(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114173664 B
(45)授权公告日 2025.07.11

(21)申请号 202080054667.3
(22)申请日 2020.06.05
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114173664 A
(43)申请公布日 2022.03.11
(30)优先权数据
62/857,345 2019.06.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2020/050778 2020.06.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/243842 EN 2020.12.10
(73)专利权人 齐利亚有限公司
地址 加拿大魁北克省
(72)发明人 尼古拉斯·拉普安特 达蒙·德保利 多米尼克·索瓦乔
(74)专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
专利代理师 卓霖 刘娟
(51)Int.Cl.
A61B 3/12(2006.01)
A61B 5/00(2006.01)
G01N 21/63(2006.01)
(56)对比文件
US 6822741 B2,2004.11.23
FILIPPO PIFFARETTI.Development of Minimally-Invasive Optical Methods to Individualize the Doses Used for Therapeutic Applications of Light.2010,文章第4.2.1节内容.
审查员 孙玉琴

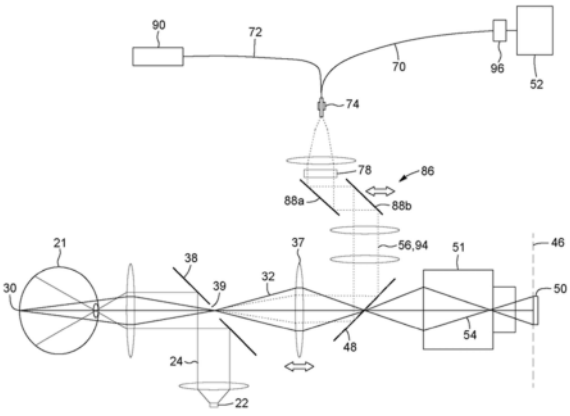
权利要求书2页 说明书11页 附图10页

(54)发明名称

用于对介质执行光致发光分析的系统和方法

(57)摘要

提供了一种用于对如患者眼睛的眼底的介质执行光致发光分析的系统和方法。提供了成像设备、谱分析仪和激发光源。光学组件定义患者眼睛与成像设备之间的成像光路以及患者眼睛上的分析点与谱分析仪之间的谱分析光路。激发光源生成激发光束,所述激发光束包括被选择以激发患者眼睛中存在的成分激发波长,用于生成光致发光波长处的荧光,并且光学耦接到谱分析光路,用于将激发光束投射到分析点上。滤光器耦接到谱分析仪,在激发波长处具有低透光率,并且在光致发光波长处具有高透光率。



CN 114173664 B

1.一种用于对介质执行光致发光分析的系统,包括:

-照明子组件,所述照明子组件被配置为朝向所述介质投射照明光,以及照明光源,所述照明光源可操作以生成所述照明光,并且光学耦接到所述照明子组件;

-成像设备,被配置为获取包括分析点的所述介质的图像;

-激发光源,可操作以生成激发光束,所述激发光束包括被选择以激发所述介质中存在的成分的激发波长,用于生成与所述激发波长不同的发射波长处的光致发光的光;

-谱分析仪;

-光学组件,定义所述介质与所述成像设备之间的成像光路以及所述介质上的所述分析点与所述谱分析仪之间的谱分析光路,所述激发光源光学耦接到所述谱分析光路,用于将所述激发光束投射到所述分析点上,所述谱分析仪被配置为将从所述分析点返回的光分析为波长的函数;以及

-耦接到所述谱分析仪的滤光器,所述滤光器在所述激发波长处具有低透光率并且在所述发射波长处具有高透光率。

2.根据权利要求1所述的系统,包括分束器,所述分束器被定位和配置为将来自所述介质的返回光的沿着所述成像光路行进的成像部分引导至所述成像设备,并且将所述返回光的谱分析部分引导至所述谱分析光路。

3.根据权利要求2所述的系统,其中,所述分束器是二向色分束器。

4.根据权利要求3所述的系统,其中,所述分束器被配置为根据强度比和极化方向中的一个,将沿着所述成像光路行进的光划分为所述成像部分和所述谱分析部分。

5.根据权利要求1所述的系统,包括:

a)在所述谱分析光路与所述谱分析仪之间延伸的第一光纤链路;

b)在所述谱分析光路与所述激发光源之间延伸的第二光纤链路;以及

c)三叉耦接器,其光学耦接所述谱分析光路、所述第一光纤链路和所述第二光纤链路。

6.根据权利要求5所述的系统,其中,所述三叉耦接器包括多模光环行器、双包层光纤和自由空间分束配置中的一种。

7.根据权利要求5所述的系统,其中,所述滤光器包括设置在所述第一光纤链路与所述谱分析仪之间的自由空间光学组件。

8.根据权利要求5所述的系统,其中,所述滤光器包括在布置在所述第一光纤链路和所述谱分析仪之间的基于光纤的组件上沉积的薄膜。

9.根据权利要求1所述的系统,其中,所述滤光器是长通滤光器。

10.根据权利要求1所述的系统,其中,所述滤光器是带通滤光器。

11.根据权利要求1所述的系统,进一步包括控制器,所述控制器生成用于控制所述照明光源、所述成像设备、所述谱分析仪和所述激发光源的控制信号。

12.根据权利要求11所述的系统,其中,所述控制器被配置为在以下模式下操作:

-照明模式,其中所述控制器至少开启照明设备和所述成像设备;以及

-激发模式,其中所述控制器至少开启所述激发光源和所述谱分析仪。

13.根据权利要求1所述的系统,进一步包括控制器,所述控制器被配置为在以下模式下操作:

-照明模式,其中所述控制器操作照明设备以朝向所述介质投射所述照明光,操作所述

成像设备以获得所述介质的图像,以及操作所述谱分析仪以获得所述介质上的所述分析点的谱分析;以及

-激发模式,其中所述控制器操作所述激发光源以将所述激发光束投射在所述分析点上,并且操作所述谱分析仪以获得所述介质上的所述分析点的光致发光分析。

14.根据权利要求1所述的系统,进一步包括点移动装置,所述点移动装置定位于所述谱分析光路中并被配置为在所述介质上移动所述分析点的位置。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的系统,被配置为对作为所述介质的患者的眼睛的眼底执行光致发光分析。

16.根据权利要求11至14中任一项所述的系统的用于对患者的眼睛的眼底执行光致发光分析的用途。

17.权利要求16所述的用途,其中,所述光致发光分析包括吸光度测量、荧光测量、自发荧光测量、自发拉曼谱和相干拉曼谱中的一种。

18.一种用于对介质执行光致发光分析的方法,包括:

a)提供成像设备、谱分析仪、光学组件、激发光源、以及耦接到所述谱分析仪的滤光器、以及照明光源,所述光学组件定义所述介质与所述成像设备之间的成像光路以及所述介质上的分析点与所述谱分析仪之间的谱分析光路,所述激发光源光学耦接到所述谱分析路径并且可操作以生成激发光束,所述激发光束包括被选择以激发所述介质中存在的成分的激发波长,用于生成与所述激发波长不同的发射波长处的光致发光的光,所述滤光器在所述激发波长处具有低透光率并且在所述发射波长处具有高透光率;

b)操作所述照明光源以朝向所述介质投射照明光,并且操作所述成像设备以获取所述介质的图像;以及

c)操作所述激发光源以将所述激发光束投射到所述分析点上,并且操作谱分析仪以获得所述眼底上的分析点的光致发光测量。

19.根据权利要求18所述的方法,进一步包括操作所述激发光源和所述成像设备以获得所述分析点的图像。

20.根据权利要求19所述的方法,进一步包括将所述分析点的图像叠加在所述介质的图像上的步骤。

21.根据权利要求18所述的方法,其中,所述介质是患者的眼睛的眼底。

22.根据权利要求18至21中任一项所述的方法,其中,所述光致发光测量包括吸光度测量、荧光测量、自发荧光测量、自发拉曼谱测量和相干拉曼谱测量中的一种。

用于对介质执行光致发光分析的系统和方法

技术领域

[0001] 本技术领域一般涉及谱反射计系统和方法,更特别地涉及用于谱吸收分析、荧光、自发荧光、自发拉曼谱、相干拉曼谱或其他与眼睛相关的测量的设备。

背景技术

[0002] 对于天然存在于视网膜中的分析物(例如蛋白质或其他化合物)的光致发光的评估,或对直接添加到视网膜的光致发光标记物或在特定激发波长处的光吸收上的光致发光标记物的评估,是一种有用的非侵入性工具,具有广泛的医疗和健康监测的应用。事实上,光致发光的评估可以提供有关新陈代谢、不同疾病和病症的病理生理学或所给予治疗的功效的有价值的信息。

[0003] 此外,光致发光评估与成像的结合提供了有关生理和病理生理现象的有价值的附加信息。

[0004] 仍然需要一种改进的设备,该设备可用于量化荧光、自发荧光、自发和相干拉曼谱,并对患者眼睛中的其他参数执行分析,以提供至少一些上述优点。

发明内容

[0005] 根据一个方面,提供了一种用于对介质执行光致发光分析的系统。

[0006] 该系统包括被配置为获取包括分析点的介质的图像的成像设备、谱分析仪和光学组件。光学组件定义介质与成像设备之间的成像光路以及介质上的分析点与分析仪之间的谱分析光路。

[0007] 该系统进一步包括激发光源,该激发光源可操作以生成激发光束,所述激发光束包括被选择以激发介质中存在的成分的激发波长,用于生成与激发波长不同的发射波长处的光致发光的光。激发光源光学耦接到谱分析光路,用于将激发光束投射到所述分析点上。

[0008] 该系统进一步包括耦接到谱分析仪的滤光器。滤光器在激发波长处具有低透光率,并且在发射波长处具有高透光率。

[0009] 在一些实施方式中,该系统包括分束器,该分束器被定位并且被配置为将来自介质的返回光的沿着成像光路行进的成像部分引导至成像设备,并且将所述返回光的谱分析部分引导至谱分析光路。分束器可以是二向色分束器。在一些变型中,分束器被配置为根据强度比和极化方向中的一个,将沿着成像光路行进的光划分为成像部分和谱分析部分。

[0010] 在一些实施方式中,该系统包括在谱分析光路和谱分析仪之间延伸的第一光纤链路、在谱分析光路和激发光源之间延伸的第二光纤链路以及光学耦接谱分析光路、第一光纤链路和第二光纤链路的三叉耦接器。三叉耦接器可以包括多模光环行器、双包层光纤和自由空间分束配置中的一种。在一些变型中,滤光器包括布置在第一光纤链路和谱分析仪之间的自由空间光学组件。在其他变型中,滤光器包括在布置在所述第一光纤链路和所述谱分析仪之间的基于光纤的组件上沉积的薄膜。

[0011] 在一些实施方式中,滤光器是长通滤光器。在其他实施方式中,滤光器是带通滤光

器。

[0012] 在一些实施方式中,该系统包括被配置为朝向介质投射照明光的照明子组件。该系统进一步可包括照明光源,该照明光源可操作以生成照明光并光学耦接到照明子组件。

[0013] 还可以提供控制器生成用于控制照明光源、成像设备、谱分析仪和激发光源的控制信号。控制器优选地被配置为在以下模式下操作:

[0014] -照明模式,其中控制器至少开启照明设备和成像设备;以及

[0015] -激发模式,其中控制器至少开启激发光源和谱分析仪。

[0016] 在一些实施方式中,该系统包括被配置为在以下模式下操作的控制器:

[0017] -照明模式,其中控制器操作照明设备以朝向介质投射照明光,操作成像设备以获得介质的图像,以及操作谱分析仪以获得介质上的分析点的谱分析;以及

[0018] -激发模式,其中控制器操作激发光源以将激发光束投射到所述分析点和谱分析仪上以获得所述介质上的分析点的光致发光分析。

[0019] 在一些实施方式中,该系统进一步包括定位于所述谱分析光路中并被配置为在所述介质上移动所述分析点的位置的点移动装置。

[0020] 根据另一方面,提供了一种用于对患者的眼睛的眼底执行光致发光分析的系统。该系统包括:

[0021] -被配置为获取眼底图像的成像设备;

[0022] -谱分析仪;

[0023] -光学组件,定义患者眼睛和成像设备之间的成像光路以及患者的眼睛上的分析点和谱分析仪之间的谱分析光路;

[0024] -激发光源可操作以生成激发光束,所述激发光束包括被选择以激发患者的眼睛中存在的成分,用于生成光致发光波长处的荧光的激发波长,激发光源光学耦接到谱分析光路以用于将激发光束投射到所述分析点上;以及

[0025] -耦接到谱分析仪的滤光器,所述滤光器在激发波长处具有低透光率,并且在光致发光波长处具有高透光率。

[0026] 在一些实施方式中,该系统包括分束器,该分束器被定位和配置为将来自患者眼睛的返回光的沿着所述成像光路行进的成像部分引导至所述成像设备,以及将所述返回光的谱分析部分引导至所述谱分析光路。分束器可以是二向色分束器。分束器可以被配置为根据强度比和极化方向中的一个将沿着成像光路行进的光划分为成像部分和谱分析部分。

[0027] 在一些实施方式中,该系统包括在谱分析光路和谱分析仪之间延伸的第一光纤链路、在谱分析光路和激发光源之间延伸的第二光纤链路以及光学耦接谱分析光路、第一光纤链路和第二光纤链路的三叉耦接器。三叉耦接器可以包括多模光环行器、双包层光纤和自由空间分束配置中的一种。

[0028] 在一些实施方式中,滤光器包括设置在所述第一光纤链路和所述谱分析仪之间的自由空间光学组件。在其他实施方式中,滤光器可以包括在布置在所述第一光纤链路和所述谱分析仪之间的基于光纤的组件上沉积的薄膜。

[0029] 在一些实施方式中,滤光器可以是长通滤光器或带通滤光器。

[0030] 在一些实施方式中,该系统包括被配置为朝向患者的眼睛投射照明光的照明子组件。该系统进一步包括照明光源,其可操作以生成照明光并光学耦接到照明子组件。

[0031] 在一些实施方式中,该系统可以包括控制器,该控制器生成用于控制照明光源、成像设备、谱分析仪和激发光源的控制信号。优选地,控制器被配置为在以下模式下操作:

[0032] -照明模式,其中控制器至少开启照明设备和成像设备;以及

[0033] -激发模式,其中控制器至少开启激发光源和谱分析仪。

[0034] 在一些实施方式中,该系统进一步可以包括被配置为在以下模式下操作的控制器:

[0035] -照明模式,其中控制器操作照明设备以朝向所述患者的眼睛投射所述照明光,操作成像设备以获得眼底的图像,以及操作谱分析仪以获得眼底上的分析点的谱分析;以及

[0036] -激发模式,其中控制器操作激发光源以将激发光束投射到所述分析点和谱分析仪上以获得所述眼底上的分析点的光致发光测量。

[0037] 在一些实施方式中,该系统进一步包括定位于所述谱分析光路中并被配置为在所述眼底上移动所述分析点的位置的点移动装置。

[0038] 根据另一方面,提供了上述系统的用于对患者的眼睛的眼底执行光致发光分析的用途。

[0039] 在一些实施方式中,光致发光分析包括吸光度测量、荧光测量、自发荧光测量、自发拉曼谱和相干拉曼谱中的一种。

[0040] 根据另一方面,提供了一种对介质执行光致发光分析的方法。该方法包括:

[0041] a)提供成像设备、谱分析仪、光学组件、激发光源、以及耦接到所述谱分析仪的滤光器、以及照明光源,所述光学组件定义介质和成像设备之间的成像光路以及介质上的分析点和谱分析仪之间的谱分析光路,所述激发光源光学耦接到谱分析路径并且可操作以生成激发光束,所述激发光束包括被选择以激发所述介质中存在的成分的激发波长,用于生成与激发波长不同的发射波长处的光致发光的光,以及耦接到谱分析仪的滤光器,所述滤光器在激发波长处具有低透光率并且在发射波长处具有高透光率;

[0042] b)操作照明光源以朝向所述介质投射照明光,并且操作成像设备以获取介质图像;以及

[0043] c)操作激发光源以将激发光束投射到所述分析点和谱分析仪上,获得所述眼底上的分析点的光致发光测量。

[0044] 在一些实施方式中,该方法进一步包括操作激发光源和成像设备以获得所述分析点的图像。

[0045] 在一些实施方式中,该方法进一步包括将所述分析点的图像叠加在所述介质的图像上的步骤。

[0046] 在一些实施方式中,介质是患者的眼睛的眼底。

[0047] 在一些实施方式中,光致发光测量包括吸光度测量、荧光测量、自发荧光测量、自发拉曼谱测量和相干拉曼谱测量中的一种。

[0048] 通过参考附图阅读优选实施例,将更好地理解其他特征和优点。

附图说明

[0049] 图1是根据实施例的系统的示意图。

[0050] 图2是根据实施例的系统的详细示意图。

[0051] 图3A和3B是图2的滤光器的变型的示意图。

[0052] 图4A至4C示出了根据一些实施例的用于系统中的三叉耦接器的不同配置。

[0053] 图5A示出了由成像设备获取的患者眼底图像;图5B示出了眼底分析点的谱分析。图5C示出在分析点处获得的自发荧光谱;图5D示出了在成像设备的视场中作为点出现的分析点的图像;以及图5E示出了眼底和其上的分析点的组合图像。

[0054] 图6是根据一些实施方式的系统的操作的时序图。

[0055] 图7A和7B是在根据一个实施例的系统中使用的点移动装置的配置示例。

具体实施方式

[0056] 本描述一般涉及用于执行介质的光致发光分析,诸如例如患者眼底的自发荧光分析的系统和方法。在一些实施方式中,光致发光分析与成像和附加谱分析能力相结合。

[0057] 在本文所述的实施例中,系统具有用于眼科以研究患者眼睛的谱反射计配置。在本申请的背景中,关于与谱反射计相关的技术,表述“谱反射计(spectroreflectometric)”通常用作术语“谱”和“反射计”的缩写。正如本领域技术人员容易理解的那样,反射计是指使用反射光或其他电磁波来分析介质的特性。光通常向介质投射,并且光波前与介质的相互作用导致返回光具有受介质影响的光学特性。在谱反射计中,返回光的谱分析,即返回光的特性作为其波长分布的函数的分析,用于获得或推断关于介质及其成分的信息。

[0058] 谱反射计用于例如眼科环境中以感测患者眼底中的氧含量。例如,通过具有特征光吸收模式的氧合血红蛋白的存在来评估氧含量。类似地,脱氧血红蛋白和碳氧血红蛋白的浓度(与存在的二氧化碳含量有关)可以基于它们相应的光吸收模式来确定。这些化合物及其调节表明新陈代谢、对压力和刺激的反应,以及潜在的病理生理学。

[0059] 表述光致发光(photoluminescence)通常是指光子被介质吸收后的光发射。光刺激可以由一个或多个激发光源产生,该光源以一个或多个选择的波长生成光以触发介质中的所需转换。在眼科的背景下,例如可以使用激光二极管将激发波长处的光投射到患者眼底。选择激发波长以与眼睛的已知成分特异性相互作用以发射具有较少能量的光致发光光波前,这是与介质的弹性相互作用的结果。这种能量交换导致所得光的波长相对于激发光发生偏移,通常朝向更长的波长。容易理解的是,表达光致发光包括多种技术,诸如吸光度、荧光、自发荧光、自发和相干拉曼谱(coherent Raman spectroscopies)(相干反斯托克斯拉曼散射(coherent anti-Stokes Raman Scattering)、受激拉曼散射(stimulated Raman scattering)等)等。

[0060] 在一些实施方式中,本文描述的系统和方法可用于执行患者眼睛的荧光分析。表述“荧光(fluorescence)”被理解为是指由单线态-单线态电子弛豫产生的特定类型的光致发光。在一些实施方式中,该系统和方法可以在分析来自患者眼底的自发荧光的背景下使用。“自发荧光(Autofluorescence)”是荧光的一种特殊情况,其中光发射来自所研究介质的天然分子。在其他应用中,所分析的荧光可能源自人工添加到介质中作为标记物的荧光团。荧光成像是眼科临床医生的有效的程序,可作为诊断各种视觉病理的工具。例如,已知对脂褐质颗粒(LG)进行自发荧光成像。LG将倾向于在患有遗传性疾病的患者眼睛的视网膜色素上皮中积累,特别是在年龄相关性黄斑变性(AMD)中。量化视网膜特定位置的LG可以提供更好的诊断和评估诸如AMD的疾病的严重程度。可以对患者眼底的不同区域或眼底上的

其他特征进行荧光分析。在其他实施方式中,可以对眼睛的其他部分诸如结膜进行荧光分析。

[0061] 将容易理解,本文描述的系统和方法可以用于与眼睛的谱反射计和荧光分析不同的应用。更广泛地,下面的系统可用于需要响应于光激发来自成像介质的一部分的谱信息的任何背景。还可以研究各种分子和现象,诸如例如黑色素荧光或拉曼散射、来自荧光团标记等的荧光,因为它们会导致返回光的谱轮廓发生变化。本领域技术人员将容易理解,在一些应用中,该系统可用于分析由感兴趣的介质透射或反射的光。所研究的介质可以不是眼睛,可以是诸如例如皮肤、器官组织、暴露的肌肉组织和其他生物组织或流体。在一些实施例中,所研究的介质可以是储存在透明容器,诸如袋子、小瓶、注射器或比色皿中或合适的基底上的离体样本,诸如血液、组织等。

[0062] 参照图1,示出了根据一个实施例的用于对患者眼睛21的眼底30执行光致发光分析的谱反射计系统20的高级示意图。

[0063] 谱反射计系统20首先包括成像设备50和谱分析仪52。谱反射计系统20进一步包括定义患者眼睛21(或其他被研究介质)与成像设备50之间的成像光路34的光学组件,以及位于患者眼睛21上的分析点82与谱分析仪52之间的谱分析光路36。也可以提供可控制以生成照明光24的照明光源22。谱反射计系统20进一步包括激发光源90,用于生成激发光束,其谱内容包括一个或多个激发波长,该激发波长被选择以激发介质中一个或多个发射波长处的光致发光的光的生成。在一个或多个激发波长处具有低透光率并且在一个或多个发射波长处具有高透光率的滤光器96耦接到谱分析仪52。如果发射波长长于激发波长,光学滤光器96优选为长通滤光器。在发射波长短于激发波长处的一些实施方式中,可以使用低通滤波器。在其他变型中,可以使用带通滤波器或陷波抑制滤波器,其被配置为允许发射波长处的光通过并阻挡激发波长处的光。

[0064] 在此图示出的配置中,谱反射计系统20可在两种模式下操作:照明模式和激发模式。

[0065] 在照明模式中,照明光24被投射到患者眼睛21的眼底30以对其进行照明,从而获得从眼底30沿着成像光路34行进的返回光32。使用分束器48,返回光32优选地被分成沿着成像光路32行进的成像部分54和转向谱分析光路36的谱分析部分56。成像部分54经由成像设备50被检测以获得患者眼睛21的眼底30的图像。

[0066] 在激发模式中,激发光源90生成激发光束94。激发光束94耦接到谱分析光路36以投射在分析点处的患者眼睛21的眼底上。激发光束94可以被存在于视网膜中的荧光化合物等吸收,激发荧光化合物的单线态。然后被激发的化合物将热损失能量并以发射波长发射光,其能量低于激发光子。发射是各向同性的,一部分发射光将成为返回光32的一部分,并通过成像路径34,到达分束器48,并进入谱分析路径36。长通滤光器的存在将阻挡任何以激发波长反射的成分,并让发射波长处的光通过。

[0067] 激发光束94也可以在波长没有变化的情况下被罗利散射反射。因此,来自眼底的返回光32进一步包括激发波长处的反射成分94',其沿着成像光路34行进到成像设备50。由于返回光32的谱分析部分56和激发光束94都遵循相同的光路,因此使用成像设备50检测激发光束的反射成分94'提供了在照明模式中获得的眼底图像内的分析点的视觉表示。

[0068] 将容易理解的是,在一些实施方式中,激发光束可以包括多于一种激发波长而不

脱离保护范围。通过示例,在相干拉曼谱应用中,介质中化合物的激发可能是由于两个光子在不同波长下的相干吸收而引起的,并且因此激发光束94可以包括这两种波长处的光子。在其他实施方式中,激发光束可具有在包括所需激发波长或多个波长且不包括发射波长或多个波长处的谱带或范围内的谱轮廓。

[0069] 很容易理解,表述“分析点”是指患者眼底或其他被分析介质上的区域或区域,到达谱分析仪的返回光的部分源自该区域或区域。分析点可以具有不同的尺寸和/或形状,主要由谱反射计系统的光学设计和配置决定。

[0070] 参考图5A至5E和6,示出了通过实施在本文描述的方法和系统而获得的结果的示例。图6示出了提供给谱分析仪52、成像设备50、照明源22和激发源90的控制信号的可能时序图。根据一些实施方式,谱反射计系统可以包括控制器80(如图1中所示),其生成控制信号并配置为在照明模式和激发模式中操作。在一些实施方式中,照明模式和激发模式可以交替操作,而在其他实施方式中,它们可以同时操作。控制信号可以具有多种轮廓,并且应当理解,图6中所示的信号仅用于说明目的。例如,虽然成像设备的控制信号在图6中被示为AC信号,在其他实施方式中,可以使用DC信号。

[0071] 在照明模式I_m中,照明源22和成像设备50开启,而激发光源90关闭。结果,眼底的图像由成像设备获取,诸如例如图5A中所示。可选地,谱分析仪52也可以在照明模式I_m下开启,在这种情况下,也可以获得分析点的谱分析,如图5B所示。对耦接到谱分析路径并到达谱分析仪的返回光的部分执行谱分析。需要注意的是,滤光器的存在可能会从到达谱分析仪的光中去除谱成分,但在滤光器被设计为阻挡用于此类分析的感兴趣的谱区域的外部波长处的情况下,这种去除可能不会影响谱分析的结果。

[0072] 在激发模式E_m中,照明源22关闭,而激发光源90和谱分析仪52开启。因此,谱分析仪接收在患者眼底荧光化合物激发后发射出的光。如上所述,激发波长处的反射光在到达谱分析仪之前被滤光器阻挡或基本衰减。图5C示出了可以在此模式中获得的光强度对波长信息的示例。可以将此曲线与来自规范数据的预期荧光进行比较,以诊断病理的潜在存在。成像设备50也可以在此模式下开启,以收集分析点的图像,该图像将在成像设备的视场中显示为点,如图5D中所示。此图像可以与在照明模式中获得的眼底图像组合或以其他方式相关联,从而可以知道和可视化眼底上的分析点的位置,如图5E中所示。以这种方式,激发光束还充当类似于指向分析点的“激光指示器”的指示器光束,图5B和图5C的两个曲线图上的信息来源于该分析点。

[0073] 在一些实施方式中,以连续方式操作照明光源可能是有利的。这样的操作可以防止对象在获取期间感知到光的闪烁。

[0074] 参考图2,示出了体现根据一个示例的谱反射计系统20的配置的示意图。

[0075] 如上所述,谱反射计系统20包括成像设备50。在一些实施方式中,成像设备50可以由CCD或CMOS传感器或任何敏感并将光强度或能量转换为有用信号的表面来体现。成像设备50可以包括处理器、计算机、电路或任何其他硬件组件或硬件组件的集合,或者与处理器、计算机、电路或任何其他硬件组件或硬件组件的集合通信,这些硬件组件用指令编程以构建、存储和显示由成像设备50获取的图像。可以提供集成或单独的显示器允许谱反射计系统20的操作员或用户查看结果图像。

[0076] 谱分析仪52可以由允许将光分析为波长处的函数的任何合适的设备或设备的组

合来体现。谱分析仪52可以例如由谱器体现。如本领域技术人员已知的,谱器根据其波长分解入射光,通常使用光折射(例如使用棱镜)或光衍射(使用衍射光栅),并且包括测量分解的光的分布强度的检测器。谱分析仪52可以包括用指令编程的计算机或处理器,以根据预定参数分析检测到的谱,诸如上面解释的。在一些实施例中,谱分析仪52可以是基于光栅的。然而,很容易理解,在不脱离本说明书的范围的情况下,可以使用各种其他配置和结构组件。举例来说,谱分析仪52可包括至少一个色散元件,诸如反射或透射光栅或棱镜。在其他实施方式中,谱分析仪52可以包括多个单独的光电检测器,每个光电检测器检测特定波长,例如使用相关联的滤波器进行检测。在另一个示例中,单个光电检测器可以通过另一个二向色/极化/光纤环行器光束分裂装置在谱上分离,类似于用于分离成像和谱分析光路的那个。

[0077] 滤光器96可由具有所需透光率特性的任何光学组件来体现,诸如在激发波长下的低透光率和在发射波长下的高透光率。如上所述,滤光器96可以是长通滤光器,但在其他变型中,滤光器96可以是带通滤光器、短通滤光器、动态滤光器等。参考图3A,在一个实施例中,滤光器96可以例如包括一对透镜、耦接到准直入射光的谱分析光路36的第一透镜98a和将光聚焦到谱分析仪52中的第二透镜98b。之前已经描述了可能的实施例的滤光器99位于两个透镜之间。参考图3B,在另一个实施例中,过滤介质是直接沉积在将光传送到谱分析仪52的光纤70的输出表面处的非常薄的滤光器。在一些实施例中,滤光器是硬涂层滤光器。在另一个实施例中,滤光器是层叠在一起的吸收材料、干涉涂层和金属层的堆叠。很容易理解,图3A和图3B的配置是仅作为示例提供,并且可以设想提供期望的过滤效果的其他配置。

[0078] 激发光源94可由任何生成光束68的光源体现,该光束68适用于荧光生成或其他所需光致发光现象的触发。在一个示例中,激发光源66可以是激光二极管。在其他实施例中,光源可以是具有特定滤光器的LED,该滤光器可以经由光纤或简单地在位置22处使用。激发光束94可以具有对患者眼睛安全的在成像设备的检测范围内的任何波长或谱含量(至少在眼科应用中)并且易于从存在于视网膜中的化合物生成荧光或其他光致发光反应。激发光源可以例如在可见光或近红外(NIR)谱范围内发射。例如,A2E中存在的脂褐质吸收蓝光,大部分在450到480nm之间。使用787nm附近的NIR源会激发黑色素。

[0079] 谱反射计系统20进一步可包括可操作以生成照明光24的照明光源22,其可在照明模式中朝向患者眼睛21的眼底30投射。照明光源22可以包括一个或多个LED(发光二极管)发射器。给定照明光源22的LED发射器可以具有选择的相似的光学特性或不同的互补光学特性,以便在组合后获得照明光24的所需光学特性。将容易理解,在替代实施例中可以使用诸如激光、OLED、荧光灯、白炽灯、钨灯和其他灯泡之类的许多光源的其他变型。表述“照明光”在本文中用于指适合投射到患者眼睛21中并用于诱导、产生或以其他方式生成返回光32的电磁辐射,该返回光32经过适当的分析可以产生关于患者眼睛21的眼底30的感兴趣的信息。将容易理解的是,术语“光”不被认为限于电磁波谱的可见部分。照明光24优选地具有宽带谱轮廓,其涵盖系统被配置为执行的谱分析的所有感兴趣的波长。在一些变型中,照明光可以是白光。在其他变型中,照明光24可以具有考虑到谱反射计系统20的使用领域而设计的谱轮廓。在另一组变型中,照明光可以具有任何其他合适的谱轮廓,如一个或多个诸如患者眼睛的光学特性、光源的可用性、光致发光和/或要执行的谱分析的性质和特性等因素描述的。举例来说,在一些实施例中,照明光可以具有选择的谱轮廓以执行介质的自发荧光

成像和/或映射。例如,这可用于定位介质图像内的荧光区域,并相应地选择谱分析仪的分析点。在一些变型中,自发荧光成像可以通过使用窄带电磁源,诸如以所需激发波长发射的LED或激光作为照明源,并在成像光路内(在分束器48和成像设备50之间的任何位置)提供阻挡此波长处的滤光器来完成。在其他变型中,照明光源可以将宽带光与同一光束内的激发光组合,提供覆盖在介质图像上的自发荧光图。这可以例如通过使用二向色滤光器组合来自多个源的光束来完成。

[0080] 如上所述,谱反射计系统20进一步可以包括光学组件26。光学组件26一方面定义患者眼睛21和成像设备50之间的成像光路34,另一方面定义成像光路34、患者眼睛21和谱分析仪52之间的谱分析光路36。

[0081] 将容易理解的是,光学组件26可以通过适合于照亮患者的眼睛并收集所得的返回光的目的的各种配置来体现。光学组件26可以包括一个或多个光学组件,其被配置为将眼底30的图像传送到图像平面46上。光学组件可以包括透镜、反射镜、极化器、滤光器等。光学组件可以布置在任何合适的本领域技术人员通常已知的领域。光学组件26进一步可以包括其他非光学组件,诸如为光学组件提供结构和/或功能支撑的机械或电气组件,其中光学组件诸如固定或可移动的底座、屏幕、针孔、步进电机等。

[0082] 光学组件26可以包括照明子组件28,其光学耦接到照明光源22并且被配置为将照明光24从照明光源22朝向患者眼睛21的眼底30投射。

[0083] 在图示出的配置中,照明子组件28包括沿着成像光路34以一定角度定位的带孔镜38。带孔镜38具有与成像光路34对准的中心孔39。优选地,照明光源22是与专利21的眼睛正交定位,并且带孔镜相对于照明光24的光轴成45°角。在可替代的实施例中,照明子组件28可以包括一个或多个具有可变透光率和反射特性的光学组件,例如设计成在中心具有低反射率而在此中心周围具有高反射率的反射镜。

[0084] 照明子组件28进一步可以包括光束整形光学器件,其将来自照明光源22的照明光24投射到带孔镜38上以朝向患者眼睛的眼底反射。光束整形光学器件可以包括一个或多个与照明光24相互作用的光学组件。

[0085] 将容易理解,照明子组件28可以由光学组件和伴随的结构、机械、电气或其他特征的任何合适的集合来体现,协作以将来自照明光源的照明光以期望的光学特性带到患者的眼睛。照明子组件的组件可以以各种方式重定向、聚焦、准直、过滤或以其他方式作用于光。本领域技术人员将容易理解,多种设计可提供这样的结果。例如,在一些变型中,一根或多根光纤可以是用于将照明光24至少部分地从照明光源22向眼底30传送。将进一步理解,照明光源22可以单独或一体地提供给光学组件26。在一个示例中,光学组件26可以包括光端口,该光端口被配置为直接或间接地从照明光源接收照明光。本领域技术人员将容易理解,许多光学配置可以体现照明子组件。举例来说,国际专利申请第PCT/CA2018/051559号中示出了一种这样的配置,其内容通过引用整体并入本文。

[0086] 仍然参考图2所示,光学组件26进一步可以包括上述分束器48。分束器48沿着成像光路34定位,并被配置为允许返回光32的直接成像部分54行进到成像光路34,并且将返回光32的谱分析部分56转向谱分析光路36。将容易理解的是,尽管在所示变型中,分束器48被配置和布置为透射通过返回光32的成像部分54并且反射返回光32的谱分析部分56,在其他变型中,它可以被配置和布置成将成像部分54反射向成像设备50,并且通过光致发光分析

部分56向谱分析仪52透射。

[0087] 在一些实施方式中,可平移聚焦透镜37可定位在分束器48和成像设备50之间。在一些实施例中,可平移聚焦透镜37可安装在合适的平移致动器上以允许其沿成像光路34位移。这样移动使成像平面46位移以补偿不同患者眼睛的折射率变化。在其他变型中,聚焦透镜37可以具有可变焦距并且可以通过不同手段进行调节。

[0088] 返回光32的成像部分54沿成像光路34行进,直至到达成像设备50进行检测。当然,可以沿着成像光路提供许多光学组件以在到达成像设备50之前准直、聚焦、过滤、重定向或以其他方式影响成像部分54。光束整形光学器件51被指示为这些组件的黑盒表示在图2所示的配置中。

[0089] 返回光32的谱分析部分56偏向谱分析光路36并最终被谱分析仪54检测到。谱分析光路36也光学耦接到激发光源90,使得激发光光束94可以沿着谱分析光路36反向行进到分束器48。激发光源66的操作和可以沿着谱分析光路36提供的其他特征将在下面进一步详细解释。

[0090] 将容易理解的是,虽然在所示出的变型中,分束器48被配置和布置成透射通过返回光32的成像部分54并反射返回光32的谱分析部分56,但在其他变型中它可以被配置并且被布置成将成像部分54向成像设备50反射,并根据极化方向通过谱分析部分56向谱分析仪52透射。

[0091] 分束器48可以根据各种原则中的任一种来操作以根据不同的部分分离入射到其上的光。在一个实施例中,分束器48是二向色分束器。如本领域技术人员公知的,二向色光学组件根据它们的谱特性影响光。二向色分束器48可以具有适合于谱反射计系统20的操作的谱透射轮廓。

[0092] 在其他实施例中,分束器48可以根据谱含量以外的其他特性来分离光。分束器48可以例如被配置为根据独立于光的波长或极化状态的强度比将沿着成像光路34行进的返回光32划分为成像部分和谱分析部分。在其他变型中,分束器48可以被配置为将沿着成像光路34行进的返回光32划分为成像部分和谱分析部分。

[0093] 仍然参考图2,在一些实施方式中,光学组件26包括第一和第二光纤链路70和72。第一光纤链路70在谱分析光路34和谱分析仪52之间延伸。第二光纤链路72在谱分析光路34和激发光源90之间延伸。光学组件26进一步包括三叉耦接器74,其光学耦接谱分析光路34、第一光纤链路70和第二光纤链路72。

[0094] 三叉耦接器74可以通过提供从谱分析光路36到第一光纤链路70的光循环的各种设备和/或配置来体现,允许返回光32的谱分析部分56到达谱分析仪52,并且从第二光纤链路72到谱分析路径36,允许激发光束94在系统中朝向患者21的眼睛发射。参考图4A至4C,示出了三叉耦接器74的不同变型。在图4A的示例中,三叉耦接器74包括多模光环行器。图4B示出了另一种变型,其中三叉耦接器74包括双包层光纤,其可以支持指示器光束在纤芯中的传播,以及通过包层的谱分析区域的光收集被发送到谱分析仪。在这种情况下,纤芯模式与第一光纤链路光耦接,包层模式与第二光纤链路光耦接(反之亦然)。在又一个变型中,三叉耦接器74可以是自由空间配置,例如基于自由空间分束配置76。

[0095] 当然,可以沿着谱分析光路提供许多光学组件以在到达三叉耦接器74之前准直、聚焦、过滤、重定向或以其他方式影响谱分析部分56。光束整形光学器件78被指示为图2A所

示配置中的此类组件的黑盒表示。作为示例,还示出了将光聚焦到三叉耦接器74上的透镜79。

[0096] 谱反射计系统20可以包括附加组件和功能。

[0097] 在一些实施方式中,谱反射计系统20可以包括位于谱分析路径36中并且被配置为在患者眼睛的眼底30上方移动分析点的位置而不影响成像部分21的点移动装置86。点移动装置86可以包括移位光学器件,诸如一个或多个可转向镜。可转向镜的枢转可用于改变沿谱成像光路36行进的激发光束94与分束器48之间的入射角。参考图7A和7B,示出了点移动装置的配置的两个示例。在图7A中,在phi和theta方向均具有位移的第一和第二反射镜88a、88b用于改变激发光束94到分束器48上的入射角。第一反射镜88a的位移方向与第二反射镜88b中的一个相反,这是为了保持激发光束94在分束器48上的位置并且仅改变入射角,第二反射镜88b的位置。在图7B中,使用万向镜89代替第二反射镜88b。此方案与在4f配置中使用的两个透镜90a和90b联合使用,能够在不改变激发光束94撞击分束器的位置的情况下改变激发光束94到分束器48上的入射角。

[0098] 在一些变型中,与上述系统类似的谱反射计系统20可用于对眼底以外的介质执行谱分析。举例来说,在一些实施方式中,所研究的介质可以是一袋液体,例如包含有血液或血浆。在这样的变型中,谱反射计系统可以例如包括与图2中所示的系统所有相同的组件,包括光学组件26和照明子组件28。在此变型中,照明子组件28进一步可包括附加的输出透镜。附加的输出透镜可以添加到图2的配置中,以提供聚焦并在成像设备50上形成正被探测的介质的图像。本领域技术人员将容易理解,此方法可以提供对最初设想用于探测眼底21的系统的容易的适应,因为这样的概念考虑了由眼睛晶状体执行的自然光聚焦,其本质上由附加的输出透镜代替。在其他变型中,输出透镜和附加输出透镜可由单个透镜或不同的光学布置代替。

[0099] 根据另一方面,提供了一种对介质进行光致发光分析的方法。

[0100] 在该方法的一些实施方式中,介质可以是患者的眼睛的眼底,如上所述。在其他实施方式中,介质可以不是眼睛,而可以是诸如例如皮肤、器官组织、暴露的肌肉组织和其他生物组织或流体。在一些实施例中,所研究的介质可以是储存在透明容器,诸如袋子、小瓶、注射器或比色皿)中或合适的基底上的离体样本,诸如血液、组织等。

[0101] 该方法首先包括提供成像设备、谱分析仪、定义介质和成像设备之间的成像光路以及介质上的分析点和谱分析仪之间的谱分析光路的光学组件、光学耦接到谱分析路径并且可操作以生成包括激发波长处的激发光束的激发光源,该激发波长被选择以激发介质中存在的成分以生成与激发波长不同的发射波长处的光致发光的光,以及耦接到谱分析仪的滤光器,在激发波长具有低透光率和在发射波长具有高透光率的滤光器,以及照明光源。当然,很容易理解,可以使用诸如上述那些系统。

[0102] 该方法进一步包括操作照明光源以向介质投射照明光,以及操作成像设备以获得介质的图像。可选地,激发光源可以与成像设备一起操作,以进一步获得分析点的图像。分析点的图像可以叠加在介质的图像上,如图5E所示。以这种方式,操作者可以例如从获得光致发光分析的眼底区域可视化。

[0103] 该方法进一步包括操作激发光源以将激发光束投射到所述分析点和谱分析仪上以获得对所述眼底上的分析点的光致发光测量。光致发光测量可以是吸光度测量、荧光测

量、自发荧光测量、自发拉曼谱测量和相干拉曼谱测量中的一种。

[0104] 然后可以使用光致发光测量来提供对来自介质的一个或多个参数的分析。如上所述,此类数据可用于例如量化患者眼底中的脂褐质颗粒。

[0105] 当然,在不脱离所附权利要求中描述的本发明的范围的情况下,可以对上述实施例进行多种修正。

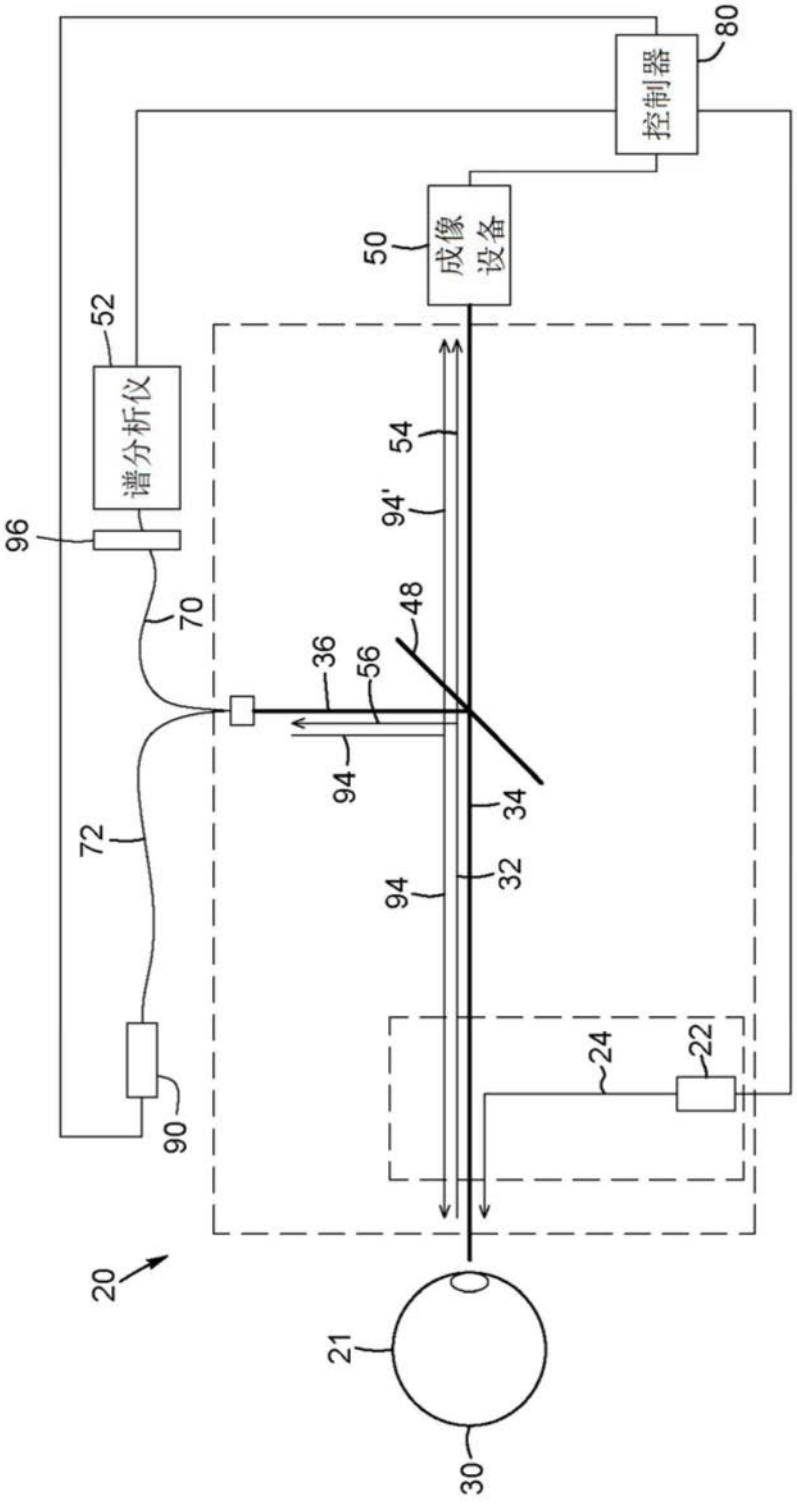

80
控制器
50
成像设备
52
谱分析仪
96
70
54
94'
48
36
56
94
34
72
94
32
24
22
90
20
21
30

图1

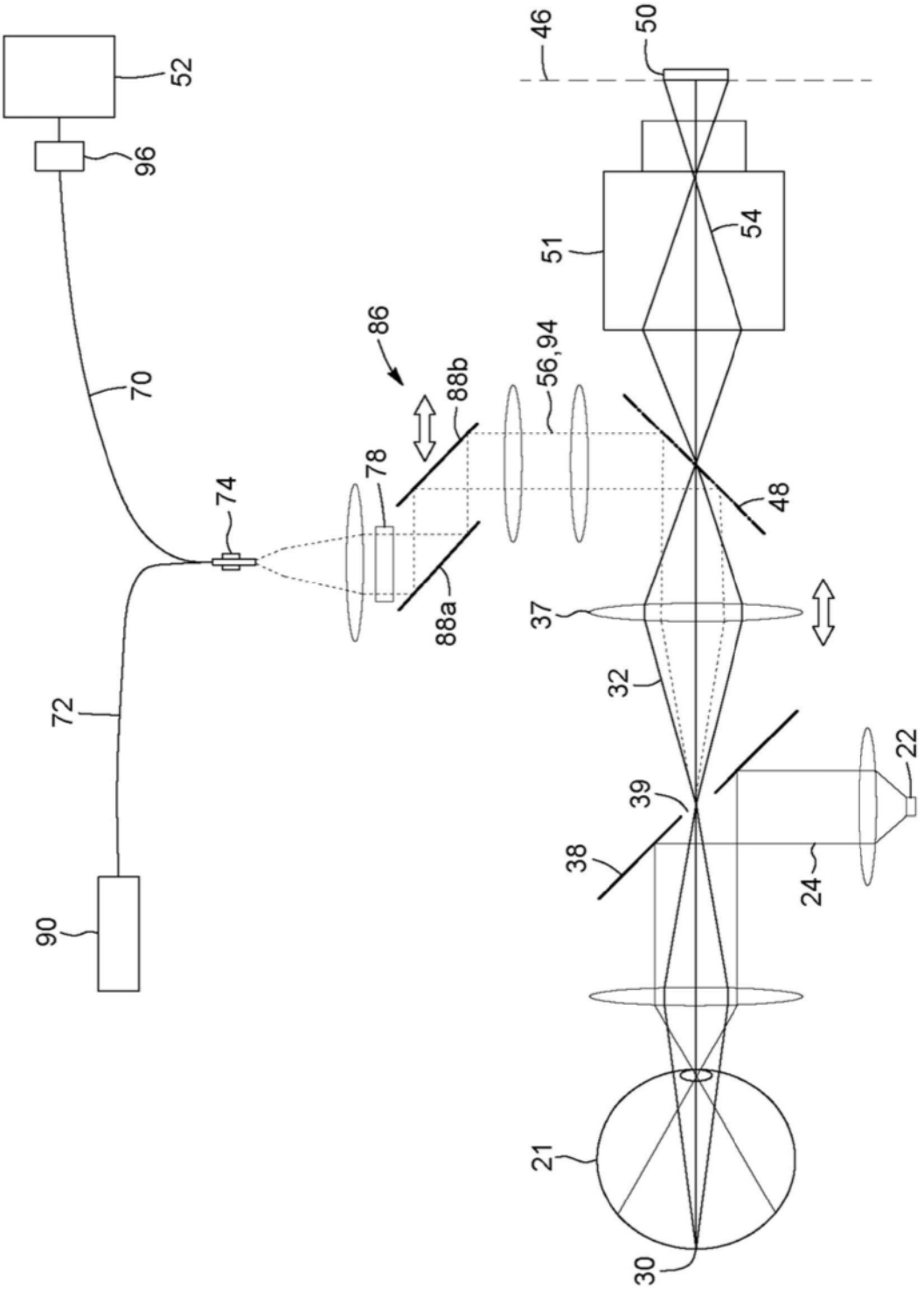

52
96
70
74
72
90
86
88b
78
88a
56,94
46
50
51
54
48
37
32
39
38
22
24
21
30

图2

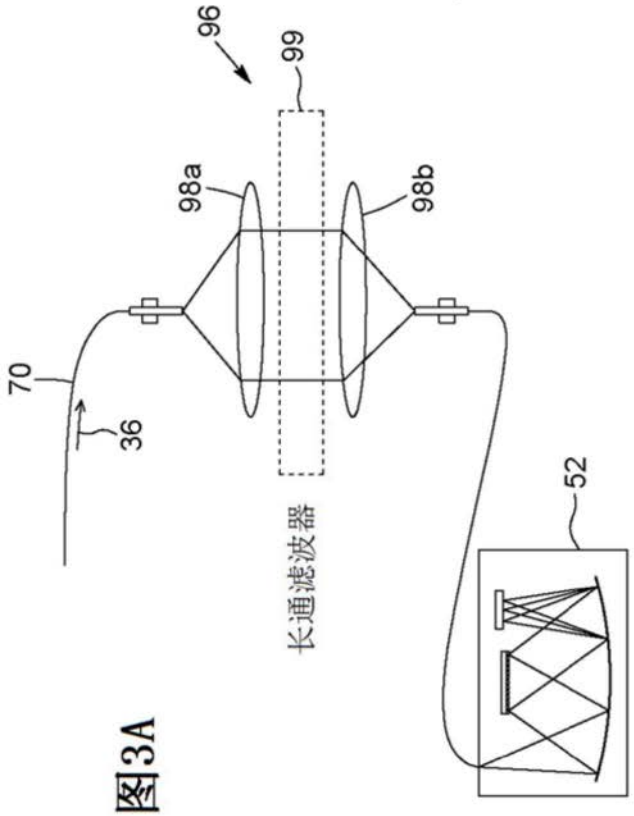


图3A

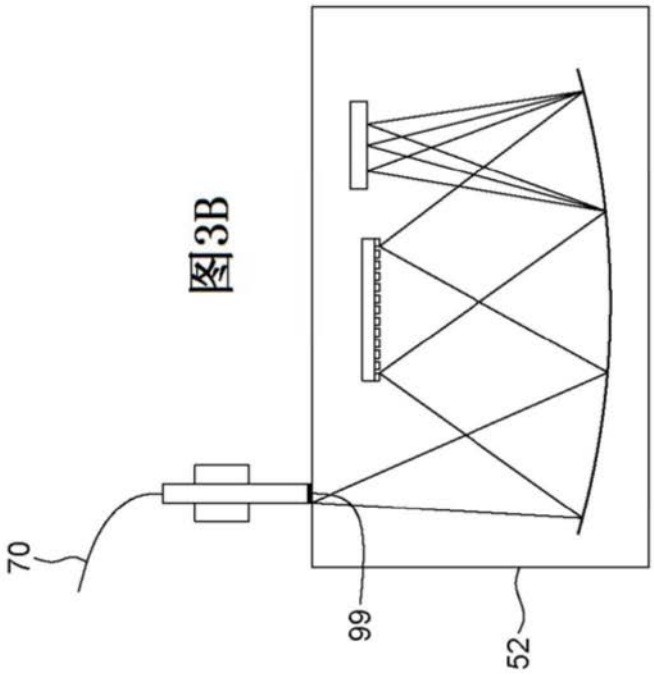


图3B

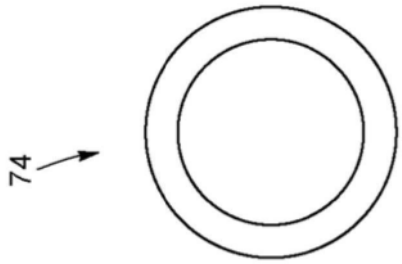


图4A

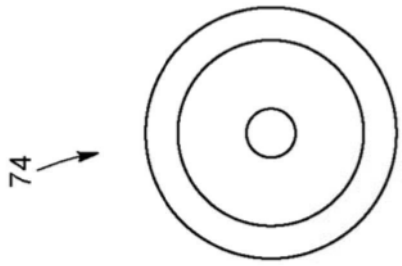


图4B

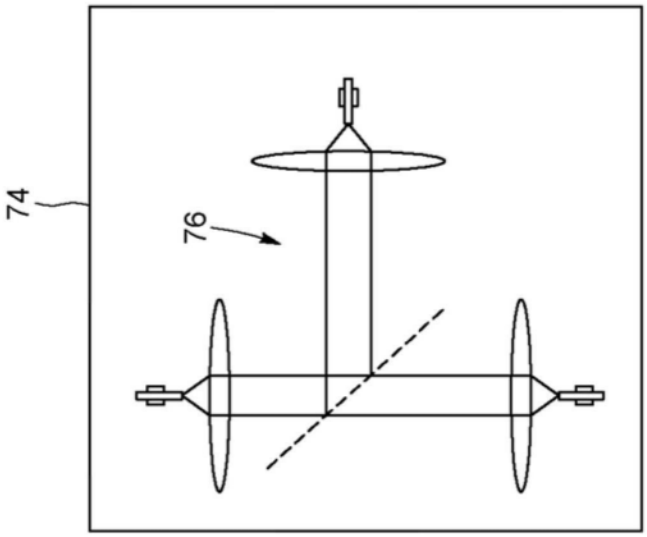


图4C

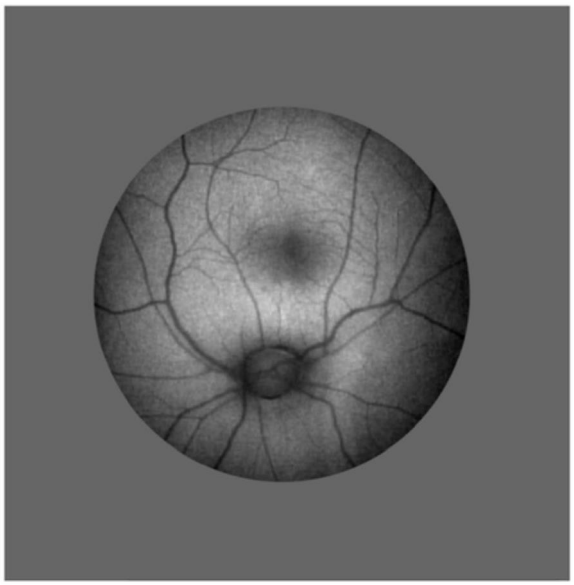


图5A

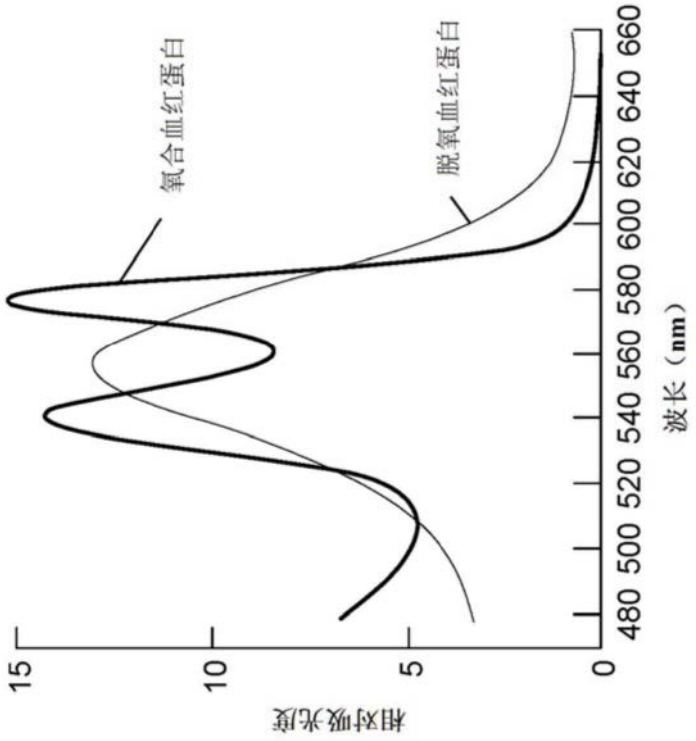

氧合血红蛋白
脱氧血红蛋白
15
10
5
0
相对吸光度
480 500 520 540 560 580 600 620 640 660
波长（nm）

图5B

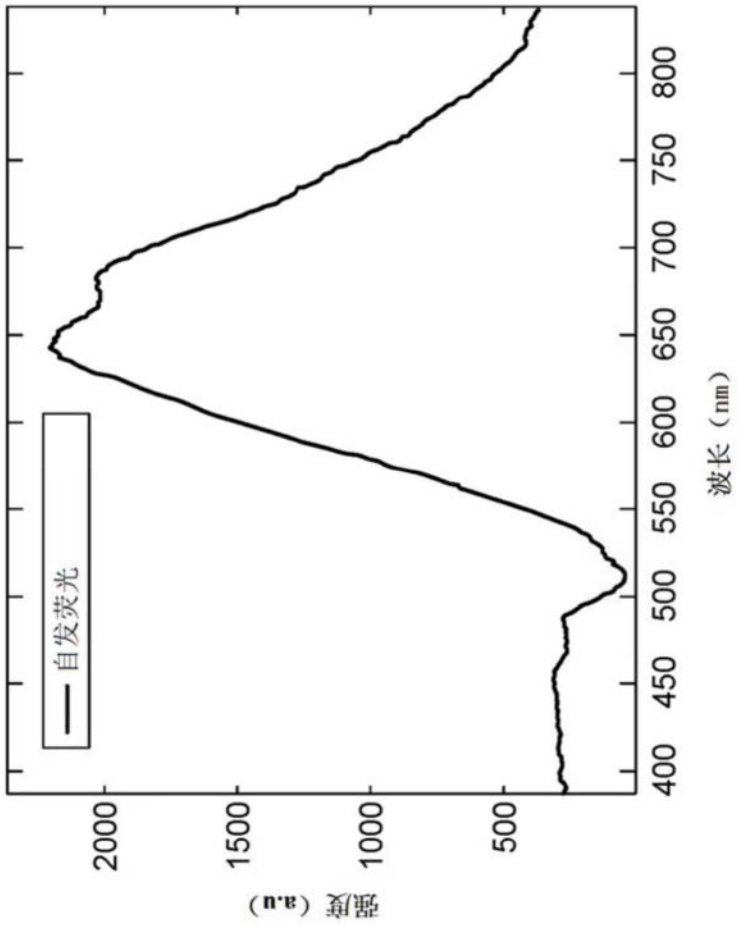

自发荧光
强度（a.u）
2000
1500
1000
500
400
450
500
550
600
650
700
750
800
波长（nm）

图5C

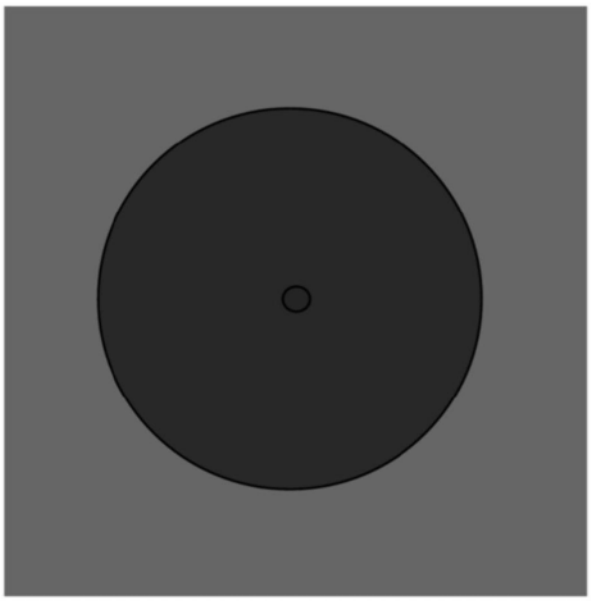


图5D

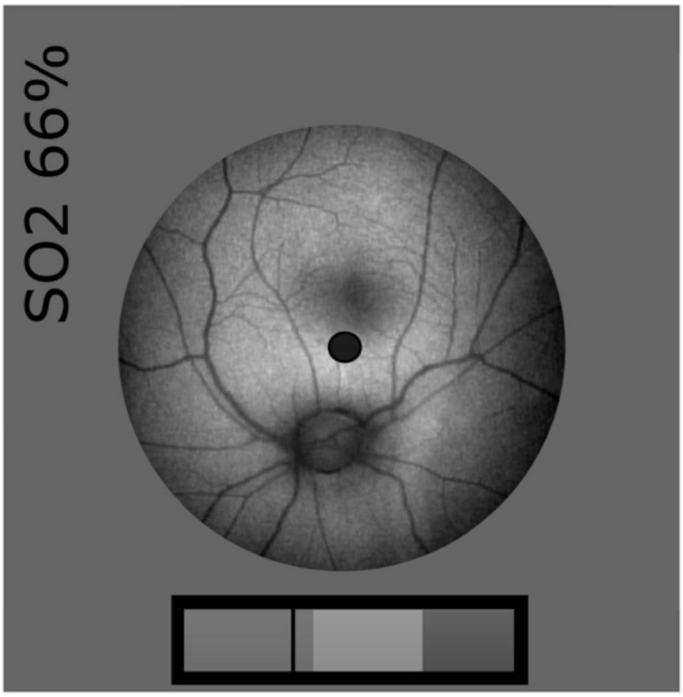


图5E

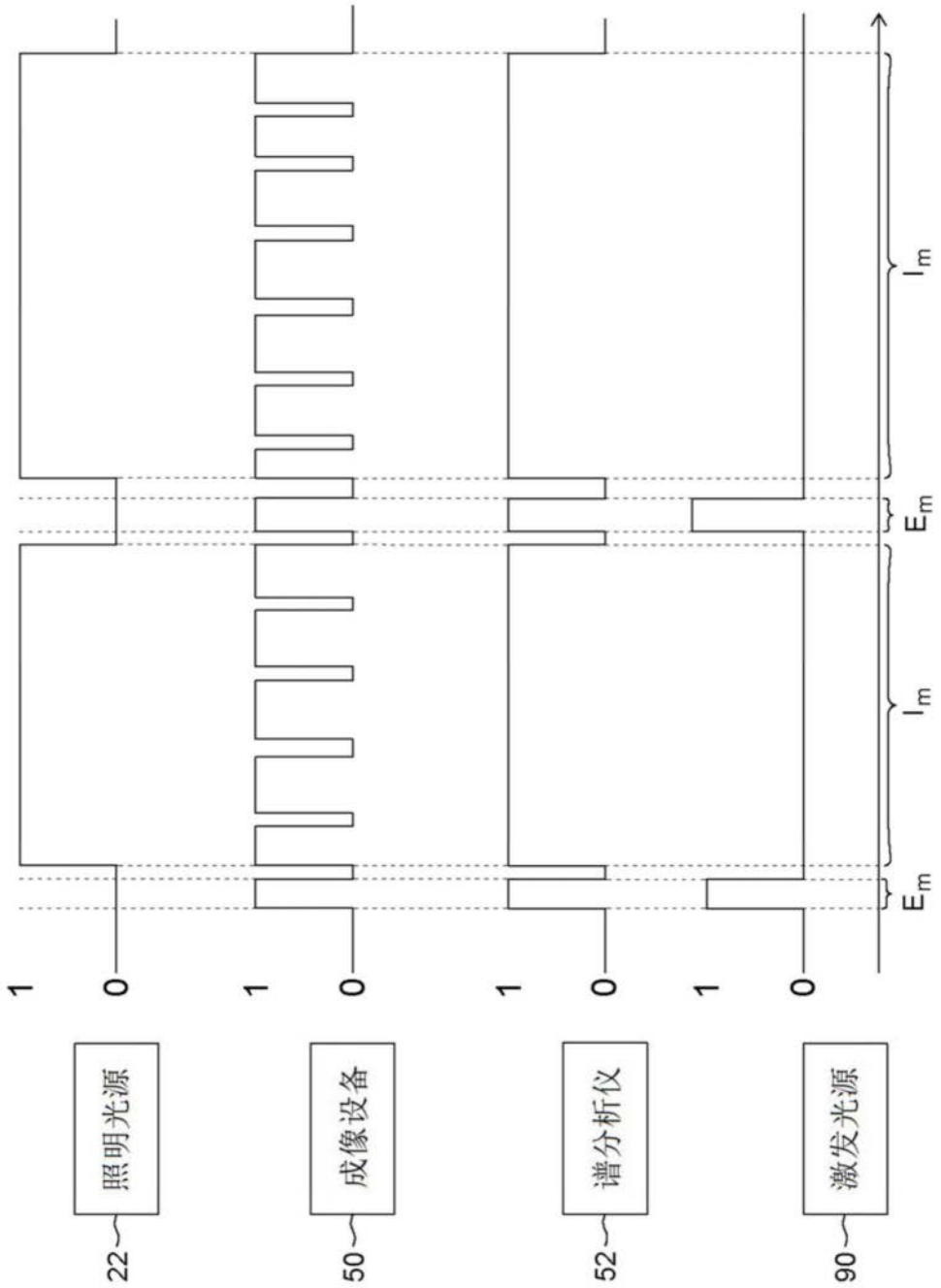


图6

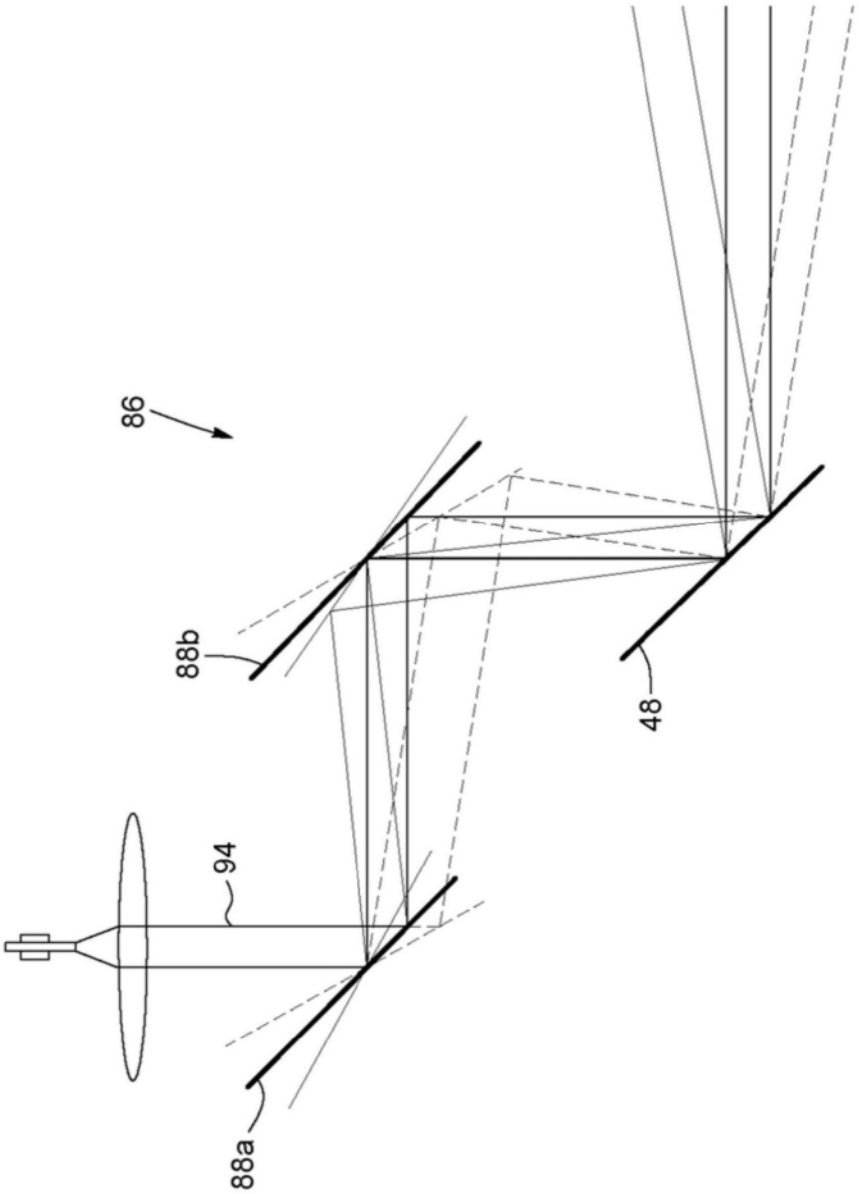


图7A

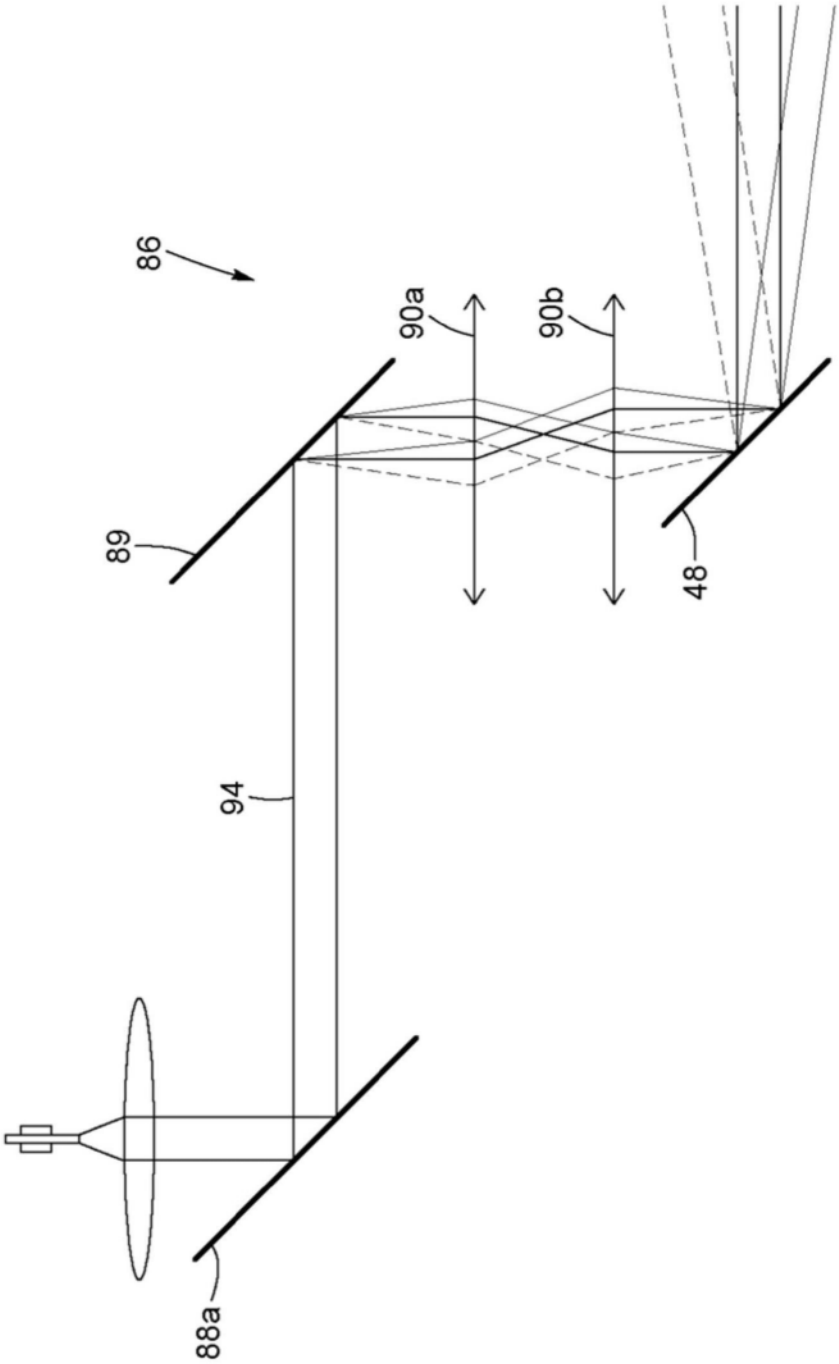


图7B