适用于各种适合本发明的领域，对于熟悉本领域的人员而言，可容易地实现另外的修改，因此在不背离权利要求及等同范围所限定的一般概念下，本发明并不限于特定的细节。

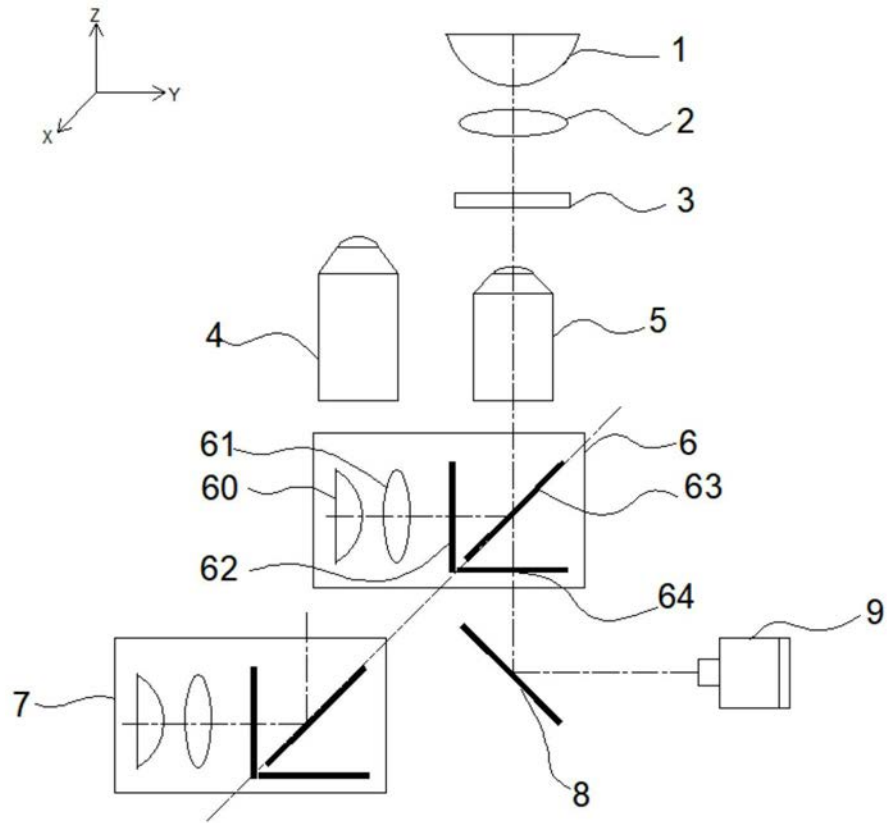


图1

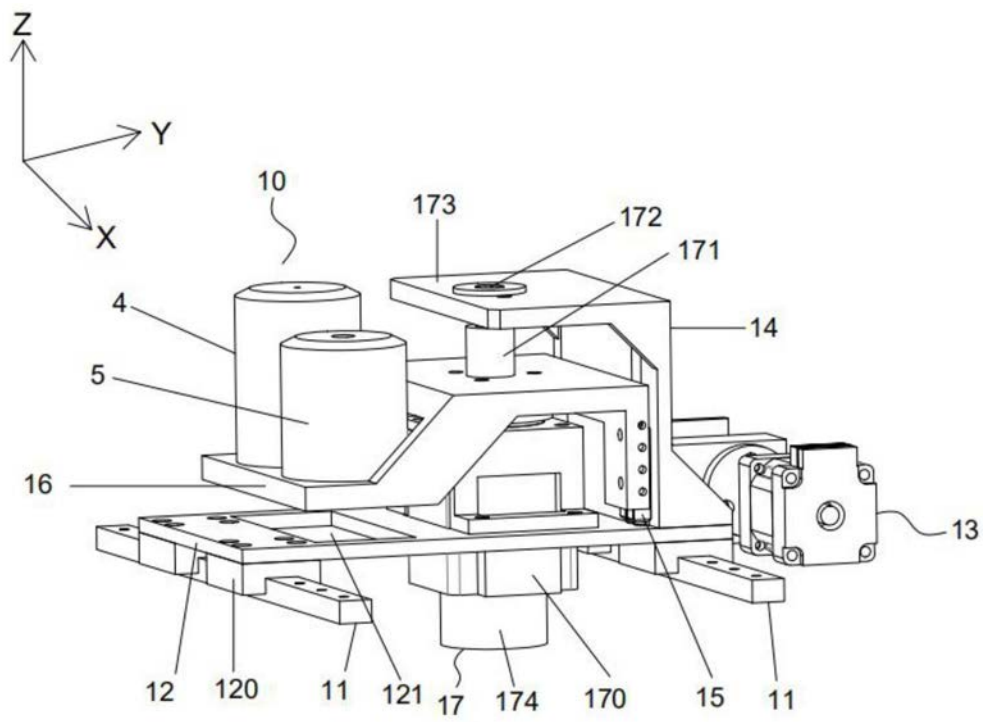


图2

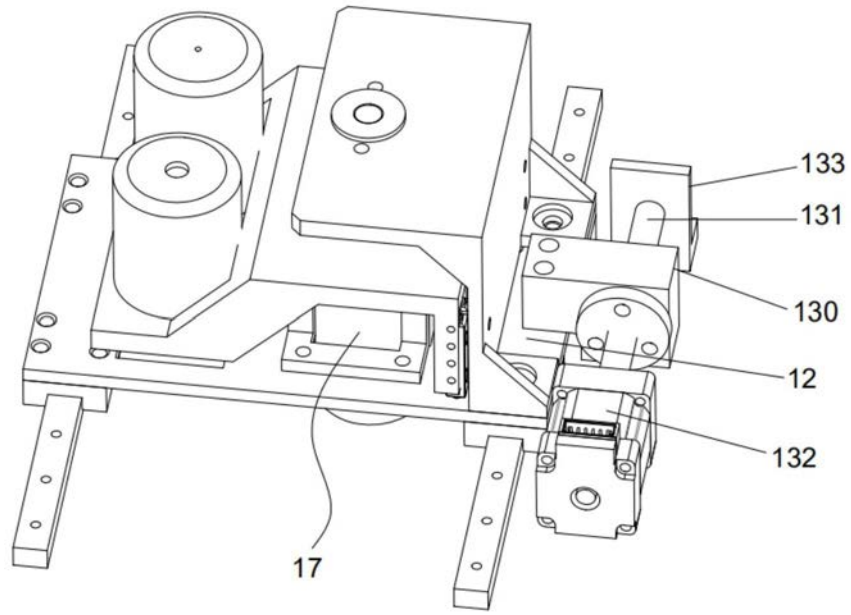


图3

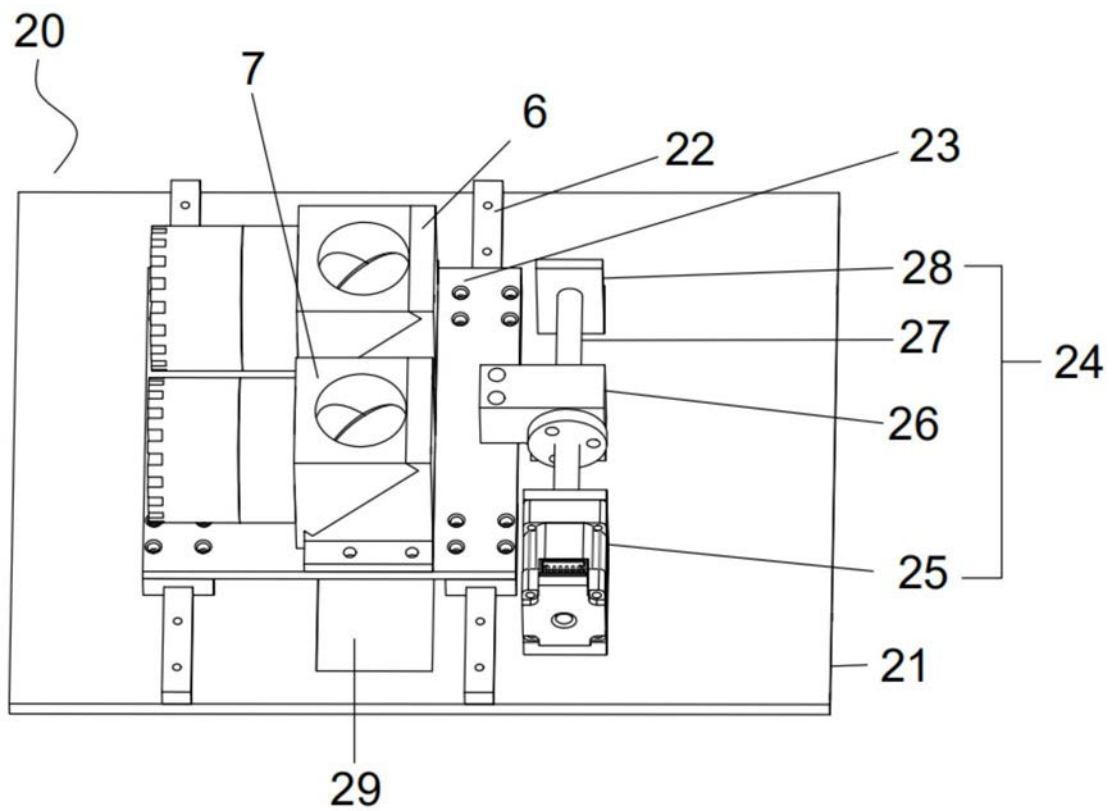


图4

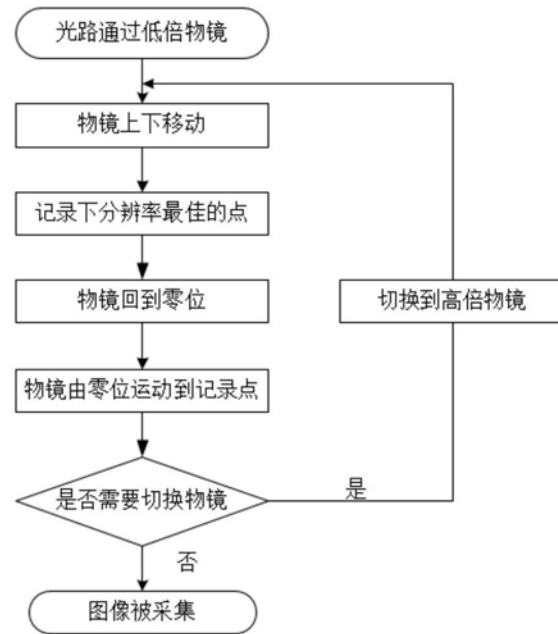


图5