



(10) 授权公告号 CN 112601499 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 11

(21) 申请号 201980056530.9

(22) 申请日 2019.08.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112601499 A

(43) 申请公布日 2021.04.02

(30) 优先权数据
62/725,571 2018.08.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/049107 2019.08.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/047436 EN 2020.03.05

(73) 专利权人 艾瑞黛克斯公司
地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 H·陈 G·马塞利诺

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 周阳君

(51) Int.Cl.
A61B 17/00 (2006.01)
A61B 18/08 (2006.01)
A61F 9/007 (2006.01)
A61F 9/008 (2006.01)
A61N 5/06 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2004233388 A1, 2004.11.25
US 2013317570 A1, 2013.11.28
US 2012226268 A1, 2012.09.06

审查员 王明凤

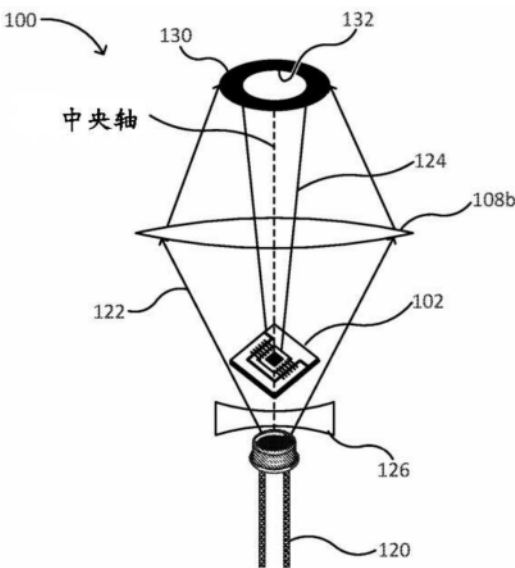
权利要求书2页 说明书12页 附图10页

(54) 发明名称

大斑点视网膜激光治疗的方法和系统

(57) 摘要

在一些实施例中,一种用于向患者的眼睛提供治疗性治疗的系统包括治疗束源,该治疗束源被配置为沿着治疗束路径传输治疗束。该系统还包括耦合到治疗束源的处理器,该处理器被配置为将治疗束指引到患者眼睛的视网膜组织上,并将一系列短持续时间脉冲从治疗束递送到第一治疗斑点处的视网膜组织上以治疗视网膜组织。在一些实施例中,使用视网膜电描记术(ERG)数据的治疗前评估方法可以被用于预测不同功率值的治疗束的效果并确定最优功率值。



1. 一种用于向患者的眼睛提供治疗性治疗的系统,所述系统包括:
治疗束源,被配置为沿着治疗束路径传输治疗束,所述治疗束具有红外波长并且功率为1至100W;
瞄准束源,被配置为沿着瞄准束路径传输瞄准束,所述瞄准束具有可见波长,并且所述瞄准束路径相对于所述治疗束路径非同轴地延伸;以及
处理器,耦合到治疗束源和瞄准束源,所述处理器被配置为:
将瞄准束指引到位于第一治疗斑点处的患者的眼睛的视网膜组织并且通过瞄准束限定围绕所述第一治疗斑点的治疗边界使得所述第一治疗斑点置于其中;
将治疗束指引到患者的眼睛的视网膜组织上;以及
将一系列脉冲从治疗束递送到第一治疗斑点处的视网膜组织上以治疗视网膜组织,第一治疗斑点的直径为1至6mm,其中:
每个脉冲的持续时间足够短,以免引起视网膜组织的光凝而导致可见的组织损害,以及
被指引到第一治疗斑点的一系列脉冲在第一治疗斑点处诱导治疗性愈合的光活化。
2. 如权利要求1所述的系统,其中治疗束被配置为被指引到患者眼睛的视网膜组织上,以确保在治疗斑点处基本均匀的组织加热而无需被扫描。
3. 如权利要求1所述的系统,其中治疗束源是垂直腔表面发射激光器 (VCSEL)。
4. 如权利要求1所述的系统,其中治疗束源被配置为位于患者上方,以沿着大致向下的方向朝着患者的眼睛传输治疗束,使得患者可以在治疗期间处于仰卧位置。
5. 如权利要求1所述的系统,其中第一治疗斑点包括视网膜组织的黄斑区域。
6. 如权利要求5所述的系统,其中治疗束被配置为被指引到黄斑区域的80%至100%上。
7. 如权利要求1所述的系统,其中治疗束在第一治疗斑点处在50至55摄氏度的范围内加热视网膜组织。
8. 如权利要求1所述的系统,其中瞄准束源包括VCSEL。
9. 如权利要求1所述的系统,其中治疗边界包括环形或圆形横截面中的至少一种。
10. 如权利要求1所述的系统,其中瞄准束的功率低于1mW。
11. 如权利要求1所述的系统,还包括凸透镜,所述凸透镜部署在患者与瞄准束源之间,所述凸透镜被配置为将瞄准束聚焦到在第一治疗斑点处包围治疗束的视网膜组织上的同心环上。
12. 如权利要求11所述的系统,其中治疗束源部署在凸透镜与瞄准束源之间。
13. 如权利要求12所述的系统,还包括凹透镜,所述凹透镜部署在瞄准束源与治疗束源之间,所述凹透镜被配置为使瞄准束在治疗束源周围发散,使得仅一部分瞄准束被治疗束源阻挡。
14. 如权利要求1所述的系统,其中瞄准束被指引到患者眼睛的视网膜色素上皮上。
15. 一种用于向患者的眼睛提供治疗性治疗的系统,所述系统包括:
瞄准束源,被配置为沿着瞄准束路径传输瞄准束;
治疗束源,被配置为沿着相对于瞄准束路径非同轴地延伸的治疗束路径传输治疗束;
凸透镜,部署在患者与治疗束源之间;

凹透镜,部署在治疗束源与瞄准束源之间,以及

处理器,耦合到瞄准束源和治疗束源,所述处理器被配置为:

将瞄准束指引通过凹透镜,所述凹透镜被配置为使瞄准束在治疗束源周围发散,使得在将瞄准束指引通过被配置为将瞄准束聚焦到患者眼睛的视网膜组织上之前只有一部分瞄准束被治疗束源阻挡,以在视网膜组织上定义可见的治疗边界;以及

将治疗束指引到部署在由瞄准束形成的治疗边界内的第一治疗斑点处的患者眼睛的视网膜组织上,所述第一治疗斑点具有1到6mm的直径。

16. 一种用于向患者的眼睛提供治疗性治疗的系统,所述系统包括:

治疗束源,被配置为沿着治疗束路径传输治疗束,所述治疗束具有红外波长和1至100W的功率;以及

瞄准束源,被配置为沿着瞄准束路径传输瞄准束,所述瞄准束具有可见波长,并且所述瞄准束路径相对于所述治疗束路径非同轴地延伸;

处理器,耦合到治疗束源和瞄准束源,所述处理器被配置为:

将瞄准束指引到位于第一治疗斑点处的患者的眼睛的视网膜组织并且通过瞄准束限定围绕所述第一治疗斑点的治疗边界使得所述第一治疗斑点置于其中;

将治疗束指引到患者眼睛的视网膜组织上;以及

将一系列脉冲从治疗束递送到在第一治疗斑点处的视网膜组织上以治疗视网膜组织,所述第一治疗斑点的直径为1至6mm,其中:

每个脉冲的持续时间足够短,以至于避免引起视网膜组织的光凝而导致可见的组织损害;以及

指引到第一治疗斑点的一系列脉冲在第一治疗斑点诱导治疗愈合,其中每个脉冲的持续时间足够短以允许脉冲之间的组织冷却,这限制了组织处的温度升高并避免通过眼底镜、荧光素血管造影或自发荧光成像中的至少一种诱发导致可见的组织损害的视网膜组织的光凝,并且其中被指引到第一治疗斑点的脉冲序列诱发视网膜色素上皮细胞的细胞内的亚致死性损伤,这进而改善视网膜功能。

17. 如权利要求16所述的系统,其中治疗束被配置为被引导到患者眼睛的视网膜组织上,并且其中一系列脉冲以低于引起细胞内非致死损害的强度的强度被递送,从而最小化对视网膜组织的损害。

大斑点视网膜激光治疗的方法和系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请援引35USC§119(e)要求于2018年8月31日提交的美国临时申请No.62/725,571的权益;出于所有目的将其全部公开内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 治疗性激光常常被用于治疗眼睛的各种病症。例如,可以用这种激光治疗的特定类型的病症是糖尿病性视网膜病。糖尿病性视网膜病是由于糖尿病并发症引起的视网膜损害。如果不及时治疗,糖尿病性视网膜病最终会导致失明。糖尿病性视网膜病通常是由微血管视网膜变化引起的。例如,糖尿病引起的作用会损害眼睛的组织,这会改变血视网膜屏障的形成并使视网膜血管变得更可渗透。在治疗这样的病症时,可以将一个或多个光束指引到眼睛和/或视网膜组织上以引起组织的光凝,从而精细地烧灼眼部血管和/或防止血管生长以诱导各种治疗益处。激光光凝通常用于视网膜病变的早期阶段。

[0004] 但是,在提供激光光凝治疗时,重要的是避免损害眼睛的敏感组织,诸如中央凹、黄斑等。在某些情况下,可能期望对靠近这些区域中的一个或多个区域或在这些区域处的组织进行治疗,同时确保避免损害这些区域。常规的激光光凝技术可能无法提供最优的解决方案来治疗靠近或带有此类敏感组织的区域,同时确保避免或大大减少对此类组织的损害。另外,用常规的技术(诸如用扫描仪)治疗相对大的区域(诸如黄斑区域)或治疗较大区域内的多个较小斑点可能无法提供最优、充分或均匀的加热来治疗这种区域,并且会导致视力的额外下降。因而,本领域中需要改进的激光治疗方法和系统,包括对包括黄斑区域内的视网膜色素上皮细胞的视网膜组织的亚阈值激光光活化或低能量的、细胞内的亚致死和检眼镜不可见的视网膜内治疗,以治疗诸如糖尿病性视网膜病、中央性浆液性视网膜病变、中央和分支静脉阻塞等疾病。这些疾病的共同点是黄斑肿胀,导致最优矫正视力下降。特别地,仍然需要用于治疗包括黄斑区域的视网膜的大区域或斑点的改进的大斑点激光治疗系统和方法。另外,可能期望用高功率、大光束激光处理这样的大斑点,从而可以在没有扫描仪的情况下均匀地治疗该大斑点,或者以其它方式治疗该大斑点内的多个较小的斑点。

发明内容

[0005] 本文描述的本发明的实施例提供了用于治疗视网膜组织和/或患者眼睛的其它区域,特别是包括黄斑的大区域的系统和方法。这样的规程可以被用于治疗糖尿病性黄斑水肿和/或其它眼病。根据一个方面,一种用于向患者的眼睛提供治疗性治疗的系统包括治疗束源,该治疗束源被配置为沿着治疗束路径传输治疗束,该治疗束具有红外波长并且功率为1mW至10W或1W至100W。该系统还包括耦合到治疗束源的处理器,该处理器被配置为将治疗束指引到患者眼睛的视网膜组织上,并将一系列脉冲从治疗束递送到第一治疗斑点处的视网膜组织上,以治疗视网膜组织。第一治疗斑点的直径为1至6mm。每个脉冲的持续时间可以足够短以允许组织在脉冲之间冷却。这限制了组织处的温度升高,并避免诱发视网膜的光凝。与光凝相反,这些作用可以借助于检眼镜、光学相干断层扫描、荧光素血管造影或自

发荧光成像观察到。被指引到治疗斑点上的一系列脉冲可以引起视网膜色素上皮细胞的细胞内、亚致死性损害,进而激活细胞内愈合机制,例如热休克蛋白、细胞因子和生长因子的上调。这些机制恢复和改善视网膜色素上皮功能,减少黄斑肿胀,并改善最佳矫正视力。在一些实施例中,每个脉冲的持续时间足够短,以避免引起导致可见的组织损害的视网膜组织的光凝,并且被指引到治疗斑点上的一系列脉冲在治疗斑点处诱导治疗性愈合的光活化。

[0006] 在一些实施例中,治疗束被配置为被指引到患者眼睛的视网膜组织上,以基本上均匀的方式加热组织而不被扫描。治疗束源可以是垂直腔表面发射激光器。治疗束源可以被配置为位于患者上方,以将治疗束沿着大体上向下的方向通过角膜和瞳孔朝着患者的视网膜传输,使得患者在治疗期间可以处于仰卧位置。另外,治疗束可以被配置为被指引到黄斑区域的80%至100%上。在一些实施例中,治疗束将第一治疗斑点处的视网膜组织加热至50和55摄氏度之间的最高温度。在一些实施例中,治疗束源可以包括VCSEL阵列,该阵列包括单独供电的激光递送元件(例如,激光二极管)的集合。在这些实施例中,将一系列脉冲递送到治疗斑点可以包括由激光递送元件将多个激光束递送到治疗斑点内的多个子斑点,其中激光递送元件的激光输出被分别调节,以确保在治疗斑点处基本均匀的组织加热。

[0007] 在某些实施例中,系统还包括瞄准束源,该瞄准束源被配置为沿着瞄准束路径传输瞄准束,该瞄准束具有可见波长并且瞄准束路径相对于治疗束路径非同轴地延伸,并且其中处理器耦合到瞄准束源。处理器被配置为在第一治疗斑点处将瞄准束指引到患者视网膜的视网膜组织上,并经由瞄准束限定包围第一治疗斑点的治疗边界,从而将第一治疗斑点部署在其中。瞄准束源可以包括垂直腔表面发射激光器。治疗边界可以包括环形或圆形横截面中的至少一个。瞄准束的功率可以低于1mW。在某些实施例中,凸透镜部署在患者与瞄准束源之间,其被配置为将瞄准束聚焦到在第一治疗斑点处包围治疗束的视网膜组织上的同心环上。可以将治疗束源部署在凸透镜和瞄准束源之间。凹透镜可以部署在瞄准束源与治疗束源之间,该凹透镜被配置为使治疗束源周围的瞄准束发散,使得只有一部分瞄准束被治疗束源阻挡。

[0008] 根据另一方面,提供了一种用于向患者的视网膜提供治疗性治疗的方法。该方法包括经由激光束向患者眼睛的视网膜组织递送治疗性治疗。所递送的治疗性治疗包括以低于影响凝结活体损害的强度在视网膜组织上的治疗斑点,以最大程度地减少对视网膜组织的损害。治疗束以红外波长递送,功率为100mW至10W并沿着治疗束路径且治疗斑点的直径范围为1至6mm。

[0009] 常规的光凝通过使蛋白质变性或展开而导致致死性损害,从而使它们失去功能,并导致对视网膜的可见灼伤。在一些实施例中,该方法还包括在治疗斑点处将一系列脉冲从治疗束递送到视网膜组织上,以对视网膜组织进行治疗,其中每个脉冲的持续时间足够短,因此避免了视网膜组织的光凝。一系列脉冲被指引到治疗区域,其中每个脉冲的持续时间足够短以允许组织在脉冲之间冷却。这限制了组织处的温度升高,并避免了引起视网膜的光凝。与光凝相反,这些作用可以借助于检眼镜、光学相干断层扫描、荧光素血管造影或自发荧光成像观察到。被指引到治疗斑点上的一系列脉冲可以引起视网膜色素上皮细胞的细胞内、亚致死性损害,进而激活细胞内愈合机制,例如热休克蛋白、细胞因子和生长因子的上调。这些机制恢复和改善视网膜色素上皮功能,减少黄斑肿胀,并改善最佳矫正视力。

[0010] 在一些实施例中,仅将治疗性治疗递送到视网膜组织上的单个治疗斑点。在一些实施例中,该方法还包括以基本上均匀的方式在治疗斑点处加热组织而不扫描治疗束。在一些实施例中,治疗束源是垂直腔表面发射激光器。

[0011] 在一些实施例中,该方法还包括经由大体上向下的治疗束路径朝着患者的眼睛递送治疗性治疗,使得患者在治疗期间可以处于仰卧位置。在一些实施例中,第一治疗斑点包括视网膜组织的黄斑区域。在一些实施例中,该方法还包括将治疗性治疗递送到黄斑区域的80%至100%上。在某些实施例中,该方法还包括将第一治疗斑点处的视网膜组织加热至50和55摄氏度之间的最高温度。

[0012] 在一些实施例中,该方法还包括沿着瞄准光束路径递送来自瞄准束源的瞄准束,该瞄准束具有可见波长,并且瞄准束路径相对于治疗束路径非同轴地延伸,在第一治疗斑点处将瞄准束指引到患者眼睛的视网膜组织上,并经由瞄准束限定包围第一治疗斑点的治疗边界,从而将第一治疗斑点部署在其中。

[0013] 在一些实施例中,瞄准束源是垂直腔表面发射激光器。在一些实施例中,治疗边界包括环形或圆形横截面中的至少一个。在某些实施例中,瞄准束的功率低于1mW。

[0014] 在一些实施例中,将瞄准束引导到视网膜组织上包括将瞄准束指引通过部署在患者和瞄准束源之间的凸透镜,以将瞄准束聚焦到包围第一治疗斑点的视网膜组织上的同心环上。可以将治疗束源部署在凸透镜和瞄准束源之间。将瞄准束指引到视网膜组织上可以包括将瞄准束指引通过部署在瞄准束源与治疗束源之间的凹透镜,以使瞄准束在治疗束源周围发散,使得在将瞄准束指引通过凸透镜之前,仅一部分瞄准束被治疗束源阻挡。

[0015] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于向患者的眼睛提供治疗性治疗的系统,该系统包括被配置为沿着瞄准束路径传输瞄准束的瞄准束源和被配置为沿着相对于瞄准束路径非同轴延伸的治疗束路径传输治疗束的治疗束源。该系统包括部署在患者和治疗束源之间的凸透镜,部署在治疗束源和瞄准束源之间的凹透镜,以及耦合到瞄准束源和治疗束源的处理器。处理器被配置为将瞄准束指引通过凹透镜,该凹透镜被配置为使瞄准束在治疗束源周围发散,使得在将瞄准束指引通过凸透镜之前,仅一部分瞄准束被治疗束源阻挡,该凸透镜被配置为将瞄准束聚焦到患者眼睛的视网膜组织上,以在视网膜组织上限定可见的治疗边界。处理器被配置为在部署在由瞄准束形成的治疗边界内的第一治疗斑点处将治疗束指引到患者眼睛的视网膜组织上。

[0016] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于向患者的眼睛提供治疗性治疗的方法,该方法包括沿着瞄准束路径从瞄准束源递送瞄准束,该瞄准束穿过部署在患者和瞄准束源之间的凹透镜并被配置为使瞄准束在治疗束源周围发散,使得在穿过部署在患者和治疗束源之间的凸透镜之前,只有一部分瞄准束被治疗束源阻挡。该方法包括经由瞄准束在患者的视网膜组织上限定可见的治疗边界,该瞄准束穿过凸透镜以聚焦在视网膜组织上以限定治疗边界。该方法还包括经由来自治疗束源的治疗束在位于治疗边界内的视网膜组织上的治疗斑点处向患者的眼睛的视网膜组织递送治疗性治疗,该治疗束沿着相对于瞄准束路径非同轴延伸的治疗束路径被递送。

[0017] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于对患者的眼睛进行治疗前评估的方法。该方法的一个或多个步骤可以由一个或多个处理器执行。该方法包括从定位在患者身上的一个或多个视网膜电图(ERG)传感器(例如,电极)接收初始ERG数据。该方法可以包括将第

一ERG传感器定位在患者的额头上,并将第二ERG传感器定位在眼睛下方。光束的一个或多个第一脉冲可以朝着眼睛的视网膜递送,其中第一脉冲被设置为第一功率。可以接收来自ERG传感器的第一ERG数据,其中第一ERG数据反映由视网膜细胞生成的测得的ERG信号作为对第一脉冲的响应。可以确定一个或多个最优激光功率值以执行激光治疗。可以将第一脉冲递送到视网膜上的第一治疗斑点,该第一治疗斑点的直径为1至6mm

[0018] 在一些实施例中,初始ERG数据可以反映基线ERG信号。在其它实施例中,该方法包括向视网膜递送光束的一个或多个初始脉冲,在这种情况下,初始ERG数据可以反映由视网膜细胞生成的测得的ERG信号作为对初始脉冲的响应。

[0019] 在一些实施例中,该方法包括对初始ERG数据和第一ERG数据执行第一最小二乘拟合,以生成与初始ERG数据和第一ERG数据对应的相应波形。在一些实施例中,该方法包括对由第一最小二乘拟合生成的波形执行第二最小二乘拟合,其中第二最小二乘拟合被配置为基于由第一最小二乘拟合生成的波形来生成线性表示,其中该线描述了视网膜温度和激光功率值之间的关系。线性表示可以由等式 $C = X\beta + \epsilon$ 表征,其中C是视网膜温度,X是治疗激光的功率值, β 是回归系数,并且 ϵ 是误差项。在一些实施例中,该方法包括生成将激光功率值与ERG信号数据或视网膜温度相关联的查找表。

[0020] 在一些实施例中,该方法包括通过治疗束源将一个或多个治疗激光束递送到视网膜上的第一治疗斑点,其中第一治疗斑点的直径为1至6mm,并且其中治疗束源被设置为最优激光功率值之一。在一些实施例中,治疗束源包括垂直腔表面发射激光器 (VCSEL) 阵列,该阵列包括单独供电的激光递送元件的集合。在一些实施例中,将一个或多个激光束递送到第一治疗斑点包括通过激光递送元件向第一治疗斑点内的多个子斑点递送多个激光束,其中分别调节激光递送元件的激光输出,以确保在治疗斑点处基本均匀的组织加热。

[0021] 在一些实施例中,该方法包括朝着眼睛的视网膜递送光束的一个或多个第二脉冲,其中第二脉冲被设置为第二功率。该方法包括从ERG传感器接收第二ERG数据,其中ERG数据反映由视网膜细胞生成的测得的ERG信号作为对第二脉冲的响应。可以对初始ERG数据、第一ERG数据和第二ERG数据执行第一最小二乘拟合,以生成与初始ERG数据、第一ERG数据和第二ERG数据对应的相应波形。可以对由第一最小二乘拟合生成的波形执行第二最小二乘拟合,其中第二最小二乘拟合被配置为基于由第一最小二乘拟合生成的波形来生成线性表示,其中线性表示描述了视网膜温度与激光功率值之间的关系。

附图说明

[0022] 图1是根据本发明实施例的用于提供大斑点治疗性治疗的激光治疗系统的示意图。

[0023] 图2A图示了具有瞄准束源的激光传输系统。

[0024] 图2B图示了在瞄准环内包括多个子斑点的治疗束的示例,其中治疗束是由包括多个对应的激光递送元件的治疗源生成的。

[0025] 图3是根据本发明的又一个实施例的图1的激光治疗系统的图示。

[0026] 图4A图示了小鼠视网膜的示例视网膜电图 (ERG) 记录。

[0027] 图4B图示了人类视网膜的示例ERG记录。

[0028] 图5图示了示例ERG测量系统的示例配置。

[0029] 图6图示了用于创建可以在治疗之前生成的预测模型的示例过程。

[0030] 图7和图8是图示示例治疗性治疗过程的流程图。

[0031] 图9是图示提供对患者的眼睛的治疗前评估的示例方法900的流程图。

具体实施方式

[0032] 本文描述的本发明的实施例提供了用于治疗视网膜组织和/或患者眼睛的其它区域,特别是包括黄斑的大区域的系统和方法。此类规程可以被用于治疗糖尿病性黄斑水肿和/或其它眼部疾病,以诱导一种或多种治疗益处。在一些实施例中,一系列短持续时间的光脉冲(例如,在5-30微秒、10-30微秒或5-15微秒之间)可以被递送到视网膜组织,其中每个脉冲之间具有热弛豫时间延迟以限制目标视网膜组织的温度升高,从而将热效应限制在仅视网膜色素上皮层。短持续时间脉冲治疗,诸如**IRIDEX®**公司出售的系统和设备的MicroPulse™激光治疗(下文中简称短持续时间脉冲治疗),可能不会导致在视网膜上出现可见斑点并可能导致视网膜上减少或没有整体组织损害(例如,可见损害)。在其它实施例中,光凝可以导致一系列确实出现在视网膜中的可见斑点。

[0033] 图1图示了用于将治疗束递送到患者眼睛110的激光递送系统100的高级示意图。参考图1-5,本文描述的激光递送仪器或激光治疗系统100包括治疗束源102(例如,激光输送源),诸如激光二极管(例如,垂直腔表面发射激光器“VCSEL”),以沿着治疗路径124传输治疗束或激光。在一些实施例中,激光治疗系统100可以适于接受VCSEL二极管,以便显著降低与激光治疗系统相关的成本(VCSEL二极管可以比其它替代方案便宜得多)。治疗束源102可以与发射镜104对准,以使低损失的治疗激光通过或朝者目标治疗斑点或要治疗的患者眼睛110的目标区域(例如,黄斑112)反射。发射镜104可以是穿孔镜、半镜、二向色镜等。反射镜104可以是透明的或半透明的,使得一些光(例如,照明光或瞄准激光)可以被递送回相机106,如本文所述。相机106、治疗束源102或瞄准束源可以可操作地耦合到计算机109(例如,计算系统、控制器)以提供可以在本文描述的治疗性治疗过程中使用的视网膜映射、跟踪和/或成像或控制治疗激光或瞄准激光的递送。可以提供一个或多个透镜(例如,分别识别为透镜108a和透镜108b)以将反射或通过的光或激光聚焦到目标位置(例如,相机106和/或患者的眼睛110)。例如,透镜108a和108b可以是凸透镜。

[0034] 虽然在图1中分别或从外部图示了激光治疗系统100的组件,但其中一个或多个组件(例如,治疗束源102)可以在内部(例如,在适配器的壳体内)集成或包装在一起或耦合到适配器(例如,经由光纤)。适配器或其中一个或多个组件可以与裂隙灯或其它眼科成像仪器耦合。在美国专利No.9,707,129中描述了激光递送仪器或包括适配器、控制器、计算机或处理器的其它各种组件的示例,如本文所述可以整体或部分地与激光治疗系统100一起提供的,该专利的全部公开内容出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0035] 在一些实施例中,如下文更详细描述的治疗束源102或瞄准源还可以包括可操作地耦合到计算机109或其它外部或内部控制器以在计算机109和光束源102或瞄准源之间路由信息的计算设备和/或处理器,使得计算机109可以控制治疗激光或瞄准激光的递送。计算机109可以包括分离或集成的显示接口,该接口包括控件和显示器以显示可以由临床医生调节的各种设置和/或操作。例如,计算机109可以控制治疗束源102,以期望的治疗参数或剂量测定法将治疗激光递送到患者眼睛的目标位置,如下面更详细描述。可以控制治

疗激光以在限定的治疗边界内递送激光密度或强度、功率、波长和/或持续时间或脉冲以治疗指定尺寸的目标位置。

[0036] 在一些实施例中,可以控制或递送治疗激光,以治疗直径为1-6mm(例如,大于5mm)的单个大目标斑点(例如,黄斑)、位置或地点,并均匀地将斑点加热(例如,不使用扫描仪或治疗大斑点中的多个较小斑点)。可以用短持续时间,10mW至10W、100mW至10W或1W至100W(例如,3W、4W、5W、高于2W、高于5W)的高功率脉冲治疗这种大斑点。另外,每个脉冲的持续时间可以足够短,从而避免引起视网膜组织的传统光凝,但是可以足以在每个目标位置、斑点或地点基本均匀地诱导光活化或治疗性愈合。在一些实施例中,脉冲可以引起包括黄斑区域内的视网膜色素上皮的视网膜组织的低能量、细胞内、亚致死和检眼镜不可见的治疗,以治疗诸如糖尿病性视网膜病、中枢性浆液性视网膜病以及中枢性和分支静脉阻塞等疾病。在一些实施例中,可以在50至55℃的范围或最高温度加热目标地点处的组织,使得在避免或减少由于传统光凝导致的永久性视网膜损害的同时诱导光激活或低能量、细胞内、亚致死和检眼镜不可见的治疗。治疗激光可以具有在红外光谱内选择的波长(例如,808nm、810nm)。在某些实施例中,可以将治疗激光递送到目标地点,以预防性地治疗患者的眼睛。

[0037] 图2A图示了具有瞄准束源120的激光递送系统100。参考图2,在一些实施例中,激光递送系统100可以包括瞄准束源120,诸如可操作地耦合到被配置为沿着瞄准路径122传输瞄准束或激光的激光二极管(例如,垂直腔表面发射激光器“VCSEL”)。在一些实施例中,瞄准路径122可以不与治疗路径124对准或基本同轴。在一些实施例中,瞄准路径122可以与治疗路径124对准或基本同轴,如图2中所示。在一些实施例中,如图2中所示,治疗束源102可以在瞄准束源120的路径中被定位在患者眼睛的前面或附近,使得瞄准路径被部分地阻挡。凹透镜126可以定位在瞄准束源120和治疗束源102之间以扩展或发散瞄准激光,使得瞄准路径122仅被治疗束源102部分地阻挡。凸透镜(例如,凸透镜108b)可以定位或部署在治疗束源102和患者的眼睛110之间,以将瞄准束或治疗束聚焦或会聚到患者的眼睛110上的目标或治疗斑点上。

[0038] 如图所示,凸透镜将瞄准束聚焦到同心瞄准环130上,该同心瞄准环在患者眼睛的治疗斑点处包围治疗束,使得瞄准束始终大于治疗束(例如,治疗束源102的入射斑点132)。瞄准束可以具有可见光谱中的波长(例如,600nm、650nm、700nm),以等于或低于1mW的功率在患者的视网膜上提供可见的治疗边界(例如,同心环、实心圆点或其它几何形状)。瞄准束提供的治疗边界为眼睛的激光治疗提供了安全余量。治疗边界限定了将或可以在其中提供通过治疗束的治疗性治疗并且在外部不提供治疗性治疗的区域或外围。另外,由瞄准束提供的治疗边界可以定位在不期望治疗性治疗的视网膜组织(例如,敏感或非目标组织)附近。待治疗的组织落在治疗范围之外,并且对临床医生可见。这允许临床医生根据期望将治疗边界定位成尽可能靠近或远离这种组织,同时确保不对这种组织进行治疗。治疗束被配置在瞄准环或治疗边界内,以确保在治疗边界外的组织不被相应地治疗。

[0039] 图2B图示了在瞄准环130内包括多个子斑点(例如,子斑点210和子斑点220)的治疗束的示例,其中治疗束是由包括多个对应的激光递送元件(例如,激光二极管阵列)的治疗源102生成的。在一些实施例中,治疗激光递送元件可以被单独供电以允许在递送期望的能量分布中进行微调的调节。例如,可以单独控制阵列中的每个激光递送元件(例如,通过分别控制每个激光递送元件的脉冲持续时间、频率、功率等),以在由大斑点限定的区域上

引起均匀的组织加热。这种控制对于均匀的组织加热可能是必要的,因为例如,当阵列中的激光递送元件朝着对应的相邻子斑点的阵列发射具有完全相同参数的束时,朝着子斑点阵列(例如,子斑点220)的中心的内部子斑点附近的组织区域可以比朝着子斑点阵列(例如,子斑点210)的外围的外部子斑点附近的组织区域加热更多。这是由于以下事实:内部子斑点附近的组织区域可以比外部子斑点附近的组织区域暴露给更多的周围子斑点并因此从其累积复合能量。可以调节每个子斑点的参数以控制能量暴露的这些差异。例如,当与经由与外部子斑点对应的治疗激光递送元件供应的能量水平相比时,治疗系统可以经由与内部子斑点对应的治疗激光递送元件供应相对低水平的能量。作为另一个示例,治疗系统可以通过对每个子斑点的微调控制(例如,改变它们以解释其它变量,诸如组织密度)来递送更精确的均匀性。在一些实施例中,可以将治疗激光递送元件的子集作为组一起供电,并且因此出于类似原因而分别进行控制。例如,可以将10x10阵列划分为10个元素的10个子集。在这个示例中,可以分别为10个子集中的每一个供电。

[0040] 图3图示了在患者身上使用的激光治疗系统100的示例。在一些实施例中,如图3中所示,可以在仰卧位置时用激光治疗系统100对患者进行治疗。在这样的实施例中,激光治疗系统100的组件中的一个或多个可以可操作地耦合到如本文所述的裂隙灯128或其它眼科成像系统或激光递送仪器,使得治疗束路径被向下指引到患者的眼睛。例如,常规的裂隙灯或其它眼科成像仪器可以从常规的位置旋转大约90度,从而将治疗指引到坐姿的患者的眼睛中。垂直对准治疗束源102的光轴或治疗路径改善治疗激光与患者眼睛之间距离的可控性。此外,这允许为患者带来更好的治疗效果,因为它减少了会导致在给定的治疗期间内不正确地对准治疗束的患者的头部移动(例如,通过降低患者可用的自由度)。这在治疗难以坐着的成人或儿童时特别有利。在一些实施例中,裂隙灯或其它仪器可以耦合到患者或手术台上方的天花板或其它固定装置(例如,IV杆或支撑杆)。在一些实施例中,可以在眼睛的治疗期间(例如,当耦合到IV极时)提供附加的药品或药物。

[0041] 图4A图示了小鼠视网膜的示例性视网膜电图(ERG)记录。当视网膜感光器接收到诸如光(例如,来自诸如激光器之类的光源)之类的兴奋性刺激时,ERG测量视网膜感光器生成的电信号的电压(或生物电势)。在一些实施例中,ERG可以是非侵入性技术,其使用例如一个或多个皮肤安装传感器(例如,电极)来记录这些生成的电压的平均值。图4A-4B中所示的ERG记录描绘了当光源(例如,激光器)照射到视网膜上时所测得的电压。常规而言,ERG被用于测量视网膜对刺激的反应,诸如闪烁模式。关于使用ERG测量对这种外部刺激的视网膜反应的更多信息可以在美国专利No.4,874,237、美国专利No.5,154,174和美国专利No.9,026,189中找到,这些专利通过引用整体并入本文。最近对小鼠的研究表明,ERG信号在小鼠视网膜中可能与温度有关,使得可以通过测得的ERG信号推断受到激光照射的小鼠的视网膜温度。这项研究的结果发表在Marja Pitkanen等人的论文中,“A Novel Method for Mouse Retinal Temperature Determination Based on ERG Photoresponses”, Ann.Biomed.Eng.,第45卷,第10期,2017年10月,该论文通过引用整体并入本文。图4A中的ERG描绘了反映当在小鼠视网膜上发射532nm激光束时对于37.0摄氏度和40.7摄氏度的视网膜温度以10ms间隔取得的小鼠视网膜ERG测量的波形。由身体生成的电信号通常产生包括两个不同波的波形:a波410和b波420。如图4A中所示,在两个视网膜温度(分别为37.0摄氏度和40.7摄氏度)下测得的ERG波形430与440始终是不同的,这表明波形与温度有关。照

此,波形可以被用于推断视网膜温度。

[0042] 图4B图示了人类视网膜的示例ERG记录,摘录自Quinteros Quintana等人,“Electroretinography:A Biopotential to Assess theFunction/Dysfunction of the Retina”J.Phys.:Conf.Ser.705 (2016),其通过引用整体并入本文。本公开的发明人观察到,图4B中所示的人类视网膜的ERG记录与图4A中所示的小鼠视网膜的ERG记录非常相似。例如,a波415映射到a波410上,而b波425映射到b波420上。这种相关性使得本公开的发明人想到使用ERG记录来推断人类视网膜温度,并充分利用这个特性来确定用于本文所公开的激光治疗的治疗参数的想法。用于确定治疗参数的常规技术包括缓慢地逐步提高激光束源的功率,直到在视网膜上观察到可见的灼伤点,以确定最大功率值极限。这样的技术即使正确执行,也不可避免地对视网膜造成一定程度的损害,这可能会产生不良影响。就其本质而言,在没有建立最大功率值限制的情况下用激光束瞄准视网膜会带来暂时甚至不可逆的损害。此外,常规技术要求操作者进行主观判断,必须由丰富的经验和技能来决定最大功率值限制。最后,使用这些常规技术评估阈值要求从业者更多的时间和精力。本公开描述了ERG测量系统的使用,该ERG测量系统用于以某种方式进行视网膜的预处理测量,以便解决常规滴定技术的缺陷。

[0043] 图5图示了示例ERG测量系统的示例配置。所示的ERG测量系统包括光源510,该光源510被配置为将光束515瞄准患者的眼睛110。在一些实施例中,光源510可以是激光器,其被配置为发射具有适当波长(例如,532nm、577nm、810nm)的束。在一些实施例中,ERG测量系统包括至少两个传感器(例如,电极),用于响应于光束515而测量由受光器生成的电压。例如,如图5中所示,ERG测量系统可以包括位于患者的前额上的第一传感器520和位于患者的眼睛110下方的第二传感器530。这些第一传感器520和第二传感器530可以经由适当的固定机构(例如,胶粘剂贴片)固定到患者身上。可以在每个传感器和患者之间施加导电膏或凝胶,以允许更好的ERG信号采集。如分别由箭头525和535所示,第一传感器520和第二传感器530可以耦合到处理器540(例如,经由有线或无线连接)。处理器540可以执行如本文所述的一个或多个操作,以智能地确定预测治疗激光的功率与温度之间的相关性的模型。例如,处理器540可以生成预测模型,该预测模型预测光束515的功率与视网膜温度之间的相关性。这个预测模型可以被用于预测将视网膜温度提高到期望的量所需的功率,和/或被配置为将视网膜温度提高到可能的最高数量而不会造成不适当的损害的最大功率值限制(例如,与常规技术形成鲜明对比,常规技术可以利用可见的烧伤斑点作为该技术的例行部分)。在一些实施例中,处理器540可以耦合(例如,经由有线或无线连接)到向操作者指示这些预测的显示器或其它接口(例如,显示描绘光束515的最小和最大功率值的功率范围的接口)。在一些实施例中,处理器540可以被耦合(例如,经由有线或无线连接)到光源510(如箭头545所示),使得处理器可以被用于控制光源510的功率。在这些实施例中,处理器540可以使光源510将具有不同功率值(例如,参考图6,在步骤620处的最小功率值和步骤635处的较高功率)的多个光束515指引到眼睛110处,以收集多个ERG测量值并完善预测模型。

[0044] ERG测量值可能特别适合于涉及大斑点治疗的治疗。在一些实施例中,可测量的ERG响应可以由大量的视网膜细胞生成的大ERG电信号。大斑点治疗可能特别适合这些测量,因为它们同时刺激大量的视网膜细胞,从而招募更大的并且因此更可测量的ERG反应。

[0045] 图6图示了用于创建可以在治疗之前生成的预测模型的示例过程(例如,由处理器

540参考图5)。在一些实施例中,该过程可以以输入610(例如,由操作者)开始,以开始对患者眼睛的治疗前评估。在一些实施例中,如步骤615中所示,处理器可以核实ERG传感器和其它硬件是否被正确设置(例如,通过核实从ERG传感器接收的基线签名)。在步骤620处,可以将激光源(或其它光源)设置为最小功率值。在步骤625处,可以以相对低的功率(例如,最小激光功率值)发射治疗激光。在一些实施例中,可以跳过步骤620和625。在步骤630处,可以使用放置在患者身上的传感器来记录ERG信号数据(例如,在步骤625中的治疗激光发射期间或之后)。这些记录的ERG信号数据可以与由视网膜细胞响应于治疗激光在其最小功率值(或某个其它相对低的功率)下所生成的电响应对应。在跳过步骤620和625的实施例中,这个ERG波形可以反映当眼睛暴露于例如环境光时检测到的信号,在这种情况下,视网膜温度可以是基线温度(例如,37摄氏度)。在步骤635处,可以将治疗激光设置为更高的功率(例如,1W)。这个更高的功率可以低于预期的最大功率值限制,在该最大功率值限制下可能发生对视网膜的损害。在步骤640处,可以以更高的功率发射治疗激光。在步骤645处,可以再次记录ERG信号数据(例如,在步骤635中的治疗激光发射期间或之后),这个时间与视网膜细胞响应于较高功率下的治疗激光而生成的电响应对应。在一些实施例中,可以将ERG波形从模拟ERG信号数据转换成数字波形。在步骤650处,可以使用处理器对在步骤630和645记录的ERG信号数据执行最小二乘拟合。可以执行最小二乘拟合以基于测得的ERG信号数据生成与图4B中描绘的波形相似的波形。例如,最小二乘拟合可以生成与在步骤630处记录的较低功率(或基线)ERG信号数据对应的波形,以及与在步骤645处记录的较高功率ERG信号数据对应的波形。在步骤655处,还可以执行这些分数拟合以线性化步骤650的波形输出,从而描述视网膜温度与激光功率值之间的关系。例如,步骤655可以使波形输出线性化,以生成由例如等式 $C = X\beta + \epsilon$ 描述的线性表示(例如,单条线),其中C是视网膜温度,X是治疗激光的功率值, β 是回归系数,并且 ϵ 是误差项。在步骤660处,可以基于步骤655的线性等式生成查找表。查找表可以使视网膜温度与治疗激光器的功率值相关联,使得操作者能够预测可以通过以特定功率发射激光而实现的视网膜温度。在一些实施例中,图6中概述的任何或所有步骤可以由一个或多个处理器自动执行。虽然图6仅图示了两个ERG测量,但是本公开设想其中执行任何合适数量的ERG测量(例如,随着逐渐增加激光器的功率值而顺序执行的一系列ERG测量)的实施例。在一些实施例中,系统可以充分利用机器学习模型来生成更准确的预测模型,该机器学习模型可以使用来自受试者池的大数据集进行训练。受试者可以是人类患者,或者可替代地可以是动物受试者,诸如小鼠,其a波和b波可以与特定人类患者的基线ERG测量值相关联,以帮助生成针对特定人类患者的查找表。

[0046] 在图6的步骤665处,可以使激光系统100准备好进行治疗。操作者可以查阅查询表以确定用于将治疗束递送到治疗斑点(例如,直径在1mm至6mm之间的治疗斑点)的一个或多个最优功率值。如本文先前所讨论的,在一些实施例中,治疗束源可以包括与在一起形成治疗斑点的多个子斑点对应的多个激光递送元件(例如,多个激光二极管)。同样如本文先前所讨论的,在这些实施例中,每个激光递送元件(或激光递送元件的子集)的激光输出可以被分别控制和调节(例如,以确保均匀加热)。在这些实施例中,当操作者将治疗束源设置为特定功率时,激光系统100向每个激光递送元件供电以递送激光束,使得由多个激光递送元件递送的功率值的总和等于或近似等于操作者设置的特定功率。VCSEL阵列(或类似阵列)可以是特别有利的,因为它可以允许对每个激光递送元件进行单独控制。

[0047] 使用上述过程中描述的ERG测量可以使操作者不必依靠(或仅依靠)涉及将治疗激光器的功率值向上滴定到最大功率值极限(例如,滴定到产生可见烙印标记的点(例如,由此指示最大功率值极限))的更常规技术。取而代之的是,操作者可以在安全范围内的功率水平上使用激光,以预测在不同功率水平(包括最大功率值限制)下对眼睛的影响。有效地,基于ERG信号的预测可以替代烙印标记并且可以被记录为起诉状(suc),并由软件进行处理。与常规滴定技术相比,结果是更安全的预处理测量(例如,不需要产生可见的烙印标记)。而且,ERG测量过程通过直接测量视网膜细胞反应来提供可靠的温度测量,使得误差与依赖于间接测量的其它类型的非侵入性测量(例如,通过必须依赖传播通过几个可变声阻抗的声信号的视网膜的脉动激光加热产生的声波的测量)相关联。此外,与常规技术相反,所描述的ERG预处理测量过程不要求广泛的经验和技能来进行主观判断。与常规技术相比,所描述的ERG预处理测量过程也可以更准确并且灵敏度更高,因为它不依赖于主观判断(从而消除或减少了人为错误的可能性)。最后,所描述的ERG测量过程不需要与常规滴定技术相同的操作者部分的时间和精力。

[0048] 在一些实施例中,可以在视网膜的治疗期间使用ERG测量系统以向操作者提供反馈(例如,连续或半连续反馈)。例如,随着治疗的进行,可以进行实时ERG测量并确定视网膜温度(例如,使用在预处理期间如上所述生成的查找表)并将其显示给操作者,以确保视网膜温度不超过会造成永久损害的上限。在一些实施例中,激光治疗系统可以包括警报系统,以帮助操作者防止永久损害。例如,警报系统可以耦合到ERG测量系统,并且当来自ERG测量系统的反馈数据被用于确定视网膜温度在上限阈值之内时,警报系统可以生成警报通知或可以甚至阻止治疗激光的操作(例如,通过禁用脚踏开关或操作治疗激光的其它手段)。在一些实施例中,激光治疗系统可以包括警报系统,用于确保在可以开始治疗之前满足所有要求的条件。例如,从ERG测量系统得出的预测模型可以指定将治疗激光限制在最大功率值限制3W。在这个示例中,如果操作者将治疗激光调整为4W的功率,那么警报系统可以生成警报通知或可以阻止治疗激光的操作。

[0049] 图7和8图示了用于向患者的眼睛提供治疗的示例性方法700和800。本文描述的方法的任何一个或多个步骤可以被移除、重新排序、替换、添加或修改。在步骤702处,可以由来自治疗束源的治疗束将治疗性治疗递送到患者眼睛的视网膜组织702。所递送的治疗性治疗可以包括在视网膜组织上的治疗斑点,其强度低于引起凝结损害的强度,以使对视网膜组织的损害最小化。治疗束以红外波长递送,功率从1至100W并且沿着治疗束路径并且治疗斑点直径范围为1至6mm。方法800包括,在步骤802处,沿着瞄准束路径从瞄准束源递送瞄准束,该瞄准束穿过部署在患者与瞄准束之间的凹透镜并被配置为使治疗束源周围的瞄准束发散,使得在穿过部署在患者与治疗束源之间的凸透镜之前,只有一部分瞄准束被治疗束源阻挡。在步骤804处,该方法包括经由瞄准束在患者的视网膜组织上限定可见的治疗边界,该瞄准束穿过凸透镜以聚焦在视网膜组织上以限定治疗边界。在步骤806处,该方法还包括经由来自治疗束源的治疗束将治疗性治疗在部署在治疗边界内的视网膜组织上的治疗斑点处递送到患者眼睛的视网膜组织,该治疗束沿着相对于瞄准束路径非同轴延伸的治疗束路径递送。

[0050] 图9图示了用于提供对患者眼睛的治疗前评估的示例方法900。本文描述的方法的任何一个或多个步骤可以被移除、重新排序、替换、添加或修改。在步骤902处,从定位在患

者身上的一个或多个ERG传感器接收初始视网膜电图(ERG)数据。在步骤904处,将光束的一个或多个第一脉冲朝着眼睛的视网膜递送,其中将第一脉冲设置为第一功率。在步骤906处,接收来自ERG传感器的第一ERG数据,其中第一ERG数据反映由视网膜细胞生成的测得的ERG信号作为对第一脉冲的响应。在步骤908处,确定一个或多个最优激光功率值以执行激光治疗。

[0051] 在以上描述中,描述了本发明的各种实施例。为了说明的目的,阐述了具体的配置和细节以便提供对实施例的透彻理解。但是,对于本领域技术人员而言,显然可以在没有具体细节的情况下实践本发明。此外,可以省略或简化众所周知的特征,以免使所描述的实施例不清楚。这里具体描述了本发明的主题,但是要求保护的主体可以以其它方式实施,可以包括不同的要素或步骤,并且可以与其它现有或将来的技术结合使用。

[0052] 除非明确地描述了各个步骤或元件的次序,否则该描述不应当被解释为暗示各个步骤或元件之间或之间的任何特定次序或布置。附图中描绘或在上面对应的组件的不同布置以及未示出或描述的组件和步骤是可能的。类似地,一些特征和子组合是有用的并且可以在不参考其它特征和子组合的情况下被采用。已经出于说明性而非限制性目的描述了本发明的实施例,并且替代实施例对于本专利的读者将变得显而易见。因而,本发明不限于以上描述的或在附图中描绘的实施例,并且在不脱离以下权利要求的范围的情况下,可以做出各种实施例和修改。

[0053] 其它变化在本发明的精神内。因此,虽然本发明易于进行各种修改和替代构造,但是其某些说明的实施例在附图中示出并且已经在上面进行了详细描述。但是,应当理解的是,无意将本发明限制为所公开的一种或多种具体形式,相反,其意图是覆盖落入本发明的精神和范围内的所有修改、替代构造和等同形式,如所附权利要求所定义的。

[0054] 在提供值的范围的情况下,应理解的是,除非上下文另外明确指出,否则每个中间值、至下限的单位的十分之一、该范围的上限和下限之间也被具体公开。涵盖在所述范围内的任何所述值或中间值与该所述范围内的任何其它所述定值或中间值之间的每个更小范围。这些更小范围的上限和下限可以独立地包括在该范围内或排除在该范围内,并且其中任一限值、没有任何一个限值或两个限值包括在更小范围内的每个范围也包括在本发明内,但以所述范围中任何明确排除的限值为准。在所述范围包括一个或两个限值的情况下,还包括排除那些包括的限限中的一个或两个的范围。

[0055] 在描述本发明的上下文中(特别是在所附权利要求的上下文中)术语“一”、“一个”和“该”和类似指代的使用应解释为涵盖单数形式和复数形式,除非本文另有指示或上下文明显矛盾。涉及两个或更多个项目的列表中的术语“或”涵盖以下所有对该词的解释:列表中的任何项目、列表中的所有项目以及列表中的项目的任何组合。除非另有说明,否则术语“包括”、“具有”和“包含”应解释为开放式术语(即,意思是“包括但不限于”)。术语“连接”或“附接”应解释为部分或全部包含在之内、耦合到或连接在一起,即使中间存在某物。除非在本文另外指出,否则本文中数值范围的引用仅旨在用作分别指代该范围内的每个单独值的简写方法,并且每个单独值都被并入说明书中,如同其在本文中被单独叙述一样。除非本文另外指出或与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法可以以任何合适的次序执行。除非另外要求,否则本文提供的任何和所有示例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明的实施例,并且不对本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不

应当被解释为表示任何非针对性的元件对于实施本发明都是必不可少的。

[0056] 本文描述了本发明的优选实施例,包括发明人已知的用于执行本发明的最佳模式。通过阅读前述说明,那些优选实施例的变型对于本领域普通技术人员而言将变得显而易见。发明人期望熟练的技术人员适当地采用这样的变型,并且发明人希望以不同于本文具体描述的方式来实践本发明。因而,本发明包括适用法律所允许的所附权利要求中记载的主题的所有修改和等同物。而且,除非本文另外指出或与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖上述元素在其所有可能的变化中的任何组合。

[0057] 本文所引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利,均通过引用并入本文,其程度与好像每个参考文献被单独地且具体地指示通过引用并入本文并在此全文进行阐述的程度相同。

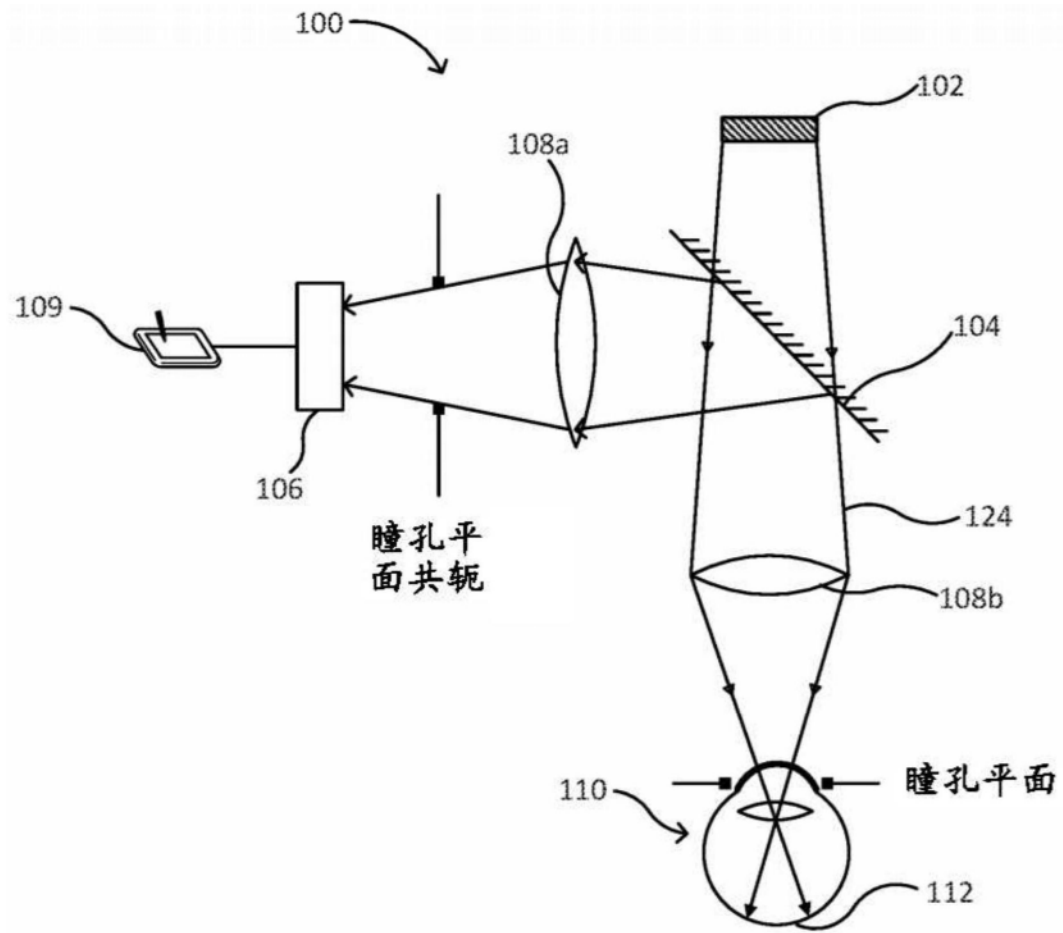


图1

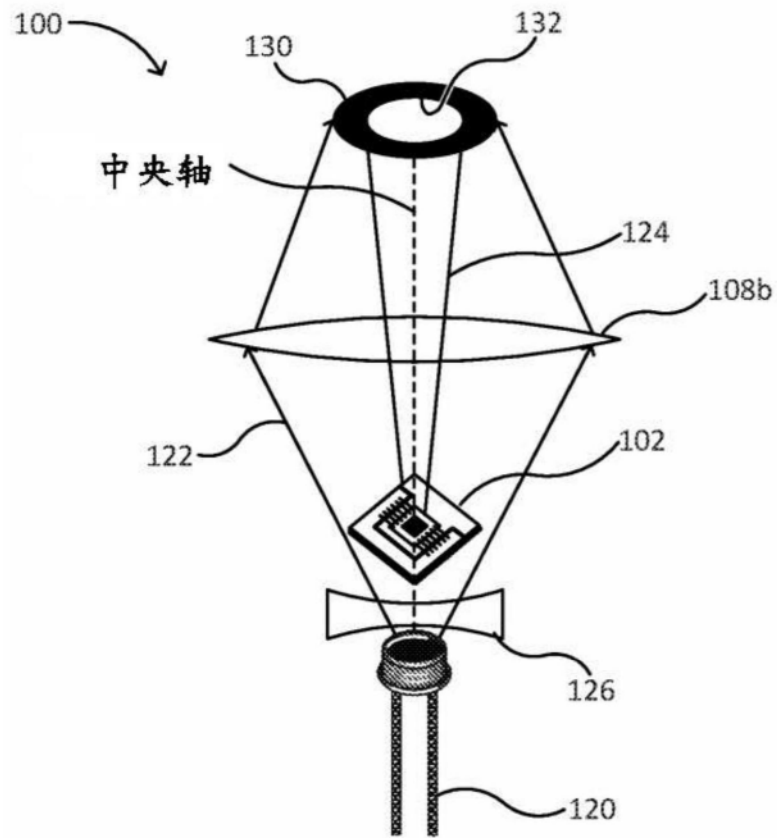


图2A

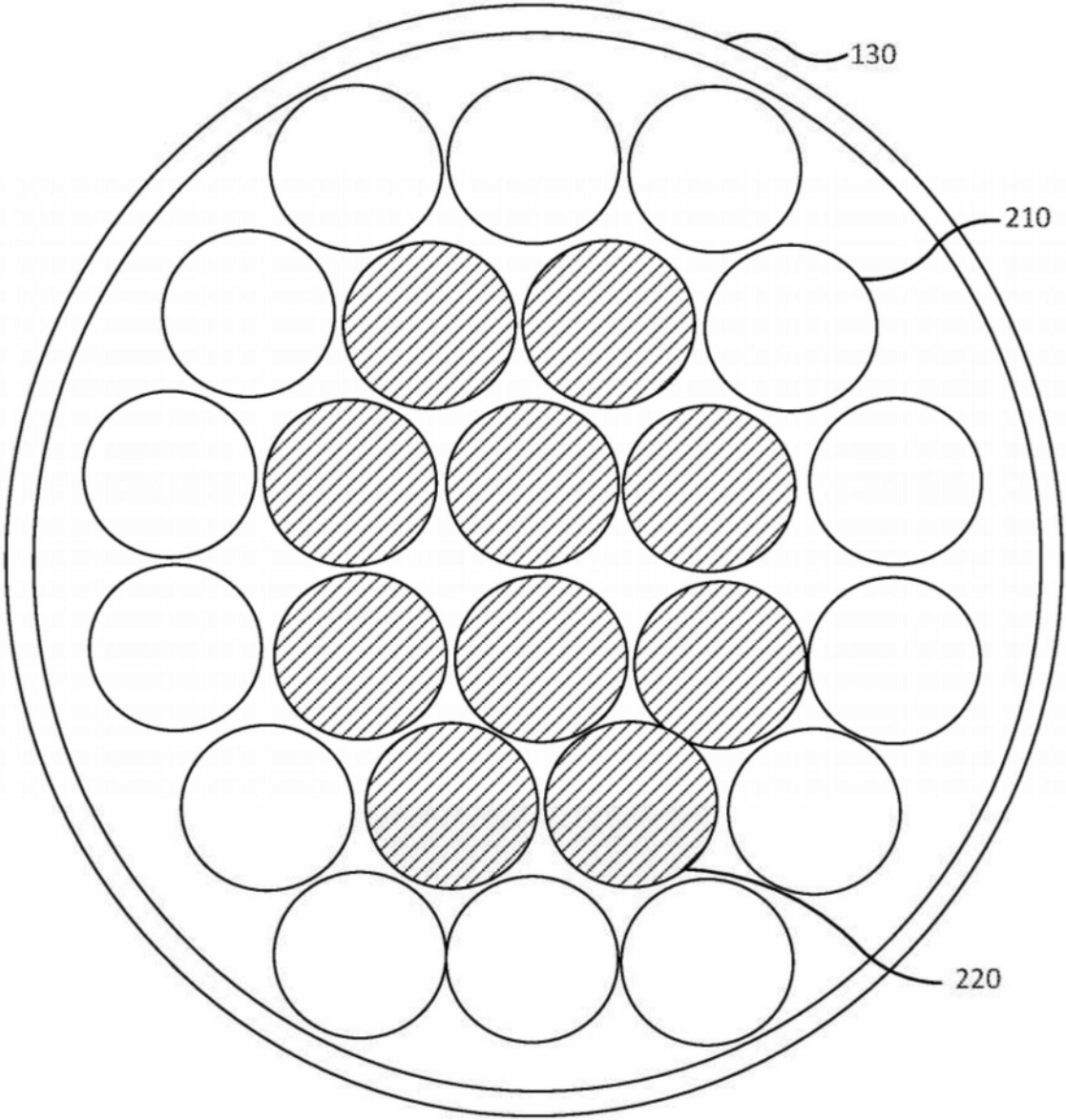


图2B

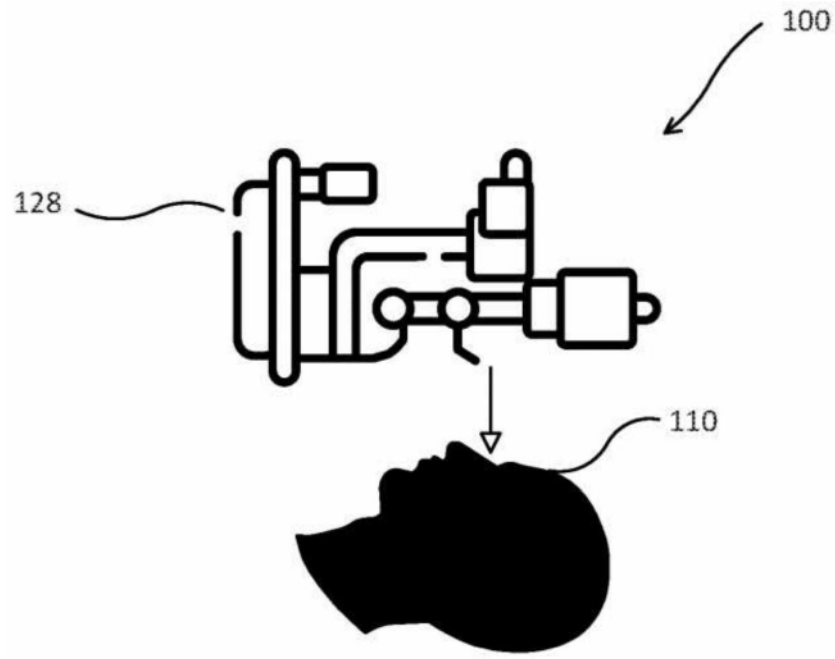


图3

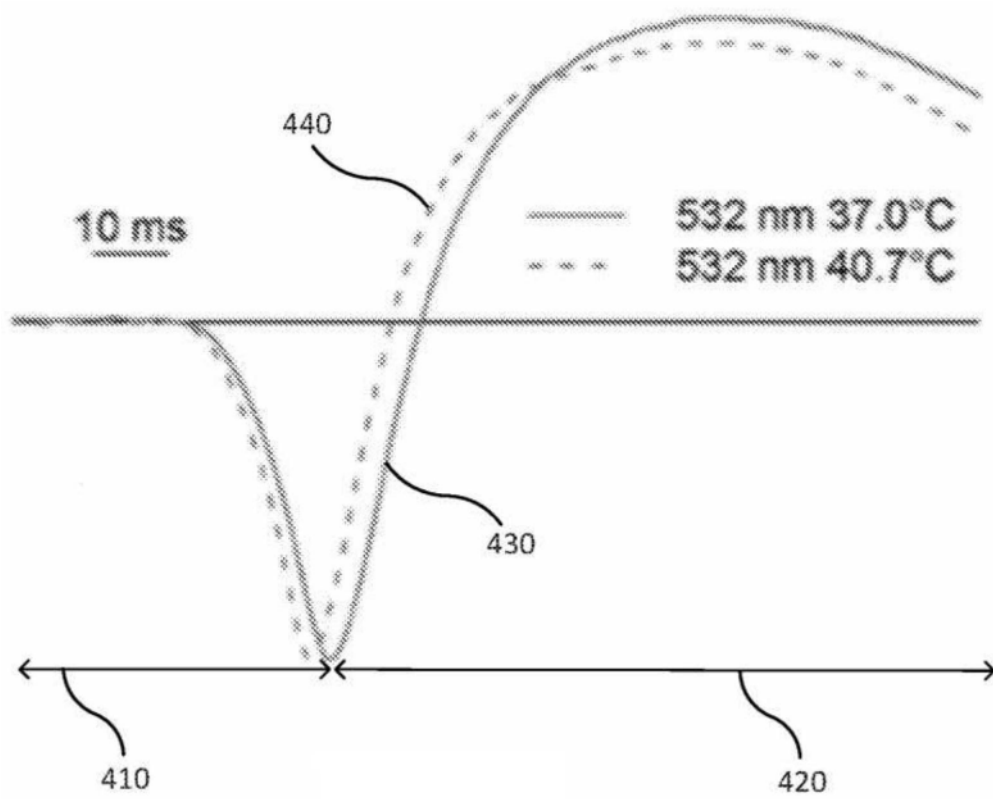


图4A

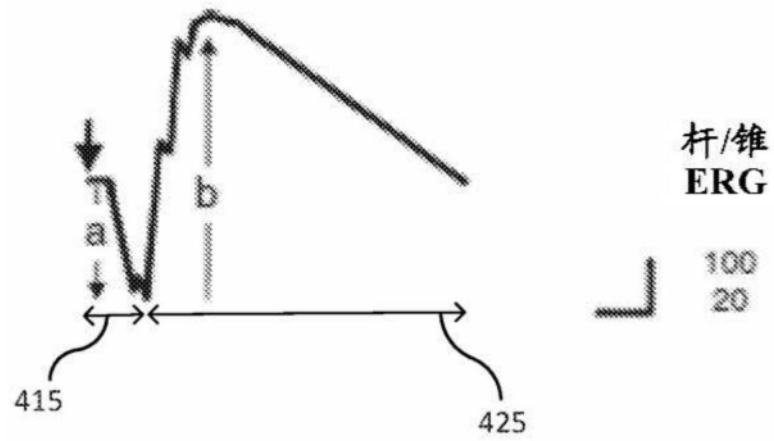


图4B

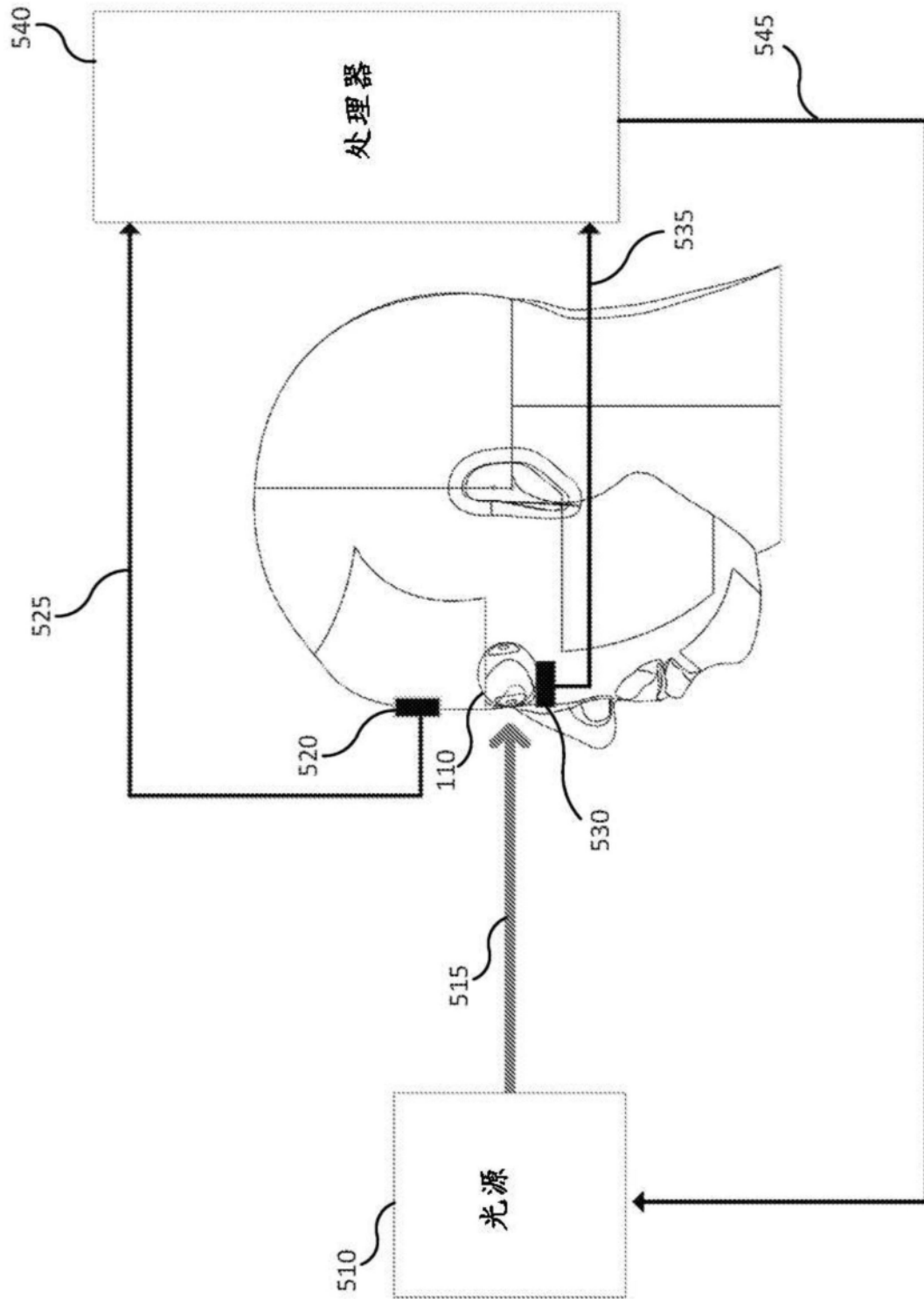


图5

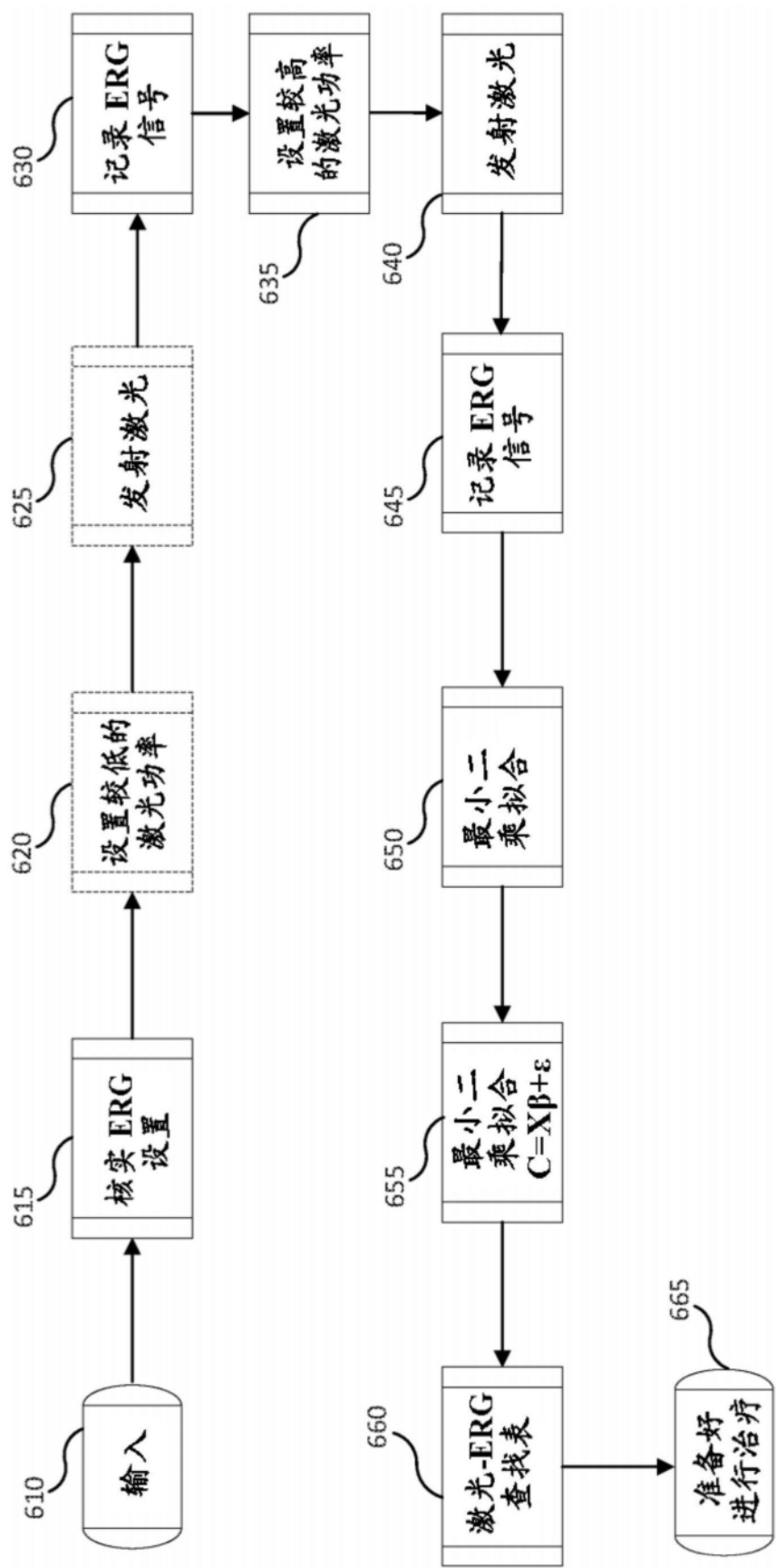


图6



图7

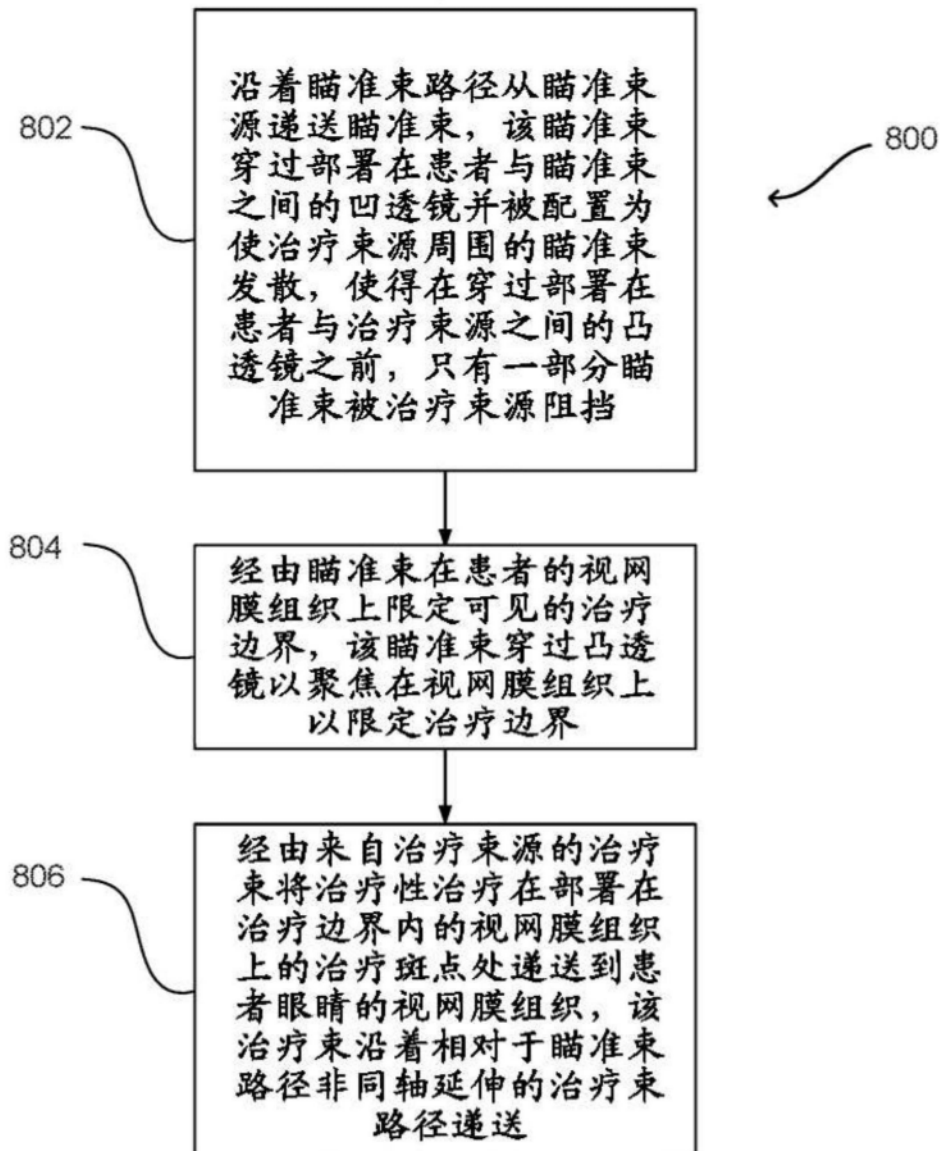


图8

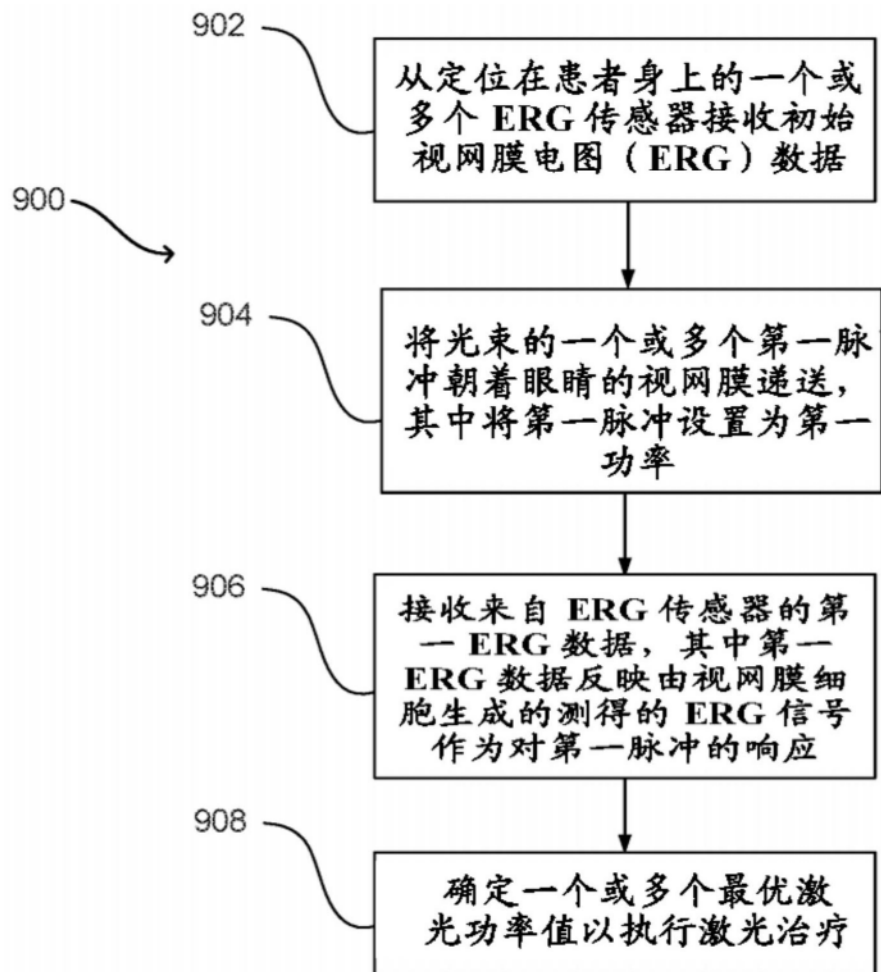


图9