



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103323384 B

(45)授权公告日 2017.08.11

(21)申请号 201310078580.1

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.03.12

G01N 15/14(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103323384 A

(56)对比文件

US 5272354 A, 1993.12.21,

CN 101629903 A, 2010.01.20,

CN 101794062 A, 2010.08.04,

US 2010/0231925 A1, 2010.09.16,

张雷等. “用于微粒子观测的4F传像系统的研制”.《仪器仪表学报》.2009,第30卷(第4期),

(43)申请公布日 2013.09.25

(30)优先权数据

2012-062192 2012.03.19 JP

审查员 李进

(73)专利权人 索尼公司

地址 日本东京

(72)发明人 濑尾胜弘

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司
责任公司 11240

代理人 余刚 吴孟秋

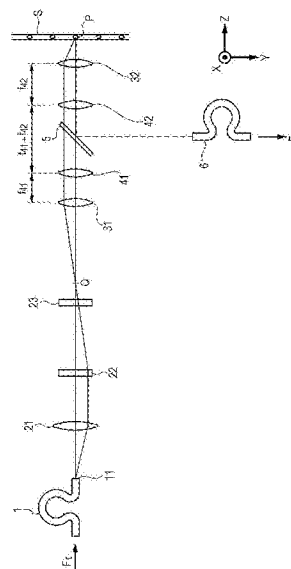
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

微粒测量装置

(57)摘要

本公开涉及微粒测量装置,其包括光路中的4f光学系统,其使从光源输出的激光的光束光点形成关于微粒的图像。



1. 一种微粒测量装置,包括:

使从光源输出的激光的光束光点形成关于微粒的图像的光路中的4f光学系统,

其中,所述4f光学系统是中继透镜系统,其被设置在构成所述光束光点的成像透镜系统的第一成像透镜和第二成像透镜之间,

构成所述中继透镜系统的第一中继透镜被设置在这样一个位置,在该位置所述第一中继透镜和所述第一成像透镜之间的距离等于所述第一中继透镜的焦点距离,并且

构成所述中继透镜系统的第二中继透镜被设置在这样一个位置,在该位置所述第二中继透镜和所述第一中继透镜之间的距离是所述第一中继透镜的焦点距离和所述第二中继透镜的焦点距离之和,并且所述第二中继透镜和所述第二成像透镜之间的距离等于所述第二中继透镜的焦点距离,

其中,在从第一成像透镜和第一中继透镜之间、第一中继透镜和第二中继透镜之间、以及第二中继透镜和第二成像透镜之间选择的一个或多个位置上设置滤光器,

其中,所述滤光器是反射作为所述激光照射结果的从所述微粒产生的荧光或散射光的反射镜,或者是多路分用所述激光的分离器。

2. 根据权利要求1所述的微粒测量装置,还包括:

检测系统,其检测由所述反射镜反射的荧光或散射光。

3. 根据权利要求2所述的微粒测量装置,还包括:

传输从所述光源输出的激光的光纤,以及用于形成从所述光纤输出的激光的光束光点的透镜系统。

4. 根据权利要求3所述的微粒测量装置,

其中,用于形成所述光束光点的所述透镜系统包括准直透镜和一对柱面透镜。

5. 根据权利要求1所述的微粒测量装置,

其中,所述第一中继透镜的焦点距离和所述第二中继透镜的焦点距离相等,并且所述第一成像透镜和所述第二成像透镜的焦点距离也相等。

6. 根据权利要求4所述的微粒测量装置,

其中,所述一对柱面透镜在彼此正交的方向上具有透镜屈光力。

微粒测量装置

技术领域

[0001] 本公开涉及微粒测量装置。更具体地,本公开涉及这样一种微粒测量装置,其能够形成足够尺寸的光束光点,来利用均匀强度的激光照射微粒。

背景技术

[0002] 已知微粒测量设备(例如,流式细胞仪),其光学地测量微粒如细胞的特性。

[0003] 在流式细胞仪中,包括细胞的样本液体被发送通过在流动单元或微芯片中形成的流路,流路内部流动的细胞被激光照射,并且通过使用检测器检测从细胞产生的荧光或散射光,来测量细胞的光学特性。此外,在流式细胞仪中,当满足光学特性和预定条件的测量结果时,执行确定种群(组)从细胞中的分离和收集。

[0004] 例如,在日本未经审查专利申请公开第2010-190680号中,“一种微粒的分级收集装置,包括:微芯片,其中设置了含有微粒的液体流过的流路以及将在流路中流动的液体排出到芯片外部空间的孔;用于通过在孔中形成液滴来排出液体的振动元件;用于对排出的液滴施加电荷的充电装置;用于检测流经流路的微粒的光学特性的光学检测装置;沿着向芯片外部的空间排出的液滴的移动方向布置的、其间介有移动液滴而相对的成对电极;以及用于收集穿过成对电极之间的液滴的两个或多个容器”被公开为微芯片流式细胞仪。

[0005] 在流式细胞仪中,由于流经流路的细胞被均匀强度的激光照射,集中在流路上的激光的光束光点以这样一种方式形成,即相对于流道宽度,光点直径变成足够的尺寸。通过形成相对于流路的宽度足够大的光束光点,能够用激光以均匀的强度照射所有的细胞,由于在不依赖于流路中每个细胞流动位置的情况下通过光束光点。

[0006] 在日本未经审查专利申请公开第2012-26754号中,公开了一种微粒测量装置,其包括光照射系统,其通过被分成多个区域的相位等级差元件发送来自光源的光,并将光集中在其中微粒流动的样本流上。在这种微粒测量装置中,通过在透射通过相位等级差元件各区域的光的波面之间产生相位差,形成在宽的范围上具有均匀强度分布的光束光点,并且照射样本流中微粒的激光的有效强度被均化。

发明内容

[0007] 在微粒测量装置中,为了形成具有大的光点直径的光束光点,需要减少光束光点的成像透镜的孔径(NA)数。特别地,在需要相对于激光波长增加光点直径的情况下,NA变得非常小。

[0008] 在从光源输出的激光的光束光点由一对成像透镜形成的情况下,由于上述情况,将两个成像透镜之间的距离设置为各成像透镜的焦点距离的总和,是良好成像的条件。然而,在各成像透镜的焦点距离小的情况下,即使两个成像透镜被布置为彼此接触,成像透镜之间的距离也会变得大于焦点距离的总和,而不可能满足上述条件。出于这个原因,在相关技术的微粒测量装置中,难以利用小NA的成像透镜形成具有所需光点直径的光束光点。

[0009] 期望提供一种微粒测量装置,其能够形成具有所需尺寸的光束光点。

[0010] 根据本公开的实施方式,提供了一种微粒测量装置,其在使从光源输出的激光的光束光点形成关于微粒的图像的光路中包括4f光学系统。更具体地,4f光学系统可以是中继透镜系统,其设置在构成光束光点的成像透镜系统的第一成像透镜和第二成像透镜之间,构成中继透镜系统的第一中继透镜可以被设置在这样一个位置,在该位置第一中继透镜和第一成像透镜之间的距离等于第一中继透镜的焦点距离,构成中继透镜系统的第二中继透镜可以被设置在这样一个位置,在该位置第二中继透镜和第一中继透镜之间的距离等于第一中继透镜的焦点距离与第二中继透镜的焦点距离之和,并且第二中继透镜和第二成像透镜之间的距离等于第二中继透镜的焦点距离。

[0011] 在这种微粒测量装置中,能够将滤光器设置在从第一成像透镜和第一中继透镜之间、第一中继透镜和第二中继透镜之间、以及第二中继透镜和第二成像透镜之间选择的一个或多个位置上。滤光器例如可以是反射作为激光照射结果的从微粒产生的荧光或散射光的反射镜,或者是多路分用(demultiplex,分波)激光的分离器(splitter,分光器)。

[0012] 微粒测量装置可以包括检测系统,其检测由反射镜反射的荧光或散射光,并可以被配置为包括传输从光源输出的激光的光纤和用于形成从光纤输出的激光的光束光点的透镜系统。用于形成光束光点的透镜系统可以包括准直透镜和一对柱面透镜。

[0013] 在本公开中,术语“微粒”包括范围广泛,例如,生物微粒,如细胞和微生物、脂质体等;或合成颗粒,如胶乳颗粒、凝胶颗粒、工业用途的颗粒等。

[0014] 术语生物微粒包括由各种细胞构成的各种染色体、脂质体、线粒体、细胞器(细胞器官)等。术语细胞包括动物细胞(造血干细胞等)和植物细胞。术语微生物包括细菌,如大肠杆菌病毒,如烟草花叶病毒;真菌,如酵母。此外,术语生物微粒可包括生物高分子,如核酸和蛋白质,或它们的复合物。此外,工业用途的颗粒可以是例如有机或无机高分子材料、金属等。术语有机高分子包括聚苯乙烯、苯乙烯-二乙烯基苯、聚(甲基丙烯酸甲酯)等。术语无机聚合物包括玻璃、二氧化硅、磁性材料等。术语金属包括金胶体、铝。一般来说,这些微粒的形状通常是球形的,但非球的形式也是可以的,它们的尺寸和数量没有特别的限定。

[0015] 根据本公开的实施方式,可以提供一种微粒测量装置,其能够形成具有所需尺寸的光束光点。

附图说明

[0016] 图1是用于说明根据本公开实施方式的微粒测量装置的光照射系统和检测系统的结构的示意图;

[0017] 图2是描述了在包含微粒的样本流中成像的光束光点的合适尺寸和形状的实例。

具体实施方式

[0018] 在下文中,将参照附图对用于实现本公开的优选实施方式进行描述。此外,以下描述的实施方式表示本公开代表性实施方式的实例,其并不限制本公开的范围。将按照以下顺序给出描述。

[0019] 1. 光照射系统

[0020] 2. 检测系统

[0021] 1. 光照射系统

[0022] 图1是说明根据本公开实施方式的微粒测量装置的光照射系统和检测系统的结构的示意图。

[0023] 从附图中未示出的光源输出的光(参照图1中的实线)使用光纤1被传输,并被输入由准直透镜21、柱面透镜22和柱面透镜23形成的透镜系统2中。图中的箭头F₁表示光从光源到光纤1的输入方向。可使用相关技术的现有光源作为光源,但是例如能够使用激光或LED,这视情况而定。此外,分别发射不同波长的光的多个光源可以组合并作为光源使用。

[0024] 透镜系统2形成光(以下也被称为“激光”)的光束光点,其在光路中的Q符号标示的位置处,从光纤1的输出端子11输出。准直透镜21将从形成点光源的输出端子11输出的激光构造为平行光。柱面透镜22和柱面透镜23在彼此正交的方向上具有透镜屈光力(lens power),并且起作用以形成预定尺寸和形状(后面会更详细地描述)的光束光点。

[0025] 在Q符号标示的位置形成的光束光点相对于包含微粒P的样本流S形成图像,作为从第一成像透镜31和第二成像透镜32形成的成像透镜系统3的结果。样本流S是样本液体流,其被发送通过在流单元或微芯片中形成的流路。从光纤1的输出端子11到样本流S的激光的行进方向由图中Z轴的正方向标示,并且样本流S的传输方向由图中Y轴的正方向标示。

[0026] 在根据本公开实施方式中微粒测量装置中,光纤1、透镜系统2和成像透镜系统3构成用于用从光源输出的激光照射微粒P照射系统。然而,光纤1不是照射系统的必要部件。

[0027] 由第一中继透镜41和第二中继透镜42构成的中继透镜系统4被布置在第一成像透镜31和第二成像透镜32之间。成像透镜系统3和中继透镜系统4构成所谓的“4f光学系统”,并且第一成像透镜31、第一中继透镜41、第二中继透镜42和第二成像透镜32被设置成具有以下的位置关系。即,第一中继透镜41被布置在这样一个位置,在该位置第一中继透镜41和第一成像透镜31之间的距离等于第一中继透镜41的焦点距离 f_{41} 。第二中继透镜42被布置在这样一个位置,在该位置第二中继透镜42和第一中继透镜41之间的距离等于第一中继透镜41的焦点距离 f_{41} 和第二中继透镜42的焦点距离 f_{42} 之和($f_{41}+f_{42}$)。此外,第二中继透镜42还被布置在这样一个位置,在该位置第二中继透镜42和第二成像透镜32之间的距离等于第二中继透镜42的焦点距离 f_{42} 。

[0028] 使用第一中继透镜41的焦点距离 f_{41} 和第二中继透镜42的焦点距离 f_{42} ,根据4f光学系统的光束光点的光点直径的转换倍率M由公式“ $M=f_{42}/f_{41}$ ”表示。因此,在Q符号标示的位置处形成的光束光点在样本流S中被成像为这样的光束光点,其中光点直径被由成像透镜系统3和中继透镜系统4构成的4f光学系统转换了M次。

[0029] 在第一中继透镜41的焦点距离 f_{41} 和第二中继透镜42的焦点距离 f_{42} 相等,并且第一成像透镜31和第二成像透镜32的焦点距离也相等的情况下,与Q符号标示的位置处形成的光束光点具有相同倍率的光束光点在样本流S中成像。

[0030] 因此,如果使用具有在相互正交的方向上的透镜屈光力的柱面透镜22和柱面透镜23在Q符号标示的位置处形成所需尺寸和形状的光束光点,则可以用具有相同尺寸和形状的光束光点照射样本流S。此外,也可以将4f光学系统中的像差抑制到一个小的量。

[0031] 图2示出了在包含微粒P的样本流S上成像的光束光点的合适尺寸和形状的实例。

[0032] 优选地,在样本流S中成像的光束光点B具有这样的形状,即在样本流S在宽度方向上是宽的。此外,在光束光点B中,优选相同的方向上的光点直径等于或大于样本流S的宽度。更具体地,如果样本流S的发送方向被设定为Y轴的正方向,并且与其正交的样本流S的

宽度方向被设定为X轴方向,则优选光束光点B具有椭圆形的形状,其中X轴方向的光点直径W大于Y轴方向的光点直径H。此外,优选光束光点B的光点直径W的长度大于或等于样本流S的宽度w。此外,宽度w对应于样本流S被发送通过的流单元或微芯片的流路的宽度。

[0033] 通过在样本流S中成像被配置为具有这样的尺寸和形状的光束光点B,可以用具有均匀强度的激光照射所有的微粒P,因为在不依赖于样本流S中的微粒P的流动位置的情况下通过光束光点B。

[0034] 光束光点B的形成可以通过向柱面透镜22施加X轴方向的透镜屈光力并向柱面透镜23施加Y轴方向的透镜屈光力,并调整在Q符号标示的位置处形成的光束光点的X轴方向和Y轴方向的光点直径来执行。

[0035] 在Q符号标示的位置处形成的光束光点以相同的倍率在样本流S中成像的情况下,激光功率可被设置成使得在Q符号标示的位置处形成的光束光点的X轴方向和Y轴方向的光点直径,满足上述的合适尺寸和形状。

[0036] 此外,在Q符号标示的位置处形成的光束光点以不同的倍率(倍率M,其中M不为1)在样本流S中成像的情况下,激光功率可被设置成,使得在Q符号标示的位置处形成的光束光点的X轴方向和Y轴方向的光点直径在M倍率后满足上述的合适尺寸和形状。

[0037] 柱面透镜22和柱面透镜23的会聚光的NA例如分别被设置为 $0.001/\pi$ 和 $0.01/\pi$ 。在这种情况下,如果激光的波长被设置为 $0.5\mu\text{m}$,则X轴方向和Y轴方向的光点直径分别为 $100\mu\text{m}$ 和 $10\mu\text{m}$ 的光束光点在Q符号标示的位置处形成。

[0038] 2. 检测系统

[0039] 作为用激光照射的结果的由微粒P产生荧光和向后部的散射光(参照图1中的虚线)由反射镜5反射,并使用光纤6传输到未在附图中示出的探测器。反射镜5和光纤6构成检测系统,其用于检测由微粒P产生的检测目标光。然而,光纤6不是检测系统的必要部件。

[0040] 在中继透镜系统4被设置在成像透镜系统3之间的4f光学系统中,与只布置成像透镜系统3的情况相比较,可以在第一成像透镜31和第二成像透镜32之间具有更大的距离。出于这个原因,如附图中所示,容易在第一中继透镜41和第二中继透镜42之间插入滤光器,如反射镜5。

[0041] 如光电倍增管(PMT)、光电二极管、CCD、CMOS元件等的区域成像元件在检测器中被采用,其检测由反射镜5反射的荧光等。要被检测的荧光可以是作为用激光照射的结果从微粒P或者在微粒P中标记的荧光颜料产生的荧光。检测到的荧光被转换成电子信号,并用于微粒P的光学特性确定。

[0042] 在本公开中,在微粒测量装置中,如上所述,由于能够在不依赖于流位置的情况下,用具有均匀强度的激光照射样本流S中的微粒P,因此能够准确地测量微粒P的光学特性。

[0043] 反射镜5可以插入在由成像透镜系统3和中继透镜系统4构成的4f光学系统的任意位置中。例如,反射镜5可以被设置在第一成像透镜31和第一中继透镜41之间,或第二中继透镜42和第二成像透镜32之间。此外,在反射镜5的位置,可以插入多路分用激光的滤光器,如分离器。通过设置分离器,并提供检测被多路分用的激光的检测器,能够监测从光源输出的激光光量。

[0044] 此外,虽然附图中未示出,但是根据本公开实施方式的微粒测量装置可以设置有

用于检测作为用激光照射结果的从微粒P产生的向前部的散射光的结构。

[0045] 根据本公开实施方式的微粒测量装置可具有以下配置。

[0046] (1) 一种微粒测量装置, 包括:

[0047] 使从光源输出的激光的光束光点形成关于微粒的图像的光路中的4f光学系统。

[0048] (2) 根据(1)所述的微粒测量装置,

[0049] 其中, 4f光学系统是中继透镜系统, 其被设置在构成光束光点的成像透镜系统的第一成像透镜和第二成像透镜之间,

[0050] 构成中继透镜系统的第一中继透镜被设置在这样一个位置, 在该位置第一中继透镜和第一成像透镜之间的距离等于第一中继透镜的焦点距离, 并且

[0051] 构成中继透镜系统的第二中继透镜被设置在这样一个位置, 在该位置第二中继透镜和第一中继透镜之间的距离是第一中继透镜的焦点距离和第二中继透镜的焦点距离之和, 并且第二中继透镜和第二成像透镜之间的距离等于第二中继透镜的焦点距离。

[0052] (3) 根据(2)所述的微粒测量装置,

[0053] 其中, 在从第一成像透镜和第一中继透镜之间、第一中继透镜和第二中继透镜之间、以及第二中继透镜和第二成像透镜之间选择的一个或多个位置上设置滤光器。

[0054] (4) 根据(3)所述的微粒测量装置,

[0055] 其中, 滤光器是反射作为激光照射结果的从微粒产生的荧光或散射光的反射镜, 或者是多路分用激光的分离器。

[0056] (5) 根据(4)所述的微粒测量装置, 还包括:

[0057] 检测系统, 其检测由反射镜反射的荧光或散射光。

[0058] (6) 根据(1)至(5)中的任一项所述的微粒测量装置, 还包括:

[0059] 传输从光源输出的激光的光纤, 以及用于形成从光纤输出的激光的光束光点的透镜系统。

[0060] (7) 根据(6)所述的微粒测量装置,

[0061] 其中, 用于形成光束光点的透镜系统包括准直透镜和一对柱面透镜。

[0062] 本公开包含的主题涉及于2012年3月19日提交至日本专利局的日本在先专利申请JP2012-062192中所公开的主题, 其全部内容通过引用结合于此。

[0063] 本领域的技术人员应当理解, 根据设计需求和其他因素, 在所附权利要求或其等同物的范围内, 可以进行各种修改、组合、子组合以及变形。

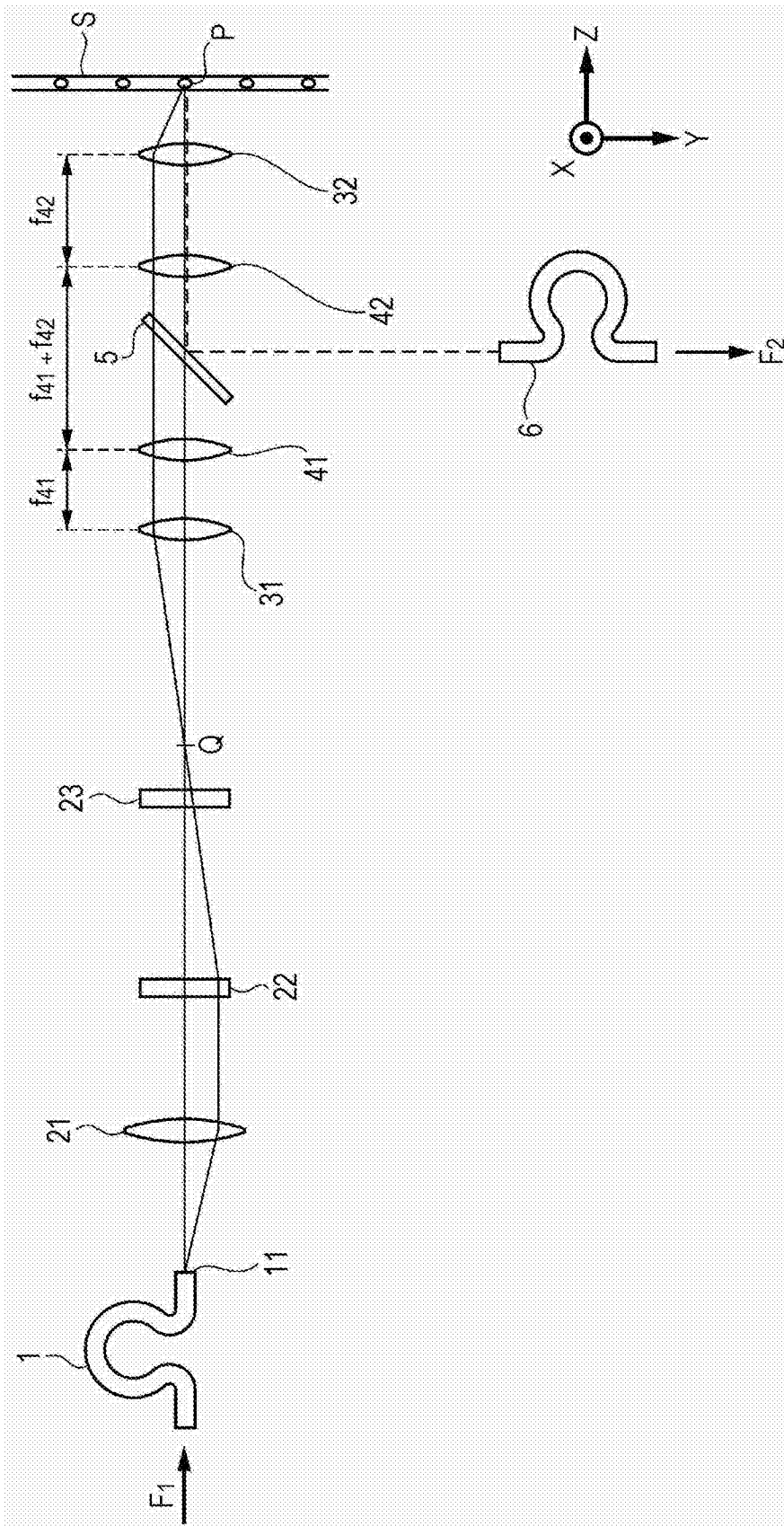


图1

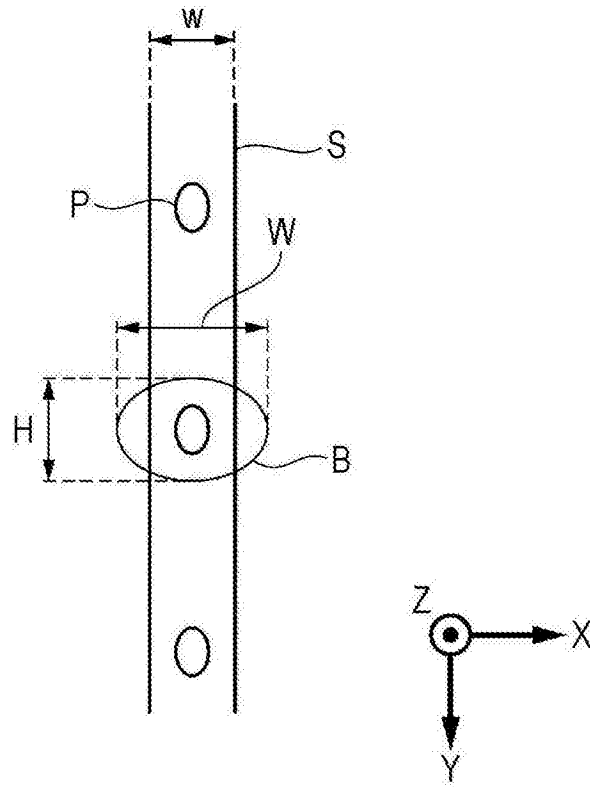


图2