



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104080400 B

(45)授权公告日 2018.08.14

(21)申请号 201280067031.8

专利权人 艾米特·莎查夫

(22)申请日 2012.12.21

(72)发明人 凯瑟琳·M·莎查夫

(65)同一申请的已公布的文献号

艾米特·莎查夫

申请公布号 CN 104080400 A

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(43)申请公布日 2014.10.01

代理人 李玲

(30)优先权数据

(51)Int.Cl.

61/578,441 2011.12.21 US

A61B 5/06(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/00(2006.01)

2014.07.14

G06T 7/00(2017.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/US2012/071246 2012.12.21

CN 102099671 A,2011.06.15,

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/096766 EN 2013.06.27

审查员 严文

(73)专利权人 凯瑟琳·M·莎查夫

地址 美国加利福尼亚州

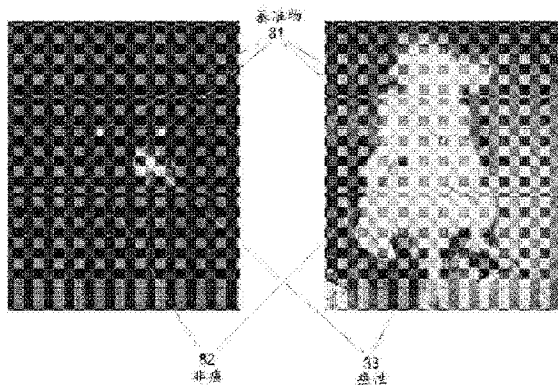
权利要求书1页 说明书35页 附图14页

(54)发明名称

使排列于组织表面的病变成像的系统

(57)摘要

提供了用于腔/组织病变的成像的方法、组成物和系统,其包括但不限于腔/组织恶性病变,例如皮肤癌、口腔癌、结肠癌、消化系统癌、宫颈癌、膀胱癌、肺癌等。



1. 一种使表面上的所关注区域成像的方法, 所关注区域包括怀疑是癌及其大环境的病变, 所述方法包括:

将荧光生物标签非介入且局部地施用至所述表面的所述所关注区域, 其中所述荧光生物标签结合至所关注目标分子;

将一个荧光基准物放置在邻近所述所关注区域;

放置集成成像装置, 集成成像装置包括: 主体、容纳电池的腔、容纳存储卡的腔、内部图像传感器、内部图像存储器、所述主体上的用户控制装置、用户显示器、内部自动聚焦控制逻辑、具有用于所存储指令的存储器的内部内嵌处理器; 和以下一个或多个:

(i) 镜头, 或 (ii) 适于容纳镜头的镜头座; 使得所述集成成像装置的视场包括所述所关注区域和基准物;

启动所述集成成像装置上的用户控制装置以启用成像序列, 其中所述成像序列按顺序包括:

(a) 用可见光照射所述所关注区域;

(b) 使用所述可见光用所述集成成像装置进行曝光;

(c) 关闭所述可见光;

(d) 用在所述生物标签的发射频带的波长频带中的自动聚焦光照射所述所关注区域;

(e) 使所述集成成像装置自动聚焦;

(f) 关闭所述自动聚焦光;

(g) 用在所述生物标签的荧光激发频带的波长频带中的激发光照射所述所关注区域;

(h) 用所述集成成像装置进行曝光, 其中用于所述曝光的光包括来自所述生物标签的发射光且其中所述集成成像装置包括光学路径中的滤波器, 其实质阻隔所述激发光,

其中所述生物标签是所关注目标分子和荧光染料的特定结合配偶体, 其中所述特定结合配偶体是肽、RNA或DNA。

2. 如权利要求1所述的方法, 还包括: 其中所述基准物包括:

荧光化合物, 其在所述基准物和所述荧光生物标签的每一个暴露于每个的所述激发带中的光时, 发射基准物发射频带中的基准物发射光作为所述荧光生物标签的所述发射频带;

用与所述基准物的所述荧光激发频带重叠的波长频带中的光照射所述所关注区域;

通过所述集成成像装置内部的自动聚焦控制逻辑使用所述基准物的荧光发射光自动聚焦在所述基准物的一个或多个上,

其中, 所述基准物上的所述荧光化合物发射与所述生物标签兼容的光谱中的光, 以及其中所述基准物的经校准参考强度已被制备为具有已知强度。

3. 如权利要求2所述的方法, 包括:

用所述集成成像装置进行曝光, 其中用于所述曝光的光包括来自所述荧光基准物和来自所述荧光生物标签的发射光且其中所述集成成像装置包括所述光学路径中的滤波器, 其实质阻隔所述所使用激发频带中的光。

## 使排列于组织表面的病变成像的系统

### 发明领域

[0001] 本发明的领域是医疗诊断装置和方法。更具体地,排列于组织表面的病变(诸如皮肤癌、口腔癌、结肠癌、消化系统癌、宫颈癌、膀胱癌、肺癌等)的成像、分析和诊断。

### [0002] 发明背景

[0003] 癌症是全球的主要死亡原因且在2008年造成760万人死亡(大约为总死亡人数的13%)。黑素瘤是排列于皮肤组织表面的癌症的实例且在本文中用作实例。大约10%患黑素瘤的人有黑素瘤家族病史。如果一位或多位直系亲属(父亲、兄弟或姐妹或孩子)有黑素瘤家族病史,那么罹患黑素瘤的风险增大。

[0004] 黑素瘤目前是美国男性第六大常见癌症及美国女性第七大常见癌症。诊断的中间年龄介于45与55之间,但是25%医疗记录发生在40岁以下人群中。它是20岁与35岁之间的女性的第二大常见癌症且是25岁至30岁的女性的主要癌症死亡原因。

[0005] 黑素瘤是最具侵略性形式的皮肤癌。如果早发现和治疗,其通常是可治愈的,但是如果未及时发现和治疗,癌症可能发展并且扩散到其它身体部位,其变得难以治疗且可能是致命的。虽然它不是最常见的皮肤癌,但是其导致最多死亡人数。美国癌症学会估计目前在美国每年确诊大约120,000个黑素瘤新医疗记录。在2010年,其中大约68,130例是穿透性黑素瘤,其中大约38,870例为男性且29,260例为女性。

[0006] 存在四种基本类型的黑素瘤,其在体内的频率和位置不同。所有黑素瘤基于下列因素具有相同水平的风险:肿瘤深度(Breslow厚度)、有丝分裂指数(在黑素瘤内分裂的细胞)、溃疡的存在或不存在、含黑素瘤的局部淋巴结的数量和癌症在局部淋巴结中的扩散程度。

[0007] 浅表扩散性黑素瘤是最常见类型的黑素瘤,大约占有所有医疗记录的70%。如其名字表示,其在更深地穿透至皮肤中之前沿着表皮扩散达数个月至数年。黑素瘤表现为平坦或几乎不突起的病变,通常具有不规则边缘和颜色变化。病变最常出现在男性躯干、女性腿部和两种性别的身上背部。新的浅表扩散性黑素瘤的最早征兆是原有痣的一部分颜色变暗或在不受影响的正常皮肤上出现新的痣。

[0008] 结节性黑素瘤占有所有黑素瘤的15%至30%。其比其它类型的黑素瘤生长得更深更快且最常被发现在躯干或头部和颈部上。黑素瘤通常表现为蓝黑、圆顶状结节,但是5%的病变是粉色或红色的。结节性黑素瘤在男性中比在女性中更常见。

[0009] 恶性雀斑样痣黑素瘤源自现有的雀斑,而非痣,且大约占有所有黑素瘤医疗记录的5%。这种类型黑素瘤通常花许多年发展。其最常发生于年老的成人,通常在脸上及其它慢性日晒区域。这些黑素瘤通常是大、平坦、含不同褐色阴影的棕褐色病变或如在其它黑素瘤中,是黑色、蓝色、红色、灰色或白色的。

[0010] 肢端雀斑样痣黑素瘤在所有黑素瘤中的比例不足5%,但是是非裔美国人和亚洲人中最常见的黑素瘤;但是其也可能发生在浅肤色(白种人)人群中。所述疾病通常出现在手掌、足底或指甲下方。病变通常是棕褐色、褐色或黑色的,具有颜色变化和不规则边缘。由于黑素瘤仅发生在日晒地区且深色皮肤和亚洲人种不受黑素瘤影响的错误概念,这些黑素

瘤通常比其它形式的黑素瘤发现得晚。将肢端雀斑样痣黑素瘤的早期征兆错误当作手掌、脚底或甲床的擦伤或损伤可能进一步延误诊断。

[0011] 黑素瘤的早期检测是治疗和存活的关键。当黑素瘤被发现且及时治疗时,长期存活的可能性较高。早期(I阶段)黑素瘤患者的五年存活率超过90%至95%。随着黑素瘤发展,其变得越发具有破坏性及致命。在较后期疾病中,5年存活率降至低于85%。在早期检测的情况下,近年来存活率已稳步提高,且85%确诊患者在简单肿瘤手术后享受长期存活率。

[0012] 黑素瘤的第一征兆通常是现有痣的大小、形状或色彩的变化或新痣的出现。由于绝大多数原发性黑素瘤在皮肤上可见,所以存在早期检测疾病的良机。但是,现有痣的大小、形状或色彩的变化或新痣的出现并非总是能确定痣中黑素瘤的存在。男性最常在躯干,尤其在背部及女性最常在腿部或手臂上长黑素瘤。

[0013] 如果主治医师怀疑患者可能罹患黑素瘤,那么患者将被分诊给皮肤科医师、肿瘤医师或外科肿瘤医师。为了作出确定性诊断,医师将执行检查和检测。医师将首先取得完整病史来了解症状和风险因素。年龄、首次开始关注的时间、特征变化、晒伤、非典型痣或皮肤癌(尤其黑素瘤)的家族病史。完成皮肤检查。皮肤镜检查、活组织检查、淋巴结检查、胸部x射线检查、CT扫描、磁核共振成像(MRI)、血清乳酸脱氢酶(LDH)。

[0014] 黑素瘤按对于确定预后最重要的风险因素分阶段。其包括:肿瘤厚度(也被称作Breslow厚度):肿瘤已穿透皮肤的深度。厚度按毫米测量(mm)。较薄肿瘤具有比较厚肿瘤更有利的预后。肿瘤越厚,肿瘤转移的风险越大。肿瘤溃疡的存在或不存在:覆盖原发性黑素瘤的一部分的表皮不完整的病症。溃疡肿瘤比未溃疡肿瘤具有更大的转移性疾病风险。有丝分裂:肿瘤的活性细胞分裂并且可以数量定义。这由病理学家确定。有丝分裂越多,肿瘤生长越具侵略性。转移性淋巴结。含黑素瘤淋巴结的数量越大,预后越不利。是否转移至淋巴结是微小或巨大的。微小转移是小肿瘤。其可仅在哨卫淋巴结活组织检查或选择性淋巴结清除术后通过显微评估而检测。巨大转移可在体检期间感觉到或在由外科医师或病理学医师检查时通过肉眼看到。其存在通过淋巴结切除术或在看见肿瘤延伸超过淋巴结包膜时确认。巨大转移具有比微小转移不利的预后。远转移的部位。远转移至皮肤、皮下组织或远处淋巴结比远转移至体内的任意其它部位具有相对较好的预后。血清乳酸脱氢酶(LDH)水平。LDH是在血液或许多身体组织中存在的酶。高LDH水平通常表明转移性疾病的存在且预后比正常的LDH水平不利。

[0015] TNM分期系统由美国癌症联合委员会(AJCC)创建。系统通过描述以下定义癌症分期:

[0016] T:原发性肿瘤的特征。三个区别特征是肿瘤厚度、有丝分裂和溃疡。肿瘤厚度(也被称作Breslow深度)以毫米(mm)测量。

[0017] N:扩散至附近淋巴结的肿瘤的存在或不存在

[0018] M:转移至远部位的存在或不存在

[0019] 经修订的TNM分类

[0020] 简写:N/A,不适用;LDH,乳酸脱氢酶。

	<i>T</i> 分类	厚度	溃疡状态
	Tis	N/A	N/A
	T1	≤1.0mm	a: w/o 溃疡和有丝分裂<1/mm <sup>2</sup> b: 有溃疡和有丝分裂≥1/mm <sup>2</sup>
[0021]			
	T2	1.01-2.0mm	a: w/o 溃疡 b: 有溃疡
	T3	2.01-4.0mm	a: w/o 溃疡 b: 有溃疡
[0022]	T4	>4.0mm	a: w/o 溃疡 b: 有溃疡
	<i>N</i> 分类	#转移性淋巴结	结节性转移质量
	N0	无淋巴结转移迹象	
	N1	1 个淋巴结	a: 微小转移 b: 巨大转移
[0023]	N2	2 至 3 个结	a: 微小转移 b: 巨大转移 c: 途中转移/无转移性淋巴结的卫星灶
	N3	4 个或更多个转移淋巴结或缠结淋巴结或途中转移/卫星灶和转移性淋巴结	

<i>M</i> 分类	部位	血清 LDH
M0	无转移至远组织或器官的迹象	
M1a	远皮肤、皮下或结节性转移	正常
[0024] M1b	肺部转移	正常
M1c	所有其它内脏转移	正常
	或任意其它远转移正常	高

[0025] 为黑素瘤分期及确定治疗及预后的最重要因素之一是肿瘤已穿透皮肤的深度。肿瘤深度以两种方式描述：Breslow厚度是测量原发性肿瘤已穿透皮肤的深度，而不管解剖层的方法。肿瘤穿透从表皮至最深穿透点以毫米(mm)测量。(1.0mm=0.04英寸或小于1/16英寸。)Breslow厚度已取代Clark级别作为更准确的肿瘤深度测量且更可预测预后。肿瘤越厚，其已转移至局部淋巴结或远部位的机率越大。

[0026] Clark级别是基于解剖层测量原发性肿瘤已穿透皮肤的深度的方法。穿透层越深，肿瘤已转移至局部淋巴结或远部位的机率越大。由于皮肤厚度在整个身体范围内变化，所以Clark级别被视为在描述肿瘤穿透上不如Breslow厚度准确。实际上，在新的美国癌症联合委员会(AJCC)黑素瘤分期系统中，Clark级别不再被视为不超过1.0mm厚的I期肿瘤的附属特性。这已用有丝分裂取代。

[0027] Clark I级。肿瘤仅位于最低表皮层中，其被称作真皮表皮交界。水平I也被称作原位黑素瘤。Clark II级。肿瘤已部分穿透乳突真皮层(表皮下方的疏松结缔组织)。Clark III级。肿瘤已完全穿透且填充乳突真皮。Clark IV级。肿瘤已穿透乳突真皮层至网状真皮层的致密结缔组织。Clark V级。肿瘤已穿透乳突真皮层至皮下组织(皮肤下方的脂肪层)。

[0028] 现根据修订的TNM分期系统将黑素瘤分组为以下分期：

[0029] 0期黑素瘤涉及表皮但尚未到达下方真皮。这个分期也被称作原位黑素瘤(TisN0M0)。0期黑素瘤是非常早期疾病，其被称作原位(in situ)黑素瘤(“原位(in place)的拉丁文”)。患有原位黑素瘤的患者被分类为Tis(原位肿瘤)。肿瘤受限于未侵入周围组织、淋巴结或远部位的表皮。原位黑素瘤被视为疾病复发或扩散至淋巴结或远部位的风险非常低。

[0030] I期黑素瘤的特征为肿瘤厚度、有丝分裂的存在和数量及溃疡状态。不存在局部淋巴结或远转移的迹象。

[0031] I期黑素瘤存在两个子类。

[0032] IA期：T1aN0M0(肿瘤小于或等于1mm，无溃疡且无有丝分裂)。IB期：T1bN0M0或T2aN0M0(肿瘤小于或等于1mm，有溃疡或有丝分裂)。

[0033] I期黑素瘤是局部性肿瘤。这意味着原发性肿瘤尚未扩散至附近淋巴结或远部位。I期黑素瘤被视为低复发和转移风险。

[0034] I期黑素瘤由两个主要特性定义：

[0035] 肿瘤厚度(被称作Breslow深度)：肿瘤已穿透皮肤的深度。厚度以毫米测量(mm)，溃疡：覆盖原发性黑素瘤的一部分的表皮不完整的病症。溃疡通过由病理学医师进行组织的显微评估，非由可用肉眼看见的确定。有丝分裂：细胞处于活性分裂状态的情况。有丝分裂类似于溃疡通过由病理学医师的显微评估，非由可用肉眼看见的确定。其将被定义为“存在或不存在”且应包括有丝分裂数/mm<sup>2</sup>。Clark级别的命名根据肿瘤已穿透皮肤的层数测量入侵深度。皮肤存在五个解剖层：层I：表皮。层II至IV：真皮。层V：皮下组织。

[0036] Clark级别不再被新的美国癌症联合委员会(AJCC)黑素瘤分期系统视为不超过1.0mm厚的I期肿瘤的附属特性。这已用有丝分裂取代。

[0037] I期黑素瘤的子类

[0038] IA期(T1aN0M0) T1a：肿瘤厚度不超过1.0毫米(mm)，无溃疡和有丝分裂。N0：肿瘤尚未扩散至附近淋巴结。M0：肿瘤尚未扩散至远离原发性肿瘤的部位。IB期(T1bN0M0或T2aN0M0)。T1b：肿瘤厚度不超过1.0mm，具有溃疡或存在>1的有丝分裂。T2a：肿瘤为1.01至2.0mm厚，无溃疡。N0：肿瘤尚未扩散至附近淋巴结。M0：肿瘤尚未扩散至远离原发性肿瘤的部位。

[0039] II期黑素瘤的特征也是肿瘤厚度和溃疡状态。不存在局部淋巴结或远转移的迹象。

[0040] II期黑素瘤存在三个子类。

[0041] IIA期：T2bN0M0或T3aN0M0

[0042] IIB期：T3bN0M0或T4aN0M0

[0043] IIC期：T4bN0M0

[0044] III期黑素瘤的特征为淋巴结转移的水平。无远转移的迹象。

[0045] III期黑素瘤存在三个子类。

[0046] IIIA期：T1-T4a N1aM0或T1-T4aN2aM0

[0047] IIIB期：T1-T4bN1aM0、T1-T4bN2aM0、T1-T4aN1bM0、T1-T4aN2bM0或T1-T4a/bN2cM0

[0048] IIIC期：T1-4bN1bN0、T1-4bN2bM0或T1-4a/bN3M0

[0049] IV期黑素瘤的特征为远转移的位置和血清乳酸脱氢酶(LDH)水平。

[0050] IV期黑素瘤包括任意T或N分类。细节见IV期。

[0051] 罹患黑素瘤的所有患者可获得治疗。在许多情况中，标准治疗是手术移除肿瘤及看似正常皮肤的周围区域。有时手术后伴随额外治疗，诸如免疫疗法、化学疗法、辐射或这些治疗的组合。化学疗法和免疫疗法还用于治疗晚期或复发的黑素瘤。

[0052] 肿瘤需要血流来生长至大于2至3mm。Judah Folkman在1971年首次明确阐述血管生成对肿瘤生长的重要性。其声称实体肿瘤的生长直径保持受限至2至3mm，直到血管生成开始。肿瘤需要氧气和养分。对于其头2mm的生长(~一百万个细胞)，肿瘤从宿主毛细血管和细胞外液获得其氧气和养分。当其生长超过宿主供应，其开始形成其自身的血管。癌症“引发”现有宿主毛细血管生长、改变方向并且生长遍及肿瘤。为了这么做，其分泌生长因子——血管生长因子。

[0053] 血管生成(新生血管生成)是一个多步骤过程，其通过促血管生成因子与抗血管生成因子之间的平衡而调节。微瘤灶保持休眠直至生物事件发生来触发超过2mm期/大小的生

长。一个触发因素是不足的养分供应产生乏氧细胞。最新临床PET扫描仪能够以3至4mm的分辨率检测肿瘤灶。临床前动物扫描仪允许小型啮齿类1mm范围内的分辨率。

[0054] 黑素瘤的血管化发生且黑素瘤变得转移( $>0.75\text{mm}$ )。人类恶性黑素瘤是具有不良预后和高抗治疗的高度转移肿瘤。其发展经历不同阶段:痣细胞痣、发育不良痣(当这两个实体可被识别为黑素细胞瘤形成进程时)、原位黑素瘤、径向生长阶段黑素瘤(Breslow指数 $\leq 0.75\text{mm}$ )、垂直生长阶段黑素瘤(指数 $>0.75\text{mm}$ )和转移性黑素瘤。Breslow深度被用作皮肤黑素瘤的预后因子。其是肿瘤细胞已入侵的深度的描述。处于垂直生长阶段的黑素瘤是转移性的。

[0055] 原发性黑素瘤水平生长穿过表皮(非侵入阶段);随时间过去,垂直生长阶段分量介入且黑素瘤厚度增大并且侵入真皮(侵入阶段)。一旦垂直生长阶段已发展,肿瘤厚度与转移数量之间存在直接相关性。

[0056] 血流发生在黑素瘤指数 $>0.8\text{mm}$ 时。为了将黑素瘤厚度与血管生长关联,使用10MHz多普勒超声波流量计研究71个原发性皮肤黑素瘤中的血流。在Angioscan-II频谱分析仪上分析流量信号。在44个肿瘤中检测到多普勒流量信号,与Breslow的肿瘤厚度具有密切关系。在27个病变中未检测到血流信号且其中25个具有0.8mm或更小的肿瘤厚度。97%厚度 $>0.8\text{mm}$ 的肿瘤具有可检测的多普勒流量信号。此研究表明当肿瘤厚度接近0.8mm时,新生血管床出现。使用多普勒超声波流量计对额外36位患者(38位罹患恶性黑素瘤)体内的肿瘤血流的研究表明肿瘤血流可在多数超过0.9mm厚的黑素瘤中检测到且不存在小于这个厚度的多数黑素瘤中。

[0057] 癌从单个细胞开始。细胞累积基因变化且变得异常。在肿瘤发展的早期阶段期间,首先形成微瘤病变。在第二阶段,肿瘤病变成形,其扩大超过微病变的大小。在最后阶段中,肿瘤细胞在转移过程中被释放至循环系统。

[0058] 肿瘤作为微灶潜伏在体内。在微瘤病变的阶段中,来自免疫系统的信号可在肿瘤休眠状态中通过肿瘤无法生长超过其局部大环境而控制微瘤。在这个状态中,细胞增殖水平平衡于细胞死亡水平。当肿瘤累积额外基因变化时,其能够破坏这个平衡并且生长超出微灶和大环境。这个平衡状态在源自肿瘤的信号增大压倒来自免疫系统的信号时被颠覆。肿瘤细胞分泌信号蛋白至肿瘤微环境和大环境。在这个阶段期间,新兴肿瘤将对扩大至额外空间和扩大的生长所需的额外养分以及氧气的需要发信号至大环境。这些信号准备肿瘤环境用于扩大的肿瘤生长(增大空间)及用于增大养分供应(血管生长)。这个过程以生长因子、细胞因子和在肿瘤扩大期间从肿瘤细胞或从肿瘤大/微环境释放的其它活化蛋白作为媒介。

[0059] 可通过检测肿瘤周围的组织(围绕病变组织的大环境组织)而研究这些过程。通常,这个环境可能难以研究,尤其在肿瘤深入地嵌入组织中的情况下。但是,组织腔/表面隔室附近的肿瘤生长是这种类型的研究的优秀候选。这些肿瘤的实例可为:皮肤癌、口腔癌、肺癌、结肠癌、消化系统癌、宫颈癌、膀胱癌等。

[0060] 理想的医疗诊断程序和工具将具有下列特性:最小入侵性或非入侵性;允许早期疾病检测;允许对新抗原的早期身体响应;允许对外部抗原的早期身体响应,监测疾病发展和进展;研究作为疾病存在的指示的病变细胞和/或组织的大环境;易于使用、低成本、提供快速检测以执行;可由除医师以外的人员执行;独立于肤色或人种操作;提供即时检测结

果,提供结果的一致性,用于宽范围的病变类型和身体位置;最小地依赖人类解释;简单检测——需要最少的培训;提供自动化或机器辅助医疗归档,诸如照片或量化检测度量;提供自动化或机器辅助电子医疗记录保存,诸如有关直接关联于患者、医师和日期的样本和文件的机器可读代码;独立于视觉线索(诸如色彩、形状和大小)操作;可识别无色素性皮肤病变中的黑素瘤;和/或可识别小于5mm的小病变中的黑素瘤。当前技术在所有或一些上述领域具有不足。

[0061] 此外,先前技术使用连接计算机的工业相机。这个配置无法手持、实际手持太笨重或难以一致地放置在正确位置中。

[0062] 现有技术使用固定焦距镜头,其仅在相机可被放置为与对象相距固定距离时运作。当使用荧光生物标记时,优选阻挡所有环境及杂散光进入相机光学件与患者皮肤之间的光学路径。因此,采用一些类型的实体遮光罩或光挡板。这个光挡板通常附着至相机,以适当的金字塔或锥形形状围绕镜头,金字塔/锥体的平截点在相机上且金字塔/锥形的底座抵着患者的皮肤。这种方式有时对于皮肤(诸如在患者背部上)的相对平坦或凸状区域是足够的。现有技术的固定焦点被固定为与金字塔形遮光罩的底座相距一定距离上。但是,配置对于一些病变位置无效,诸如患者鼻侧,其中光挡板无法阻挡环境光或杂散光。

[0063] 这些技术可包括以下一个或多个:Balch等人,J Clin Oncol 2001;19:3635-3648;Folkman,J. (1971),New England Journal of Medicine,285,第1182页至1186页;Folkman J,Klagsbrun M,In:Gottlieb AA,Plescia OJ,Bishop DHL版本,Fundamental Aspect of Neoplasia.Berlin,Springer,1975年,第401页至412页;Ellis等人(2002),Oncology,16,第14页至第22页;Carmeliet,P.,&Jain,R.K. (2000),Nature,第407期第249页至第257页;Matsumoto等人(2006),用NEMA NU2-2001标准评估的新三维连续发射和螺旋透射高灵敏度和高分辨率PET相机的性能特性,Journal of Nuclear Medicine,第47期,第83页至第90页;Chatziioannou,A.F. (2005),临床前研究中分子成像的仪器化:Micro-PET和Micro-SPECT,Proceedings of the American Thoracic Society,第2期,第533页至第536页;Breslow,Annals of Surgery,第172卷,第5号,第902页至第908页,1970年;Heasley,S.Toda和M.C.Mihm Jr.,Surgical Clinics of North America,第76卷,第6号,第1223页至第1255页,1996年;Srivastava A,Hughes LE,Woodcock JP,Laidler P.,通过多普勒超声波扫描术和组织学检测的皮肤黑色素瘤中的血管分布:与肿瘤行为的关联,Br J Cancer,1989年1月;59(1):第89页至第91页;Srivastava A,Laidler P,Hughes LE,Woodcock J,Shedden EJ:人类皮肤黑色素瘤中的新血管化:定量形态和多普勒超声波研究,Eur J Cancer Clin Oncol 1986,第22期:第1205页至第1209页,其全文以引用的方式并入本文中。

## 发明概要

[0064] 存在对具有所要诊断特征的改进系统和方法的需要。这些所要诊断特征可包括以下一个或多个:最小入侵性或非入侵性;允许早期疾病检测;允许对新抗原的早期身体响应;允许对外部抗原的早期身体响应,监测疾病发展和进展;研究作为疾病存在的指示的病变细胞和/或组织的大环境;易于使用、低成本、提供快速检测以执行;可由除医师以外的人员执行;独立于肤色或人种操作;提供即时检测结果,提供结果的一致性,用于宽范围的病

变类型和身体位置;最小地依赖人类解释;简单检测——需要最少培训;提供自动化或机器辅助医疗归档,诸如照片或量化检测度量;提供自动化或机器辅助电子医疗记录保存,诸如有关直接关联于患者、医师和日期的样本和文件的机器可读代码;独立于视觉线索(诸如色彩、形状和大小)操作;可识别无色素皮肤病变中的黑素瘤;和/或可识别小于5mm的小病变中的黑素瘤。

[0065] 提供用于排列于组织腔/表面的病变(包括但不限于排列于组织腔/表面的恶性病变,例如皮肤癌、口腔癌、宫颈癌、膀胱癌等)的成像的方法、组成物和系统。在一些实施方案中,方法适用于皮肤癌(包括黑素瘤、皮肤基底细胞癌等)和非癌性皮肤病的诊断。本发明的方法可用于检测黑素瘤,其不受类型、色彩、大小和身体位置或Breslow厚度和Clark级别或ABCDEF标准的限制。

[0066] 在本发明的一个或多个实施方案中,可检测地标记的生物标签被施用至个人的组织表面,例如皮肤、口腔粘膜表面、膀胱、宫颈、肺、胃肠和类似物,通常在疑似病变区域中。生物标签可选择结合至所关注病变中存在的目标结合配偶体。替代地,生物标签以其它方式被吸收或新陈代谢或内在化或以其它方式保持在反应组织中。施用可为局部的,例如,使用皮肤穿透剂或促进剂施用胶体、液体等至皮肤的表面,或可例如用一个微型针或微型针阵列通过皮下或皮内注射施用至高达1至5mm的深度或通过导电性施用。

[0067] 在一些实施方案中,组织表面被预处理以增强穿过表面(例如皮肤等)的生物标签的传送。预处理可包括在生物标签不存在的情况下局部施加穿透媒介物,其中如本文中所述媒介物任选地包括阻断剂。剩余生物标签在足以让生物标签穿透组织表面的时间段后从表面移除。

[0068] 使用相机和正确(激发)波长的光拍摄组织表面的照片,其启动生物标签可检测标记(在发射波长中),同时拍摄捕捉与标记发射波长相同的光的照片作为标记。在一些实施方案中,可检测标记是荧光标记。当病变时,例如癌性的;那么生物标签将结合至目标结合配偶体,例如癌症标记。这种结合可发生在病变的大环境中,例如,肿瘤血管中,或细胞表面上或病变细胞内且将在照片中可见。若无目标标记,则标记将实质不存在于照片(例如,背景下方)中。在一些实施方案中,即使当病变细胞未具体存在于被拍照区域中时,生物标签仍可结合至存在于邻近肿瘤细胞的大环境中的标记。任选地,拍摄图像以在施用生物标签之前创建特定患者的基准状态。

[0069] 相机也可用于使用可见光拍摄相同区域的图片。两个照片可被展示给医师以分析和比较。在一些实例中,照片可被动态重叠,使得医师可以看见生物标签的保持相对于视觉上明显的特征(例如痣、病变等)发生在组织表面上。每个照片还可被单独展示或组合为覆层。

[0070] 本发明结合实施提供重大现有问题的解决方案。现有技术使用大型、专用的昂贵工业相机。本领域中使用的典型相机无法实际或容易地手持。两个不同光波长上的可变聚焦是在现有技术中无法解决的问题。本发明在多个实施方案中克服现有技术的许多不足。

[0071] 本发明的实施方案提供生物标签、相机、图像识别和/或自动化图像分析领域的有利特征和特性,包括制造方法、系统和/或装置。

[0072] 各种实施方案的方面可包括一个或多个下列特征、能力或结果,如首先列在下表中,随后将更详细说明。

[0073] 表1

	作为针对低成本、手持能力、紧凑型、便携性和可靠性制造相机的方法的起点的消费型、集成相机的使用。也可使用工业相机。
	相机的内置自动聚焦能力和自动聚焦软件的使用可改变或更新。
	相机自动聚焦在红外线范围中的使用。
	相机附带的镜头的使用，与主体集成或被设计来结合相机使用的可互换镜头，较佳微距镜头。
[0074]	两个、三个或四个光源—用于皮肤的一个可见光，用于癌症检测的一个激发光，用于自动聚焦的一个发射光(任选的)和一个用于3D和表面粗糙度图像捕捉和分析(任选的)。
	双可动态选择光滤波器，一个用于可见光的带通滤波器，一个用于IR检测。任选地，可使用具有双带通和单阻带的单个滤波器。
	使用相同相机、光学件、控制装置和图像存储器在两个不同波长带内拍摄两个照片。
	对准显示器且观看两个上述照片的方法。
	结合本发明的其它特征使用生物标签。
	多功能基准物的使用。
	有关诊断程序的八功能基准物任选信息(曝光/亮点、校准、聚焦、患者定向、患者id、线性量度、多个图像的对准、患者身上痣的数量)的使用。
	基准物上机器可读代码(1D、2D、文本)的使用，其具有按需机器印刷、预印刷、手写区域或这些制造属性的混合。
	相同或单独基准物上两个可见光基准物特征和发射光谱特征的使用。
	改变相机上的自动聚焦固件以处理红外光频带中的聚焦。
	移除在原始制造期间原始放置在相机中的主光学路径中的红外线阻隔滤波器。
[0075]	移除在原始制造期间原始放置在相机中的聚焦光学路径中的红外线阻隔滤波器。
	移除任选的红外线滤波器顶部的RGB滤波器。移除RGB滤波器将赋予更好的荧光灵敏度(大约多15%的光)和荧光中更高的像素数但可见图像将是黑白的且非彩色的。
	针对一或两个光源的工程化漫射器的使用。
	将所有光源和滤波器整合为单个、集成相机，其在无外部计算机或无需外部连接或电力的情况下操作。

[0076] 本发明可包括消费型、专业型或“集成”数字相机。这与大型、昂贵、非便携式定制医用相机相比，提供大量值、功能和便利性。现有技术因以下主要缺陷尚未能够在本应用中使用集成相机：现有技术相机无法在红外线光频带中成像或自动聚焦。此外，现有技术相机不包括必要的光源及必要的滤波器。此外，现有技术相机无法覆盖两个不同图像。

[0077] 本发明克服所有这些缺陷，但仍维持低成本、紧凑、便携式、手持、可靠相机的基本好处。本文中提供的系统和方法可有利地包括移除在相机中原始制造的一个、两个或三个滤波器，修改自动聚焦，添加光源，增加可动态选择滤波器和使用复杂基准物以实现自动曝光、自动聚焦和图像对准。当成像光低于700或710或720或730或740或750nm时，滤波器可能

无需移除。

[0078] 自动聚焦出于两个原因特别重要。首先,在曝光期间所有杂散光必须或较佳被阻隔,使得图像中的最大光量以及有关基准物的信息来自荧光生物标签。这种光阻隔可通过具有从相机延伸至患者皮肤的光挡板而完成。优选地,挡板触碰患者的末端是柔性的以适应皮肤和患者解剖学部位的变化。但是,这种柔性和这些变化意指从所关注区域至相机镜头的距离并非恒定的。传统的定焦相机缺少这种挠性,其损及曝光率或需要较小的数字孔径,其让较少光进入,导致劣等图像或可能归因于随后需要的长时间曝光而模糊。挡板的一个替代是将一块布或其它挡光构件放置在患者和相机组合上方。这使自动聚焦更为关键,因为现在实施现隐藏在布下方的相机镜头与患者的所关注区域之间的固定距离更难且较不方便。另一个选择是关闭所有室内灯光,其甚至更不切实际以及具有至少与遮光布相同的缺陷。

[0079] 第二,患者的解剖学部位可能在凹部中展示所关注区域,诸如在鼻侧上,使得将相机挡板的末端精确放置为与定焦相机相距正确距离非常困难或不可行。

[0080] 自动聚焦解决在无杂散光的环境中使患者皮肤成像的实际问题。但是,实施自动聚焦尚无法使用现有技术系统和技术(其通过本发明克服)实现。

[0081] 在本发明的另一个实施方案中,基准物的特征用于实现图像的自动图像分析、处理、归类、识别和存档。

[0082] 在进一步详细描述本组成物和方法之前,应了解本发明不限于所描述的特定方法,因为其当然可能变化。还应了解本文中使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的且不在限制,因为本发明的范围将仅受限于随附权利要求。

[0083] 在提供一系列值的情况下,应了解所述范围的上限与下限之间的每个居中值(至下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定)和所述规定范围中的任意其它规定或居中值涵盖在本发明内。这些较小范围的上限和下限可依据规定范围中的任意具体排除限值独立包括在较小范围中。如本文中及使用在随附权利要求中,单数形式的“一个(a)”、“一个(an)”和“所述”包括多个指示物,除非上下文另有明确规定。

[0084] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的一般技术人员普遍了解的相同的意义。虽然类似于或等效于本文中描述的方法和材料的任意方法和材料也可用于本发明的实践和测试中,但是现描述优选的方法和材料。本文中在本说明书中提及的所有公开案、专利和专利申请案以引用的方式并入本文中以公开和描述结合其引述公开案的方法和/或材料。此外,本说明书中提及的所有公开案、专利和专利申请案在本文中以引用的方式并入,程度如同每个单独的公开案、专利或专利申请案被具体及个别指示为以引用的方式并入。

[0085] 本文中讨论的公开案仅被提供用于其在本申请案的申请日之前的公开。本文中任何内容不得理解为承认本发明因现有技术而无权居先于这个公开案。此外,所提供的公开日期可能不同于可能需要独立确认的实际公开日期。

[0086] 定义

[0087] 下文提供如本文中所使用的术语的定义。

[0088] AF—自动聚焦。

[0089] 集成成像装置的附件—关键组件(诸如激发光源和/或滤波器)至相机主体的附接

可能是永久或临时的;可能使用中间结构,诸如板或臂、夹钳、镜头、外部电池组或相机的其它外部附件或其它中间机械构件。适当的附件通过具有可用的医用相机总成(其可能是手持的)而展展现。相机的关键组件可由用户、技术人员、医疗专业人员或其它人员供应和/或安装,包括:电池或外部电池组、存储卡、照明模块、镜头、滤波器、光罩或其它模块化、单独的、标准化或可互换组件。本发明的组件按可被提供为成套工具或可能来自不同的供应商。

[0090] 条形码—机器可读印刷信息,包括1D或2D条形码、矩阵码、OCR字体、QR码等。

[0091] 生物标签—所关注的目标分子的特定结合配偶体。生物标签的实例包括但不限于肽、拟肽、类肽、环状肽等;核酸,诸如RNA、DNA、适体等;或其它有机化合物。2、3、4或更多个不同基团的生物标签之一或其混合物可在本发明的方法中用于多工成像。生物标签的分子量小至足以有效横跨表皮表面,例如,通常小于10,000道尔顿、小于5,000道尔顿、小于2,500道尔顿、小于1,000道尔顿,其穿透可通过穿透剂促进。生物标签通常包括可检测标签。

[0092] 适合作为本发明的生物标签的结合配偶体的分子包括例如,存在于癌细胞或癌前细胞上或在癌细胞或癌前细胞的大环境中的癌相关标记,例如病变部位上的脉管系统。用于此目的的所关注特定标记包括但不限于与肿瘤脉管系统相关的分子,诸如整合素,包括整合素 $\alpha_v$ 、整合素 $\alpha_5$ 、整合素 $\beta_3$ 、整合素 $\beta_1$ 等。如本领域中已知及使用,适于检测这些整合素的生物标签包括肽,其包括RGD模体或其拟晶体。见,例如,Gaertner等人,(2012) Eur J Nucl Med Mol Imaging. 39Suppl1:S126-38;Danhier等人,(2012) Mo. Pharm. 9 (11) :2961-73,本文中具体以引用的方式并入。其它所关注生物标签包括但不限于激素、抗体的抗原结合分段、EGF、IGF等。

[0093] 如本领域中已知,肿瘤相关抗原可包括但不限于来自MART-1、gp100 (pme1-17)、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白1、酪氨酸酶相关蛋白2、促黑素细胞激素受体、MAGE1、MAGE2、MAGE3、MAGE12、BAGE、GAGE、NY-ESO-1、 $\beta$ -连环蛋白、MUM-1、CDK4、半胱天冬酶8、KIA0205、HLA-A2R1701、 $\alpha$ -胎蛋白、端粒酶催化蛋白、G-250、MUC-1、癌胚蛋白、p53、Her2/neu、磷酸丙糖异构酶、CDC-27、LDLR-FUT、端粒酶反转录酶、MUC18、ICAM-1、TNF $\alpha$ / $\beta$ 、纤溶酶原激活物(uPA)、组织蛋白酶(B、D、H、L)、PSMA、HMB-45、S-100、Melan-A (A103)、(T311)、Mitf (D5)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3、GPC3、GPNMB、MIA (黑素瘤抑制活性)、MCR-1、EGF、IGF、ARPC2、FN1、RGS1、SPP1、WNT2、PECAM-1、骨桥蛋白、葡萄糖、MMP-s (基质金属蛋白酶族成员,诸如MMP 1、MMP-2、MMP-9、MMP-13、MT 1-MMP及其它)FDG (或其它代谢物)、VEGF、和类似物的免疫原性序列。

[0094] 用作可检测标记的光学可见基团包括荧光染料或可见光光谱染料、可见颗粒和其它可见标记基团。荧光染料(诸如荧光素、香豆素、若丹明、bodipy德州红和花青染料)可在足够的激发能可被提供至将被目视检查的部位时使用。内窥镜可视化程序可能与这些标记的使用更兼容。可接受的染料包括FDA批准的食用染料和色彩,其非毒性的,但是已被批准用于内部施加的药学可接受染料是优选的。或者,可见颗粒(诸如胶态金颗粒或胶乳颗粒)可经由适当化学链接剂耦合至生物标签。

[0095] 作为可检标记的所关注荧光染料包括但不限于荧光素、若丹明、靛氰绿(ICG)、德州红、藻红蛋白、别藻蓝素、6-羧基荧光素(6-FAM)、2',7'-二甲氧基-4',5'-二氯-6-羧基荧光素(JOE)、6-羧基-X-若丹明(ROX)、6-羧基-2',4',7',4,7-六氯荧光素(HEX)、5-羧基荧光素(5-FAM)或N,N,N',N'-四甲基-6-羧基罗丹明(TAMRA)、花青染料(诸如Cy3、Cy5、Cy5.5)、

Alexa542、Alexa647、Alexa680、Alexa700、Bodipy630/650、荧光颗粒、荧光半导体纳米晶体和类似物。

[0096] 在一些实施方案中,来自标记的发射波长在近红外线的范围中。这些标签包括但不限于Alexa染料(诸如Alexa647、Alexa680、Alexa700)和花青染料(诸如Cy5、Cy5.5)。标签选择考虑的Cy7特性包括其吸光性及来自将测量的主体表面的自体荧光的最小化。探针将响应于特定波长的荧光照明且随后将发射不同波长的光。

[0097] 其它染料包括但不限于用于食物中的任意FDA批准的染料,例如FD&C蓝No. 1E133、FD&C蓝No. E132、FD&C绿No. 3、橙B(3)、FD&C红No. 3E127、FD&C红No. 40(3)E129、FD&C黄No. 5E102、FD&C黄No. 6、D&C黑No. 2&3、D&C红No. 6、7、17、21、22、27、28、30、31、33、34、36、40、D&C紫No. 2等。

[0098] 在替代实施方案中,生物标签通过一个或多个模态成像,其可包括但不限于光学相干层析成像、拉曼光谱法、光声波成像、超声波成像、内窥镜检查 and 类似模态。

[0099] 经校准强度一如由医用成像装置观看的所关注物体或区域,诸如基准物的有效强度或量度,其可为已知的,因为物体已被制造或创建为具有已知及记录的强度或因为强度已被测量或与已知标准比较。

[0100] 腔一相机主体中的腔可用于容纳电池、存储卡、无线接口、通信电缆、远程观看屏幕、遥控配件、机械支架或其它配件。腔可完全容纳如常见的电池和存储卡的项目,或其可部分容纳配件,诸如可用于无线通信卡,其中天线从相机的主体突出或腔可简单作为组件的内凹接头。来自制造商的一些相机具有足够的内部存储器使得无需用户提供的外部存储卡。

[0101] 组织/腔表面一覆盖身体表面或内部体腔的一层组织,诸如消化管、口腔、咽、直肠的终端部分的衬、开放至消化管中的所有腺体的衬细胞,包括肝脏和胰腺的衬细胞;咽鼓管和鼓室的上皮;肺的气管、支气管和肺泡;膀胱和尿道的部分;和甲状腺和胸腺的滤泡衬。在一些实例中,表面接触空气或流体,诸如皮肤、肺、结肠等。

[0102] 病变细胞或组织一与正常细胞或组织不同或由其变化的细胞或组织。

[0103] DSLR(数字单镜头反光照相机)一具有电子图像传感器的SLR(单镜头反光照相机)。

[0104] 早期疾病一包括在变为可使用传统方法识别或诊断之前的疾病发展的早期。早期癌症的实例是在新血管生成或血管化之前存在的一些细胞或微病灶。非癌皮肤病的实例是对病理信号或抗原的初始身体响应。

[0105] 腔/组织表面衬病变。如本文中所使用,所述术语指的是腔/表面衬的癌性及癌前病变。这些可为外胚层组织、内胚层或中胚层组织,尤其是内衬体腔或表面的组织,其中病变存在于可接触表面大约2.5cm内且其可通过本发明的方法成像。这些组织包括但不限于皮肤、咽(包括口腔和鼻)的粘膜、咽导管、喉、上食道、支气管粘膜、输乳管的衬、胃小弯、肝的胆管、胆囊、胰腺的管道、膀胱、尿道和肾盂、宫颈和直肠的下部分。

[0106] 外胚层的主要细胞可为鳞片状上皮细胞,且所关注的特定癌症可为鳞状细胞癌(SCC),例如嘴唇、口腔、食道、膀胱、前列腺、肺、阴道和宫颈的SCC。所关注的其它癌症包括但不限于基底细胞癌、黑素瘤等。为了使皮肤以外的病变(例如,膀胱癌、宫颈癌等)成像,内窥镜可能是优选的。

[0107] 有效等效成像序列—这指的是拍摄照片或图像,其在功能上等效于在所讨论的不同条件下拍摄的另一照片或图像。例如,具有原始内部红外线阻隔滤波器的相机执行特定方式,尤其相对于各种可见色彩呈现的方式及相机内自动聚焦的性能。移除原始内部红外线滤波器且添加外部红外线滤波器的相同相机随后可拍摄实质相同质量的照片或图像,包括实质相同的自动聚焦性能。在本实例中,未修改和经修改相机的性能将有效等效。成像序列包括自动聚焦和自动曝光,前提是用户已启用这些特征。医疗背景下的功能等效性意指两个可比较图像可具有相同或可比医疗值,但未必在视觉上相同。

[0108] 激发光—传递激发光的激发光源、光谱带或滤波器必须具有与所关注的主体的激发带(诸如生物标签的荧光部分)重叠的一些光。但是,激发光或激发光滤波器的关键特征在于其具有在所关注对象的发射频带中的最低可能光量。因此,激发光未必具有与所关注对象的激发带的良好光谱对准。

[0109] 结构光—具有已知图案的物体照明。例如,具有多条不同线的照明在物体上形成线图案。所述线可用于物体的3D和近似分析。

[0110] 曝光—曝光是相机内用于拍摄图片的过程。曝光的结果是存储在相机内的内部存储器中的一个或多个数字图像。存储可能是临时的;例如,数字图像数据随后可被转移至存储模块,经由相机上的通信端口通信或经由相机上的无线通信端口无线传输。

[0111] 荧光成像范围—动物和人类的最佳成像范围是从650nm至850nm。

[0112] 荧光标记或标签—能够发射可由相机捕捉的荧光的实体。

[0113] 工业成像系统—这是主要设计用于专门、非消费型应用(诸如研究和医疗)的成像系统。系统由单独组件组成,其可能或可能非共同位于单个容器中且可能或可能不被视为便携式的。组件(诸如光学件/传感器、照明、图像处理、存储器、电源、处理器和用户界面)可能是独立的。通常,一些组件是成品组件,诸如处理器、PC或镜头。

[0114] 集成成像系统—这是含有下列组件的独立相机:壳、电源、镜头、图像传感器、图像存储器、用户控制装置、用户显示器、内部控制电子装置,其包括针对内置处理器的所存储指令和包括内置处理器的所存储指令的内部图像处理逻辑。消费型或专业数字单镜头反光(DSLR)相机是集成成像系统的一个实例。集成成像系统可具有可互换镜头,但是这并不是要求。集成成像系统可具有自动聚焦能力,诸如无镜对比度检测自动聚焦法或使用镜和单独传感器的相位检测法。镜头可具有微距聚焦能力。集成成像系统可具有可移除的图像存储模块和/或具有用于通信所存储图像的电缆和/或用于通信所存储图像的无线通信端口。集成成像系统无需连接至外部计算机用于操作,但是这种连接可能是任选的。集成成像系统与工业、医用或复合成像系统不同,其中所需组件和/或功能在两个或更多个实体机壳之间分离且机壳之一是计算机或含有计算机。

[0115] 内部图像存储器—这可能是相机主体内的永久性图像存储器或可由为此目的提供的相机主体内的腔中的可移除插入式模块提供。

[0116] IR或红外线光—可包括近红外线波长。大约为从650纳米至4,000纳米的频带。

[0117] 光挡板—阻隔杂散光或环境光进入相机的光学件的不透光壁、材料或容器,主要在至光学系统的入口与患者之间。挡板可为截头矩形或圆锥形金字塔的形式。挡板可完全或部分由柔性材料(诸如黑布)和/或刚性材料(诸如黑纸、塑料、金属或其它不透明、非反射性材料)组成。挡板的部分或所有可包括相机和患者顶部上方的布状覆盖物,其从患者和相

机向下且围绕其延伸,使得大部分或所有环境光被阻隔不进入相机的光学系统。在一个实施方案中,光挡板是刚性、空心、金字塔管,其在窄端上临时或永久性附接至相机,其中较宽端被抵着患者放置或按压。

[0118] 患者皮肤上的线性距离参考—这是视场内的标尺、标记或其它构件,使得患者皮肤的照片或图像的整体或部分可按线性单位在尺寸上测量。

[0119] 大环境—围绕病变细胞或病变附近的细胞或组织。通常,如本文中使用的的大环境指的是病变区域中的血管外空间,包括脉管系统的外壁。

[0120] 微距镜头—传统上这被称作在图像位置上使物体成像为大致与实际物体一样大或比其大的镜头。但是,随着现代高密度图像传感器的出现,我们使用本文中微距镜头、微距焦距或微距成像指的是当在复印件或电子呈现图像中按可用和合适分辨率观看时,具有可见的所得图像的定义,其中观看到的图像至少与原始图像一样大。例如,如果使实际直径为一毫米的患者痣成像,那么微距图像可为以至少一毫米的可见直径显示的所述痣的任意图像。

[0121] 测量病变—病变(诸如痣或癌症)通常被测量用于诊断和医疗记录保存的目的。这样一种测量值可为直径或圆周或厚度。这种测量可为手动或自动的。

[0122] 如本文中使用的微型针(MN)指的是一个或多个微型突出物(例如,配置为一行或多行,一列或多列,交叉列和/或行或包括多个微型突出物的阵列),其长度范围从大约 $1\mu\text{m}$ 至大约 $5\mu\text{m}$ 或大约 $25\mu\text{m}$ 至大约 $2000\mu\text{m}$ ,其被附接至底座支架。一个阵列可包括 $10^2$ 、 $10^3$ 、 $10^4$ 、 $10^5$ 或更多个微型针,且面积范围可从大约 $0.1\text{cm}^2$ 至大约 $100\text{cm}^2$ 。MN阵列施用于生物膜形成微米尺寸的传送路径,其易于允许传送大分子,诸如大多肽。在本发明的一些实施方案中,微型针阵列被制作为经皮传送贴片。MN阵列可替代地在集成在施用装置内,其在启动时可将MN阵列传送至皮肤表面或MN阵列可被施用至皮肤且装置随后被启动以将NM推动穿过皮肤表面。MN可用于将生物标签或基准标记传送至皮肤。

[0123] 各种材料已被用作微型针。在一些实施方案中,关注可并入生物标签的可生物降解材料。如本领域中已知,这些材料包括各种生物可降解或生物相容聚合物或交联单体。生物可降解材料可为生物可吸收的。生物标签可在微型针生物降解时被吸收或并入至目标区域。将被传送的生物标签或基准物的剂量将不同且范围可从至少大约 $1\text{ng}$ /微型针阵列,单个阵列中至少大约 $10\text{ng}$ ,至少大约 $0.1\mu\text{g}$ ,至少大约 $1\mu\text{g}$ ,至少大约 $10\mu\text{g}$ 或更多。MN可结合宽范围的设计(不同大小和形状)和不同类型(固体、空心、尖锐或平坦)制作且可在平面中和/或平面外。

[0124] 聚合MN可提供生物相容性、生物降解性、强度、韧性和光学透明度。为了准确制作微尺度尺寸的聚合物MN,可使用多种基于模具的技术,诸如铸造、热模压、注入成型和失蜡铸造,例如斜尖、凿尖和圆锥聚二甲硅氧烷(PDMS)模具。用于制作的所关注聚合材料包括但不限于;聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚左旋乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)和聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)、环烯烃共聚物、聚(乙烯基吡咯烷酮)和羧甲基纤维素钠盐。糖类也已被用于制造MN,诸如半乳糖、麦芽糖、海藻酸、壳聚糖和糊精。材料可通过离子交换、光聚合和类似方法交联。

[0125] 作为可生物降解微型针的替代,可使用微型针,其是具有介于大约 $0\text{mm}$ 与 $1\text{mm}$ 之间的暴露高度和介于大约 $0.3\text{mm}$ 至大约 $2.5\text{mm}$ 之间(通常介于30至34计)的总长度。通常,微型

针是具有小于大约2.5mm的长度的空心针。生物标签通过微型针被传送至皮肤中至少大约0.3mm和不大于大约2.5mm的深度。生物标签可被传送穿过微型针的空心部分。生物标签可经由微型针中的通道存储和/或传送。在一些替代实施方案中,微型针可涂布材料,诸如生物标签。

[0126] 近IR—大约从650纳米至1400纳米的频带。本文中,术语“IR”或“红外线”通常指近IR频带或包括近IR频带,除非另有规定。

[0127] 医疗专业人员—理想地诸如皮肤科医师的医师。但是,本术语适用于使用本发明的任意医师、保健服务提供者、其它医疗人员或技术人员。医疗专业人员可包括经过本文中描述的系统和方法的培训的或具有其知识的任意人员。在一些实施方案中,其可包括患者。

[0128] 可移除光学滤波器—滤波器可被完全移除或可被再定位,使得其不再在相机的光学路径中。滤波器的移动可完全手动的或可由操作由使用者控制的动力机构辅助;或可完全自动化。可能涉及超过一个滤波器。例如,一个或多个滤波器可在滑道上,其中通过移动滑道选择一个滤波器。一个或多个滤波器可在旋转转盘中。一个或多个滤波器可旋转或在铰链上翻出光学路径。适当的铰链设计类似于有关流行的上掀太阳镜的设计。

[0129] SLR—单镜头反射式相机。

[0130] 传输或阻隔光波长—理想的滤波器的特征可为使100%通带内的光通过和在使0%通带外的光通过。这样一种理想化滤波器具有带至少一个垂直边缘的矩形的形状的相关光谱曲线。但是,如在本领域中培训的人了解,可用滤波器在其光谱曲线中具有斜边。此外,在通带中通过的光通常稍微小于100%且在通带外通过的光量通常大于0%。这意味着存在一系列波长的光,其中滤波器通过的光量可能单调或可能非单调地从通带内改变至通带外。因此,不存在定义通带的至少一侧的精确截止频率。滤波器还可为低通或高通的。按照惯例,依据滤波器的类型和应用,所规定的通带阈值可能为50%的光穿过滤波器的波长下或可通过一些其它度量确定。当在本文中提及光谱、通带、范围、激发带、发射频带、光的传输或阻隔或另外提及光波长范围时,使用本领域的可接受术语来描述频带,包括了解通过和阻隔光可能分别小于100%或大于0%。

[0131] 可见光—大约在从400纳米至700纳米的频带中。在从650至1400纳米的光频带内—聚焦的理想频带在与来自患者身上的生物标签的荧光发射的峰值发射波长相同的红外线波长下。但是,可用于自动聚焦的精确波长范围中通常存在大纬度。自动聚焦不一定需聚焦在从650nm至1400nm的所有波长或任意波长上,而是需在使用时聚焦在生物标签的发射波长上。在使用Cy5.5作为荧光化合物的一个实施方案中,这个范围是大约690nm至750nm。在使用ICG作为荧光化合物的另一个实施方案中,这个范围是大约815nm至915nm。

[0132] 本领域技术人员将易于从下文详细描述中了解本公开的额外方面和优点,其中仅示出和描述本公开的说明性实施方案。如将实现,本公开具有其它和不同的实施方案,且其数个细节能够在各种显著方面修改,都不脱离本公开。因此,附图和描述将被视为在本质上是说明性的且非限制性的。

[0133] 附图简述

[0134] 所要求的发明的新颖特征具体在随附权利要求中说明。将通过参考阐述说明性实施方案的下文详细描述和附图或图(本文中称作“图”)获得特征和优点的更好了解,其

中：

- [0135] 图1a示出相机的框图。
- [0136] 图1b示出一个实施方案中的相机的线框等角视图。
- [0137] 图2a示出诊断方法的一个实施方案。
- [0138] 图2b示出用于图像转移和痣分类的方法的一个实施方案。
- [0139] 图3a示出相机的一个实施方案的剖视图。
- [0140] 图3b从背面示出相机的等角视图。
- [0141] 图4示出来自本发明的黑白照片图像,其使用白光展示一个痣和两个基准物。
- [0142] 图5示出在IR光和白光中的皮肤肿瘤和良性皮肤生长和基准物的两个黑白照片。
- [0143] 图6a和图6b分别示出基准物和变型的一个实施方案。
- [0144] 图7示出荧光标记选择和相关光谱和滤波器光谱的一个实施方案。
- [0145] 图8a和图8b示出分别在可见光和IR光中用生物标签局部处理的良性痣。
- [0146] 图9a和图9b示出分别在可见光和IR光中用生物标签局部处理的复发黑素瘤痣。
- [0147] 图10示出从样本图像的图像分析自动识别的两个特征的X-Y曲线图。三种类型的痣被示为曲线图上的不同符号。
- [0148] 图11示出图像处理的流程图。
- [0149] 图12示出与两行图案照明重叠的痣的图像。
- [0150] 图13示出单个、混合滤波器的示例性曲线。

### 具体实施方式

[0151] 虽然本文中已示出和描述本发明的各种实施方案,但是本领域技术人员将了解这些实施方案仅是举例而言提供。本领域技术人员可想到许多变化、改变和替代而不脱离本发明。应了解可采用本文中描述的本发明的实施方案的各种替代例。

[0152] 在一个方面中,提供用于使腔和/或组织病变成像的系统、组成物和方法。本文中描述的各种方面可单独或组合应用于下文说明的任意特定应用或任意其它类型的成像系统。本文中描述的实施方案可应用为独立系统或方法或作为集成医疗诊断和/或治疗系统的部分。应了解不同方面可个别、共同或彼此组合了解。

[0153] 分析方法

[0154] 系统和方法可被提供来使目标区域成像和/或对其进行分析。在一些实施方案中,目标区域可包括腔/组织表面。可例如通过疑似病变的存在而识别将分析的腔/组织表面。在一些实施方案中,目标区域可为腔/组织隔室的表面,其中存在疑似癌症癌性病变或癌前病变,其可被称作关注区域或诊断关注区域。表面包括皮肤、宫颈、口腔粘膜表面、膀胱和类似物。在一些实施方案中,表面是皮肤。

[0155] 疑似病变直径(或任意其它尺寸,诸如半径、长度、宽度、高度、周长或圆周)可小于大约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mm。疑似病变直径可能大于20mm。疑似病变可为不对称的或对称的。疑似病变可具有规则或不规则边缘。病变可能含有或可能不含过量色素或黑色素。病变可含有或可能不含超过一种色彩。病变可能进化或可能不进化。病变可能引致或可能不引致对患者的明显感觉。腔/组织表面可在化验前用水、酒精和/或表面活性剂,或通过如医疗专业人员实践中常见的其它手段清洁。

[0156] 腔/组织表面任选地被预处理来增强生物标签穿过表面的传送。为了预处理,可在用生物标签接触表面之前将穿透促进剂施用至腔/组织表面。穿透促进剂可包括亚砷(诸如二甲亚砷,DMSO)、氮酮(例如,月桂氮酮)、吡咯烷酮(例如,2-吡咯烷酮,2P)、酒精和烷醇(乙醇或正癸醇)、乙二醇(例如,丙二醇,PG,以局部施用剂形存在的常见赋形剂)、表面活性剂(也常见为剂型)和/或萘烯。DMSO特别受关注。穿透促进剂的浓度范围可从10至90%或10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90%或10至15、15至20、20至25、25至30、30至35、35至40、40至45、45至50、50至55、55至60、60至65、65至70、70至75、75至80、80至85、或85至90%或10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90%。在一些实例中,如果穿透促进剂是DMSO,那么DMSO浓度的优选范围可介于40%至70%之间。

[0157] 任选地,作为附加预处理步骤或结合使用穿透促进剂的预处理,阻断剂可被添加至媒介物。阻断剂可为与所关注病变无关的蛋白,例如,白蛋白、酪蛋白等。阻断剂浓度范围可从0.01至10%或0.01至0.1、0.1至0.2、0.2至0.3、0.3至0.4、0.4至0.5、0.5至0.6、0.6至0.7、0.7至0.8、0.8至0.9、0.9至1、0.1至0.2、0.2至0.3、0.3至0.4、0.4至0.5、0.5至0.6、0.6至0.7、0.7至0.8、0.8至0.9、0.9至1、1至2、2至3、3至4、4至5、5至6、6至7、7至8、8至9或9至10%。优选的阻断剂浓度可介于0.2%至2%之间。

[0158] 在一些实施方案中,本发明包括增强药剂跨完整皮肤的转移的方法,所述方法包括通过在无试剂的情况下局部施用有效剂量的穿透促进剂达一时间段(例如,从5分钟至30分钟);及局部施用包括穿透促进剂的媒介物中的试剂而预处理片皮肤,其中试剂跨完整皮肤的转移相对于无预处理情况下的转移增强。

[0159] 在一些实施方案中,生物标签接着被施用至腔/组织表面。生物标签通常在生理可接受媒介物中配制,其任选地包括如上所述的穿透促进剂。生物标签可被局部施用至所关注区域或通过用微型针皮下注射至所关注区域或所关注诊断区域而施用。在一些实施方案中,生物标签的穿透在表面的大约2cm内。生物标签可穿透大约或小于0.1cm、0.3cm、0.5cm、0.7cm、1.0cm、1.3cm、1.5cm或2.0cm。在通过皮下注射施加的情况下,无需在配方中包括穿透促进剂。在本发明的方法中,生物标签未被注射至血流中。例如,这种微创方法较不易受副作用影响且无需消毒针头。局部施用提供许多好处,非侵入式、无需消毒针头且还对于医疗专业人员更容易。施用方法包括微型针、纳米针、主动贴片和被动贴片的使用。局部施用包括使用胶体,诸如需从存储状态化学或机械活化为可使用状态的胶体。

[0160] 生物标签配方可单独或以各种组合包括溶剂和任选地阻断剂、皮肤穿透剂和/或促进剂、离子配对剂、助溶剂和/或湿润剂和/或增稠剂。溶剂充当生物标签的载体。皮肤穿透剂促进经皮穿透。促进剂通过引致高效的角质层转移而减小背景噪声。阻断剂阻断皮肤中的暴露表位且防止或减小生物标签至此等表位的非特定结合。配方可为液体或胶体,例如,增稠剂可被包括以产生胶状配方或在由液体或喷雾分配器中的胶束或反胶束组成的配方中。使用液体配方,在一些实施方案中添加障壁以防止液体从皮肤上滑落。这个障壁可为胶状物质,其产生适当数量的经皮穿透组合的表面张力或机械障壁,诸如聚合物。

[0161] 替代地,生物标签可附着至薄膜且被干燥,其中溶剂(包括例如穿透促进剂)用于在紧随与腔/组织表面接触之前湿润薄膜。

[0162] 配方需提供从媒介物至腔/组织表面的生物标签剂的快速释放;生物标签可跨腔/组织表面快速传送以产生低背景图像;残余媒介物组分优选不得在传送后从生物标签分

离,从而不干扰生物标签结合;非毒性或敏化;可被FDA和EMA监管审查人接受;任选地,含有增粘剂,所以配方保持在适当位置直至媒介物穿透表面;和/或易于将残余物从表面移除。快速传送可能短于大约5分钟、10分钟或15分钟。

[0163] 溶剂或助溶剂包括水、盐水、DMSO、乙醇、丙二醇、PEG300、N-甲基吡咯烷酮、肉豆蔻酸异丙酯、labrafil、labrasol、gelucires、表面活性剂、十二烷基氯化吡啶、泊洛沙姆、山梨糖醇、油类、丙三醇、氮酮;二甘醇一乙醚;壬苯醇醚;NMP;环糊精;表面活性剂(诸如吐温80和cremophor);维生素E TPGS;和本领域中已知的类似物。

[0164] 离子配对剂包括乙醇胺、三乙醇胺和十二烷基氯化吡啶;十八烯酸和十二烷基硫酸钠;和其它。

[0165] 助溶剂和湿润剂包括丙二醇或肉豆蔻酸异丙酯。

[0166] 增稠剂包括羟乙基纤维素、卡波姆或淀粉。

[0167] 配方可被提供为单个或多个使用单位的冻干物质。其可在使用前由药剂师或医疗专业人员重配。替代地,其被提供为稳定配方,其中无需重配且可直接由医疗提供者使用。

[0168] 生物标签的剂量可为1fg至1g、1fg至1pg、1pg至1ng、1pg至1microg、1microg至1mg、1mg至1g、1至10、10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90、90至100、100至150、150至200、200至250、250至300、300至350、350至400、400至450、450、500、500至550、550至600、600至650、650至700、700至750、750至800至800至850、850至900、900至1000fg、1至10、10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90、90至100pg、1至10、10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90、90至100、100至150、150至200、200至250、250至300、300至350、350至400、400至450、450、500、500至550、550至600、600至650、650至700、700至750、750至800至800至850、850至900、900至1000ng、1至10、10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90、90至100、100至150、150至200、200至250、250至300、300至350、350至400、400至450、450、500、500至550、550至600、600至650、650至700、700至750、750至800至800至850、850至900、900至1000microg、1至10、10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90、90至100、100至150、150至200、200至250、250至300、300至350、350至400、400至450、450、500、500至550、550至600、600至650、650至700、700至750、750至800至800至850、850至900、900至1000mg、1至10、10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、80至90、90至100、100至150、150至200、200至250、250至300、300至350、350至400、400至450、450、500、500至550、550至600、600至650、650至700、700至750、750至800至800至850、850至900、900至1000g。在一个实施方案中,优选数量的生物标签介于1fg至0.1microg之间。单位可被理解为fg是毫微微克;pg是微微克;ng是毫微克;microg是微克;mg是毫克;g是克。

[0169] 被施用至腔/组织表面的生物标签的优选体积介于50至150微升/平方厘米。取决于应用和实施方案,生物标签可以50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、或1000微升的体积施用。

[0170] 取决于应用和在一个实施方案中,生物标签配方可为10至90%或10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90%或10至15、15至20、20至25、25至30、30至35、35至40、40至45、45至50、50至55、55至60、60至65、65至70、70至75、75至80、80至85、85至90%或10至20、20至30、30至40、40至50、50至60、60至70、70至80、或80至90%DMSO。

[0171] 生物标签与组织相互作用且结合至适当的结合配偶体(一个通常花费数分钟的过程)。过剩、未结合生物标签材料随后被移除。在一些实例中,移除可能经由结合或未结合清洁剂用水或盐水溶液冲洗或擦洗而发生。取决于应用和实施方案,过剩(未结合或未保持)生物标签可在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20分钟后或在20至25、25至30、30至35、35至40、40至45、50至55、55至60分钟内、或在1至2、2至3、3至4、4至5、5至6、6至7、7至8、8至9、9至10、10至11、11至12、12至13、13至14、14至15、15至16、16至17、17至18、18至19、19至20、20至21、21至22、22至23、23至24小时内或在1至2天内移除。生物标签施用的优选时间介于2至15分钟之间且小于2小时。生物标签在腔/组织隔室中的保持在于病变大环境中找到适当的结合配偶体时发生。

[0172] 在一个实施方案中,在使所关注区域成像之前,基准物形式的校准标志可被施用为邻近所关注区域中的病变。基准物被放置在患者身上或固定至成像装置。基准物可能可移除地提供在患者身上,戴在患者身上,附贴(可移除地或固定地)至成像装置或独立于成像装置提供。取决于应用,图像可在施用生物标签之前以及在施用后获得。图像可使用相机或本说明书内描述的任意装置、系统和方法获得。

[0173] 在一些实施方案中,相机拍摄所关注区域的两个图像。一个图像(彩色或灰阶)可使用可见光且第二图像可使用生物标签的发射光谱中的光。发射光可通过来自相机的在生物标签的激活带中的光激活。

[0174] 图像通常被转移出相机供进一步医疗分析。这种分析可包括比较对由所关注区域的可见光图像和发射光图像两者组成的两个图像、合并或重叠图像计算的统计特征。在一个替代实施方案中,图像对被展示为一对,但是先前展示是优选的。这些统计特征可包括尺寸、亮度、强度、对比度、色彩、映射的3D特征或纹理或可从图像辨别的任意其它特征。

[0175] 图像被分析来周围组织中显影剂的报告标签保持的强度及其在所关注组织中的保持方式。图像强度被校准至校准标签的强度。

[0176] 在一些实施方案中,校准标签含有唯一条形码或其它识别符用于识别所成像病变(条形码通常指的是对于特定标签唯一的信息,例如:线性条形码、2D度量条形码)。校准标签可包括视觉识别符。

[0177] 分析输出可被分层为反映病变是肿瘤的概率的分类。图2a和图2b提供分析方法的实例。

#### [0178] 肿瘤检测

[0179] 在一些实施方案中,诊断方法基于外部施用的生物标签的成像,其具体与所关注的癌相关实体相互作用且因此其在身体表面的病理与非病理病变之间区分。所关注标记包括表现在癌细胞上的标记、选择性表达在癌细胞或其周围微环境上的标记、与组织重构相关的标记、在可能吸收响应的实体施用后被吸收至所研究皮肤的免疫细胞上的标记、表达在与肿瘤血管生成相关的细胞的标记;癌细胞所选择的标记;和类似标记,尤其是细胞表面或分泌标记。任选地,标记与负和/或正控制比较,例如在无结合探针作为负控制的情况下的荧光团;和类似物。替代地,描述正图像和负图像的任选指令可被包括在本发明的成套工具中。

#### [0180] 局部施用

[0181] 在本发明的一些实施方案中,以最小或减小的背景噪声获得图像的最佳化或改进

程序利用用于生物标签施用的下列过程。可首先用清洁溶液清洁组织腔表面,其通常包括酒精或表面活性剂或盐水或水或这些的一些组合。病变使用障壁控制或替代地,生物标签以胶质配方施用。这些障壁的实例包括凡士林、直接施用至皮肤的聚合物或另一障壁构件。接下来,准备角质层。局部使用结合或未结合阻断剂的穿透促进剂的预处理配方。在预处理配方保温短时间后,生物标签配方被施用至腔/组织表面。在生物标签配方保温时间后,过量配方可使用盐水或水在结合或未结合清洁剂或其它表面活性剂的情况下冲洗掉。保温时间可为预定时间量,诸如本文中其它部分描述的时间量。保温时间可为灵活的且可依据一个或多个指标。

[0182] 施用可替代地经由皮内或皮下注射,而非局部施用。施用可替代地通过喷射。施用方法还包括微型针、纳米针、主动贴片和被动贴片的使用。

[0183] 相机

[0184] 成像装置可用于使所关注目标区域成像。成像装置可为具有本文中描述的一个或多个组件、特性或特征的相机。图1a、图1b、图3a和图3b提供可根据本发明的实施方案使用的成像装置的实例。优选地,使所关注区域成像的相机具有自动聚焦且能够自行聚焦在病变上。这样一种系统可能在理论上可行,前提是病变从生物标签荧光发射。但是,如果病变中不存在癌细胞,那么生物标签将丢失且将不存在相机可聚焦的光源。因此,为了处理非癌病变的情况,本发明使用新颖基准物的添加。基准物包括荧光标记或标签,其包括与生物标签上存在的荧光标记相同的荧光化合物或包括发射与生物标签兼容的光谱(例如,FD&C绿3号)中的光的化合物,使得其可通过相机光学件检测且被用作自动聚焦的目标。兼容光谱包括例如包括生物标签的激发光谱中的激发光的光谱且基准物的光发射包括生物标签发射的光谱内的光谱发射。在一些情况下中,常见食用色素被用作基准物中的荧光化合物。基准物可被直接施用至组织/腔表面或介质上,其随后被施用至表面,例如贴片或从媒介物转移至皮肤,例如临时或永久性纹身。

[0185] 本发明的这种方法可包括使用相机中的自动聚焦和使用荧光基准物。其还可包括独立使用自动聚焦、独立使用荧光基准物或都不使用这些特征。

[0186] 在优选实施方案中,集成成像装置上的用户输入将自动聚焦从可见光改变为红外线光。这在自动聚焦基于由于在与可见光相比适当聚焦在IR中时相位线的不同宽度的相位检测时是必要或优选的。对于基于对比度的自动聚焦,无需算法或常数的变化且因此无需相机上的用户输入。替代地,选择可见光或IR自动聚焦的构件分别从哪个照明器打开自动确定。一种构件(优选实施方案)使用相机上的模式转盘或按钮进行这种选择。提供在转盘上的“定制模式”为此目的而编程或其它模式(诸如“肖像”或“夜间”模式)之一为此目的而被采用。基于触屏的相机控制系统理想地可扩展来明确地具体提供这种选择。集成成像装置可允许电磁辐射(诸如可见光和红外线光)的不同光谱之间的自动聚焦变化。这种自动聚焦可结合用户输入手动发生或在无需用户输入的情况下自动发生。这种自动聚焦可在处理器的辅助下发生。

[0187] 在一些实施方案中,未使用基准物或其不适用于自动聚焦。这可通过添加发射相当光谱中的光的额外光源至生物标签的发射波长而补救,随后使用自动聚焦以使用这种光聚焦在对象上。在一个实施方案中,这种光源与本发明集成提供,使用窄带LED或具有光谱滤波器的LED。在自动聚焦完成后,这个光源被关闭且立即激发光源被开启且拍摄图片。可

利用本领域中已知的任意光源,其可包括发光二极管(LED)、电子模拟光源、白炽光源、电致发光光源、气体放电灯或高强度气体放电灯。光源可为电力的和/或可利用化学或生物发光。

[0188] 本发明不排除工业相机或其它成像装置或技术的使用。作为一个实例,集成成像系统允许添加用户提供的软件。第一实例是具有USB接口的运行Android OS的相机。在相机上运行的用户提供app执行本文中描述的方法;而USB接口提供至相机中原未提供的功能的接口,诸如开启和关闭照明、移动滤波器和类似物。相机可任选地包括局部存储器和/或处理器。局部存储器可存储包括代码、逻辑、指令以执行一个或多个步骤的非暂时性计算机可读媒体。处理器可能能够任选地根据非暂时性计算机可读媒体执行一个或多个步骤。替代成像系统的第二实例包括成品光学件和成像器,其具有提供处理器和存储器或存储器接口用于实施本文中描述的方法的单板计算机。作为第三实例,便携式电子装置(诸如平板电脑或智能电话)为本发明的app、储存器和用户界面提供平台。便携式电子装置使用内置接口,诸如USB或蓝牙来介接至便携式电子装置中最初未包括的必要功能。相机可包括一个或多个机载功能或可与可提供本文中描述的一个或多个功能的一个或多个外部装置通信。相机可经由有线或无线通信与外部装置通信。相机可直接与外部装置通信或可与经由网络(诸如局域网(LAN)、广域网(WAN),诸如互联网,电信网络或任意其它网络)与外部装置通信。如本领域中已知,这些相机还可在本发明的方法中用作内窥镜,即,具有光纤以转移图像的通用工业相机。

[0189] 相机的操作包括取决于实施方案的各种手动操作及自动操作程度。在更手动的实施方案中,单独拍摄IR光和可见光中的两个照片。光学路径中的滤波器在曝光之间手动移动。针对将获取的每个图像按压快门释放按钮一次。在更自动的实施方案中,“一次按钮”操作拍摄两个图像,自动在两次曝光之间改变滤波器和相机模式。

[0190] 这个第二“一次按钮”实施方案可实施在集成成像装置的固件中,其为此目的从由集成成像装置制造商提供的固件更新。替代地,可使用单独的控制单元,其集成至本发明的相机中,但并非在集成成像装置内。在后一情况中,微处理器和控制逻辑包括典型的实施。理想地,“一次按钮”是集成成像装置上的现有快门开关。但是,其也可能是单独的按钮,其是单独控制器的输入。为了移动滤波器,简单电动机可结合滑道或铰链使用。在进一步替代实施方案中,单独的控制单元可在相机外部。

[0191] 成像

[0192] 根据一个实施方案,成像过程可拍摄可见光(例如,白光)彩色图像以及使用发射光谱中的光的图像。这两个图像按任意顺序拍摄。发射光谱图像通常仅使用来自生物标签和/或基准物的可检测标签组分的发射光作为光源。这些光源由荧光组分的激活光谱中的光激活,其中激活光来自相机。但是,可替代地获得在荧光标签的范围内发射的光的发射光谱图像。

[0193] 通常,当为了医疗目的一起分析两个图像时,可见光图像因本发明的生物标签和其它元件展示人所看见的,诸如痣和发射光谱图像,展示癌细胞。

[0194] 通常,当分析三重图像时,结构照明图像用于分析痣的粗糙度且将阻挡痣的毛发分割。毛发可基于毛发分割而从图像中过滤掉或减除。

[0195] 在一些实施方案中,发射光谱中的所关注区域的图像将在为背景剪除目的而施用

生物标签之前拍摄。

[0196] 根据本发明的实施方案,可捕捉多个图像。多个图像可在不同光源光谱或波长下捕捉。可捕捉多波长图像。例如,可使用一个或多个白光光源或荧光光源。一个或多个图像可包括图像中所示的特征的分析。图像可捕捉自相同角度或不同的角度。一个、两个、三个、四个或更多个图像可被捕捉。图像可被比较、对比和/或重叠。

[0197] 图像处理和分析可为手动或自动的,其取决于实施方案。使自动执行的处理最大化是优选的实施方案。计算机化图像处理可在相机中使用其内置处理器执行,或在计算机、平板电脑、智能电话或其它电子计算装置上执行。图像处理步骤可在多个装置之间划分。

[0198] 使用白光的实施方案并非本发明的要求。双波长图像具有显著的诊断优势。但是,对于诸如可用于家庭使用或在偏远诊所中最简单和最低成本的实施,仅使用单波长范围图像,诸如荧光图像。例如,看见和识别痣边缘仅在结合荧光图像的情况下可行。医疗诊断在一些实施方案中是不完整的,但是图像中的任意可见生物标签荧光是需要医疗诊断和治疗的强指示。

[0199] 自动化分析

[0200] 自动化分析的步骤包括以下一项或多项。

[0201] 首先,在白光图像中自动或手动勾勒病变。可在此图像中识别基准物。随后为此目的使用基准物的元件将白光图像重叠在荧光图像上。在荧光图像中识别病变圆周。在一个实施方案中,这个圆周将使用由基准物提供的测量元件测量。由基准物提供的测量元件可用于测量校准且测量可在处理器的辅助下自动发生。在痣中和病变周围的荧光图像中比较荧光强度。与基准物中的经校准部分中的荧光比较计算强度。强度可在处理器的辅助下计算。

[0202] 还在围绕病变的皮肤中和病变中计算荧光且与在施用生物标签之前拍摄的荧光图像比较,前提是所关注区域的图像在生物标签施用前拍摄。

[0203] 使用图像分析算法提取额外特征以根据增大的恶性水平区分痣及使其分层。处理器可执行分析算法所规定的一个或多个步骤或计算。

[0204] 图4提供自动化分析期间可用或产生的图像的实例。

[0205] 分析展示

[0206] 取决于实施方案,分析结果可以2-D或3-D图图形展示。结果可以黑白或彩色展示。经分析病变的位置可被放置以及定位在曲线图上。包括经分析病变集合的数据库可被包括在展示中。可从数据库中选择并且展示最类似于患者病变的数据库中的病变图像。可针对最类似图像在处理器的辅助下搜索数据库。

[0207] 取决于实施方案,还可计算分数以展示痣具有通过软件分析的特定特性的可能性或痣是黑素瘤或推荐活组织检查或推荐额外评估的可能性的组合分数。分数可为沿着比例尺的数字分数,其可提供癌组织检测的可能性。分数可用于推荐一个或多个医疗行动,诸如活组织检查或额外评估。额外因素,诸如特定图像特性(例如,尺寸、亮度、对比度、强度、纹理、色彩)可用于提供医疗行动的量化评估或推荐。

[0208] 依据实施方案,测量、度量和分数可数字或图形展示。

[0209] 依据实施方案,可见光图像和发射光谱图像可通过使用可操作滑道而互动地展示,其在一端展示100%可见光图像且在另一端展示100%发射光谱图像,每个图像的可变

部分针对中间滑道位置重叠。

[0210] 依据实施方案,发射光谱图像可以对比色展示为与可见光图像重叠。例如,荧光可展示为亮绿色。

[0211] 3-D

[0212] 在本发明的另一个实施方案中,有关所关注区域的3-D信息可被捕捉和/或分析。一种3-D图像捕捉方法使用结构光源,诸如一组平行线,其可由激光或二极管产生。图12提供可用于3-D分析的图像的实例。第二种3-D图像捕捉的方法使用两个镜头和两个图像传感器,其以传统的“3D相机”配置偏移。

[0213] 依据实施方案,3-D图像捕捉提供三个重要的医疗好处。首先,病变的表面可被分析来确定正常皮肤表面上方的痣(若有)的量化隆起。这帮助确定病变类型。第二,病变表面可被分析来确定痣纹理或粗糙度的数量和质量。这帮助病变类型的确定。第三,与在2-D图像中相比,在3-D图像中可由人或通过自动化算法容易得多及更准确地识别毛发。毛发的一致和准确识别对于自动化毛发移除是必要的或有利的。将毛发从图像移除对于改进其它自动化步骤是重要的,诸如确定病变的轮廓。

[0214] 毛发的另一个问题在于其可能导致自动聚焦聚焦在毛发上而非皮肤的表面。图像中的毛发可能干扰自动化算法查找病变的边缘。将患者皮肤除毛可能通过导致皮肤表面上的微小损伤而破坏皮肤或病变。排除有毛发的患者不用于研究可能使研究出现偏差。因此,自动化毛发移除允许具有较小可能偏差的研究。

[0215] 基准物

[0216] 在一个实施方案中,基准物被放置在患者皮肤上,紧贴所关注病变。图6a提供根据本发明的一个实施方案提供的基准物的实例。

[0217] 在另一个实施方案中,基准物可被刺青在患者的皮肤上紧贴所关注病变。

[0218] 本发明的一个实施方案的新颖特征是使用一个或多个多功能基准物。本实施方案提供时间节省、成本节省、减小医疗误差和/或允许大量的照片后期自动图像处理和医疗记录保存。下文列出基准物的示例性功能,其将在下文中进一步详细讨论。注意,本发明包括一个或多个基准物中的这些功能、其方法和使用的所有或多个组合。通常,功能越多越好。但是,注意这些个别功能或特征并非孤立、独立的好处,而是在作为组使用时提供额外好处,这些好处大于特征的个别好处的总和。单数基准物或复数基准物术语的使用在本文中大致等效,除非另有具体规定。基准物可指的是单个标记、标记的一部分或一组标记,其可在用于施用的单个基板上或可在多个基板上。

[0219] 下表2列出基准物特征数,其随后在表后个别讨论。在各种实施方案中,基准物特征单独或组合出现。

[0220] 表2

特征号	特征描述
1	针对发射频带中的图像曝光控制的与所关注病变区域的亮度相当的所有可见光基准物的总亮度
2	用于确定所关注病变区域中的强度度量的经校准强度的亮度区域
3	用作聚焦或自动聚焦目标的高对比度区域
4	所关注病变区域相对于患者的定向；患者身上的位置的解剖学术语
[0221] 5	用于确定所关注区域内的一个或多个元件的大小度量的已知线性距离分离的基准物上的至少一对位置
6	用于按不同光波长拍摄的相同所关注区域的多个图像的对准的基准物上的至少一对位置
7	患者身上的特定所关注区域的识别，其中多个所关注区域成像在单个患者身上。例如，这可能是数字痣id号。
8	唯一地识别使用这个基准物执行的特定医疗诊断程序的追踪识别符
9	基准物的制造商和批号，带任选的校准信息
10	可能在程序期间添加的机器印刷信息的区域
11	可能在手术期间添加的手写信息的区域
[0222] 12	预印刷基准物
13	具有与在可见光下可见的生物标签和可见光标记实质相同的激发和发射光谱的荧光标记的组合的基准物
14	与电子医疗记录系统介接的信息

[0223] 基准物特征1用于提供发射频带中的合适荧光亮度以实现适当的曝光，优选地自动曝光或手动曝光设置。基准物的特定区域可用于确保这种情况，但是通常整个所关注区域的总亮度用于自动曝光设置。

[0224] 基准物特征2提供经校准参考亮度，使得生物标签的数量或强度可为医疗诊断目的与已知参考手动或自动比较。这种校准可集成至基准物的制造或可在基准物制造后计算得到。校准数据可参考特定批号和/或可标记在基准物自身上。

[0225] 基准物特征3提供将相机手动或优选自动聚焦在所关注区域上的能力。

[0226] 基准物特征4提供结合患者的解剖学定向定位所关注区域的定向的重要能力。作为一个实例，根据特定位置和医师的偏好，基准物上的箭头可在程序期间对准以指向患者的近端或后端位置。或其可帮助医疗专业人员定位相关痣，其中可能存在彼此邻近的多个痣。

[0227] 解剖学位置术语包括例如：前、后、背、腹、左、右、中间、近端、远端等。此外，可识别身体部位，诸如手臂、背部等。

[0228] 基准物特征5提供所关注区域中或其附近的已知线性距离以用于测量图像中的任意特征，诸如痣的直径或圆周。

[0229] 基准物特征6提供本发明的重要组件，其是对准结合不同光波长拍摄的多个图像的能力。这种对准可为手动的或优选自动的。如本文中其它部分讨论，这个特征允许医疗专业人员准确将结合可见光看见的图像与通过生物标签形成的图像比较。实施这个基准物特

征的标记必须可在可见光和生物标签的发射频带内可见。标记无需表现为在两个波长图像中相同,但是其需清楚地对准。

[0230] 注意,因为相机可能是手持的,或因为患者可能在曝光之间移动,所以结合可见光和发射光谱光拍摄的图像无法自然对准。因此,在一个实施方案中,基准物特征6提供有利的能力,作为本发明的部分。

[0231] 基准物特征7提供识别患者身上的多个区域的能力。例如,患者需在其背上具有20个类似外观的痣。在分析所得图像时分辨痣是重要的。

[0232] 基准物特征8允许任意的诊断程序追踪代码存在于基准物上。这可能是预印刷号,其对于每个所制造基准物是唯一的。或其可能是在程序期间添加的识别符。其可能是人类可读、机器可读或两者皆可。机器可读诊断程序识别实质辅助允许自动化医疗记录保存和减小医疗差错。追踪代码可能可或可能无法目视分辨。信号可能从基准物发射。

[0233] 基准物特征9允许基准物制造和质量的准确追踪。像药物一样,识别制造商和批号用于质量控制、库存、有效期和其它目的通常是有意义的。

[0234] 基准物特征10允许具有多数这些特征的所制造基准物在诊断程序时定制。这种定制通常将包括患者的姓名或患者ID号或其它ID号并且可包括日期、医师姓名或对于程序而言唯一的其它信息。这种信息可手动输入或优选地机器印刷。注意,这种信息无需在发射光谱中可见,因为可见光和发射光谱光图像将被排列或合并,但是发射光谱中的这种可见性是优选的。这种印刷的一种方法将使用具有荧光墨的喷墨打印机。

[0235] 基准物特征11允许医师在诊断程序时手动添加信息至基准物。这个特征允许医师添加医师所需或有关特定所关注区域的信息。例如,医师可在将基准物施用至每个痣时输入痣号。

[0236] 基准物特征10和11基于许多医疗诊断程序执行的方式是非常有意义的。例如,在办公室、诊所或医院的一部分中,基准物可基于预约使用特征10连同其它实验室制备提前几分钟或几小时制备。随后特征11由医师或技术人员紧随在基准物被施用至患者之前或之后使用。因此,特征10最适用于预约安排且特征11最适用于程序本身期间。

[0237] 基准物特征12允许基准物提前制造。每个基准物可具有标准化和唯一信息,诸如序列号或批号。

[0238] 基准物特征13允许基准物具有标记的组合,其一些在生物标签的发射频带中可见且一些在可见光频带中可见。因为在可见光和发射光频带中拍摄的所关注区域的图像被合并、重叠或关联,所以两种类型的标记将在分析诊断程序结果时可见和可用。

[0239] 注意,这些特征的一些可被组合为单个标记或标记组。即,基准物上的单个标记可用于超过一个目的。

[0240] 提及“至少一对”标记可能指的是单个标记的两个或更多部分。例如,单个矩形可充当通过使用矩形的两个边的线性测量。作为另一个实例,单个圆可用于通过将圆的超过一个部分用于对准而对准图像。

[0241] 在一些实施方案中,基准物可能在单个基板上,诸如胶带或载体,其在被放置在患者身上时可能与或可能未与基准物在一起。或者多个个别的实体基准物组件可被放置在患者身上。一个实施方案使用环形基准物载体,其围绕所关注病变区域。

[0242] 在一个实施方案中,荧光染料或化合物被放置在基准物中的聚合物内,使得染料

或化合物不会离开聚合物或进入患者的皮肤。聚合物可抑制基准物的劣化并且可辅助荧光化合物的稳定。聚合物可抑制扩散并且辅助抑制基准物校准的变化。聚合物可阻隔杂散光或不必要的光进入基准物。聚合物可为基准物上的涂层或其可与荧光化合物集成。

[0243] 基准物可使用超过一种荧光染料或化合物。在一些实施方案中,染料或化合物与生物标签中的荧光标记不同。

[0244] 复合基准物可在诊断程序期间切割或修改以容纳特殊位置。例如,鼻子附近的皮肤褶皱中的痣无法容纳环形基准物。各种形状的基准物可被创建或选择用于对象身体上的各种位置。

[0245] 基准物可被永久地植入在患者身上用于长期追踪。

[0246] 注意,基准物上的标记的形状和配置可能与本文中的实例显著不同。

[0247] 光学系统

[0248] 本发明的新颖特征是使用集成光学系统。集成光学系统可能是例如消费型或专业型数字SLR相机。通过集成,其意指相机主体可包括电源(诸如电池)、内部图像传感器、内部图像存储器、身体上便利的用户控制装置、至少一个用户显示器、内部自动聚焦逻辑、内部控制电子装置(包括用于内置处理器的所储存指令)和/或内部图像处理逻辑(包括用于内置处理器的所储存指令)。在本公开中将集成光学系统称作相机。本文中相机的任意讨论可应用于任意集成光学系统且反之亦然。相机主体附接至或包括不可互换镜头,优选地微距镜头或相机主体容纳可互换镜头。对于本发明,微距聚焦镜头是优选的。

[0249] 现有技术相机不是集成的。即,通常,操作的必要组件和控制装置并非含在相机的主体中且相机非以高体积制造。因而,其几乎不适于手持操作。其也是昂贵的,因为其专门为医疗应用设计和构建。

[0250] 为此特殊目的修改“现成”或“消费型”相机具有几个明显好处:相机是低成本的、可靠的、独立、容易手持和/或包括关键组件,诸如完整的用户界面、图像显示器、自动聚焦和/或图像存储。之前尚未使用这样一种方法的关键原因在于荧光生物标记在红外线(IR)光谱中运行。消费型相机出于至少一个理由不在红外线中运行:图像传感器覆盖IR滤波器以阻隔IR光。相机在无IR滤波器的情况下无法在可见光光谱中正常运行。具有相位检测自动聚焦功能的消费型相机无法在这个应用中工作的第二个原因在于自动聚焦传感器和算法仅结合可见光而非结合IR光工作。

[0251] 可能配置定焦相机以在IR光谱中工作。但是,具有合理高的数字孔径的定焦相机将具有针对可见光和IR光的不同焦点。在一个实施方案中,为了在本医疗应用中适用,相机着眼于来自生物标记的发射优选地拍摄目标病变的两个图片:一个在可见光光谱,一个在IR光谱中。可见光光谱图像可用于将IR图像中的发光区域与患者身上皮肤的精确区域关联。即,病变需被准确定位。医师准确比较医师所见,即可见光图像与已结合生物标记检测为癌症的图像。这种比较对于诸如以下问题是关键的:(a) 可见病变和癌病变是相同大小和形状?(b) 这个病变的癌性部分位于可见病变正下方?(c) 仅可见病变的一部分是癌性的?(d) 癌性病变已扩散超过可见病变?(e) 癌性病变和可见病变是单独的生长?(f) 信号来自相关病变或周边上的病变?这些问题的答案可辅助诊断。

[0252] 用于检测的优选大小直径可低于25mm且不限于直径高于5至6mm的病变。直径低于1、2、3、4、5或6mm的病变可被成像和/或分析。

[0253] 自动聚焦在以下情况时变得更关键或有用：(a) 数字孔径较大；(b) 镜头更靠近对象；(c) 放大倍数更高或 (d) 分辨率更高。在针对本应用适当实施时，这四个因素的组合使得自动聚焦在相机将结合可见光和IR光成像的情况下变得实际必要。针对一个图像使用可见光以及针对第二图像使用IR的医用相机(其使用具有高数字孔径的镜头)需要使用自动聚焦，因为两个不同波长下的聚焦将会不同。相机的内置自动聚焦机构用于这双重目的是本发明的新颖和主要好处。

[0254] 存在如今使用的两种主要类型的自动聚焦，结合微小变化。单独描述每个，且这两种类型的自动聚焦的每个是本发明的单独实施方案。各种类型的自动聚焦可单独并入或结合本发明并入。

[0255] 描述的第一种类型的自动聚焦(AF)称作对比度检测，但是本领域中存在各种术语。对比度检测的特征在于寻找焦点，其产生图像中的最高空间频率分量，图像中的最高空间频率分量或图像中的最大对比度或一些组合或等效物。聚焦可通过移动镜头，在光学路径内移动元件、移动图像传感器或通过其它手段机械调整。这种方法最常用于无镜子和/或使用图像传感器用于自动聚焦的相机中，但是其它实施是可行的。例如，镜子可能是部分透明的。

[0256] 对比度检测自动聚焦适于本发明的一个实施方案，其中自动聚焦算法或固件或机械聚焦机构无变化。但是，一些改进可通过改变任一者而可行。

[0257] 描述的第二种类型的自动聚焦(AF)称作相位检测，但是本领域中存在各种术语。相位检测的特征在于使用除图像传感器外的额外传感器，其至少具有自动聚焦的功能：AF传感器。光束分光器和/或部分反光镜或其它构件用于将光从对象引导至AF传感器。两个微距镜头捕捉来自镜头相对侧的光线并且将其转向至AF传感器，形成具有在镜头直径内的底座的简单测距仪。两个图像随后针对类似光强度类型(峰和谷)被分析且计算分离误差以查找物体是在前聚焦位置或后聚焦位置。这快速给出聚焦方向和所需的聚焦校正量。这种更完整信息通常允许比对比度检测更快的聚焦。

[0258] 但是，当使用IR中的相位检测AF时，需改变相机中的固件，因为针对IR的分离误差与可见光不同。因此，在使用相位检测AF的本发明的实施方案中，自动聚焦固件被修改来寻求峰值检测，其中峰值分离在所使用的发射频带中，而非针对可见光分离的峰值。在最简单的情况中，这涉及更新固件中的单个常数。

[0259] 对于本发明，在使用相位检测AF的实施方案中，在AF传感器的光学路径中的相机的内部IR阻隔滤波器被移除。

[0260] 在使用生物标签的发射光谱中的光时，自动聚焦可在生物标签(若存在)本身上或在基准物上。基准物的使用确保适当的自动聚集，即使在生物标签丢失、较弱或扩散的情况下。

[0261] 光谱考量

[0262] 生物标记的检测包括用激发波长的光激发生物标记的可检测标记部分，随后使由标记发射的所得较长发射波长光成像。理想地，在整个光学系统的可用激发光谱和可用发射光谱中无重叠。任意重叠将导致一些激发光在图像中，而理想地，将无发射光在图像中。在一些实施中，一些重叠可能发生。

[0263] 如在所有成像中，重要目标是具有高信噪比。即，使多数光来自所关注目标，在此

情况中附着生物标签的细胞和来自其它源的最少光。通常,激发光越亮,发射光越亮。因此,希望将尽可能多的激发光集中在激发光谱的最敏感区域中。非所要光的主要源是在发射照片中拾取的激发光。因此,希望在发射照片中看见尽可能少的激发光。如下文详细描述,通过本发明的一个实施方案的特定元件完成两个这些目标。

[0264] 医疗图像中的非所要伪影的另一个源是不一致照明。这种照明不一致性呈现许多形式,包括渐晕或斑点照明。这些不一致性使经校准读取困难或不可行。但是,同时想要将用于激发光的能量集中至所关注区域中。均匀照明通常与这种高效照明不一致。本发明的一些实施方案的特定方面最佳化两个这些目标,尤其LED照明源和扩散器的设计,如下文详细说明。

[0265] “可用”激发和发射光谱(包括最终信噪比)依据完整光学系统的端对端性能。系统的光谱分析考量的主要元素包括以下一个或多个:照明LED驱动电子装置;照明LED;照明滤波器;荧光化合物的激发光谱;荧光化合物的发射光谱;发射滤波器;镜头;覆盖图像传感器的IR滤波器(若有);图像传感器;图像处理。所有组件的发射光谱、滤波光谱、发射光谱或灵敏度光谱的形状在本文中简称“光谱”。LED的光谱和生物标记的激发和发射是频繁峰值形状。滤波器的光谱通常是具有陡边的频繁盒状。皮肤、镜头和图像传感器的光谱大致是单边,在倾斜侧上具有不均匀、非陡坡。

[0266] 本发明包括但不限于光学组中特定组件的选择、定位及实施以达成改进的性能、成本减小和方便。

[0267] 促进最终图像质量的光学组中的每个元件的主要因素包括光谱、所有轴的机械对准和光学均匀度。成像组中实体元件以名义光学序列包括以下项目:

[0268] 照明LED的电子驱动

[0269] 照明LED

[0270] 照明镜头和扩散器

[0271] 照明滤波器

[0272] 对象皮肤

[0273] 对象病变

[0274] 生物标记机械、光谱和光学性能

[0275] 发射滤波器

[0276] 成像镜头

[0277] 图像传感器上方的IR滤波器(若有)

[0278] 图像传感器

[0279] 图像处理电子装置和算法

[0280] 可任选地提供任意这些实体元件。可提供额外实体元件。在一些实例中,一个或多个实体元件的序列可变更。

[0281] 存在对最终图像质量具有影响的许多其它元件。其中一些包括:

[0282] 光学系统中的漫射光

[0283] 光学系统中的灰尘或其它污染物

[0284] 光学组件的对准

[0285] 缺陷光学组件,诸如渐晕、变形、噪声、吸收、内部反射和随时间劣化

[0286] 非均匀照明

[0287] 图像传感器中的缺陷或变化

[0288] 图像处理算法中的数学弱点

[0289] 由于制造变化的组件不一致

[0290] 操作者造成的装置失准

[0291] 使用中装置的运动

[0292] 曝光期间对象的运动

[0293] 自动聚焦误差

[0294] 视场内对象距离的不规则性

[0295] 图像观看

[0296] 优选实施方案使用微距镜头。

[0297] 用于观看可见光图像和发射光图像的优选实施方案在动态、电子显示器上,其中用户界面可包括滑动条或等效构件以将从可见光图像看见的图像连续改变为发射光图像并且返回,其中两个图像已自动对准。

[0298] 用于传送自动化黑素瘤检测的优选实施方案是将审查中的痣的特征与使用监督式学习从图像库提取的特征匹配。所考虑的痣的特征在图像处理期间自动被测量。目前,在所识别的超过300个内考虑28个特征,包括纹理、大小等。在图像处理期间可考虑任意数量的特征且库可具有任意大小。将这些提取的特征与先前从图像库提取的特征比较且分类是基于最佳匹配。分类将提供来自图像库的图像(“参考图像”),其尽可能紧密匹配患者的痣或所关注区域。库图像已事先通过痣类型和癌性内容(若有)特征化。此外,优选实施方案提供患者图像如何紧密匹配参考图像的一个或多个定量评定。理想地,但不一定,这些量化评定表示患者的所关注区域是与患者的所关注区域相同的痣类型或癌类型(或疾病)的百分比可能性。

[0299] 在一个实施方案中,动态滑动条用于比较两个重叠图像,其中一个图像来自患者且另一个图像是参考图像,其以相同的有效分辨率展示或使得痣或癌的直径在两个图像之间匹配。

[0300] 图1提供根据本发明14的实施方案使用的装置的框图。示出集成成像装置1。集成成像装置可具有存储卡2的腔,其可包括无线接口(图中未示出)、用户显示器3和用户控制装置29。用户显示器可包括屏幕或其它显示器,其展示可通过集成成像装置捕捉的图像。镜头可被提供或附接至集成成像装置。镜头13集成至集成成像装置或装置经调适以容纳可互换镜头且一个这种镜头(理想地微距镜头)示为安装在相机上作为13。操作按钮4也可集成在集成成像装置内。其它用户界面机构(诸如触屏、杆、滑动条、旋钮或特征)可由用户用于与集成成像装置介接或互动。

[0301] 一个或多个滤波器可被提供在集成成像装置中,可附接至集成成像装置或可与集成成像装置互动。集成装置可具有一个构件(本文中示为滑道12)中的两个滤波器5和6,以分别将滤波器移动至相机的光学路径中。可提供任意数量的滤波器(例如,1个、2个、3个、4个、5个或更多个)。滤波器可通过不同波长的电磁辐射以彼此穿过。滤波器可相对于相机的光学路径移动和/或彼此移动。滤波器可正交于相机的光学路径移动。所要滤波器可滑动、枢转或旋转至适当位置。滤波器5是可见光带通滤波器且滤波器6是荧光发射带通滤波器。

可提供白光源7。白光源可包括白光LED或任意其它光源。荧光激发光源8可包括红外线LED。两个荧光激发光源被示出以达成痣或其它目标区域的均匀照明。均匀照明有利于为此目的基于生物标签和/或基准物实现经校准或可测量响应。荧光激发带通滤波器9可被提供在荧光激发光源8与对象11之间。激发带通滤波器可被提供在激发光源与所关注区域或对象的腔和/或组织表面之间。可提供结构光照明组件10(诸如扩散器),其可与一个或两个白光源7集成以实现对象的均匀白光照明。扩散器可为可扩散或散布光的光学元件。

[0302] 继续图1a,可提供光源15,其包括发射波长的生物标签。窄带通滤波器16可用于至少针对对相机灵敏的波长将来自15的光限制为仅发射波长。光源15和滤波器16的组合可用于本文中其它部分讨论的自动聚焦实施方案中。当光源15是足够窄带时,非在所有实施方案中都需要滤波器16。光源15可为LED、激光、荧光发射器或其它光源。类似地,当光源8是足够窄带时,非在所有实施方案中都需要滤波器9。8可为LED、激光、荧光发射器或其它光源。

[0303] 注意,图1a中所示的元件未按比例且如所示的元件的配置是纯粹示例性的。照明元件的数量可为两个(如所示)或可为一个元件或超过两个元件。光引导元件(诸如镜子、棱镜、光导管、光纤或分光器)可用于引导光。并非在所有实施方案都需要所有元件。尤其,如本文中其它部分更详细讨论,在一些实施方案中可能需要在滑道12中移动滤波器5和6。

[0304] 在一个实施方案中,使用单个滤波器,而非两个。在这种单滤波器配置中,滤波器具有激发频率(诸如660nm)下的带拒陷波,同时让可见光和发射频带光通过。以此方式,这样一种单个滤波器可在无需更换滤波器的情况下,用于可见光和发射曝光。

[0305] 结构照明可用于识别毛发。结构照明也可用于确定皮肤表面上方痣的高度和形状和痣的纹理。一种类型的结构照明用于按低角度照射一系列平行光束至皮肤。当从大致垂直于皮肤的角度拍照时,光束将表现为平行,在平坦表面笔直但将基于隆起和纹理而扭曲、非笔直。毛发将作为平行光束中的主要间断而可见。一种实现结构照明的方法是使用扩散器,其在白光源前面具有一系列平行缝隙,投射的平行光束穿过其中。第二方法是使用图像板,其提供一系列被明亮照射的白线,随后使用镜头以使这个图像板成像至皮肤上。图像板可为一片透明塑料,其具有被加工至其中的槽,或与阻光滤波器重叠的照明板,其中具有用于线的透明缝隙。实现结构照明的第三种方法是使用白光源前方的一系列平行圆柱形镜头。在一些实施方案中,结构照明可作为一个或多个LED上方的塑料囊封的形状而被包括在内。又一个实施方案使用来自激光的干涉图案以形成光的平行线。结构照明的一个实施方案示于图12中。

[0306] 图1b提供根据本发明的实施方案的系统的线框图20。示出集成成像装置1,其具有操作按钮4。用户显示器3和存储卡腔2在这个视图中不可见。滤波器5和6在这个视图中不可见。滤波器5和6可在滤波器支架21内。滤波器5和6可通过启动滑道22而移入或移出光学路径。白光模块8容纳白光LED、驱动电池和/或结构光照明组件10,其在这个视图中不可见。荧光发射光模块7还容纳驱动电池和/或荧光带通滤波器9,其在这个视图中不直接可见。安装环13可被提供用于可互换镜头。机械组件通过安装板30刚性保持在适当位置。附接点27可被提供用于光挡板。这个图示来自7和8的两个会聚光源作为两个光束24。这两个光源可均匀照射目标区域25。任选地,扩散器或其它光学元件可被提供来辅助照明的均匀度。

[0307] 在一些实施方案中,白光LED23a可被提供在塑料光纤的一端上。塑料光纤的另一端提供白光23b以照射所关注区域25。光纤可为能够将光从第一端输送至第二端的光学纤

维。

[0308] 隔室7和8容纳照明LED和任选地用于LED的电池或其它电源。替代地,照明光的电力可由集成成像装置1中的电池或通过至外部电源的连接器(图1b中未示出)提供。电力可以各种组合提供。隔室7和8还可容纳其它照明源,诸如图1a中所示的元件15和16。在一些实施方案中,隔室7、8和/或15可组合或完全忽略。

[0309] 环26可被用于提供白光环照明。本发明的结构组件27可被用作光挡板(图1b中未示出)的相机端终端。

[0310] 图1b中未示出结构光照明。

[0311] 可根据本发明的一些实施方案提供替代的白光环照明器。

[0312] 图2a示出将一个实施方案用于医疗诊断的方法中的步骤的框图。注意所使用的术语在本描述中定义。所有步骤结合本描述中其它部分的替代实施方案定义和讨论。医疗专业人员首先将生物标签局部放置在痣或其它所关注区域31上。在替代实施方案中,生物标签可以其它方式被注射或施用至所关注区域。痣的任意描述可应用于病变或其它所关注区域或反之亦然。在短保温期后,医疗专业人员移除多余生物标签32。保温期可为任意预定时间段。医疗专业人员将一个或多个基准物放置为靠近痣33。基准物可在所关注区域内或邻近所关注区域。基准物可紧邻所关注区域,例如,在痣、病变或所关注区域的30mm、25mm、20mm、15mm、12mm、10mm、8mm、7mm、6mm、5mm、4mm、3mm、2mm或1mm内。这个步骤可先于步骤31或32,但是本图中所示的顺序是优选的。用户随后可设置相机的可见光模式并且将相机放置在适当位置(或将患者放置在适当位置)以阻隔杂散光,通常结合使用挡板且使用可见光34拍摄图像。用户可为医疗专业人员。医疗专业人员随后将相机设置为荧光模式并且使用生物标签35的荧光捕捉图像。34和35可以相反顺序执行。最后,来自这个患者的所有拍摄图像被移出相机,优选经由无线36。但是,存储模块或线可替代地用于转移图像。来自相机的数据可被转移至一个或多个外部装置。数据可被无线或经由有线连接转移。数据可被直接转移至一个或多个外部装置或经由网络转移。

[0313] 通常,患者可能具有超过一个痣。整个过程可针对患者身上的每个所关注区域重复。为了方便,可首先针对所有痣执行步骤31,随后针对所有痣执行32,随后针对所有痣执行步骤33。注意,本发明的一个能力是使用组合的基准物以识别哪个痣在患者身上。因此,当步骤33重复时,医疗专业人员在放置之前理想地选择或写入基准物以识别痣。优选地,针对一个患者步骤36的所有图像同时被转移。明显地,对于多个所关注区域,步骤可以各种顺序执行。

[0314] 图2b示出用于在本发明中拍摄的图像的计算机化图像分析的方法中的步骤的框图。步骤41以理想地但不一定无线地从相机输入图像开始。通用或专用计算机用于本图中是一些或所有步骤。处理器可用于一些或所有步骤。这样一个处理器可在相机内。替代地,其可在PC、膝上型计算机、服务器、平板电脑、移动装置上或在互联网云中。计算机化图像处理可在相机中使用其内置处理器执行,或在计算机、平板电脑、智能电话或其它电子计算装置上执行。图像处理步骤通常在多个装置之间划分。

[0315] 指令和数据驻留在计算机可读媒体和/或存储器中。步骤42使用可见光图像以定位痣边缘。随后,在步骤43中,从所确定的痣边缘内的可见光图像中提取色彩和纹理。在步骤44和45中,如本说明书中其它部分讨论的定位基准物位于可见光和荧光图像上;这两个

步骤可按任意顺序执行且可在41、42或43之前执行。随后,在步骤46中,可见光和荧光的两个图像使用来自先前两个步骤的定位基准物对准。在步骤47中,从一个或两个图像中提取痣特征。这种提取响应于已知痣边缘。对于已在传统上用于分类痣的可见光图像,分类48主要在痣边缘内。监督式机器学习对图像库执行。痣的分类基于从库中学习的特征或“特性”。将从审查中的图像计算而来的特征与库中的特征分布比较。

[0316] 通常考虑诸如大小、均匀度、纹理和色彩的特性。生物标签提供显著改进的诊断信息,因为生物标签仅在病变细胞的荧光图像中可见。癌细胞可延伸超过可见痣的边缘。分类48针对使用荧光图像的库图像或结合两个图像可能产生更准确的诊断。最后,图像被展示给医疗专业人员49。理想地,可见光图像和荧光图像被展示为覆层,其中医疗专业人员使用滑动条或类似构件可将覆层从100%的一个图像改变为100%的另一图像作为容易地看见两个图像如何对准的方式。此外,展示来自库的匹配图像,连同定量匹配系数和有关库图像的信息。本文中描述的一个或多个步骤可为任选的,可提供额外步骤或可改变步骤的顺序。

[0317] 图3a示出本发明的相机的剖视图。集成成像装置主体1含有用户观看屏幕51。板30刚性容纳相机组件。相机的主光学路径61可穿过镜头13。主光学路径可终止于所关注区域。先前描述的两个滤波器5和6被示为可见于滤波器支架21中。滤波器5在本图中的光学路径中。白光7和荧光激发光8模块可如上所述被包括在内。白光LED54和荧光激发LED60在其各自模块内的位置被示出。示出先前描述的荧光激发带通滤波器9。示出先前描述的结构照明组件10。可提供白光57和58和荧光激发光59和24的路径。可提供所关注区域25。可包括用于照明器的照明电池和电力驱动电子装置的隔室56。

[0318] 图3b示出相机的透视图。集成成像装置主体1含有用户观看屏幕51。板30刚性容纳持相机组件。13是镜头。21容纳两个滤波器5和6,其在本视图中不可见。滤波器通过滑道22选择。7和8是如上描述的白光模块和荧光激发光模块。62是柔性光挡板。柔性光挡板可抑制非所要的光进入视场。柔性光挡板可抑制环境光到达所关注区域或减小环境光量。柔性光挡板可能是柔性的以适应不同形状或拓扑的表面。

[0319] 本文中描述的一个或多个组件可能是可移除的。例如,具有一个或多个滤波器和/或光源的一个或多个附件可被添加至相机。附件可永久或可移除地附接至相机。在一些实例中,可提供多级或多阶,其可被添加至相机。

[0320] 图4示出痣的可见光照片。在本图中,照片被示为黑白的。原始照片是彩色的。可见光照片可为黑色、彩色、单色或任意其它配色方案。71是痣。72和73是两个基准物。这两个基准物可充当色彩参考和定位基准物。基准物可具有如本文中其它部分描述的其它特征或用途。基准物可能或可能未定位为与痣相距已知距离。基准物可能具有或可能不具有已知大小。

[0321] 图5示出相同对象右侧上的可见光照片和左侧上的荧光照片:具有癌性病变和非癌性病变的老鼠。81示出两个照片中的两个基准物充当定位基准物以在重叠时对准两个图像及作为生物标签发射参考亮度基准物,如在左侧图像上可见。82指向两个照片中的非癌性病变。83指向两个图像中的癌性病变。如可见,非癌性图像在左侧上的荧光照片中几乎不可见。

[0322] 这些图像可使用相同装置捕捉。例如,相同装置可用于捕捉可见光照片和荧光照片。相同装置可用于捕捉多个图像,其中多个图像的至少一些在不同波长的光下被捕捉。图

像可被单独观看和/或彼此重叠。一个或多个图像可以明显可辨别方式展示生物标签。一个或多个图像可能不以明显可辨别方式展示生物标签。

[0323] 图6a示出根据本发明的一些实施方案的基准物90。并非所有实施方案以及并非所有特征一定用于任一个实施方案、应用、装置、方法或用途中。术语基准物可指的是实物,诸如基板上的印刷、墨和模具,通常是适于放置在皮肤上的塑料膜或所述基板上的特定标记。基准物可任选地具有粘着剂或其它特征,其可允许其附着至表面,诸如对象的皮肤。因此,单数基准物和复数基准物依据上下文通常可互换地使用。本文中,基板91为环形,允许痣、病变或其它关注区域在实体基板的中心孔92中。基准物可确定大小和/或成形为至少部分围绕所关注区域。许多其它形状是可能的,包括个别点、圆、椭圆、矩形或月牙形。基准物在本公开的其它部分中更详细讨论。方向基准物101提供患者身上的解剖学定向。曝光和聚焦基准物93(在本实例中作为提供两种功能的单个区域)结合在患者身上用于相同曝光的其它基准物为由相机设置的自动曝光提供足够面积及在本实例中至少提供在相机的高品质自动聚焦轴中具有许多高频边缘的网格。94和99提供用于痣或病变的准确测量的两个比例尺。注意,在本实例中,其是正交的。在一些实施方案中,如果相机或对象可能明显非垂直于所关注区域,那么是有利的。95提供荧光图像中的生物标签的亮度的定量校准的实区域。96由两个定位基准物组成,其被手动或优选自动用于对准可见光和荧光图像。97是识别患者和/或医疗专业人员和/或程序的区域或文本。依据实施方案,这个区域是在基准物制造期间预印刷的;在成像之前在办公室机器印刷或手动印刷的。98提供医疗专业人员可手写的区域。其也是识别具有超过一个所关注区域的患者身上的特定痣的区域。100提供医疗追踪信息,诸如制造商ID、批号和/或序列号。序列号可结合医疗记录用于识别程序。因此,这可被用作97的替代。在一些情况中,基准标记可被组合以提供超过一个功能。

[0324] 本文中描述的一个或多个特征可被提供在基准物内。基准物可为多功能基准物,其可组合本文中讨论的多个特征。基准物可由在预定发射光谱中不可见的材料形成。基准物可具有在由这样一种材料形成的底座上的一个或多个标记。在基准物原始制造时形成的所有标记的集合在暴露于预定激发光谱中的光时可具有预定发射光谱中的预定曝光亮度。在图6b中,机器可读代码被示为102。在此情况中,代码是QR码,其含有与图6a中的ID区域97相同的信息。这样一种机器可读代码可用在基准物上作为自动化医疗记录以及作为一种减少误差、减小成本的方式作为好处。可使用任意形式的识别符。识别符可任选地可读。识别符可发射信号,其可通过另一装置读取。信号可为可见光信号、RF信号、IR信号、无线信号或任意其它类型的信号。

[0325] 图7示出在本发明的一个实施方案中所使用的各种特殊频带之间的关系。水平轴以纳米展示波长且垂直轴是从0至100%的百分比。曲线112是Cy5.5荧光团的激发频带,其展示激发效率对波长。曲线113是Cy5.5荧光团的发射频带,其展示发射振幅对波长。两个曲线归一化为峰值是100。如在一个实施方案中使用,曲线111是荧光激发带通滤波器光谱透射对波长。如在一个实施方案中使用,曲线114是荧光发射带通滤波器光谱透射对波长。115是曲线112和113的重叠区域。

[0326] 本图中未示出但与设计和实施相关的是LED、镜头光学件、传感器和图像处理的光谱曲线。

[0327] 图8a和图8b示出分别用可见光和IR光中的生物标签局部处理的良性痣。图9a和图

9b示出分别用可见光和IR光中的生物标签局部处理的复发黑素瘤痣。

[0328] 121是可见良性痣。122是可见复发黑素瘤痣。图8b几乎全黑，指示无黑素瘤细胞。围绕痣123可见模糊边缘124，其是生物标签所施用的皮肤的区域。注意，痣123在模糊区域124内表现为黑色。

[0329] 122是可见复发黑素瘤痣。注意，围绕痣的区域无法与患者身上的其它正常皮肤区分。125示出IR光下的相同痣位置。126示出围绕相同痣的复发黑素瘤亮区域。注意，痣的可见部分也在生物标签区域内发光，而非如在123中暗色地覆盖它。注意，复发黑素瘤区域126显著延伸超过可见痣122的边缘。注意，患者皮肤的总复发黑素瘤区域126在图9b中可见。

[0330] 图10示出来自72个样本图像的两个重要特征的X-Y曲线。X轴是近似痣区域的熵的纹理特征。Y轴是围绕痣的区域中的生物标签荧光的平均强度。曲线上示出的单位是依据所使用的特定图像处理算法的相对任意单位。这两个特征是通过图像的图像处理自动确定的28个特征的两个。72个样本的每一个已被医学分类为三组之一：(a) 黑素瘤，(b) 混合体型或(c) 痣。存在6个黑素瘤样本；25个混合体型样本；和41个痣样本。黑素瘤样本被示为菱形；混合体型样本被示为正方形；痣样本被示为三角形。如图中可见，痣样本(三角形)易于在左下方丛生；混合体型样本易于在中心丛生；且黑素瘤样本易于在右上方丛生。

[0331] 图11是图象获取、图像处理至痣分类的数个实施方案的流程图。每个步骤在所述步骤的方框内标记且在前文详细讨论。步骤151以用户按压按钮或等效操作开始序列。步骤152、153和154完成可见光图像的获取。序列随后取决于实施方案按步骤继续。

[0332] 一种将这种形式的数据展示给医疗专业人员的方式是在如此的曲线上向医师展示所关注的特定患者样本。通常，已知样本的基准将比本文中所见的72个样本图像大得多。医师随后可基于曲线图上患者的图像的X-Y位置对患者相对风险、诊断和治疗选项作出其自己的判断。在另一个实施方案中，本发明提供一组数字度量给医师，展示曲线图上的距离或患者样本在这些分类之一中的所计算可能性。

[0333] 在一个实施方案中，一系列区域(诸如椭圆形)被放置为围绕每组相关痣。区域表示特定类型的痣处于所述区域内的概率，诸如50%或90%。随后，对于每个患者图像，归一化度量被提供给医师，展示患者图像在最可能或最感兴趣区域内的匹配品质。因此，医疗专业人员被提供来自自动化图像分析的不断产生的度量，而医疗专业人员继续作出要求医疗判断的决策。

[0334] 当然，通常使用多变量分析识别特征之间的更多关系。这些关系的一些具有比2D(X v. Y)高的维度。多个特征关系的分数被合计以产生少量简单度量，诸如特定患者图像是痣、混合体型或黑素瘤的概率。

[0335] 图12结合结构照明线203示出痣202的图像。围绕痣的皮肤被示为201。两个或理想地更多直线203被投射为跨皮肤201和痣202。为简洁起见，线203在这个图像中被示为黑色，但是在优选实施方案中，其是诸如来自LED或激光的白光或单色光。当结构照明线203横跨痣202的纹理化、凸起、下凹、凹凸或斑点样表面时，其从笔直变形204。这些变形204展示痣的所述部分的相对高度。针对用于形成这个图像的相机或光学件，结构照明线203从相对于相机至痣的角度的角度被投射至痣202和皮肤201上。照明、相机和痣的已知几何形用于计算其横跨痣的每条线的每个点上的痣的高度(隆起)。这些总隆起的统计分析随后被用作本文中其它部分讨论的分类算法的部分。例如，易于从总标高中计算得到肿块的最小值、最大

值、平均值、间隔、肿块的高度和其它度量。

[0336] 图13示出针对一个实施方案中使用的单个滤波器的示例性光学透射曲线。这种滤波器采用与发射光相同波长下的陷波滤波器302。滤波器是针对可见光301或多数可见光或针对发射光303的带通。这种单个滤波器而非两个滤波器的使用在上文中讨论。任意数量的滤波器可结合针对各种波长的各种带通采用。在一些实例中,无法提供不同滤波器之间的透射波长的重叠。替代地,一些重叠可能发生。

[0337] 另一个实施方案使用第三种所提供的光源,而非基准物用于发射波长下的自动聚焦步骤。在本实施方案中,取代基准物(或作为基准物的补充),所关注区域被生物标签的发射光谱中的光(诸如被LED或被具有窄带通滤波器的光源)照射。相机的自动聚焦随后用于在此波长下聚焦在所关注区域上。随后,这种“自动聚焦”光被关闭,激发频带光源被开启且进行曝光。这种曝光包括来自生物标签的发射频带光并且仍聚焦在此波长下。

[0338] 胶体配方可包括DMSO;乙醇,200proof或丙二醇或丙三醇;羟基丙基纤维素, HF (Klucel) 或卡波普980或卡波普971或卡波姆;三乙醇胺。例如,配方可包括DMSO45w/w、丙三醇55.87w/w、卡波姆9801w/w、三乙醇胺0.13w/w。在替代配方中,溶剂用盐水或非水溶液替代,例如,MSM(二甲基砷)。替代胶凝剂包括甲基纤维素或Kucel、卡波普971或卡波姆。

[0339] 从上文中应了解,虽然已示出和描述特定实施,但是可对其进行各种修改且所述修改在本文中设想。本发明也并不旨在受限于说明书内提供的特定实例。本文中优选实施方案的描述和说明不意在以限制意义解释。此外,应了解本发明的所有方面不限于本文中叙述的特定描绘、配置或相对比例,其依据多种条件和变量。本领域技术人员将了解本发明的实施方案的形式和细节的各种修改。因此设想本发明还应涵盖任意这些修改例、变化例和等效例。下文权利要求旨在界定本发明的范围且由此涵盖这些权利要求和其等效物范围内的方法和结构。

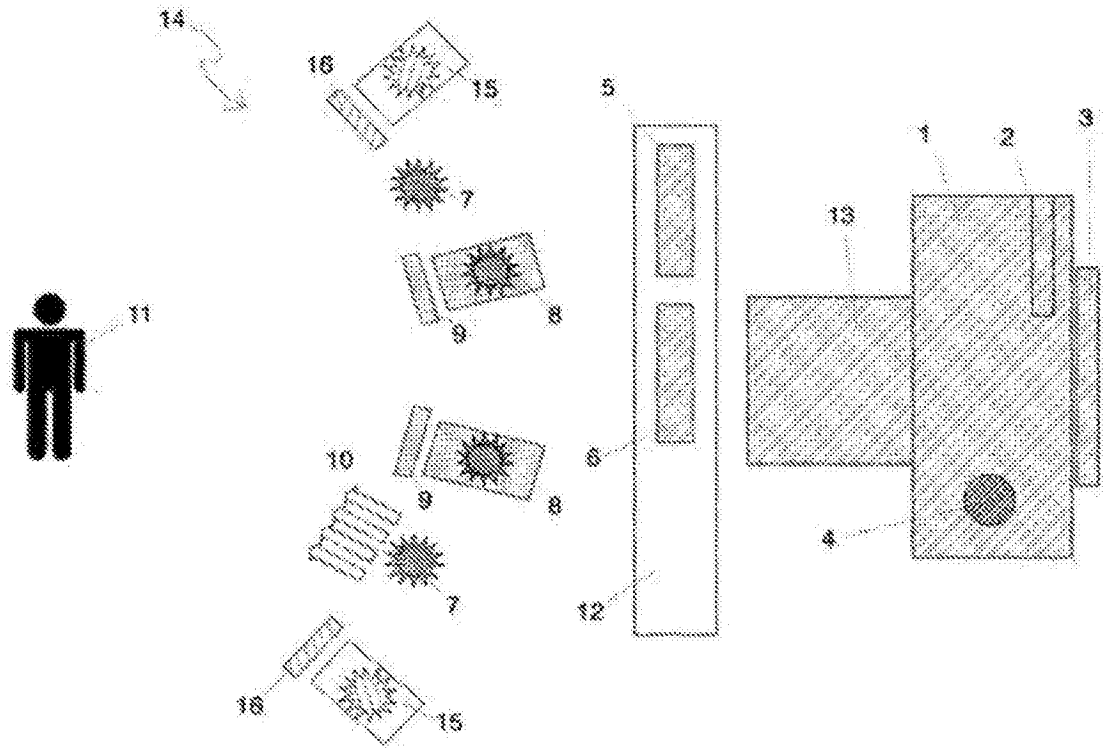


图1a

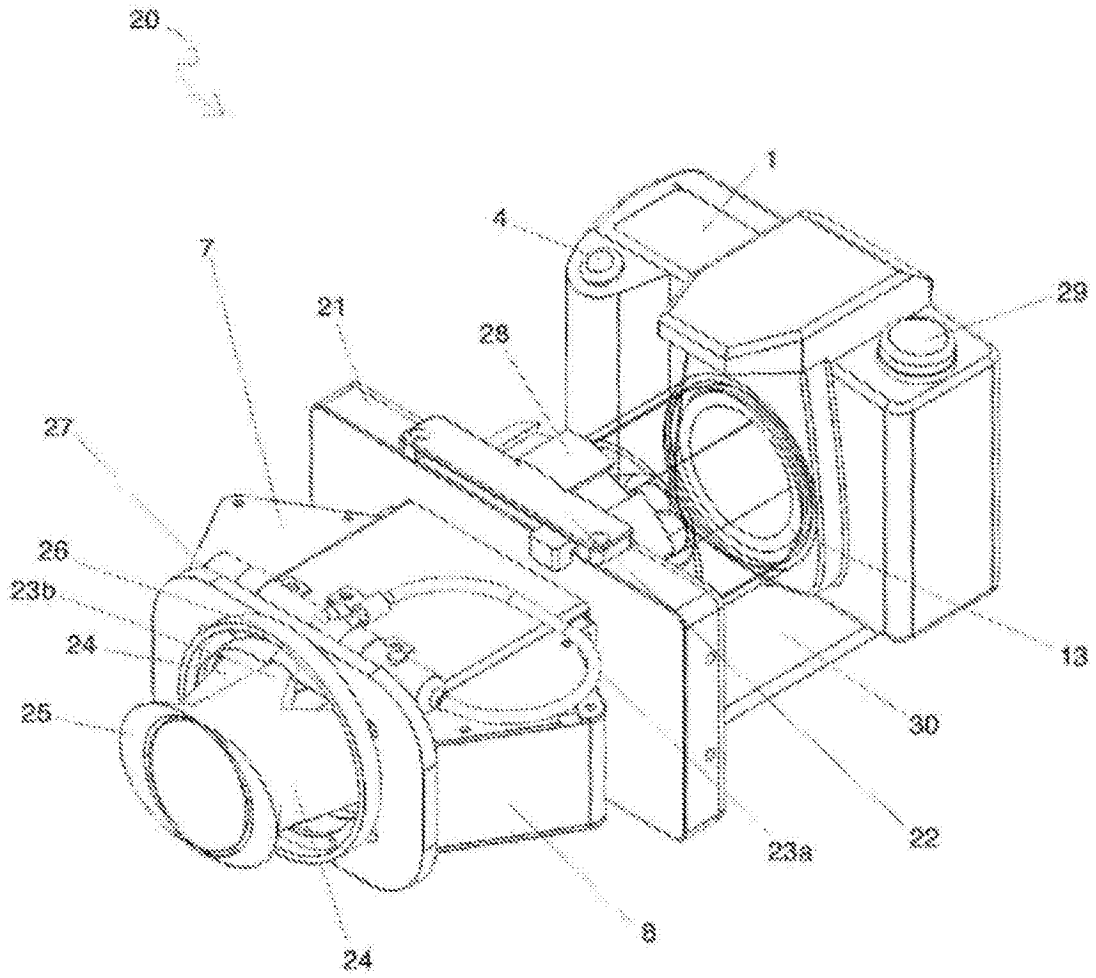


图1b

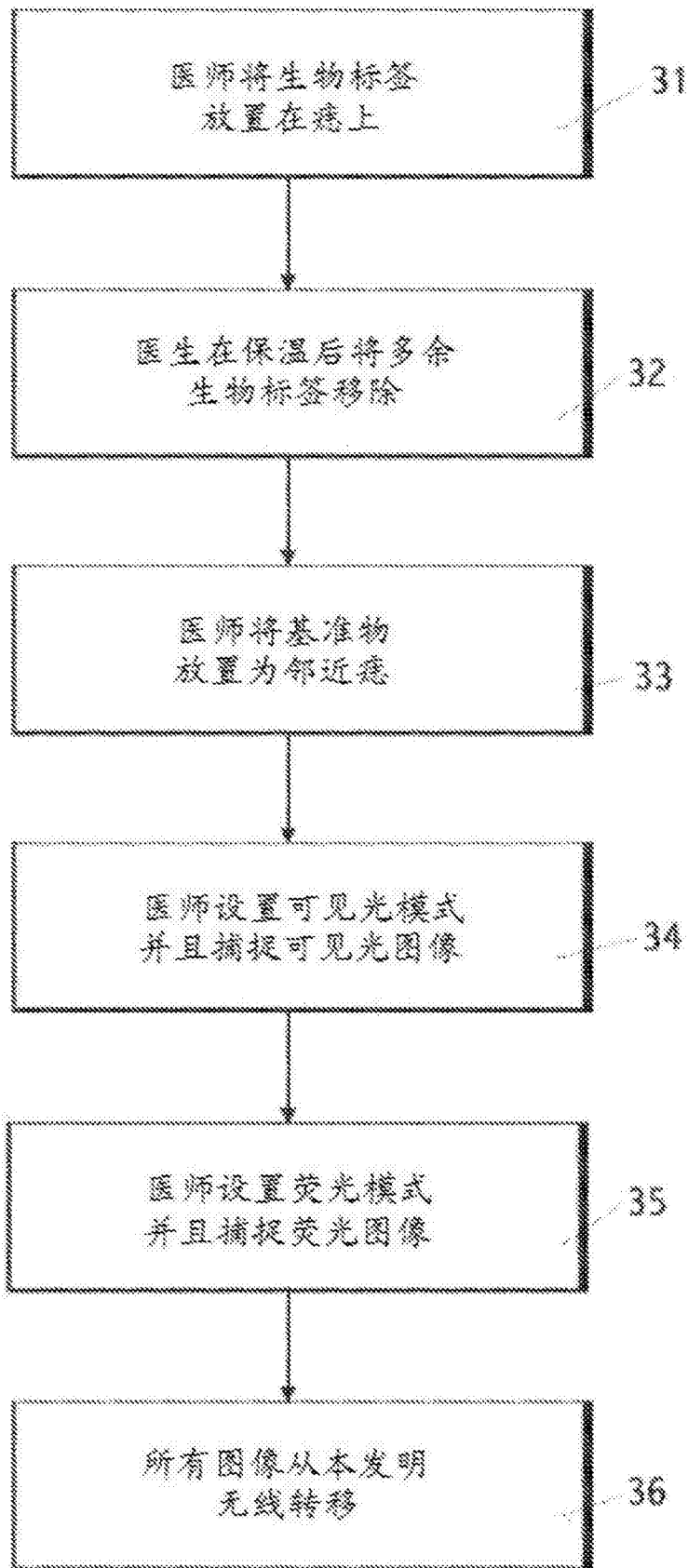


图2a

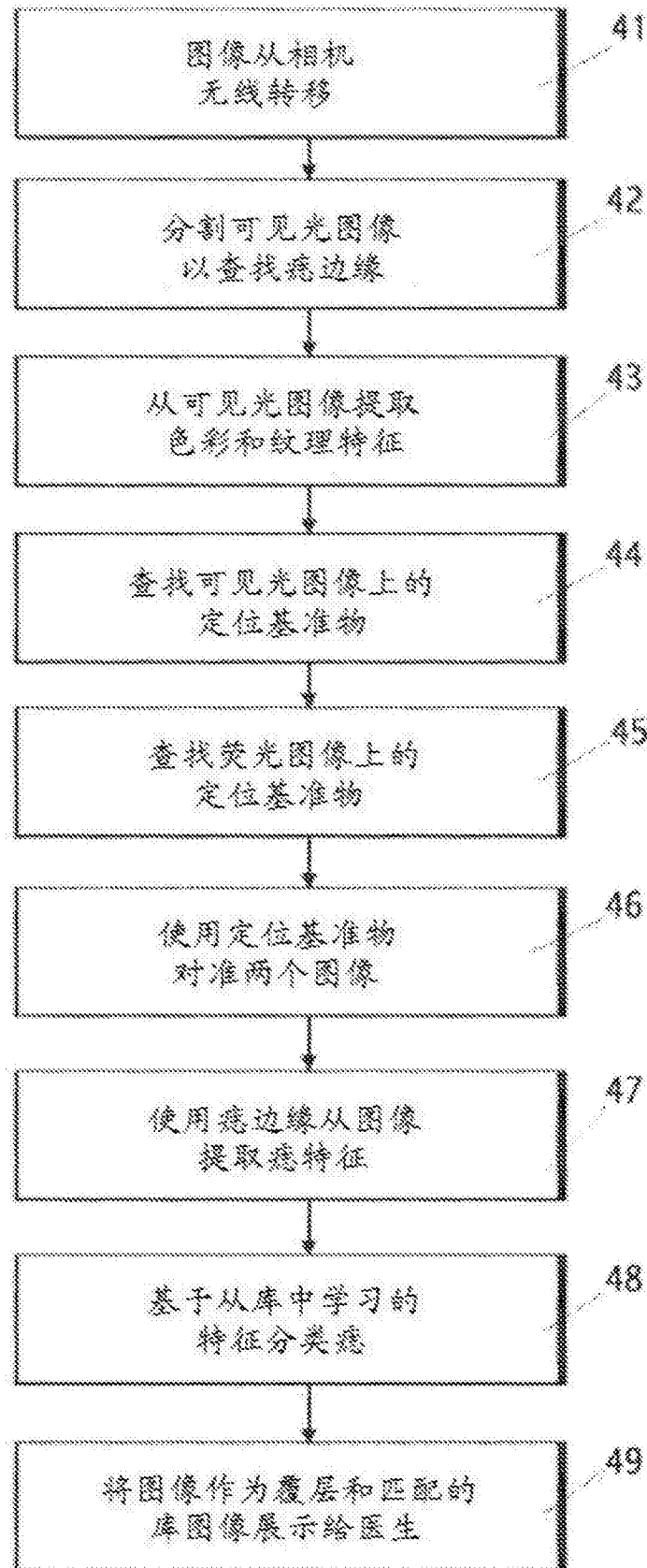


图2b

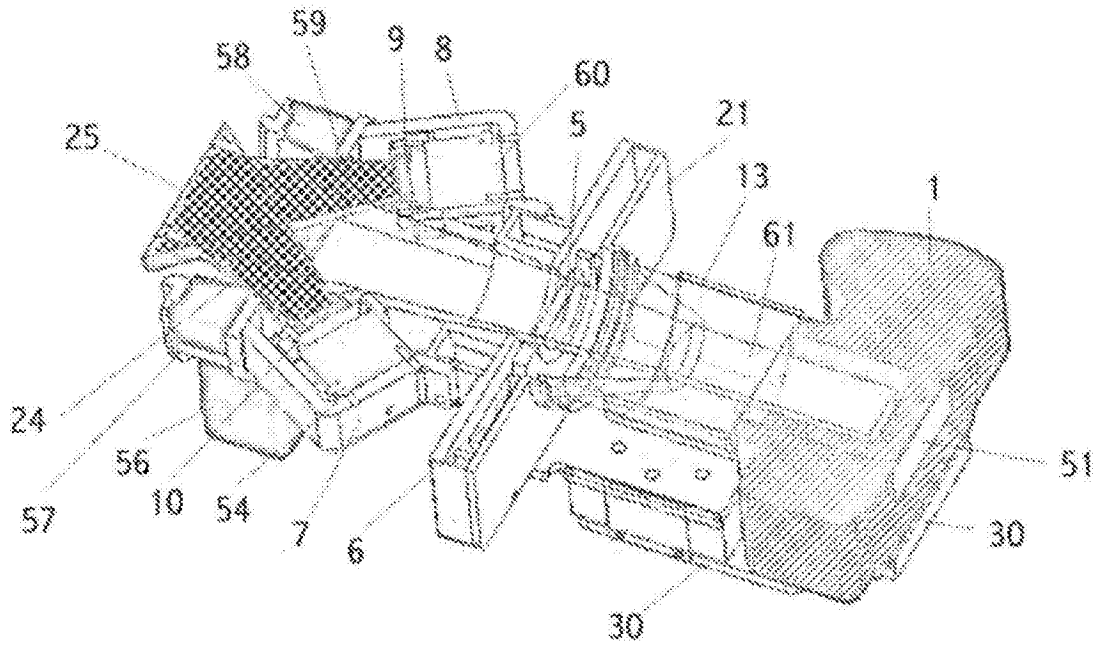


图3a

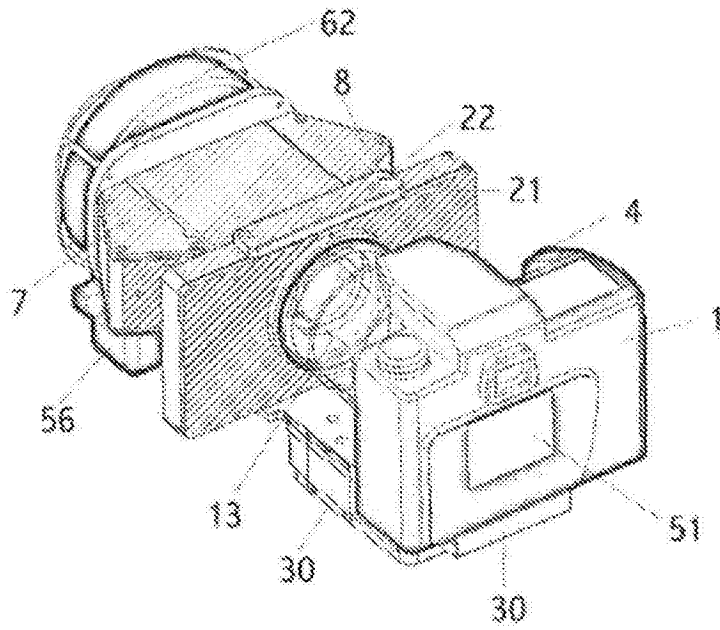


图3b

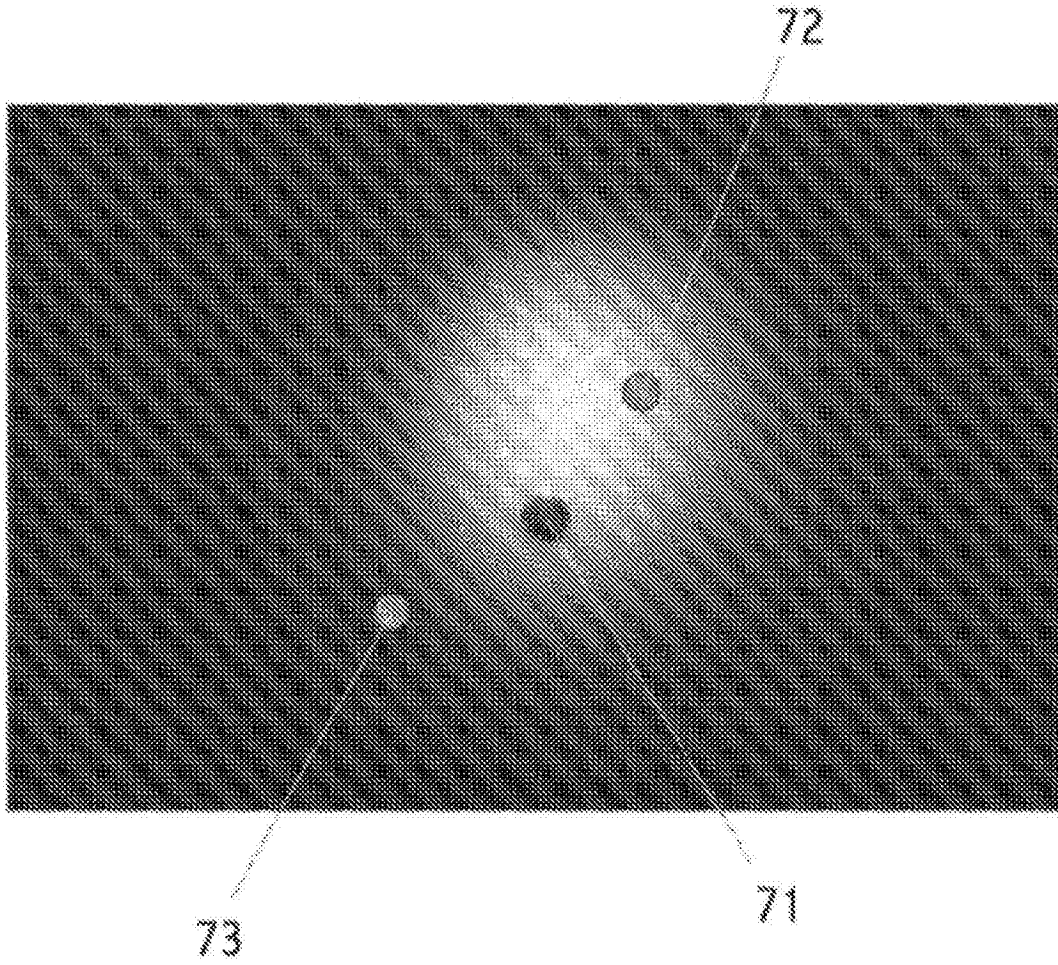


图4

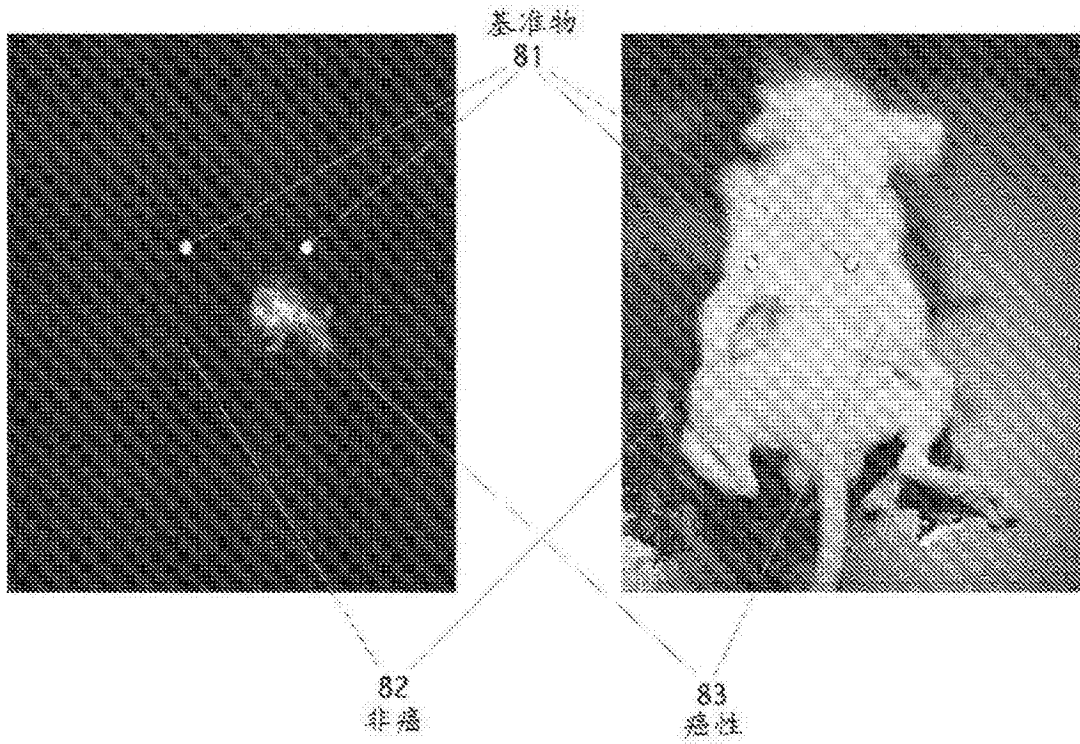


图5

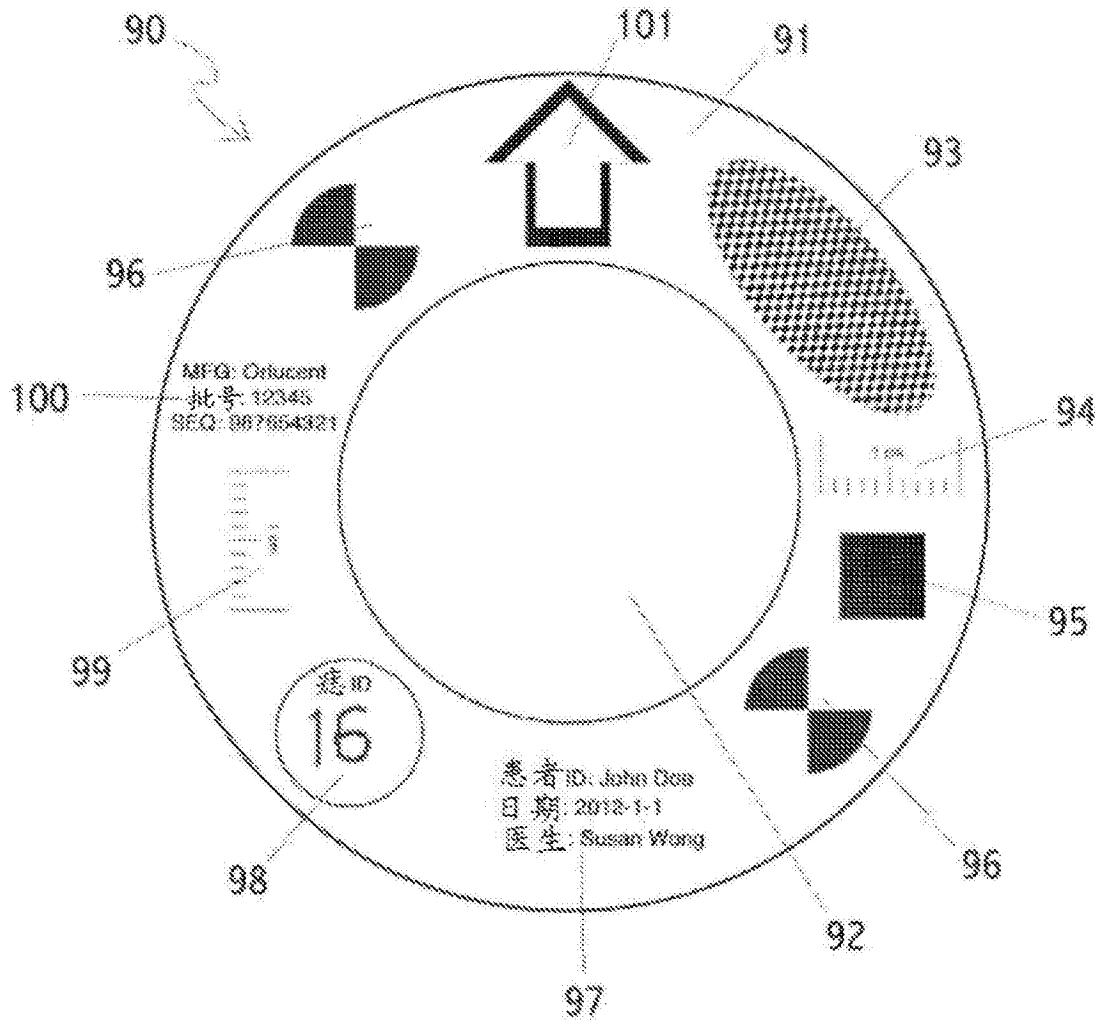


图6a

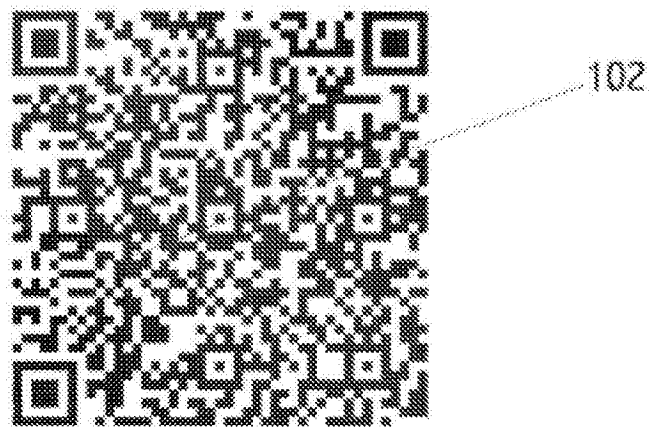


图6b

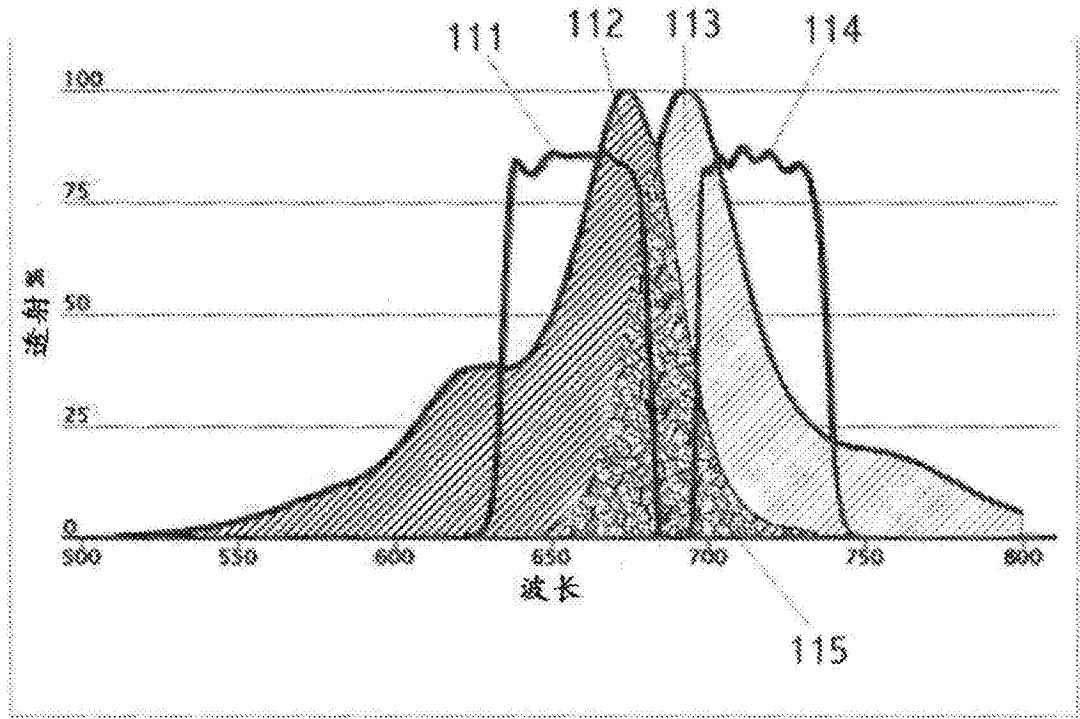
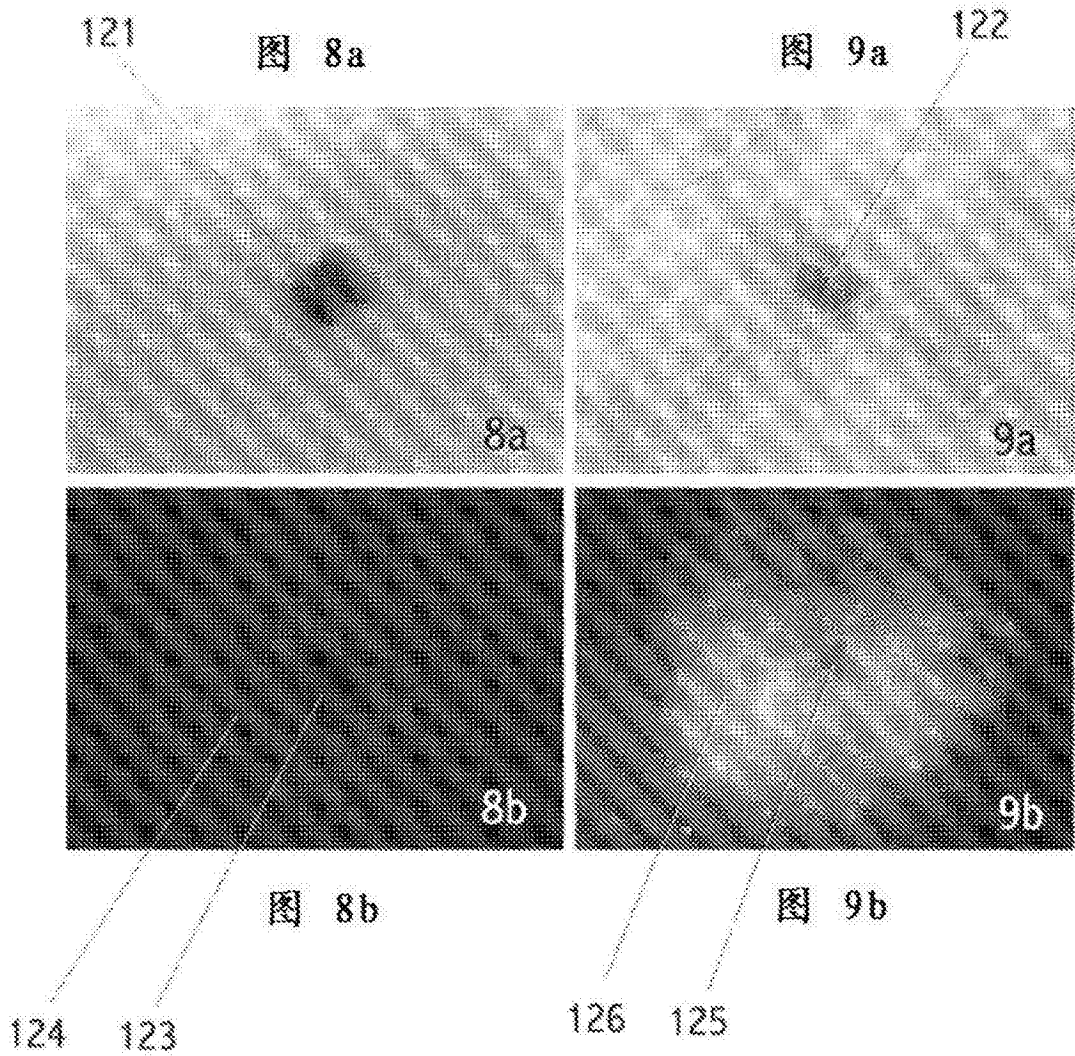


图7



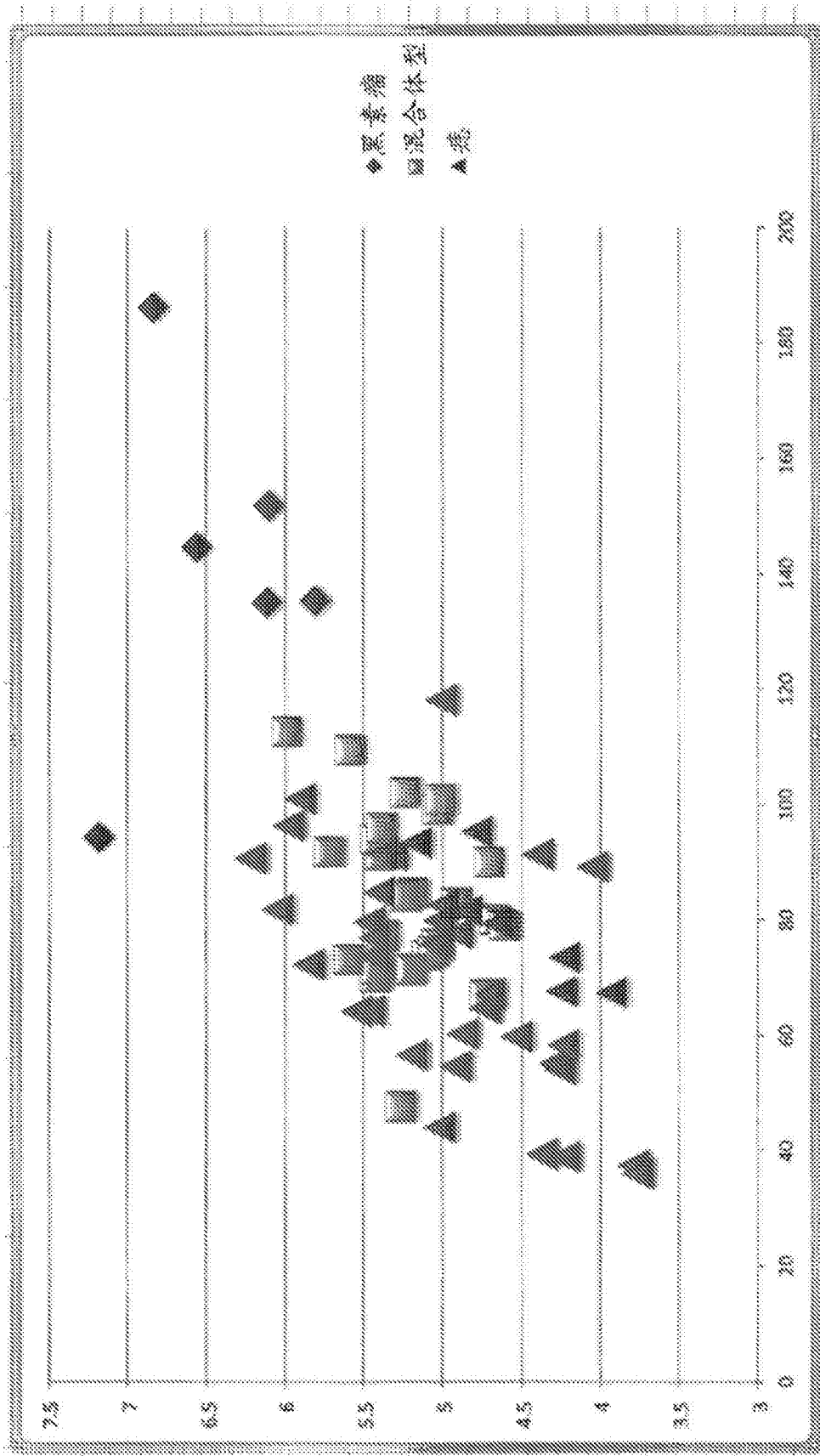


图10

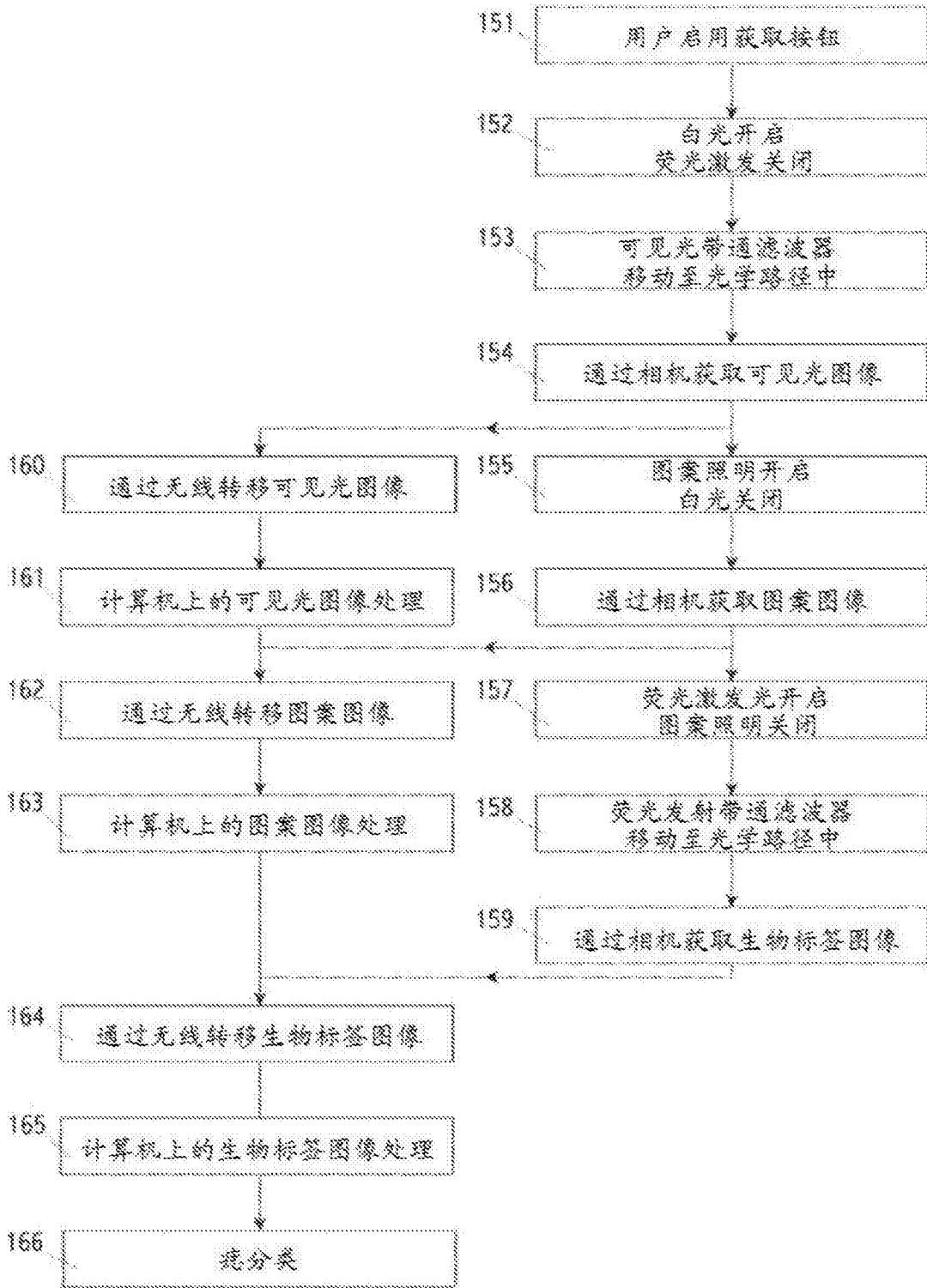


图11

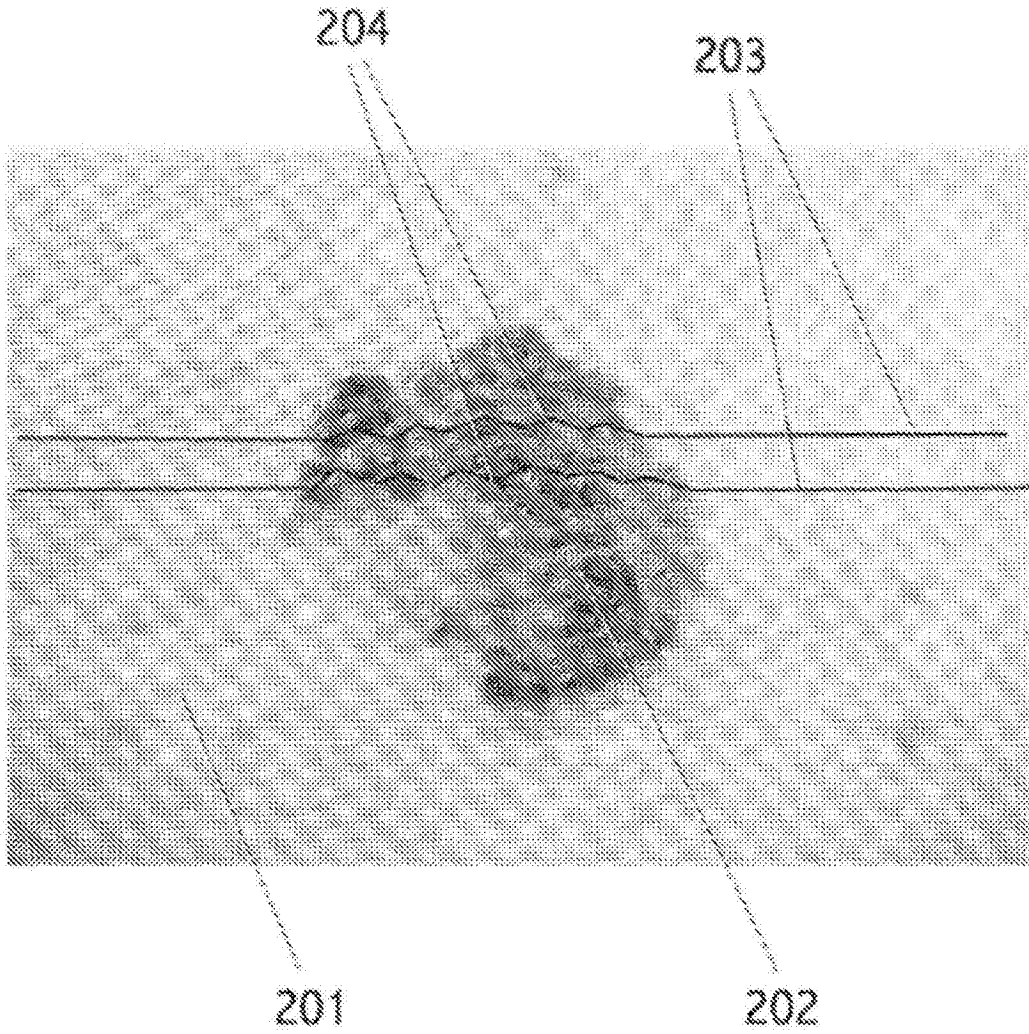


图12

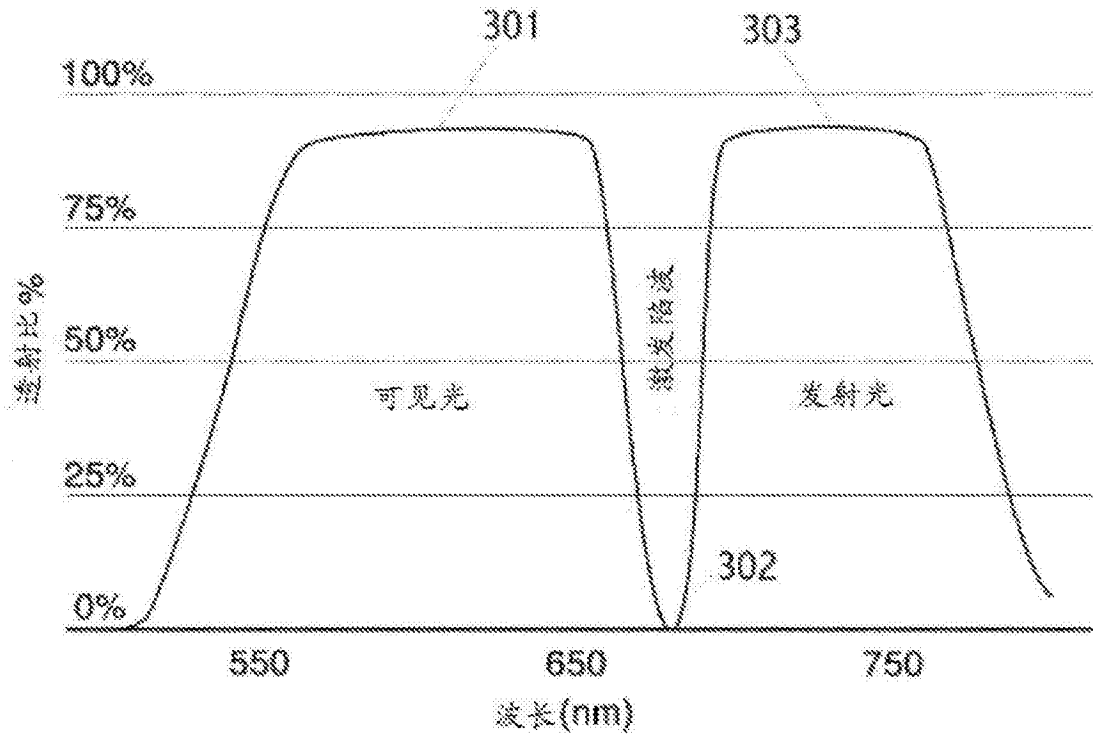


图13