



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113597555 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 19

(21) 申请号 202080021598.6

(22) 申请日 2020.03.03

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113597555 A

(43) 申请公布日 2021.11.02

(30) 优先权数据  
62/818,967 2019.03.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.09.15

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2020/051804 2020.03.03

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/188386 EN 2020.09.24

(73) 专利权人 易路美索尼克股份有限公司  
地址 加拿大阿尔伯塔省埃德蒙顿市

(72) 发明人 帕尔森·哈吉瑞泽 科文·贝尔

(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569  
专利代理师 石佳

(51) Int.Cl.  
G01N 29/14 (2006.01)  
A61B 5/00 (2006.01)  
A61B 1/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 2016113507 A1, 2016.04.28  
US 2018095026 A1, 2018.04.05  
US 2010157308 A1, 2010.06.24

审查员 赵虹

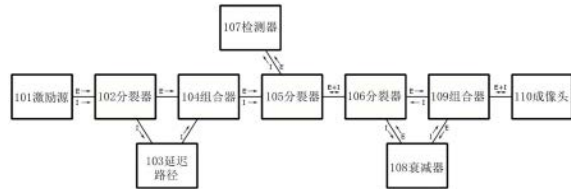
权利要求书4页 说明书10页 附图13页

(54) 发明名称

单源光声遥感器(SS-PARS)

(57) 摘要

一种用于对样本中的子表面结构进行成像的光声遥感系统,包括恰好一个激光源、光学系统、检测器以及处理器,该恰好一个激光源被配置成产生脉冲或强度调制的激励光束,该激励光束被配置成在激励位置处在该样本中产生超声压力信号,以及在激励位置产生入射在样本上的询问光束,从样本返回的询问光束的一部分指示产生的超声压力信号,光学系统被配置成用于将激励光束和询问光束聚焦在样本的表面下方,检测器被配置成检测询问光束的返回部分,处理器被配置成基于从样本的表面下方检测到的询问光束的返回部分的强度调制来计算样本的图像。



1. 一种用于对样本中的子表面结构进行成像的光声遥感系统,包括:  
恰好一个激光源,所述恰好一个激光源被配置成用于产生  
脉冲或强度调制的激励光束,所述激励光束被配置成用于在激励位置处在所述样本中  
产生超声压力信号;  
其中所述恰好一个激光源还被配置成在所述激励位置处产生入射在所述样本上的询问  
光束,从该样本返回的所述询问光束的一部分指示所述产生的超声压力信号;  
光学系统,所述光学系统被配置成将所述激励光束或所述询问光束聚焦在所述样本的  
表面下方;  
检测器,所述检测器被配置成检测所述询问光束的返回部分;以及  
处理器,所述处理器被配置成基于从所述样本的表面下方检测到的所述询问光束的返  
回部分的强度调制来计算所述样本的图像;  
分束器,所述分束器被配置为将所述恰好一个激光源的输出分成所述脉冲或强度调制  
的激励光束和所述询问光束;以及  
光延迟线,所述光延迟线被配置为相对于所述脉冲或强度调制的激励光束延迟和衰减  
所述询问光束。
2. 根据权利要求1所述的系统,进一步包括合束器,所述合束器被配置为组合所述脉冲  
或强度调制的激励光束和所述延迟和衰减的询问光束。
3. 根据权利要求1所述的系统,其中,在所述分束器与合束器之间,所述延迟和衰减的  
询问光束沿着比所述脉冲或强度调制的激励光束更长的光路行进。
4. 根据权利要求2所述的系统,进一步包括第二分束器,该第二分束器被配置成将所述  
询问光束引导到光衰减器以减少所述样本上的表面辐射。
5. 根据权利要求4所述的系统,其中,在所述询问光束穿过所述光衰减器之后,所述询  
问光束和所述激励光束在第二合束器处组合。
6. 根据权利要求5所述的系统,其中,在通过所述第二合束器之后,组合的所述询问光  
束和激励光束被配置为通过四分之一波片以将其偏振圆化。
7. 根据权利要求6所述的系统,其中,在通过所述四分之一波片之后,组合的所述询问  
光束和激励光束被引导到所述光学系统。
8. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述分束器是偏振分束器。
9. 根据权利要求1所述的系统,进一步包括非线性光学器件,所述非线性光学器件被配  
置成用于产生或修改光束特性。
10. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述光束特性包括波长和/或脉冲宽度。
11. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述系统用于以下应用中的一项或更多项:  
组织学样本成像;  
细胞核成像;  
蛋白质成像;  
DNA成像;  
RNA成像;  
脂质成像;  
血氧饱和度的成像;

肿瘤缺氧的成像；  
伤口愈合、烧伤诊断或手术的成像；  
微循环的成像；  
血氧参数成像；  
评估流入和流出组织区域的血管中的血流量；  
分子特异性靶标的成像；  
用于临床前肿瘤模型的血管生成成像；  
微循环和宏循环以及色素细胞的临床成像；  
眼睛的成像；  
增加或替换荧光素血管造影术；  
皮肤病灶成像；  
黑色素瘤成像；  
基底细胞癌成像；  
血管瘤成像；  
银屑病成像；  
湿疹成像；  
皮炎成像；  
莫氏外科手术成像；  
用于验证肿瘤边缘切除的成像；  
外周血管疾病成像；  
糖尿病和/或压疮成像；  
烧伤成像；  
整形外科手术；  
显微外科手术；  
循环肿瘤细胞的成像；  
黑色素瘤细胞成像；  
淋巴结血管生成成像；  
对光动力疗法的成像响应；  
对具有血管消融机制的光动力疗法的成像响应；  
对化疗的成像响应；  
对抗血管生成药物的成像响应；  
对放射疗法的成像响应；  
使用多波长光声激励来评估氧饱和度；  
在不能使用脉搏血氧仪的情况下评估静脉血氧饱和度；  
评估脑静脉血氧饱和度和/或中心静脉血氧饱和度；  
评估氧气通量和/或氧气消耗量；  
对巴雷特 (Barrett) 食管癌和/或结直肠癌中的血管床和浸润深度的成像；  
脑手术期间的功能成像；  
评估内部出血和/或烧灼验证；

器官和/或器官移植的灌注充足性成像；  
胰岛移植周围的血管生成成像；  
皮肤移植的成像；  
组织支架和/或生物材料的成像以评估血管化和/或免疫排斥；  
辅助显微外科手术成像；  
用于避免切割血管和/或神经的指导；  
在临床或临床前应用中的造影剂的成像；  
前哨淋巴结的鉴定；  
淋巴结中肿瘤的无创或微创鉴定；  
基因编码的报告基因的成像,其中所述基因编码的报告基因包括用于临床前或临床分子成像应用的酪氨酸酶、色蛋白和/或荧光蛋白；  
对主动或被动靶向的光吸收纳米粒子进行成像以用于分子成像；  
血块成像；  
血块年龄的分期；  
通过检测内源性葡萄糖吸收峰对葡萄糖浓度的远程或非侵入性肿瘤内评估；  
类器官生长的评估；  
监测发育中的胚胎；  
生物膜组合物的评估；  
龋齿的评估；  
非生命结构的评估；  
评估绘画的组成以用于非侵入性的确认真实性；  
考古文物的评估；  
制造质量控制；  
制造质量保证；  
替换导管插入术程序；  
胃肠病学应用；  
在整个视场上的单激励脉冲成像；  
组织的成像；  
细胞的成像；  
来自物体表面的散射光的成像；  
散射光的吸收诱导变化的成像；或者  
光吸收的非接触成像。

12. 根据权利要求11所述的系统,其中,第一焦点和第二焦点位于所述样本的表面下方的从50nm至8mm的深度处。

13. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述激励光束和所述询问光束被聚焦在所述样本的表面的1mm内。

14. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述激励光束或所述询问光束中的至少一个聚焦在所述样本的表面下方大于1 $\mu$ m的深度处。

15. 根据权利要求1所述的系统,其中:

所述光学系统将所述激励光束聚焦在第一焦点处并且将所述询问光束聚焦在第二焦点处,所述第一焦点和所述第二焦点位于所述样本的表面下方;以及

所述第一焦点或所述第二焦点中的至少一个在所述样本的表面下方在大于所述激励光束和所述询问光束中的对应的至少一个的聚焦区的深度处间隔开。

16. 根据权利要求1所述的系统,其中所述激励光束和所述询问光束在所述样本内具有小于1mm的横向间隔。

17. 根据权利要求1所述的系统,其中所述激励光束具有在所述询问光束的聚焦区内横向的焦点;或所述询问光束具有在所述激励光束的聚焦区内横向的焦点。

18. 根据权利要求1所述的系统,其中所述检测器是干涉仪。

19. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述检测器是非干涉式检测器。

20. 根据权利要求1所述的系统,其中所述系统被配置成用于通过保持所述样本的玻璃窗口对所述样本的结构进行成像。

21. 根据权利要求1所述的系统,进一步包括:

第一波片和第二波片;

第二分束器和第三分束器,其中,所述第二分束器和所述第三分束器为偏振分束器;以及

折叠镜,

其中,所述第一波片、所述第二波片、所述第二分束器、所述第三分束器和所述折叠镜在主激励路径与所述光延迟线的路径之间。

22. 一种手持式成像探头,包括:

根据权利要求1所述的光声遥感系统;

保偏光纤;以及

可控系的扫描头。

23. 一种内窥镜,包括:

根据权利要求1所述的光声遥感系统;以及

保偏光纤。

## 单源光声遥感器(SS-PARS)

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请根据35U.S.C.§119要求于2019年3月15日提交的U.S.临时专利申请第62/818,967号的优先权的权益,其全部内容通过引用结合于此。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及光学成像领域,并且具体地涉及一种用于体内、离体或体外的生物组织进行非接触成像的基于激光的方法和系统。

### 背景技术

[0004] 本文中阐述的美国专利和专利公开的全部内容通过引用明确地并入。

[0005] 光声成像技术表示一种强大的模态家族,能够使光散射介质内的光学吸收对比度可视化。通常,在纳秒或皮秒范围内的短光脉冲被射入样本中,在该样本中,这些短光脉冲优先被特定物质吸收。这种光能的吸收进而产生局部热量,该局部热量产生被称为初始压力的局部压力升高。常规的光声技术然后将记录从这些初始压力产生的传播超声波,这些初始压力远离原始源一定距离,通常在样本的外表面处。

[0006] 光声模态出现在各种实施例中,但是可以被分成三个更大的家族:光声层析成像(PAT)、声分辨率光声显微镜(AR-PAM)和光分辨率光声显微镜(OR-PAM)。PAT装置在结构上倾向于类似于常规的超声成像系统,其由添加了光学递送机构(诸如光导)以将激励光引导到样本中的声学换能器阵列组成。在激励事件之后,沿着声学阵列记录多个声学信号,并且稍后被处理以重建指示局部光吸收的声源的原始分布。PAT倾向于提供优异的穿透深度(>5cm)但分辨率有限(~500 $\mu$ m)。AR-PAM装置倾向于由单个聚焦声学换能器和未聚焦激励光束组成。通过以单个图像所需的多个激励捕获事件移动整个样本中的换能器的焦点来逐点采集图像。AR-PAM倾向于提供比PAT降低的穿透深度,其中具有由声学衍射极限结合的进一步改进的分辨率特性。OR-PAM利用聚焦激励,并且通常还利用聚焦换能器,以在牺牲穿透深度(约1mm,通过光学扩散结合)时提供更紧密的分辨率特性(<30 $\mu$ m)。

[0007] 光声模态在对多种内源性体内靶标进行成像方面已经证明是有效的。这些包括但不限于从大血管到微血管的血管结构、利用DNA的紫外线吸收的细胞结构、富含脂质斑块的可视化、功能成像(包括血氧饱和度分布的可视化和氧代谢的可视化,仅举几例)。同样,光声模态能够对多种造影剂成像,这些造影剂可以被优先地标记到所希望的目标,否则这些目标不提供内源性对比度。然而,由于常规的光声技术需要物理耦合至样本,所以它们不适用于各种各样的临床应用,诸如烧伤诊断、互操作成像、伤口愈合的监测以及许多内窥镜手术等。

[0008] 先前对产生非接触式光声模态的尝试未能提供有效的体内可视化能力并且仅已证明理想化幻影内的结构恢复。所有这些努力旨在通过某种干涉技术来检测样本的某个外表面处的光声声波。在(格顿(Gurton)等人,美国专利申请第2014/0185055号)中提出了一个示例,提供了30 $\mu$ m的横向分辨率。在(鲁塞亚(Rousseau)等人,美国专利申请第2012/

0200845号)中描述了名称为“生物组织检查方法和系统”的另一种系统。

[0009] 最近,报道了被称为光声遥感(PARS)显微镜的有效的体内非接触光声模态(哈吉雷扎(Haji Reza)等人的美国专利申请第2016/0113507号和哈吉雷扎等人的美国专利申请第2017/0215738号)。该技术解决了先前努力所面临的许多敏感性问题。PARS不是通过表面振荡来推断声学信号,而是监测被共聚焦到激励点的次级探测射束的背反射强度。大的光声初始压力进而通过弹性光学效应对激励区域内的光学特性产生重大的扰动。这种感测方法没有干涉效应,并且因此提供了很大的益处,即更能容忍系统内和样本内的小扰动,并且收集从样本返回的更大百分比的光子以提高灵敏度。PARS已经证明体内功能性成像能力,并且特征在于衍射限制的光学分辨率。PARS显微镜需要使用两个单独的光源,通常需要使用多个波长。这可能由于所使用的任何折射光学器件内和样本本身内的色差而导致问题。这些像差可以使得多个焦点的共对准具有挑战性,并且在一些情况下不可能在宽的光学扫描上保持。

[0010] 本公开的实施例涉及一种PARS显微镜,其没有或基本上没有不需要的色彩效果。这样的架构可以通过确保激励和检测之间的理想共聚焦和通过使用可以限制时间曝光的脉冲检测来在减少光学曝光方面提供益处。当与PARS相比时,SS-PARS可以更成本有效地制造,因为其不需要辅助检测源。同样,通过使用脉冲检测,SS-PARS可以比PARS提供进一步成像速度改进,其中通过缩短询问时间使用连续波检测。在一些实施例中,SS-PARS利用单个(即,仅一个或恰好一个)光源用于激励和检测过程两者。然而,出于将在稍后章节中讨论的原因,本实施方式出现了大量的技术挑战,这在本公开中得以解决。

## 发明内容

[0011] 根据一方面,提供了一种用于对样本中的子表面结构进行成像的光声遥感系统(PARS),该系统被称为单源光声遥感(SS-PARS)显微术,其使用单个(例如,恰好一个或仅一个)光源路径来提供非接触式光吸收对比度。这可以通过使用脉冲光源来实现,该脉冲光源被分成两个或更多个脉冲,这些脉冲相对于彼此被延迟和衰减,从而允许同一源既激励样本又检测所生成的PARS信号。这在系统成本、消除或减少色度效应、连同减少的样本光学曝光和改进的信号保真度方面提供了优于常规PARS的若干益处,因为它可以利用脉冲检测。该系统可包括:脉冲激励光束,该脉冲激励光束被配置成用于在激励位置处在样本路径中产生超声信号,从样本返回的激励光束的一部分指示所产生的超声信号;分束器,该分束器用于分裂激励路径;光延迟线,该光延迟线用于将一个脉冲相对于另一个脉冲进行延迟和衰减;以及处理单元,该处理单元用于解释所收集的结果。激励光束和询问光束可以聚焦在样本的表面下方。光束的聚焦深度没有特别限制,例如,可以在样本表面以下50nm至8mm。

[0012] 根据另一个方面,提供了一种内窥镜SS-PARS,其在灵敏度和精确度方面可以提供比内窥镜PARS显著改善的特性。内窥镜SS-PARS可以包括脉冲激励光束,该脉冲激励光束被配置成用于在样本路径中在激励位置处产生超声信号,从样本返回的激励光束的一部分指示所产生的超声信号;分束器,该分束器用于分裂激励路径;光延迟线,该光延迟线用于将一个脉冲相对于另一个脉冲进行延迟和衰减;光缆,该光缆具有输入端和检测端;处理单元,该处理单元用于解释采集的结果。

[0013] 对于SS-PARS的其他实施例,激励源可包括脉冲式或CW和调制的单个源或多个源。

激励源可以是窄带的并且可以覆盖宽范围的波长或单独提供较宽光谱的宽带。这种不同的激励光谱含量提供了用于实现样本中的各种目标种类的吸收-对比度光谱分离的手段/机制。光分束器和合束器可以包括光耦合器,诸如用于体光学实施的分束立方体或偏振分束立方体或用于基于光纤的实施的的光纤耦合器。可以组合多个SS-PARS以提供所希望的波长对比度,以用于诸如体内血液氧合等的事物的多重和功能成像。使用多个SS-PARS的模式可以通过将多于一个SS-PARS检测路径结合到相同或多个成像头来实现。使用多个SS-PARS检测路径可以提供对不同波束特性(仅举几例,诸如波长、脉冲宽度或脉冲重复率等)的组合的访问。

[0014] 询问位置的扫描可以通过光学扫描(诸如使用振镜、MEMS镜、共振扫描仪、多边形扫描仪等)或通过使用单轴或多轴线性或旋转平台对光学器件或样本进行机械扫描来执行。焦点的轴向扫描可通过可变焦距透镜(包括音圈驱动、基于MEMS、基于压电和可调谐的声学梯度透镜)来提供。自适应光学器件可以用于校正诸如眼科成像的给定应用中的像差。相关信号数据的提取可在单独编程实现中执行到基于相关电路的处理器,或通过两者的某种组合来执行。

[0015] 所描述的光纤可以是多模、单模、保偏、纺丝光纤或双包层光纤、或这些的任意组合。

[0016] SS-PARS与PARS的不同之处在于:(1)不需要单独的检测源,(2)对于给定激励事件,有意在每个检测路径用单个(例如,恰好一个或仅一个)光波长来实现,(3)可能需要光延迟路径或突发脉冲激励源,以及(4)有意地共享用于激励样本和检测来自样本的光调制的许多光学组件。

[0017] 根据一个方面,一种用于询问样本的光学特性的方法可以包括:生成光脉冲,分离所述光脉冲,使一个脉冲相对于另一个脉冲延迟,使一个脉冲相对于另一个脉冲衰减,组合脉冲,将光导向给定位置处的样本,以及从给定位置处的样本收集光。

[0018] 根据一个方面,一种用于询问样本的光学特性的方法可以包括:生成光脉冲,分离光脉冲,使一个脉冲相对于另一个脉冲延迟,使一个脉冲相对于另一个脉冲衰减,组合脉冲,使用另一种光学成像模态,组合光学路径,将光导向给定位置处的样本,以及在给定位置处收集来自样本的光。

[0019] 根据一个方面,光学检测器可以包括处理器,该处理器被配置成用于收集多个脉冲并且提取多个脉冲之间的差异。

[0020] 其他方面将从以下描述和权利要求中变得明显。在其他方面,本文所描述的方面可以按如本领域技术人员将认识到的任何合理组合组合在一起。

## 附图说明

[0021] 根据参考附图的以下描述,这些和其他特征将变得更加明显,这些附图仅用于说明的目的并且不旨在以任何方式进行限制,其中:在本专利文件中,词语“包括”以其非限制性的意义用于意指包括该词语之后的项目,但不排除未具体提及的项目。不定冠词“a”对元件的引用并不要求存在一个并且仅一个元件。

[0022] 以下权利要求的范围不应受以上示例中和附图中所阐述的优选实施例的限制,而是应给予与作为整体的描述一致的最宽泛的解释。

- [0023] 附图中偏振光学取向的描绘不一定表示真实取向。该区别对本领域的技术人员来说是明显的。
- [0024] 图1描绘了SS-PARS的示意性概述。
- [0025] 图2描绘了用于自由空间SS-PARS的示例性系统布局的示意图。
- [0026] 图3描绘了用于自由空间SS-PARS的另一示例性系统布局的示意图。
- [0027] 图4描绘了用于自由空间SS-PARS的又一示例性系统布局的示意图。
- [0028] 图5描绘了用于基于光纤的SS-PARS的示例性系统布局的示意图。
- [0029] 图6描绘了用于基于光纤的SS-PARS的另一个示例性系统布局的示意图。
- [0030] 图7描绘了用于基于光纤的SS-PARS的又一示例性系统布局的示意图。
- [0031] 图8a是SS-PARS信号通过示例性系统时的图示,其中激励脉冲领先询问脉冲。
- [0032] 图8b是SS-PARS信号通过示例性系统时的图示,其中询问脉冲领先激励脉冲。
- [0033] 图9描绘了一种示例性系统布局的示意图,其中SS-PARS与另一种光学成像模态组合。
- [0034] 图10描绘了示例性系统布局的示意图,其中组合了多个SS-PARS检测路径。
- [0035] 图11描绘了用于偏振不敏感的自由空间SS-PARS的示例性系统布局的示意图。
- [0036] 图12描绘了用于偏振不敏感的基于光纤的SS-PARS的示例性系统布局的示意图。
- [0037] 图13描绘了使用平衡检测的自由空间SS-PARS的示例性系统布局的示意图,其中激励脉冲领先询问脉冲。
- [0038] 图14描绘了用于自由空间SS-PARS的示例性系统布局的示意图,该系统布局使用平衡检测,其中询问脉冲领先于激励脉冲。

### 具体实施方式

[0039] 图1示出了SS-PARS路径的高级概述。在被分裂(102)的源(101)处创建单个脉冲。询问分量(I)通过延迟线(103)并与激励分量(E)重新组合(104)。然后,信号可以被再次分裂(106),以允许询问分量的衰减(108)以减少样本上的表面辐射。然后,再次重新组合这两个脉冲(109)并且将其传递到成像头,在该成像头处这两个脉冲将与样本相互作用。激励分量将首先在样本中撞击产生压力调制,然后将在其后的询问分量中创建PARS调制。这两个分量然后返回用于检测。图1中描绘了可以执行此操作的一种方式,其中分量被再次分裂(109)。然而,现在激励分量通过衰减器(108),使得其强度减小与询问分量相同的量。该信号然后被重新组合(107)并且被引导(105)到检测光电二极管(107)上,在这里它们被检测。在该示例中,光电二极管的生成电信号可能需要额外的计算或模拟处理以提取期望的PARS信号。

[0040] 图2突出显示了SS-PARS的一种可能的实施方式。偏振激励源(201)(其可由脉冲光纤激光器组成)使用准直器(诸如透镜(204))耦合到自由空间中,其中偏振轴被定向成使得光束在偏振分束器(205)处被分裂,该偏振分束器将光束分裂成其偏振分量。一个分量(称为询问分量(I))被引导到光延迟路径(207)中,该光延迟路径(207)可以简单地是长光路径,这样使得当这两个路径在另一个偏振分束器(206)处重新组合时,该光延迟路径相对于激励分量(E)被延迟。在通过可以在返回光上稍后使用的非偏振分束器(210)之后,两个分量再次在另一个偏振分束器(211)处被分裂,并且询问分量在光衰减器(213)中被衰减以最

小化对样本的光学曝光。这两个分量在又一个偏振分束器(215)中被重新组合并且穿过四分之一波片(216)以便圆化它们的偏振。然后使用某种形式的物镜或聚焦组件将分量聚焦到样本上(220)。在这个实施方式中,然后可以使用光学扫描系统(诸如一组检流计镜(219)和/或机械马达台(221))围绕样本扫描询问点。在与样本相互作用之前,由物镜(220)收集的来自样本的背反射分量与它们的幅值相比将显著衰减,其中第二询问分量也已经被PARS机构调制,指示询问点的光吸收。这两个分量再次穿过四分之一波片(216)返回,其中它们的偏振轴现在已经被翻转,这样使得在再次与该偏振分束器(215)相互作用时,它们沿着它们到达的另一个路径被引导。这可确保激励分量现在通过衰减器(213),使得除非对询问分量进行任何PARS调制,否则两个脉冲的强度可几乎相同。两个分量在偏振分束器(211)中被重新组合并且使用非偏振分束器(210)被引导到光电二极管(209)上以用于检测。

[0041] 图3突出显示了SS-PARS的另一种可能的实施方式。这里,保偏光纤(318)已被添加到光路径中以允许使用诸如手持式成像探头的可控系扫描头(322)。此实施方式可用于生产手持式SS-PARS。图3中具有与图2中的特征相同的名称和类似编号的特征可以基本上彼此相同(例如,激励源201和301、隔离器202和302等)。

[0042] 图4突出显示了SS-PARS的又一种可能的实施方式。在此,用内窥镜(422)替换可控系的扫描头。这种装置可以用作具有极小占用面积( $< 1\text{mm}$ )的微型内窥镜探头或用作全尺寸内窥镜探头。为了保持紧凑的外形,光学扫描镜(421)可以被实现为放置在聚焦物镜(420)之后的MEMS装置。图4中具有与图2和图3的特征相同的名称和相似的编号的特征可以基本上彼此相同(例如,激励源201和401、隔离器202和402等)。

[0043] 图5突出显示了SS-PARS的又一种可能的实施方式。在此,大多数自由空间光学器件已经被基于光纤的部件代替。来自偏振激励源(501)的初始信号被基于光纤的偏振分束器(504)均匀地分裂。这里的光延迟路径(505)可以简单地实现为光纤的长度。询问分量通过延迟路径(505)并且在与激励分量一起在作为偏振耦合器的另一基于光纤的偏振分束器(511)中重新组合之前被基于光纤的衰减器(510)衰减。然后,在通过如图2-图4中的四分之一波片(514)转换成圆化偏振状态之前,可以使用诸如透镜(513)类的准直器将分量耦合到自由空间光束中。在此特定示例中,如先前针对图3所描述那样使用可控系扫描头(322)。再次使用四分之一波片(514)将来自样本的背反射分量转换回线性偏振状态。然后,再次使用基于光纤的偏振分束器(511)来分裂这两个分量。询问分量现在被引导至顶部路径,在该顶部路径中,基于光纤的环行器(506)将其引导至平衡的光电二极管(507)的一个端口。激励分量被引导通过衰减器(510)并随后使用另一基于光纤的环行器(506)引导到与第一路径类似的光延迟路径(505)中,使得其总延迟可与询问分量的总延迟匹配。然后将激励分量馈送到平衡光电二极管(509)的另一个端口中。由该架构提供的平衡检测可以固有地提供PARS调制信号的模拟提取。图5中具有与图2-图4中的特征相同的名称和类似编号的特征可基本上彼此相同(例如,激励源201和501、隔离器202和502等)。

[0044] 图6突出显示了SS-PARS的又一可能实施方式。这具有与图5中描述的装置相同的SS-PARS处理架构,但是具有与图4中描述的内窥镜成像头(617)类似的内窥镜成像头(422)。图6中与图2-图5中的特征具有相同名称和类似编号的特征可基本上彼此相同(例如,激励源201和601、隔离器202和602等)。

[0045] 图7突出显示了SS-PARS的又一可能实施方式。相对于图5中所描述的装置,存在若

干小改变。这里,在光延迟路径(706)之前衰减(705)询问分量,使得可以减轻不期望的非线性效应(诸如受激拉曼(stimulated Raman)散射)。这种改变要求必须在激励分量路径的光延迟路径(711)之前向激励分量路径添加附加的基于光纤的衰减器(710),这也可有助于减轻这些不期望的影响。图7中具有与图2-图6的特征相同的名称和相似的编号的特征可基本上彼此相同(例如,激励源201和701、隔离器202和702等)。

[0046] 图8a示出了当强度和激励分量通过SS-PARS前进时的示例。在该示例中,询问脉冲跟随激励脉冲以允许在询问脉冲上检测PARS调制。部段802示出了来自辐射源的初始脉冲。部段804示出了初始脉冲已分裂为两个较小分量,每个分量具有在此图中的一半能量。部段806示出了在询问分量已经在光延迟路径内被延迟并且与激励分量重新组合之后的这两个分量。部段808示出了询问分量相对于激励分量已经被衰减以减少表面辐射暴露。部段810示出了在与样本相互作用之后的两个分量。两个分量都已从反射中衰减,然而,询问分量将另外通过由激励分量产生的PARS效应来调制。部段812示出了激励分量已经被衰减,使得除非询问分量的PARS调制,否则两个分量将处于大致相等的能量。部段814示出了激励分量和询问分量被重新组合。对于所描述的大部分架构,可以在单个光电二极管处检测这两个分量,其中,信号由模拟或数字处理器进行处理以提取PARS调制。然而,如果使用平衡的光电二极管,诸如在图7和图13中描述的架构中,激励分量可被延迟以使其匹配提供给询问分量的激励分量。这可以允许平衡的光学检测,其将固有地提取PARS信号。

[0047] 图8b示出了当强度和激励分量通过SS-PARS时的另一个示例。在该示例中,询问脉冲领先激励脉冲以允许检测激励脉冲上的PARS调制。部段816示出了来自辐射源的初始脉冲。部段818示出了初始脉冲已被分裂为两个较小分量,每个分量具有在此图中一半能量。部段820示出了在激励分量已经在光延迟路径内被延迟并且与询问分量重新组合之后的两个分量。部段822示出询问分量相对于激励分量已经被衰减以减少表面辐射暴露。部段824示出了在与样本相互作用之后的两个分量。两个分量都已经从反射中衰减,然而,激励分量将另外通过由激励分量产生的PARS效应来调制。部段826示出了激励分量已经被衰减,使得除非激励分量的PARS调制,否则两个分量将处于大致相等的能量。部段828示出了激励分量和询问分量被重新组合。对于所描述的大多数架构,可以在单个光电二极管处检测这两个分量,其中,信号由模拟或数字处理器来处理以提取PARS调制。然而,如果使用平衡的光电二极管,诸如在图14中描述的架构中,询问分量可被延迟,使得其匹配提供给激励分量的询问分量。这可以允许平衡的光学检测,其将固有地提取PARS信号。

[0048] 可以实施特征在于可以被分组或彼此交错的各种询问和激励脉冲的其他脉冲方案。此外,可以添加附加的源或SS-PARS以进一步扩展对比度能力。例如,在两次SS-PARS询问之间,中红外源可以用于激励提供中红外对比度的特定蛋白质吸收峰,其中分辨率更类似于由SS-PARS波长提供的分辨率。在另一示例中,可组合两个SS-PARS以提供多个生色团的多重/功能成像,诸如250nm用于DNA对比以及532nm用于血红蛋白对比。

[0049] 图9示出了使用合束器(903)与另一种光学模态(902)组合的SS-PARS检测路径(901)的示例,该另一种光学模态(902)诸如但不限于明场显微术、荧光显微术、共聚焦显微术、光学相干层析术、光学相干显微术、拉曼光谱、相干反斯托克斯拉曼光谱,多光子显微术、光声层析成像、声分辨率光声显微术、光分辨率光声显微术、超声术、全息术,正交显微术等。这些模态可共享相同的成像头(904),使得它们可共同对准所捕获的信息。

[0050] 图10示出使用光合束器(1003)组合的多个SS-PARS检测路径(1001、1002、1005)的示例,使得它们使用相同的成像头(1004)。这可以允许利用物种之间的色度或强度饱和和对比度的功能和多路成像以确定相对浓度。

[0051] 图11突出显示了SS-PARS的又一个可能的实施方式。在此,通过移除偏振敏感元件使该架构成为对偏振不敏感。这可以补偿样本中的偏振相关行为。用于产生两个延迟脉冲的分裂器(1105)和组合器(1106)可实施为偏振或非偏振分束器。然后,两个分量保持沿着穿过非偏振分束器(1110)的相同路径,该非偏振分束器(1110)稍后将在返回路径上使用,并且耦合到基于光纤的扫描头(1117)中,该基于光纤的扫描头(1117)类似于图3、图7(322、718)中使用的扫描头。然后使用分束器(1110)将来自样本的背反射分量引导到光电二极管(1109)上以用于检测。图11中与图2-图7的特征具有相同名称和类似编号的特征可基本上彼此相同(例如,激励源201和1101、隔离器202和1102等)。

[0052] 图12突出显示了SS-PARS的又一个可能的实施方式。在此,该架构也是偏振不敏感的并且特征在于基于光纤的分量。这两个分量可以在基于光纤的非偏振分束器(1204)中被分裂,其中使用诸如光纤长度(1205)类的光延迟路径来延迟询问分量(I)。然后使用基于光纤的耦合器(1213)将两个光束重新组合,并且穿过基于光纤的环行器(1214)进入类似于图3、图7、图11(322、718、1117)的成像扫描头。然后背反射分量被引导到光电二极管(1206)上以便使用基于光纤的环行器(1214)进行检测。图12中与图2-图7和图11的特征具有相同名称和类似编号的特征可基本上彼此相同(例如,激励源201和1201、隔离器202和1202等)。

[0053] 图13突出显示了SS-PARS的又一个可能的实施方式。在此,该架构可以允许脉冲的自由空间平衡检测。在主要激励路径和延迟路径(1315)之间添加两个波片(1306)、两个偏振分束器(1305)和折叠镜(1311)可以有助于提供在激励(E)脉冲和询问(I)脉冲之间类似的总时间延迟和总衰减。因此,可以在平衡检测器(1307)的单独端口上各自测量两个脉冲,以用于PARS调制的模拟提取。图13中与图2-图7、图11和图12的特征具有相同名称和类似编号的特征可基本上彼此相同(例如,激励源201和1301、隔离器202和1302等)。

[0054] 图14突出显示了SS-PARS的又一个可能的实施方式。在此,架构可允许脉冲的自由空间平衡检测,类似于图13中所示的示例性实施例。然而,该实施方式将询问脉冲置于激励脉冲之前。如果对于给定目标,激励脉冲拾取PARS调制,则这可能是必要的。在这种情况下,必须在激励之前进行询问以捕获未受干扰的样本。图14的示例性系统与图13的系统之间的主要区别在于衰减器(1409)的不同位置。图14中与图2-图7、图11、图12和图13中的特征具有相同名称和类似编号的特征可基本上彼此相同(例如,激励源201和1401、隔离器202和1402等)。

[0055] 显而易见的是,其他示例可设计有不同分量以实现类似结果。其他替代方案可包含在波长、脉冲宽度、脉冲能量和相干长度方面的光源的各种组合。可以适当地调制连续波源,而不是脉冲源。可使用各种光学检测器(干涉式或非干涉式),诸如光电二极管、雪崩光电二极管、平衡式光电二极管、光电管、光电倍增管、CMOS传感器/相机、CCD传感器/相机(包括EM-CCD、增强CCD、背薄和冷却CCD)等。检测到的信号可由射频放大器(RF放大器)、锁定放大器、跨阻抗放大器或其他放大器配置来放大。SS-PARS可以使用光放大器来放大检测到的光。

[0056] 在体内成像实验期间,不需要试剂或超声耦合介质。然而,在非接触成像阶段之

前,目标可用水或任何液体(诸如油等)制备。在成像过程期间不需要特殊的固持件或固定件来固持目标。光学窗口可以放置在样本与成像头之间,以促进样本表面的平坦化,或促进样本与系统之间的大气差异。

[0057] 结构所固有的其他优点对于本领域技术人员是显而易见的。在此描述的实施例是说明性的并且不旨在限制权利要求的范围,该权利要求将根据说明书作为整体进行解释。

[0058] 激励光束可以是任何脉冲的或调制的电磁辐射源,包括激光器或其他光源。在一个示例中,使用纳秒脉冲激光器(nanosecond-pulsed laser)。激励光束可以被设置为适于利用样本的光学(或其他电磁)吸收的任何波长。源可以是单色的或多色的。

[0059] 可以使用分色镜、棱镜、分束器、偏振分束器等来组合多个SS-PARS路径。它们还可以使用不同的光路聚焦。

[0060] 台面、手持式、内窥镜、外科手术显微镜或眼科SS-PARS系统可以基于本领域已知的原理来构建。SS-PARS可以用于体内、离体或体模研究的A-扫描图像、B-扫描图像或C-扫描图像。

[0061] 可以优化SS-PARS以便利用多焦点设计来改进2D和3D OR-CG-PARS成像的焦深。可利用准直透镜和物镜对中的色差来将来自光纤的光重新聚焦到物体中,使得每个波长聚焦在稍微不同的深度位置处。同时使用这些波长可用于改进SS-PARS图像的景深和信噪比(SNR)。在SS-PARS成像期间,可以执行通过波长调谐的深度扫描。

[0062] SS-PARS系统可以与其他成像模态(诸如荧光显微术、双光子和共焦荧光显微术、相干-反-拉曼-斯托克斯(Coherent-Anti-Raman-Stokes)显微术、拉曼显微术、光学相干断层成像术、其他光声和超声系统等)组合。组合可通过在主聚焦光学器件之前组合模态与分束器或分色镜来实现(仅举几种方法)。这可以允许同时对微循环的成像、血氧参数成像以及其他分子特异性目标进行成像,这是仅用基于荧光的显微术方法难以实现的潜在重要任务。还可实施多波长可见激光源以产生用于功能性或结构性成像的光声信号。

[0063] 偏振分析仪可用于将检测到的光分解成相应的偏振状态。在每个偏振状态中检测到的光可提供关于超声-组织相互作用的信息。

[0064] 可以实施拓扑跟踪来解释样本表面中的粗糙度,从而允许用较少的用户准备来改善成像一致性。

[0065] 应用

[0066] 应当理解,在此描述的系统可以用各种方式使用,诸如以上描述的那些目的,并且还可以用其他方式使用以利用上述方面。下面讨论了非穷举性的应用列表。

[0067] 该系统可以用于对不同临床前肿瘤模型的血管生成进行成像。

[0068] 该系统可用于成像:(1)组织学样本;(2)细胞核;(3)蛋白质;(4)细胞色素;(5)DNA;(6)RNA;以及(7)脂质。该系统还可以用于替代导管插入术、胃肠病学应用、整个视场上的单激励脉冲成像、组织成像、细胞成像、来自物体表面的散射光成像、吸收诱导的散射光变化的成像、或光学吸收的非接触成像。

[0069] 该系统可以用于对DNA吸收峰成像以提供细胞结构的无标记可视化。这可以在手术中使用,或在离体样本上使用,目的是指导切除手术并且提供边缘状态的一些早期指示。单波长实施方式可以提高成像装置的灵活性,从而使得焦点可以更容易地扫描整个复杂样本而不需要校正色度效应。

[0070] SS-PARS的另一种可能的应用是眼科成像。同样,由于系统使用单个波长,所以由眼睛的复杂光学器件引入的色度效应可大大减少或完全抵消。这对于多种眼科应用(诸如青光眼、年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变和任何相关眼病的检测和表征)可能具有深远的影响。

[0071] 像常规PARS,SS-PARS可以用于提供体内多种内源性物种的多重成像和功能成像。一种流行的目标将是氧合和脱氧血红蛋白,其相对浓度可以用SS-PARS测量。这允许实时可视化血液氧合作用和血液代谢直至毛细血管水平,这可以向临床医生和研究人员等提供宝贵的信息。同样,葡萄糖浓度的远程/非侵入性肿瘤内评估可以通过检测内源性葡萄糖吸收峰来进行。其他常见的内源性目标包括DNA、RNA、黑色素和脂质。

[0072] 该系统还可以用于微循环和宏循环以及色素细胞的临床成像,其可以发现用于诸如在以下各项中的应用:(1)眼睛,潜在地增强或替换荧光素血管造影术;(2)皮肤病学病灶成像,包括黑色素瘤、基底细胞癌、血管瘤、银屑病、湿疹、皮炎、莫氏手术成像、用于验证肿瘤边缘切除的成像;(3)外周血管疾病;(4)糖尿病和压疮;(5)烧伤成像;(6)整形外科手术和显微外科手术;(7)循环肿瘤细胞、尤其是黑色素瘤细胞的成像;(8)淋巴结血管生成成像;(9)对光动力疗法(包括具有血管消融机制的那些疗法)的成像反应;(10)对包括抗血管生成药物在内的化疗药物的成像反应;(11)对放射疗法的成像反应。

[0073] 系统可用于使用多波长光声激励和SS-PARS检测和应用(包括:(1)在不能使用脉搏血氧测定法的情况下评估静脉血氧饱和度,包括估计脑静脉血氧饱和度和中心静脉血氧饱和度)来估计血氧饱和度。这可能潜在地取代可能存在风险的导管插入术,尤其是在幼儿和婴儿中。

[0074] 还可以通过使用SS-PARS成像来估计氧饱和度,并且使用辅助方法来估计流入和流出组织区域的血管中的血流量,来估计氧通量和耗氧量。

[0075] 该系统还可以具有一些胃肠病学应用,诸如对Barrett's食管癌和结肠直肠癌中的血管床和浸润深度成像。浸润深度对预后和代谢潜能是关键。胃肠病学应用可以组合或搭载临床内窥镜,并且小型化的SS-PARS系统可以被设计为独立的内窥镜或安装在临床内窥镜的辅助通道内。

[0076] 系统可具有一些外科手术应用,诸如在脑手术期间的功能成像,用于评估内出血和烧灼验证、器官和器官移植的成像灌注充分性,对胰岛移植周围的血管生成成像、皮肤移植成像、组织支架和生物材料成像以评估血管形成和免疫排斥,用于辅助显微手术的成像、用于避免切割关键血管和神经的指导。

[0077] 应用的其他示例可以包括造影剂在临床或临床前应用中的SS-PARS成像;前哨淋巴结的鉴定;淋巴结中肿瘤的无创性或微创性鉴定;用于临床前或临床分子成像应用的遗传编码的报告基因(诸如酪氨酸酶、色蛋白、荧光蛋白)的成像;对主动或被动靶向的光学吸收纳米粒子进行成像以用于分子成像;以及对血块成像并且潜在地对这些血块的年龄进行分期。

[0078] SS-PARS结构、多重和功能成像能力的可能应用可以包括类器官生长的评估、发育中的胚胎的监测、生物膜成分的评估和龋齿的评估(仅举几例)。还重要的是注意到SS-PARS可以适用于生物成像之外。这样的一些示例可以是非生命结构的评估,例如评估绘画的组成以做真实性的非侵入性确认、考古文物的评估、制造质量控制和质量保证等(仅举几例)。

[0079] 在一些实施例中,任何合适的技术(例如像OCT)可以在用SS-PARS成像之前用于表面拓扑结构(用于光声遥感技术的恒定或可变深度聚焦)。

[0080] 在本专利文件中,词语“包括”以其非限制性的意义使用,是指包括该词语后面的项目,但不排除未具体提及的项目。通过不定冠词“a”引用元件不排除存在多于一个元件的可能性,除非上下文清楚地要求存在一个并且仅一个元件。

[0081] 以下权利要求书的范围不应受以上示例中和附图中所阐述的优选实施例的限制,而是应给予与作为整体的描述一致的最宽泛的解释。

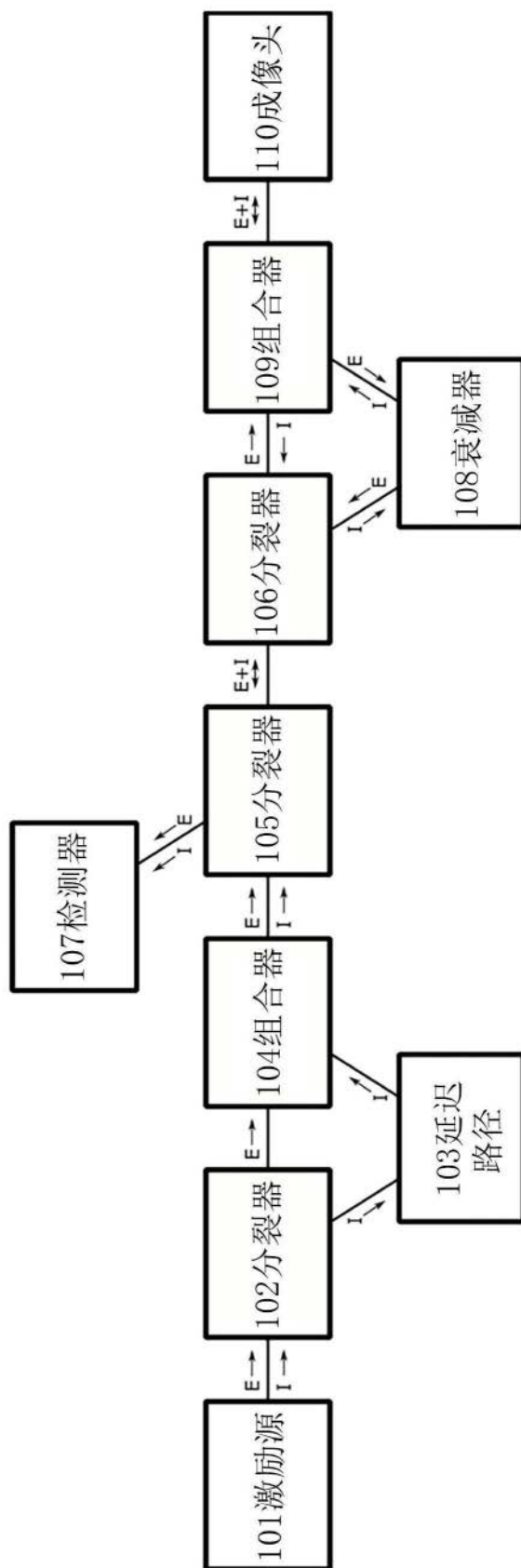


图1

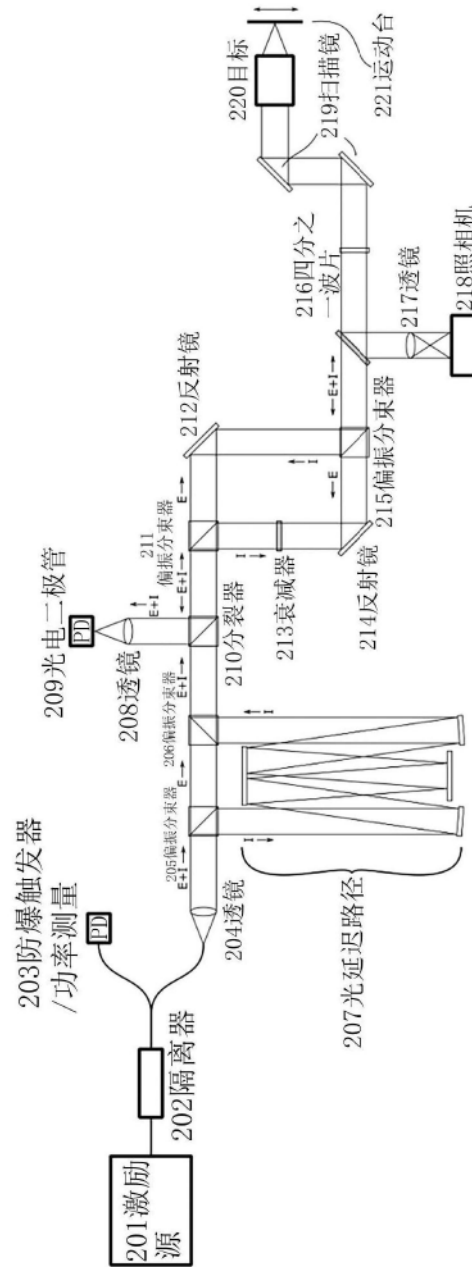


图2

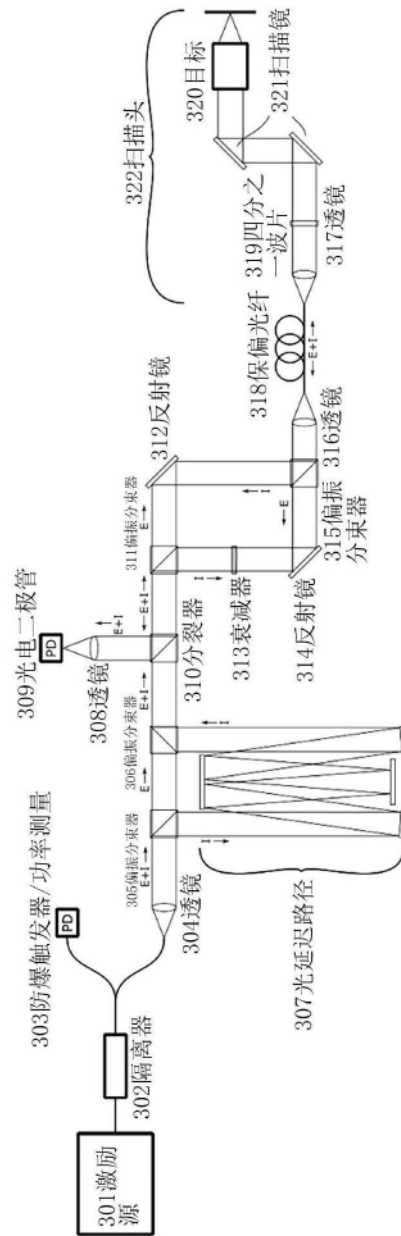


图3

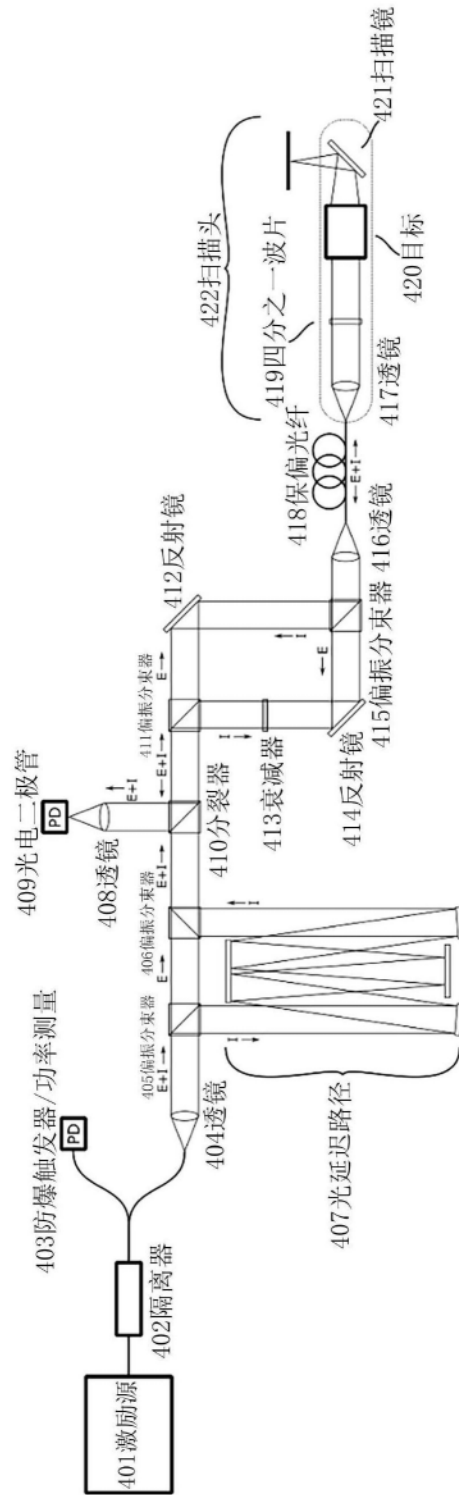


图4

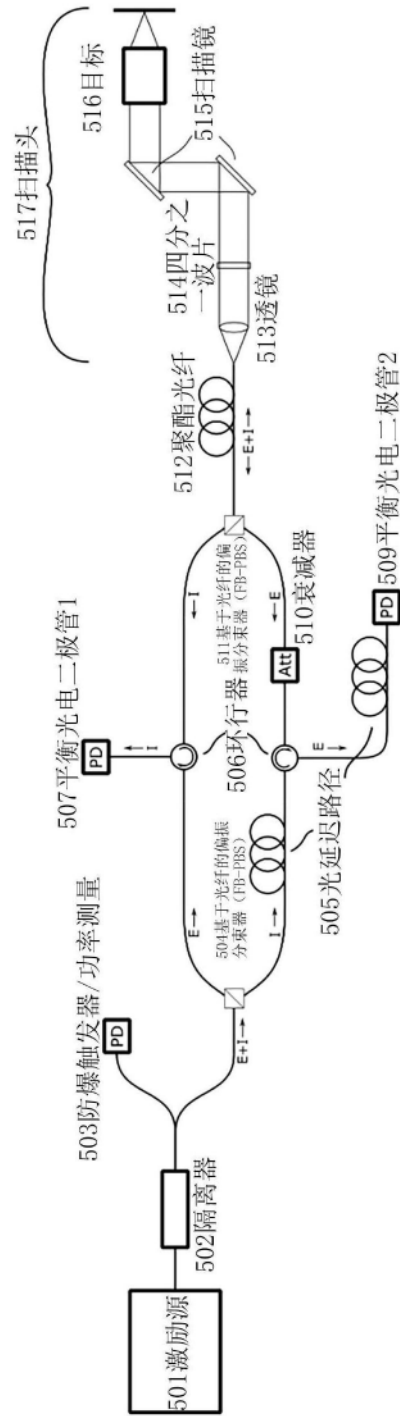


图5

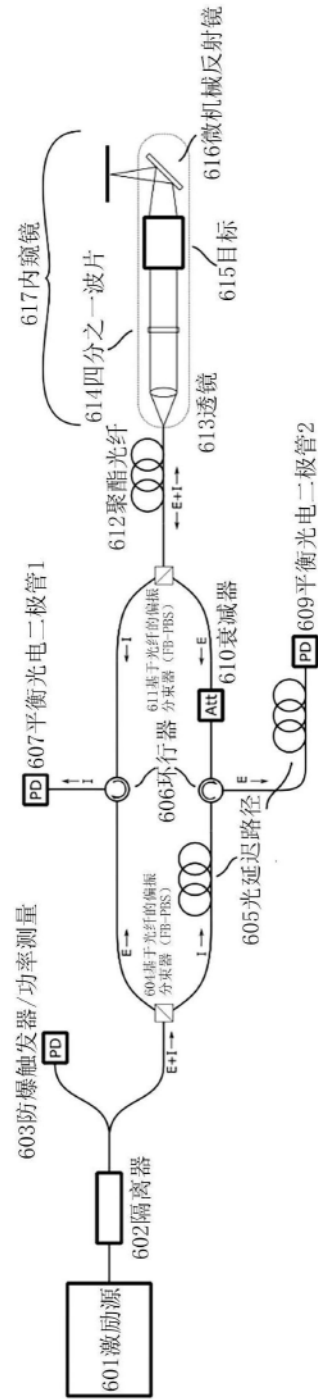


图6

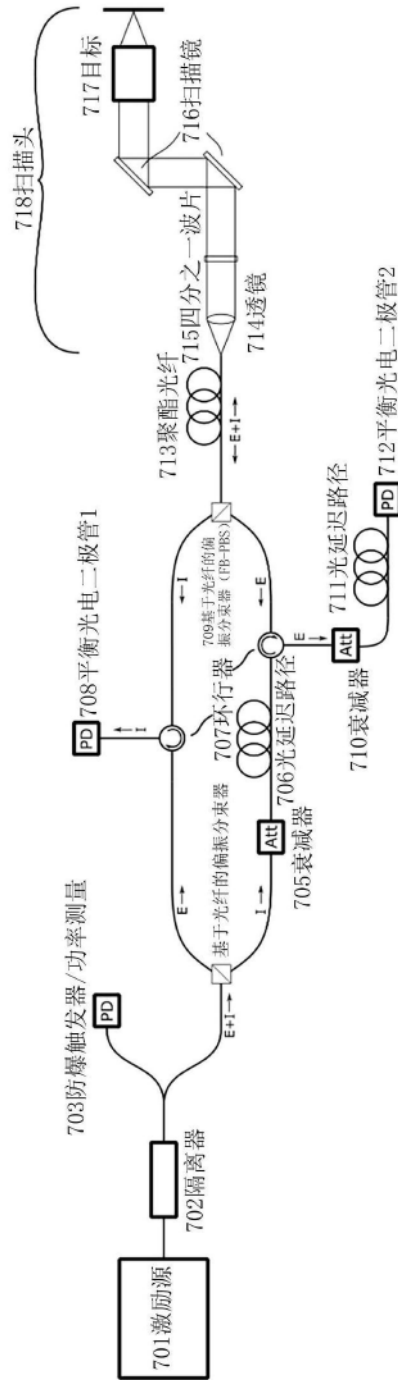


图7

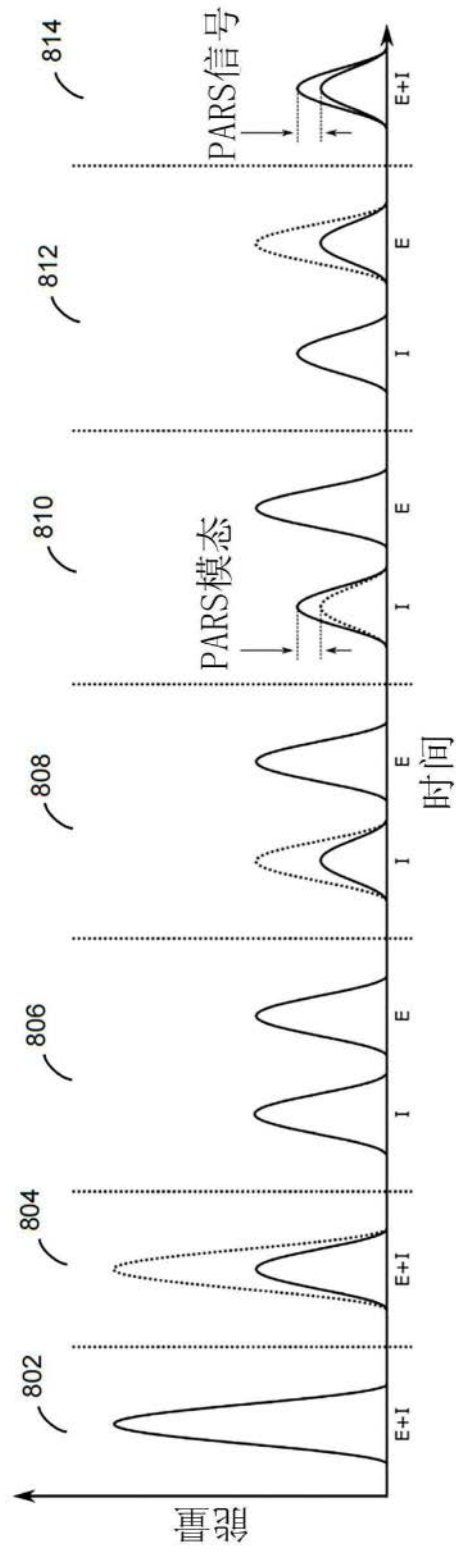


图8a

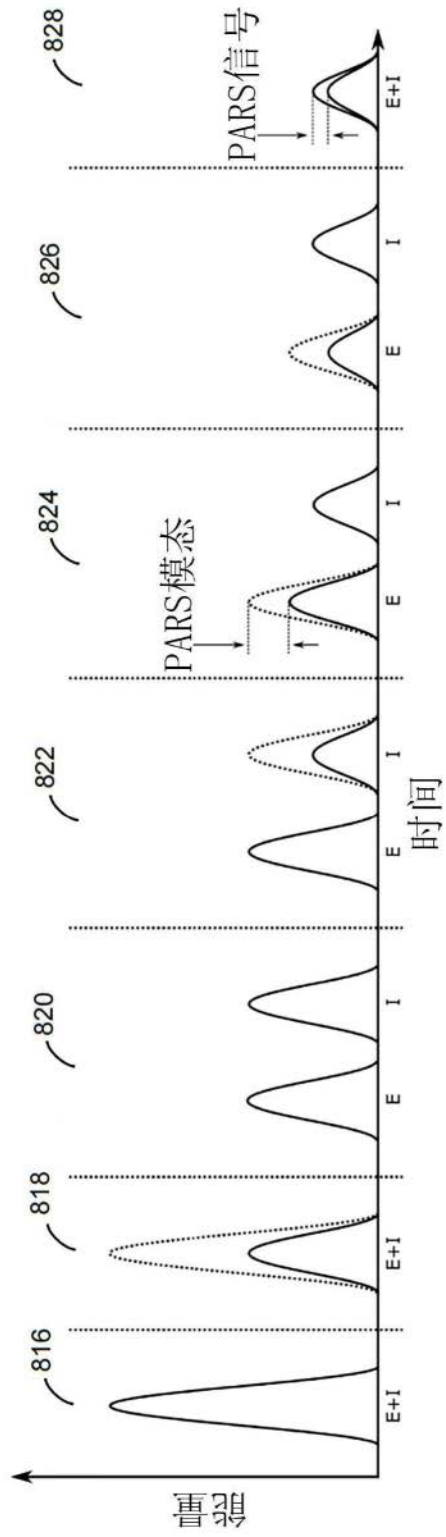


图8b

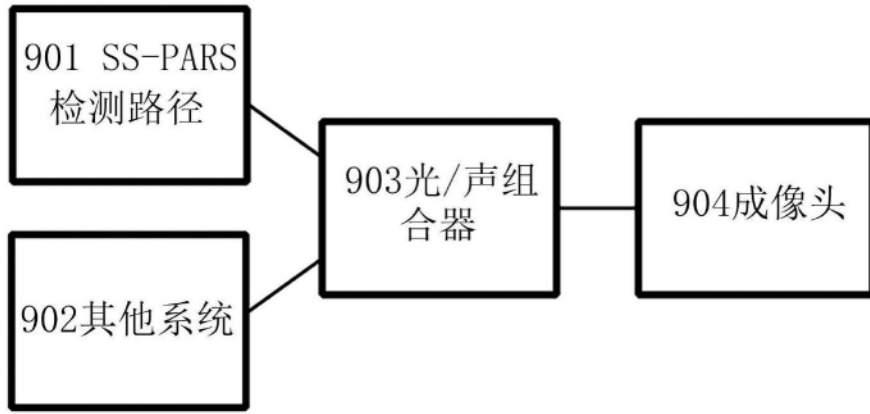


图9

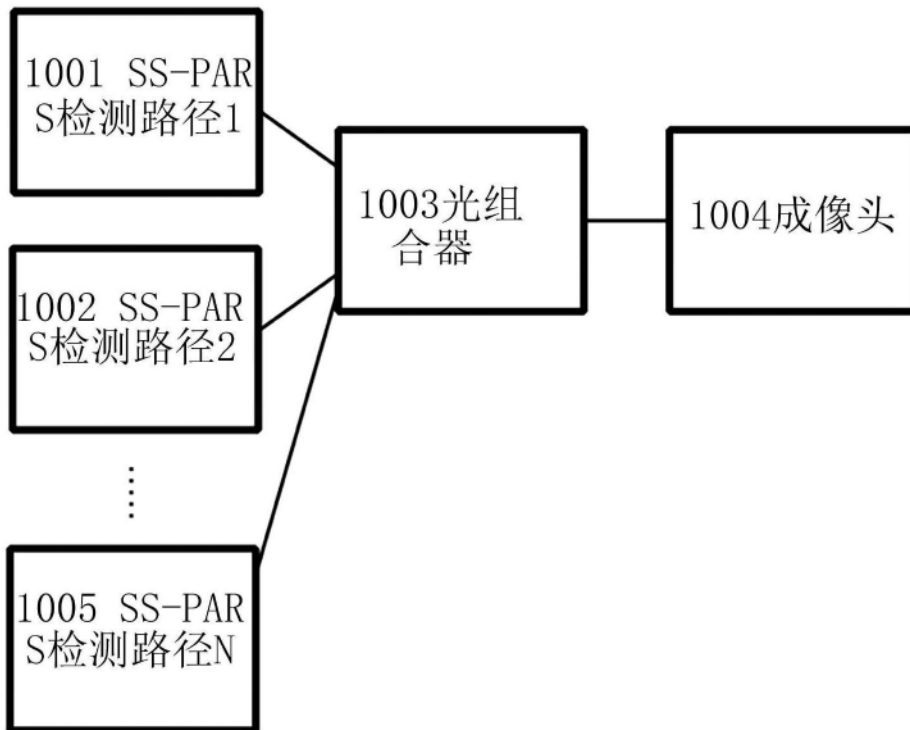


图10

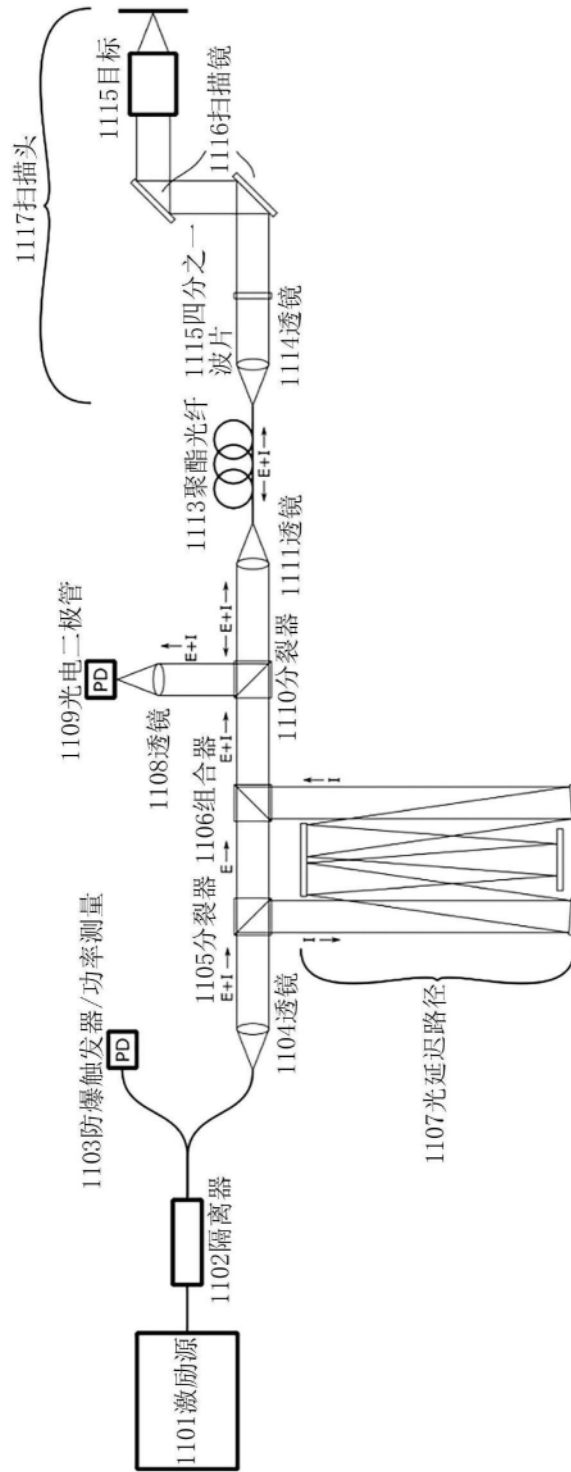


图11

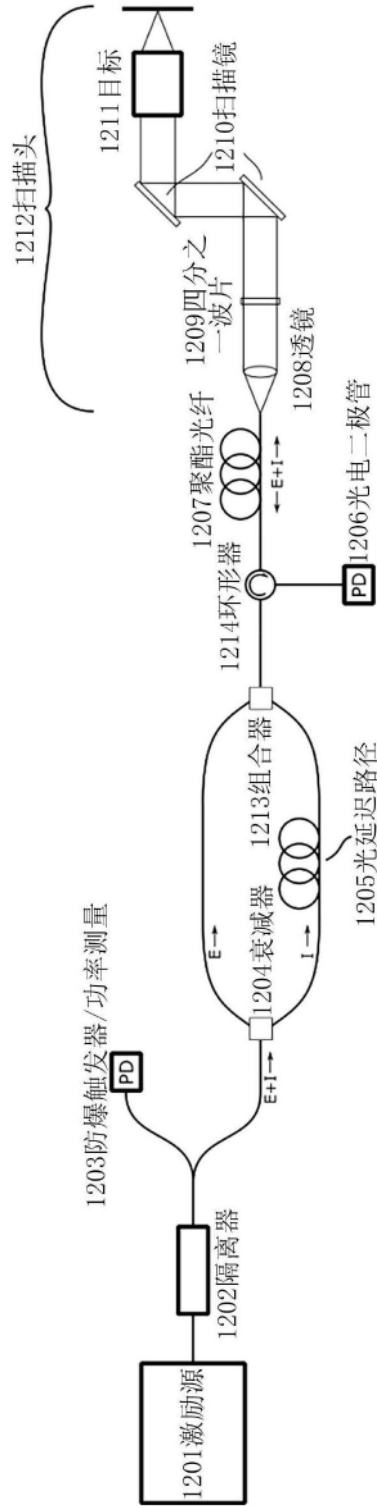


图12

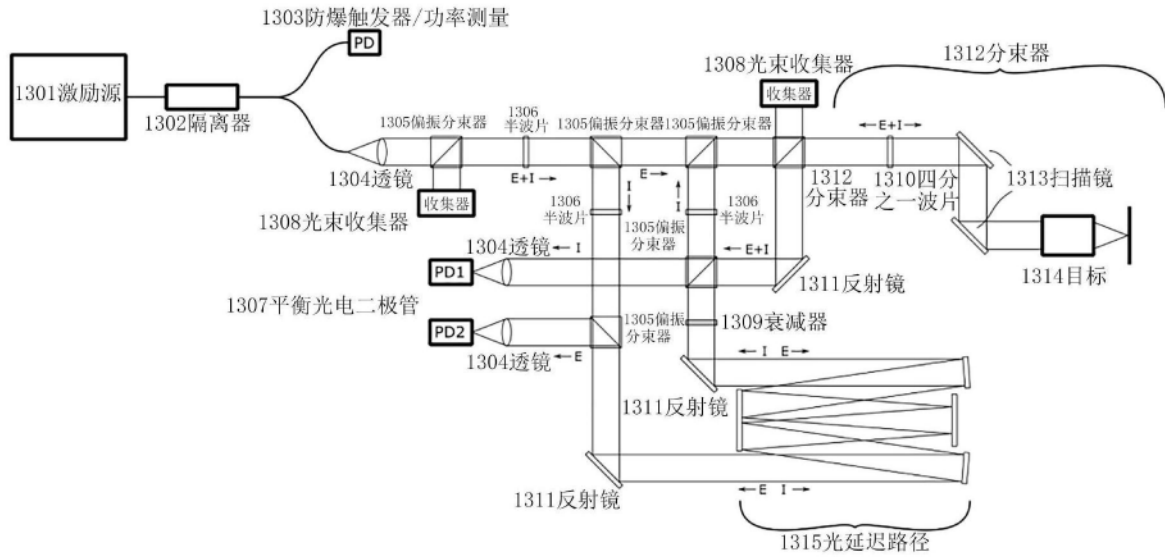


图13

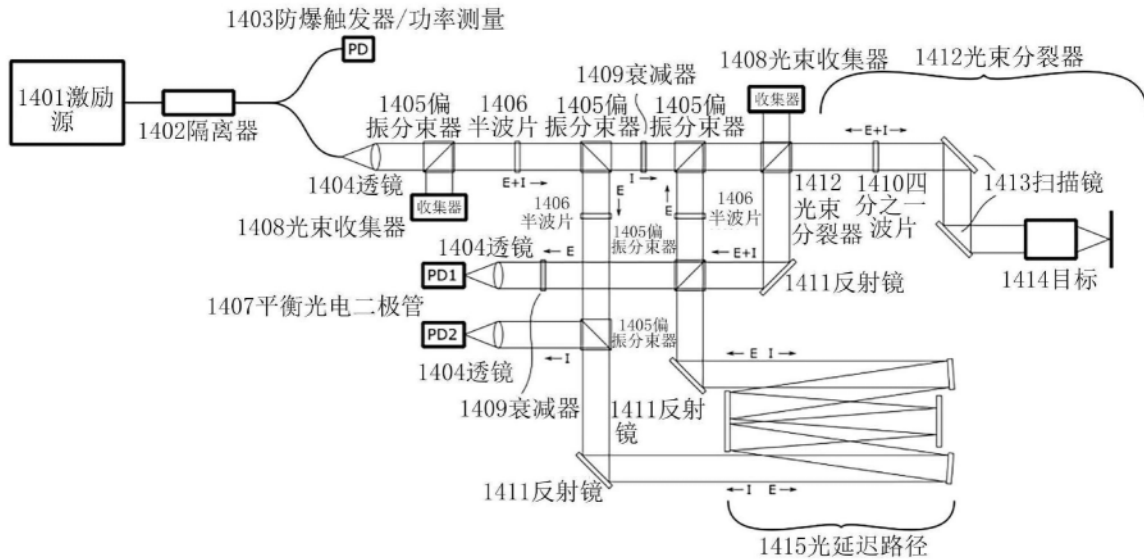


图14