



(10) 授权公告号 CN 108700513 B

(45) 授权公告日 2022. 07. 05

(21) 申请号 201680068671.9

(22) 申请日 2016.09.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108700513 A

(43) 申请公布日 2018.10.23

(30) 优先权数据
62/232,320 2015.09.24 US
62/254,099 2015.11.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/053522 2016.09.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/053853 EN 2017.03.30

(73) 专利权人 拉克里赛恩斯有限责任公司
地址 美国哥伦比亚

(72) 发明人 保罗·T·加瓦里斯医学博士
克里斯·D·格迪斯
阿里·H·古万卢
杰伊·M·伊士曼
扎卡里·M·伊士曼

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332
专利代理师 王小衡 任庆威

(51) Int.Cl.
G01N 21/552 (2006.01)
A61B 3/10 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102253014 A, 2011.11.23
审查员 李占

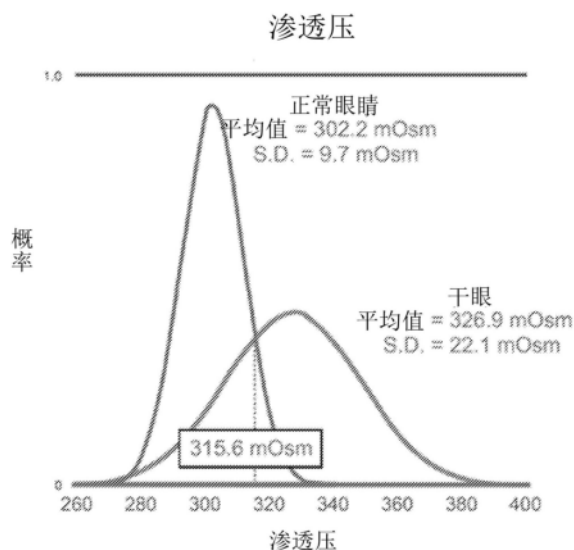
权利要求书8页 说明书36页 附图35页

(54) 发明名称

光学传感器、系统和使用其的方法

(57) 摘要

提供了光学传感器、系统和使用其的方法。主题系统的方面包括传感器,该传感器具有感测表面并且具有引导第一光学信号以第一入射角与感测表面交互和引导第二光学信号以第二入射角与感测表面交互的配置。主题传感器、系统和方法应用于例如干眼病的诊断中。



1. 一种SPR传感器,其包括感测表面以及四个或更多对称定位的刻面,其中所述传感器被配置为:

利用第一对刻面引导第一光学信号以第一入射角与所述感测表面交互,其中所述第一入射角的范围从40度至45度;以及

利用第二对刻面引导第二光学信号以第二入射角与所述感测表面交互,其中所述第二入射角的范围从62度至67度,

其中,所述传感器具有截头圆锥的、下凹的形状并且所述传感器包括在内表面上的多个刻面和在外表面上的多个刻面,其中,所述感测表面位于所述传感器的中心部分并且所述感测表面包括涂覆区域和未涂覆区域。

2. 根据权利要求1所述的传感器,其中,所述传感器包括所述内表面上的2个刻面和所述外表面上的4个刻面。

3. 根据权利要求1所述的传感器,其中,所述涂覆区域包括半透明膜,所述半透明膜包括贵金属。

4. 根据权利要求3所述的传感器,其中,所述贵金属是金、银、铝、铂或钯。

5. 根据权利要求3所述的传感器,其中,所述半透明膜具有范围从0.5nm至200nm的厚度。

6. 根据权利要求5所述的传感器,其中,所述半透明膜具有45nm至50nm的厚度。

7. 根据权利要求3所述的传感器,其中,所述涂覆区域包括布置在所述传感器与所述半透明膜之间的粘合层。

8. 根据权利要求7所述的传感器,其中,所述粘合层具有范围从0.5nm至200nm的厚度。

9. 根据权利要求7所述的传感器,其中,所述粘合层具有范围从45nm至50nm的厚度。

10. 根据权利要求7所述的传感器,其中,所述粘合层包括选自以下中的材料:铬、二氧化钛、一氧化钛、二氧化硅、和一氧化硅。

11. 根据权利要求7所述的传感器,其中,所述粘合层具有与所述传感器的折射率不同的折射率。

12. 根据权利要求1所述的传感器,其中,所述第一入射角为42度。

13. 根据权利要求1所述的传感器,其中,所述第二入射角为64度。

14. 根据权利要求1所述的传感器,其中,所述传感器适于灭菌。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的传感器,还包括光学底架,其中所述光学底架包括:

光学信号产生部件;

检测部件;

处理器;

控制器;和

计算机可读介质,其包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:

引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一临界角信号;

使用所述检测部件产生所述第一临界角信号的图像;

确定所述第一临界角信号的最大值在所产生的图像上的像素位置；

引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第二临界角信号；

使用所述检测部件产生所述第二临界角信号的图像；

确定所述第二临界角信号的最大值在所产生的图像上的像素位置；以及

比较第一和第二临界角信号的最大值的像素位置，以确定临界角 Δ 像素值；

其中所述第一和第二临界角信号从所述未涂覆区域产生。

16. 根据权利要求1-14中任一项所述的传感器，还包括光学底架，其中所述光学底架包括：

光学信号产生部件；

检测部件；

处理器；

控制器；和

计算机可读介质，其包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令：

引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与所述感测表面交互，以产生第一表面等离子激元共振SPR信号；

使用所述检测部件产生第一SPR信号的图像；

确定所述第一SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；

引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第二SPR信号；

使用所述检测部件产生所述第二SPR信号的图像；

确定所述第二SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；以及

比较第一和第二SPR信号的最小值的像素位置，以确定第一SPR Δ 像素值；

其中所述第一和第二SPR信号从所述涂覆区域产生。

17. 根据权利要求16所述的传感器，其中，所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令：

引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第三SPR信号；

使用所述检测部件产生所述第三SPR信号的图像；

确定所述第三SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；

引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第四SPR信号；

使用所述检测部件产生所述第四SPR信号的图像；

确定所述第四SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；以及

比较第三和第四SPR信号的最小值的像素位置以确定第二SPR Δ 像素值；

其中所述第三和第四SPR信号从所述涂覆区域产生。

18. 根据权利要求15所述的传感器，其中，所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令：

引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一表面等离子激元共振SPR信号;

使用所述检测部件产生第一SPR信号的图像;

确定所述第一SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;

引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二SPR信号;

使用所述检测部件产生所述第二SPR信号的图像;

确定所述第二SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及

比较第一和第二SPR信号的最小值的像素位置以确定第一SPR Δ 像素值;

其中所述第一和第二SPR信号从所述涂覆区域产生。

19. 根据权利要求18所述的传感器,其中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:

引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第三SPR信号;

使用所述检测部件产生所述第三SPR信号的图像;

确定所述第三SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;

引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第四SPR信号;

使用所述检测部件产生所述第四SPR信号的图像;

确定所述第四SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及

比较第三和第四SPR信号的最小值的像素位置以确定第二SPR Δ 像素值;

其中所述第三和第四SPR信号从所述涂覆区域产生。

20. 根据权利要求15所述的传感器,其中,所述光学信号产生部件包括激光器或发光二极管LED。

21. 根据权利要求20所述的传感器,其中,所述激光器或所述LED发射可见光或红外光。

22. 根据权利要求21所述的传感器,其中,所述激光器或所述LED发射具有范围从400nm至1,000nm的波长的光。

23. 根据权利要求22所述的传感器,其中,所述激光器或所述LED被配置为发射具有855nm的波长的光。

24. 根据权利要求22所述的传感器,其中,所述激光器或所述LED被配置为发射具有950nm的波长的光。

25. 根据权利要求15所述的传感器,其中,所述光学底架还包括一个或多个光学信号操纵部件。

26. 根据权利要求15所述的传感器,其中,所述检测部件包括图像传感器。

27. 根据权利要求26所述的传感器,其中,所述图像传感器是电荷耦合器件CCD相机或科学互补金属氧化物半导体sCMOS相机。

28. 根据权利要求26所述的传感器,其中,所述图像传感器是有源像素传感器APS。

29. 根据权利要求15所述的传感器,还包括多个保持夹具,其被配置为可拆卸地将所述传感器耦接到所述光学底架。

30. 根据权利要求15所述的传感器,还包括对准部件,其被配置为将所述传感器与所述光学底架对准。

31. 根据权利要求30所述的传感器,所述对准部件包括锥形中心部件。

32. 根据权利要求15所述的传感器,还包括多个运动安装部件。

33. 一种系统,包括:

(i) 如权利要求1-14中任一项所述的传感器,其中所述传感器被配置为:

引导第一光学信号以第一入射角与所述感测表面交互;以及

引导第二光学信号以第二入射角与所述感测表面交互;以及

(ii) 光学底架,其包括:

光学信号产生部件;

检测部件;

处理器;

控制器;和

计算机可读介质,其包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:

引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一临界角信号;

使用所述检测部件产生所述第一临界角信号的图像;

确定所述第一临界角信号在所产生的图像上的像素位置;

引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二临界角信号;

使用所述检测部件产生所述第二临界角信号的图像;

确定所述第二临界角信号在所产生的图像上的像素位置;以及

比较第一和第二临界角信号的像素位置,以确定临界角 Δ 像素值;

其中所述第一和第二临界角信号从所述未涂覆区域产生;

所述系统为台式系统或手持系统。

34. 根据权利要求33所述的系统,其中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:

引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一表面等离子激元共振SPR信号;

使用所述检测部件产生第一SPR信号的图像;

确定所述第一SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;

引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二SPR信号;

使用所述检测部件产生所述第二SPR信号的图像;

确定所述第二SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及

比较第一和第二SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置以确定第一SPR Δ 像素值;

其中所述第一和第二SPR信号从所述涂覆区域产生。

35. 根据权利要求34所述的系统,其中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:

引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第三SPR信号;

使用所述检测部件产生所述第三SPR信号的图像;

确定所述第三SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;

引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第四SPR信号;

使用所述检测部件产生所述第四SPR信号的图像;

确定所述第四SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及

比较第三和第四SPR信号的最小值的像素位置以确定第二SPR Δ 像素值;

其中所述第三和第四SPR信号从所述涂覆区域产生。

36. 一种系统,包括:

(i) 如权利要求1-14中任一项所述的传感器,其中所述传感器被配置为:

引导第一光学信号以第一入射角与所述感测表面交互;以及

引导第二光学信号以第二入射角与所述感测表面交互;以及

(ii) 光学底架,其包括:

光学信号产生部件;

检测部件;

处理器;

控制器;和

计算机可读介质,其包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:

引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一表面等离子激元共振SPR信号;

使用所述检测部件产生第一SPR信号的图像;

确定所述第一SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;

引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二SPR信号;

使用所述检测部件产生所述第二SPR信号的图像;

确定所述第二SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及

比较第一和第二SPR信号的最小值的像素位置,以确定SPR Δ 像素值;

其中所述第一和第二SPR信号从所述涂覆区域产生;

所述系统为台式系统或手持系统。

37. 根据权利要求36所述的系统,其中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:

引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第三SPR信号;

使用所述检测部件产生所述第三SPR信号的图像;

确定所述第三SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；

引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第四SPR信号；

使用所述检测部件产生所述第四SPR信号的图像；

确定所述第四SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；以及

比较第三和第四SPR信号的最小值的像素位置以确定第二SPR Δ 像素值；

其中所述第三和第四SPR信号从所述涂覆区域产生。

38. 根据权利要求36或37所述的系统，其中，所述传感器被配置为可拆卸地耦接到所述光学底架。

39. 一种用于确定样本的渗透压的方法，所述方法包括：

将根据权利要求36-38中任一项所述的系统的感测表面与参考介质接触；

引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第一参考表面等离子激元共振SPR信号；

利用所述检测部件产生第一参考SPR信号的图像；

确定所述第一参考SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；

引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第二参考SPR信号；

利用所述检测部件产生所述第二参考SPR信号的图像；

确定所述第二参考SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；

比较第一和第二参考SPR信号的最小值的像素位置，以确定参考介质SPR Δ 像素值；

将所述感测表面与所述样本接触；

引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第一测试SPR信号；

利用所述检测部件产生所述第一测试SPR信号的图像；

确定所述第一测试SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；

引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第二测试SPR信号；

确定所述第二测试SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；

比较第一和第二测试SPR信号的最小值的像素位置以确定测试介质SPR Δ 像素值；

将所述参考介质SPR Δ 像素值与所述测试介质SPR Δ 像素值进行比较，以产生第一校正后 Δ 像素值；

将所述第一校正后 Δ 像素值与校准数据集进行比较，以确定所述样本的渗透压。

40. 根据权利要求39所述的方法，还包括：

将所述感测表面与所述参考介质接触；

引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第一临界角信号；

利用所述检测部件产生所述第一临界角信号的图像；

确定所述第一临界角信号的最大值在所产生的图像上的像素位置；

引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第二临

界角信号；

利用所述检测部件产生所述第二临界角信号的图像；

确定所述第二临界角信号的最大值在所产生的图像上的像素位置；

比较第一和第二临界角信号的最大值的像素位置，以确定临界角 Δ 像素值；

将所述第一校正后 Δ 像素值与所述临界角 Δ 像素值进行比较，以确定第二校正后 Δ 像素值；以及

将所述第二校正后 Δ 像素值与校准数据集进行比较，以确定所述样本的渗透压。

41. 根据权利要求40所述的方法，其中，第一和第二参考SPR信号以及第一和第二临界角信号的图像在单个图像帧中被捕获。

42. 根据权利要求39-41中任一项所述的方法，还包括：

将第一或第二校正后 Δ 像素值与外部环境参数进行比较，以产生外部环境校正后 Δ 像素值；以及

将所述外部环境校正后 Δ 像素值与校准数据集进行比较，以确定所述样本的渗透压。

43. 根据权利要求42所述的方法，其中，所述外部环境参数从包括温度、压力和湿度的组中选择。

44. 一种用于验证传感器的质量参数的方法，所述方法包括：

将根据权利要求36-38中任一项所述的系统的感测表面与参考介质接触；

引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第一参考表面等离子激元共振SPR信号；

利用所述检测部件产生第一参考SPR信号的图像；

确定所述第一参考SPR信号的一个或多个特性；以及

将所述第一参考SPR信号的所述一个或多个特性与校准数据集进行比较，以验证所述传感器的质量参数。

45. 根据权利要求44所述的方法，其中，所述传感器的质量参数从包括以下项的组中选择：布置在所述感测表面上的半透明膜的厚度，布置在所述感测表面上的粘合层的厚度，在布置在所述感测表面上的半透明膜中的材料的纯度，以及在布置在所述感测表面上的粘合层中的材料的纯度。

46. 根据权利要求44所述的方法，其中，所述第一参考SPR信号的特性从包括以下项的组中选择：所述第一参考SPR信号的对比值、形状、或尺寸。

47. 一种用于验证传感器的质量参数的方法，所述方法包括：

将根据权利要求33-35中任一项所述的系统的感测表面与参考介质接触；

引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第一参考临界角信号；

利用所述检测部件产生所述第一参考临界角信号的图像；

确定所述第一参考临界角信号的一个或多个特性；以及

将所述第一参考临界角信号的所述一个或多个特性与校准数据集进行比较，以验证所述传感器的质量参数。

48. 根据权利要求47所述的方法，其中，所述传感器的质量参数从包括以下项的组中选择：布置在所述感测表面上的半透明膜的厚度，布置在所述感测表面上的粘合层的厚度，在

布置在所述感测表面上的半透明膜中的材料的纯度,以及在布置在所述感测表面上的粘合层中的材料的纯度。

49. 根据权利要求47所述的方法,其中,所述第一参考临界角信号的特性从包括以下项的组中选择:所述第一参考临界角信号的对比度值、形状、或尺寸。

50. 根据权利要求47-49中任一项所述的方法,其中,具有第一和第二波长的光学信号被引导同时与所述感测表面交互。

51. 根据权利要求47-49中任一项所述的方法,其中,具有第一和第二波长的光学信号被引导以门控方式与所述感测表面交互。

52. 根据权利要求47-49中任一项所述的方法,其中,所述校准数据集被存储在所述系统的处理器的只读存储器中。

53. 根据权利要求39-41中任一项所述的方法,其中,所述参考介质是空气并且所述样本是泪液。

54. 根据权利要求53所述的方法,其中,在执行所述方法的同时所述泪液保持与受试者的眼睛接触。

55. 根据权利要求47所述的方法,其中,所述第一入射角为42度,并且其中所述第二入射角为64度。

56. 根据权利要求47-49中任一项所述的方法,其中,所述第一波长为855nm并且所述第二波长为950nm。

光学传感器、系统和使用其的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年9月24日提交的序列号为No.62/232,320的美国临时专利申请的申请日的优先权权益,该申请的公开通过引用整体并入本文。本申请还要求序列号为No.62/254,099的美国临时专利申请的申请日的优先权权益,该申请的公开通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及光学传感器、系统和使用该系统(例如在干眼病的诊断中)的方法。

背景技术

[0004] 干眼病或干性角膜炎(KCS)是眼科中最常确立的诊断之一。当前估计认为,在美国大约由4000万人至6000万人表现出干眼症状。与干眼的发生有关的准确统计数据的缺乏很大程度上是因为缺乏最先进诊断设备。不过,由于识别出有症状的患者并不总是容易的,因此更令人烦恼的趋势是干眼的误诊或连带地错过其早期检测。

[0005] 对更有效诊断的追求将会加强眼部护理的范例,这是制药业认识到的一个事实。用于治疗干眼的第一处方药现在上市了,更多的还在筹备中,而用于对治疗进行诊断和监测的方法仍成问题。

[0006] 还没有既诊断干眼又监测治疗成果有效性的“黄金标准”测试。一种流行方法是症状的主观观察和客观测试(比如泪液分泌试验、染色技术和泪膜破裂时间)的矩阵,没有一个是专用于检测干眼或测量其严重性的。考虑到近年来致力于治疗干眼的制药进步,需要在诊断技术上及时和同时进步。

[0007] 泪液的渗透压——其中溶解固体的程度——被本领域专家普遍接受为干眼的存在和严重性的指标。最常与泪液渗透压的测量相关的仪器是渗透压力计;然而,技术的限制将泪液渗透压力计的使用局限到主要研究环境。

[0008] 渗透压力计是对诸如水的液体中溶解的溶质的浓度进行测量的装置。尽管渗透压力计广泛用于其他领域,但其在医药方面用于以下应用,比如确定毒物和创伤病例中的摩渗间隙、监测甘露醇治疗输液、和在外科手术中利用冲洗液监测甘氨酸摄取的吸收,等等。

[0009] 不管该技术对于测量泪液渗透压的适用性如何,当前装置存在妨碍其广泛用于临床环境的某些局限。最普遍的问题不得不应付样本大小。

[0010] 几乎所有商业可得的渗透压力计被设计为(并或许在技术上局限为)测量毫升大小的样本。从患者提取的泪液样本往往为纳升的体积,更复杂的是,干眼患者通常很少有泪液,这使得样本的处理更为困难。设计为测量纳升样本大小的渗透压力计无法商业可得,并且在临床环境中实际使用起来过于麻烦。结果是,执业眼科医师要利用随意性的方法学和不准确的工具来对该普遍的状况进行准确检测。

[0011] 干眼病是复杂的疾病群组,其由脂质层、水层和黏液层这三个泪膜构成中的一个或多个构成的产生的减少来进行表征。泪膜构成中的一个不足会导致失去泪膜稳定性。正

常视力有赖于湿润的眼表并且需要足够的泪液质量、泪膜的正常成分、规律的眨眼和正常的眼睑闭合作为先决条件。如果不接受治疗,干眼综合症会导致结膜和角膜上皮逐步病变、不适、角膜溃疡,甚至最终导致失明。

[0012] 标准治疗是泪液替代疗法,其尝试模仿人类泪膜或者呈现泪膜的更精密的低渗透压版本。遗憾的是,由于干眼综合症进展超过了轻度期,因此该普通疗法变得不太有效。此外,这些治疗不解决干眼的病因。

[0013] 引起干眼的精确机制目前还未知,并且已成为多年来争论的主题。近年来,已经提出了若干不同机制作为干眼的可能病因,一般的观点是其通常由于对眼表进行润滑的泪膜的质量出现问题所致。更新的研究已经提出,干眼可能是随着衰老而出现的荷尔蒙状态降低(在停经妇女中更为突出)的结果,或者具有免疫的基础以及后天的眼表发炎状况。干眼症状的其他原因可能来自于某些药物(例如抗组胺剂、 β 受体阻滞剂)、与某些全身性炎症疾病(例如类风湿关节炎)相关、机械原因(例如眼睑的不完全闭合)、感染原因(例如病毒感染)、和某些神经学原因(例如LASIK手术)。尽管近年对于干眼的可能致病因素的知识有所增长,然而对于适当的诊断标准、客观诊断试验的特定目标、主观症状在诊断中发挥的作用、以及对结果的解释还缺乏共识。

[0014] 干眼的症状因人而异。大多数患者抱怨异物感、烧灼和一般眼部不适。不适通常被描述为发痒、干涩、疼痛、沙粒感、刺痛或烧灼感。不适是干眼的标志,因为角膜被供应了丰富的感觉神经纤维。

[0015] 尽管患病率很高,但干眼并不总是容易诊断。绝大多数患者具有严重性在轻度到中度的症状。尽管这些患者确实感到不适,但也可能错过干眼的客观征兆,并且在得不到正确的诊断的情况下,患者无法接收到该状况必要的关注和治疗。干眼的征兆和症状可能被误解为其他病况的迹象,比如感染、过敏或刺激性结膜炎。考虑到诊断中的这些复杂性,估计干眼的确诊率为大约20%。

[0016] 干眼的诊断通常开始于临床检查。通常执行Schirmer测试,其中将标准化滤纸条放置在下眼睑的中间与横向三分之一之间的节点处。如果在5分钟之后弄湿了小于5毫米,则有理由相信存在水液性泪液不足。尽管该测试快捷、便宜并且可立即得到结果,但其仅提供粗略估计并且对于中度干眼是不可靠的。

[0017] 色素染色是诊断干眼的另一种方法,其利用荧光黄或孟加拉玫红,并且受过培训的医师可以在裂隙灯下观察以寻找指示干燥的图案。另一测试,泪膜破裂时间,是泪膜的稳定性的测量。正常泪膜在大约10秒之后开始破裂,该时间在干眼患者中减小。

[0018] 在测量泪液渗透压中通常使用的渗透压力计是20世纪60年代开发的克利夫顿直读纳升渗透压力计(克利夫顿技术物理,哈德福特,纽约)。尽管本意不一定是用于测量泪液,但其是能够测量溶液的纳升体积的为数不多的仪器之一,并且已应用于眼科。

[0019] 克利夫顿渗透压力计多年来生产数量有限,并且不常用在研究实验室之外。其基于被称为冰点降低的公知测量技术。克利夫顿渗透压力计通过测量冰点降低来测量样本的渗透压。在冰点降低的测量中,水(其通常在0℃结冰)在存在溶解的溶质的情况下经历了其结冰温度的降低,其数学关系由拉乌尔定律定义。

[0020] 尽管测试可能是准确的,但其需要非常熟练的操作者来进行测量。测试通过在显微镜下检查泪滴的体积分数来监测结冰温度的降低。由于其局限以及缺少可用性,在本领

域中看起来仅保留了少许单元。此外,每个测量会花费十五分钟,加上样本体积很小,这使得克利夫顿渗透压力计的使用成为极度冗长和不方便的过程。即使单元是可得,所需的时间量和要求的操作技能对于繁忙的诊所或门诊部而言是不可接受的。

[0021] 需要能够对干眼病的治疗成果进行诊断和监测的简单且准确的传感器和系统。

发明内容

[0022] 提供了光学传感器、系统和使用其的方法。主题系统的方面包括传感器,所述传感器具有感测表面以及引导第一光学信号以第一入射角与感测表面交互并引导第二光学信号以第二入射角与感测表面交互的配置。主题传感器、系统和方法例如应用于干眼病的诊断中。

[0023] 本发明的方面包括传感器,所述传感器包括感测表面,其中所述传感器被配置为:引导第一光学信号以第一入射角与感测表面交互;以及引导第二光学信号以第二入射角与感测表面交互。在一些实施例中,传感器包括多个刻面。在一些实施例中,传感器具有截头圆锥的、下凹的形状。在一些实施例中,传感器包括在内表面上的多个刻面和在外表面上的多个刻面。在一些实施例中,传感器包括在内表面上的2个刻面和在外表面上的4个刻面。在一些实施例中,感测表面位于传感器的中心部分。在一些实施例中,感测表面包括涂覆区域和未涂覆区域。在一些实施例中,涂覆区域包括半透明膜,半透明膜包括贵金属。在一些实施例中,贵金属为金、银、铝、铂或钯。在一些实施例中,半透明膜具有范围为从大约0.5nm至大约200nm的厚度。在一些实施例中,半透明膜具有大约45nm至大约50nm的厚度。在一些实施例中,涂覆区域包括布置在传感器与半透明膜之间的粘合层。在一些实施例中,粘合层具有范围为从大约0.5nm至大约200nm的厚度。在一些实施例中,粘合层具有范围为从大约45nm至大约50nm的厚度。在一些实施例中,粘合层包括从以下中选择材料:铬、二氧化钛、一氧化钛、二氧化硅、和一氧化硅。在一些实施例中,粘合层具有与传感器的折射率不同的折射率。在一些实施例中,第一入射角的范围从大约40度至大约70度。在一些实施例中,第一入射角的范围从大约40度至大约45度。在一些实施例中,第一入射角为大约42度。在一些实施例中,第二入射角的范围从大约40度至大约70度。在一些实施例中,第二入射角的范围从大约62度至大约67度。在一些实施例中,第二入射角为大约64度。在一些实施例中,传感器适于灭菌。

[0024] 在一些实施例中,传感器还包括光学底架,其中所述光学底架包括:光学信号产生部件;检测部件;处理器;控制器;和计算机可读介质,其包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一临界角信号;使用所述检测部件产生所述第一临界角信号的图像;确定所述第一临界角信号的最大值在所产生的图像上的像素位置;引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二临界角信号;使用所述检测部件产生所述第二临界角信号的图像;确定所述第二临界角信号的最大值在所产生的图像上的像素位置;以及比较所述第一和第二临界角信号的最大值的像素位置,以确定临界角 Δ (delta) 像素值。在一些实施例中,所述感测表面包括涂覆区域和未涂覆区域,并且其中所述第一和第二临界角信号从所述未涂覆区域产生。

[0025] 在一些实施例中,传感器还包括光学底架,其中所述光学底架包括:光学信号产生

部件;检测部件;处理器;控制器;和计算机可读介质,其包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一表面等离子激元共振 (SPR) 信号;使用所述检测部件产生所述第一 SPR 信号的图像;确定所述第一 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第二 SPR 信号的图像;确定所述第二 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及比较所述第一和第二 SPR 信号的最小值的像素位置,以确定第一 SPR Δ 像素值。

[0026] 在一些实施例中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第三 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第三 SPR 信号的图像;确定所述第三 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第四 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第四 SPR 信号的图像;确定所述第四 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及比较所述第三和第四 SPR 信号的最小值的像素位置以确定第二 SPR Δ 像素值。

[0027] 在一些实施例中,所述感测表面包括涂覆区域和未涂覆区域,并且其中所述 SPR 信号从所述涂覆区域产生。在一些实施例中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面的所述涂覆区域交互,以产生第一表面等离子激元共振 (SPR) 信号;使用所述检测部件产生所述第一 SPR 信号的图像;确定所述第一 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第二 SPR 信号的图像;确定所述第二 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及比较所述第一和第二 SPR 信号的最小值的像素位置以确定第一 SPR Δ 像素值。在一些实施例中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第三 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第三 SPR 信号的图像;确定所述第三 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第四 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第四 SPR 信号的图像;确定所述第四 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及比较所述第三和第四 SPR 信号的最小值的像素位置以确定第二 SPR Δ 像素值。

[0028] 在一些实施例中,所述光学信号产生部件包括激光器或发光二极管 (LED)。在一些实施例中,所述激光器或所述 LED 发射可见光或红外光。在一些实施例中,所述激光器或所述 LED 发射具有范围从大约 400nm 至大约 1,000nm 的波长的光。在一些实施例中,所述激光器或所述 LED 被配置为发射具有大约 855nm 的波长的光。在一些实施例中,所述激光器或所述 LED 被配置为发射具有大约 950nm 的波长的光。在一些实施例中,所述光学底架还包括一个或多个光学信号操纵部件。在一些实施例中,所述检测部件包括图像传感器。在一些实施例中,所述图像传感器是电荷耦合器件 (CCD) 相机或科学互补金属氧化物半导体 (sCMOS) 相机。在一些实施例中,所述图像传感器是有源像素传感器 (APS)。在一些实施例中,传感器还

包括多个保持夹具,其被配置为可拆卸地将所述传感器耦接到所述光学底架。在一些实施例中,传感器还包括对准部件,其被配置为将所述传感器与所述光学底架对准。在一些实施例中,所述对准部件包括锥形中心部件。在一些实施例中,传感器还包括多个运动安装部件。

[0029] 本发明的方面包括一种系统,所述系统包括:(i)包括感测表面的传感器,所述感测表面包括未涂覆区域,其中所述传感器被配置为:引导第一光学信号以第一入射角与所述感测表面交互;以及引导第二光学信号以第二入射角与所述感测表面交互;以及(ii)光学底架,其包括:光学信号产生部件;检测部件;处理器;控制器;和计算机可读介质,其包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一临界角信号;使用所述检测部件产生所述第一临界角信号的图像;确定所述第一临界角信号在所产生的图像上的像素位置;引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二临界角信号;使用所述检测部件产生所述第二临界角信号的图像;确定所述第二临界角信号在所产生的图像上的像素位置;以及比较所述第一和第二临界角信号的像素位置,以确定临界角 Δ 像素值。在一些实施例中,所述感测表面包括涂覆区域和未涂覆区域,并且其中所述第一和第二临界角信号从所述未涂覆区域产生。

[0030] 本发明的方面包括一种系统,所述系统包括:(i)包括感测表面的传感器,所述感测表面包括涂覆区域,其中所述传感器被配置为:引导第一光学信号以第一入射角与所述感测表面交互;以及引导第二光学信号以第二入射角与所述感测表面交互;以及(ii)光学底架,其包括:光学信号产生部件;检测部件;处理器;控制器;和计算机可读介质,其包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一表面等离子激元共振 (SPR) 信号;使用所述检测部件产生所述第一 SPR 信号的图像;确定所述第一 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第二 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第二 SPR 信号的图像;确定所述第二 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及比较所述第一和第二 SPR 信号的最小值的像素位置,以确定 SPR Δ 像素值。

[0031] 在一些实施例中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第三 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第三 SPR 信号的图像;确定所述第三 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互,以产生第四 SPR 信号;使用所述检测部件产生所述第四 SPR 信号的图像;确定所述第四 SPR 信号的最小值在所产生的图像上的像素位置;以及比较所述第三和第四 SPR 信号的最小值的像素位置以确定第二 SPR Δ 像素值。

[0032] 在一些实施例中,所述感测表面包括涂覆和未涂覆区域,并且其中所述 SPR 信号从所述涂覆区域产生。在一些实施例中,所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令:引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面的所述涂覆区域交互,以产生第一表面等离子激元共振 (SPR) 信号;使用所述检测部件产生所述第一 SPR 信号的图像;确定所述第一 SPR 信号的最小值在所产生的图像上

的像素位置；引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第二SPR信号；使用所述检测部件产生所述第二SPR信号的图像；确定所述第二SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；以及比较所述第一和第二SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置以确定第一SPR Δ 像素值。

[0033] 在一些实施例中，所述计算机可读介质还包括当被所述处理器执行时使得所述控制器执行以下动作的指令：引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第三SPR信号；使用所述检测部件产生所述第三SPR信号的图像；确定所述第三SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第四SPR信号；使用所述检测部件产生所述第四SPR信号的图像；确定所述第四SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；以及比较所述第三和第四SPR信号的最小值的像素位置以确定第二SPR Δ 像素值。

[0034] 在一些实施例中，所述传感器被配置为可拆卸地耦接到所述光学底架。在一些实施例中，所述系统为台式系统。在一些实施例中，所述系统为手持系统。

[0035] 本发明的方面包括一种用于确定样本的渗透压的方法，所述方法包括：将系统的感测表面与参考介质接触；引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第一参考表面等离子激元共振 (SPR) 信号；利用所述检测部件产生所述第一参考SPR信号的图像；确定所述第一参考SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第二参考SPR信号；利用所述检测部件产生所述第二参考SPR信号的图像；确定所述第二参考SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；比较所述第一和第二参考SPR信号的最小值的像素位置，以确定参考介质SPR Δ 像素值；将所述感测表面与所述样本接触；引导具有第一波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第一测试SPR信号；利用所述检测部件产生所述第一测试SPR信号的图像；确定所述第一测试SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；引导具有第二波长的光学信号以所述第二入射角与所述感测表面交互，以产生第二测试SPR信号；确定所述第二测试SPR信号的最小值在所产生的图像上的像素位置；比较所述第一和第二测试SPR信号的最小值的像素位置以确定测试介质SPR Δ 像素值；将所述参考介质SPR Δ 像素值与所述测试介质SPR Δ 像素值进行比较，以产生第一校正后 Δ 像素值；将所述第一校正后 Δ 像素值与校准数据集进行比较，以确定所述样本的渗透压。

[0036] 在一些实施例中，方法还包括：将所述感测表面与所述参考介质接触；引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第一临界角信号；利用所述检测部件产生所述第一临界角信号的图像；确定所述第一临界角信号的最大值在所产生的图像上的像素位置；引导具有第二波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互，以产生第二临界角信号；利用所述检测部件产生所述第二临界角信号的图像；确定所述第二临界角信号的最大值在所产生的图像上的像素位置；比较所述第一和第二临界角信号的最大值的像素位置，以确定临界角 Δ 像素值；将所述第一校正后 Δ 像素值与所述临界角 Δ 像素值进行比较，以产生第二校正后 Δ 像素值；以及将所述第二校正后 Δ 像素值与校准数据集进行比较，以确定所述样本的渗透压。在一些实施例中，所述第一和第二参考SPR信号以及所述第一和第二临界角信号的图像在单个图像帧中被捕获。

[0037] 在一些实施例中,方法还包括:将所述第一或第二校正后 Δ 像素值与外部环境参数比较,以产生外部环境校正后 Δ 像素值;以及将所述外部环境校正后 Δ 像素值与校准数据集进行比较,以确定所述样本的渗透压。在一些实施例中,所述外部环境参数从包括温度、压力和湿度的组中选择。

[0038] 本发明的方面包括一种用于验证传感器的质量参数的方法,所述方法包括:将系统的感测表面与参考介质接触;引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一参考表面等离子激元共振 (SPR) 信号;利用所述检测部件产生所述第一参考SPR信号的图像;确定所述第一参考SPR信号的一个或多个特性;以及将所述第一参考SPR信号的所述一个或多个特性与校准数据集进行比较,以验证所述传感器的质量参数。在一些实施例中,所述传感器的质量参数从包括以下项的组中选择:布置在所述感测表面上的半透明膜的厚度,布置在所述感测表面上的粘合层的厚度,在布置在所述感测表面上的半透明膜中的材料的纯度,以及在布置在所述感测表面上的粘合层中的材料的纯度。在一些实施例中,所述第一参考SPR信号的特性从包括以下项的组中选择:所述第一参考SPR信号的对比度值、形状、或尺寸。

[0039] 本发明的方面包括一种用于验证传感器的质量参数的方法,所述方法包括:将系统的感测表面与参考介质接触;引导具有第一波长的光学信号以所述第一入射角与所述感测表面交互,以产生第一参考临界角信号;利用所述检测部件产生所述第一参考临界角信号的图像;确定所述第一参考临界角信号的一个或多个特性;以及将所述第一参考临界角信号的所述一个或多个特性与校准数据集进行比较,以验证所述传感器的质量参数。

[0040] 在一些实施例中,所述传感器的质量参数从包括以下项的组中选择:布置在所述感测表面上的半透明膜的厚度,布置在所述感测表面上的粘合层的厚度,在布置在所述感测表面上的半透明膜中的材料的纯度,以及在布置在所述感测表面上的粘合层中的材料的纯度。在一些实施例中,所述第一参考临界角信号的特性从包括以下项的组中选择:所述第一参考临界角信号的对比度值、形状、或尺寸。在一些实施例中,具有第一和第二波长的所述光学信号被引导同时与所述感测表面交互。在一些实施例中,具有第一和第二波长的所述光学信号被引导以门控方式与所述感测表面交互。在一些实施例中,所述校准数据集被存储在所述系统的处理器的只读存储器中。在一些实施例中,所述参考介质是空气并且所述样本是泪液。在一些实施例中,在执行所述方法的同时所述泪液保持与受试者的眼睛接触。在一些实施例中,所述第一入射角的范围从大约40度至大约45度,并且其中所述第二入射角的范围从大约62度至大约67度。在一些实施例中,所述第一入射角为大约42度,并且其中所述第二入射角为大约64度。在一些实施例中,所述第一波长为大约855nm并且所述第二波长为大约950nm。

附图说明

[0041] 图1是示出针对正常眼睛和干眼的泪液渗透压与概率之间的关系的图线。

[0042] 图2,面板A是展示用于测量泪液的渗透压的表面等离子体共振 (SPR) 技术的示图。面板B是示出作为SPR角度的函数的相对响应的图线。

[0043] 图3,面板A是使用638nm波长的激光产生的图像,面板B是使用632nm波长的传统LED产生的图像。面板C是示出来自激光二极管图像的较大噪声量的图线。面板D是示出来自

LED的较低噪声量的图线。面板D中的图线比面板C中的图线明显更平滑。

[0044] 图4是比较作为具有不同波长的三个不同光学信号的入射角的函数的%反射比的图线。更长波长的光学信号具有更窄(更陡)的SPR谱线宽度。

[0045] 图5是对具有不同波长的不同光源的图像质量中的差异进行展示的三个不同图像的集合。SPR谱线的宽度对于具有更大波长的光而言更窄。

[0046] 图6是示出作为高折射率玻璃(SF10, 折射率 ~ 1.72)和低折射率玻璃(BK7, 折射率 ~ 1.52)的波长的函数的分辨率的图线。该图线示出在不同材料之间几乎不存在差异。

[0047] 图7是展示用于确定SPR曲线的最小值的直线拟合方法的图线。

[0048] 图8是使用映像机获取的SPR谱线图像。利用所示矩形勾勒出图像中感兴趣的区域。

[0049] 图9是示出作为图8所示的感兴趣区域的像素位置的函数的灰度值的图线。与感兴趣区域中沿着X方向的垂直列像素强度的平均值对应地产生该图线。

[0050] 图10是示出图9中所示的SPR曲线(虚线)以及作为SPR角度(像素)的函数的SPR曲线的导数(实线)的图线。SPR曲线的导数的过零点被圈起来了。

[0051] 图11是示出图10所示的SPR曲线的导数的过零点相对于一小部分像素值的位置的图线。

[0052] 图12是示出使用线性插值技术确定过零点的确切坐标的图线。

[0053] 图13是示出以大约1.0秒的间隔顺序地获取的10个SPR图像的SPR最小值的位置的表格。

[0054] 图14是示出乙醇和去离子水的相对SPR响应的图线。这两种介质的像素位置的差异被示出为大约910个像素。

[0055] 图15是示出乙醇溶液的原始SPR数据的图像。

[0056] 图16是示出去离子水溶液的原始SPR数据的图像。

[0057] 图17是示出作为使用导数信号处理技术获取和分析的SPR角度(像素)的函数的渗透压的图线。

[0058] 图18是示出使用曲线拟合技术产生的作为像素数目的函数的相对响应的图线。

[0059] 图19是示出通过将三次多项式拟合到SPR曲线产生的作为像素数目的函数的相对响应的图线。

[0060] 图20示出可被用于确定与SPR最小值对应的像素位置的二次和三次方程的解。

[0061] 图21是示出各种示例材料的折射率关于温度的相对变化的图线。

[0062] 图22是注塑成型传感器的一个示例的示图。引用了该传感器和感测表面。

[0063] 图23是注塑成型传感器的另一示例的示图。

[0064] 图24是注塑成型传感器的另一示例的示图。所示传感器被配置为引导第一光学信号以42.04度的入射角与感测表面交互,并引导第二光学信号以64.44度的入射角与感测表面交互。

[0065] 图25是注塑成型传感器的另一示例的示图。所示传感器被配置为引导第一光学信号以42.04度的入射角与感测表面交互,并引导第二光学信号以64.44度的入射角与感测表面交互。

[0066] 图26是示出移动通过多个光学底架部件和传感器的各种光路的示图。

[0067] 图27是示出移动通过多个光学底架部件和传感器的各种光路的另一示图。

[0068] 图28, 面板A是示出移动通过多个光学底架部件和传感器的各种光路的另一示图。面板B示出感测表面的端视图, 示出了涂覆区域和未涂覆区域。面板C是与传感器的各种刻面和感测表面交互的各种光路的特写示图。

[0069] 图29, 面板A示出来自干燥感测表面(与空气接触)的使用了来自第一组LED中的一个LED而进行的对空气SPR谱线(从感测表面的涂覆区域得到)和临界角过渡(从感测表面的未涂覆区域得到)的仿真。面板B示出当感测表面已与水或泪液接触时使用来自第二组LED中的一个LED而得到的SPR谱线。

[0070] 图30示出斯涅耳定律(折射的定律)和基底的临界角的几何图形。

[0071] 图31是作为具有不同厚度的金膜的多个感测表面的入射角的函数的反射率的图线。临界角(θ_c)保持恒定, 并且独立于金膜的厚度。

[0072] 图32, 面板A是示出移动通过多个光学底架部件和传感器的各种光路的另一示例。面板B是与传感器的各种刻面和感测表面交互的各种光路的特写示图。

[0073] 图33, 面板A是示出来自泪液样本的数据的仿真图像。示出了空气SPR谱线和泪液SPR谱线以及临界角谱线。面板B是示出作为面板A中的图像的像素位置的函数的灰度值的图线。示出了与空气和泪液SPR谱线对应的最小灰度值以及与临界角谱线对应的最大灰度值。

[0074] 图34是示出移动通过多个光学底架部件和传感器的各种光路的另一示例。

[0075] 图35是示出移动通过多个光学底架部件和传感器的各种光路的另一示例。

[0076] 图36是示出移动通过多个光学底架部件和传感器的各种光路的另一示例。所示光学底架的总长度为2.181英寸。

[0077] 图37是光学底架和传感器的侧视图。所示光学底架的总高度为0.903英寸。所示传感器的直径为0.765英寸。

[0078] 图38是光学底架和传感器的另一侧视图。

[0079] 图39是光学底架和传感器的另一侧视图。

[0080] 图40是光学底架和传感器的透视图。

[0081] 图41是光学底架和传感器的另一侧视图。

[0082] 图42, 面板A是传感器的侧视图。面板B是传感器的底视图。

[0083] 图43是传感器的透视图。

[0084] 图44, 面板A和B示出传感器的侧视图。

[0085] 图45是传感器的端视图。

[0086] 图46是传感器和光学底架的端视图。

[0087] 图47是传感器的透明效果图。

[0088] 图48是包括传感器和光学底架(包括各种部件)的台式系统的示图。

[0089] 图49是台式系统的透视图。

[0090] 图50是台式系统的另一透视图。

[0091] 图51是可以与如图48-图50中所示的台式系统结合使用的外壳部件的图像。

具体实施方式

[0092] 提供了光学传感器、系统和使用其的方法。主题系统的方面包括传感器,该传感器具有感测表面、以及引导第一光学信号以第一入射角与感测表面交互和引导第二光学信号以第二入射角与感测表面交互的配置。主题传感器、系统和方法例如应用于干眼病的诊断中。

[0093] 在更详细地描述本发明之前,将会理解的是本发明不限于所描述的特定方面,显然其本身可以变化。还可以理解,本文使用的术语仅出于描述特定方面的目的,并不意在限定,因为本发明的范围将仅由所附权利要求限定。

[0094] 在提供了值的范围的情况下,将会理解,除非上下文另有明确规定,否则针对下限单位的十分之一的在该范围的上限与下限之间的每个介入值以及所述范围中的任何其他所述值或介入值均涵盖在本发明之内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围中并且也被涵盖在本发明之内,服从于所述范围中的任何被具体排除的界限。在所述范围包括所述界限中的一个或两者的情况下,排除了所包括的那些界限当中的任一个或两者的范围也被包括在本发明中。

[0095] 在本文中某些范围呈现为数字值由术语“大约”引领。术语“大约”在本文中用于提供对其引领的确切数字以及与该术语引领的数字靠近或接近的数字的文字支持。在确定一个数字是否与具体记载的数字靠近或接近时,该靠近的或接近的未记载的数字可以是在其所出现的上下文中实质等同于所述具体记载的数字的数字。

[0096] 除非另有定义,否则本文使用的所有科学和技术术语具有由本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。尽管在本发明的实践或试验中还可以使用与本文中所述的那些相似或等同的任何方法和材料,但现在描述代表性例示的方法和材料。

[0097] 本说明书中引用的所有公布和专利通过引用合并于本文的方式类似于每个个体的公布或专利被具体地和单独地指示通过引用而被合并,并且通过引用合并于本文以披露和描述与所引用的公布相关的方法和/或材料。对任何公布的引用是为了其在本申请日之前的披露,并且不应被看作承认本发明不得由于在先发明而早于这种公布。此外,所提供的公布日期可能与实际公布日期不同,其可能需要单独确认。

[0098] 要注意,如本文和所附权利要求中使用的,单数形式“一个”、“一”和“该”包括复数对象,除非上下文另外明确指出。还要注意,权利要求可以被起草为排除任何可选元素。这样,本陈述旨在用作结合权利要求元素的记载而使用的如“只”、“仅”等这种排除性术语或者使用“否定”限制的前置基础。

[0099] 在阅读了本公开之后,本领域技术人员将会显见的是,本文描述和示出的各个方面中的每一个具有分立的部件和特征,它们可以轻易地与其他若干方面中的任何方面的特征分开或组合,而不脱离本发明的范围或精神。可以按照所记载的事件的顺序或者按照逻辑上可能的任何其他顺序来执行记载的任何方法。

[0100] 定义

[0101] 本文使用的术语“感测表面”是指被配置为接触外部介质的传感器的表面。

[0102] 本文可互换地使用的术语“入射角”或“入射的角度”是指形成在指向平面表面的光束与垂直于同一平面表面的线之间的角度。

[0103] 本文使用的术语“刻面”是指传感器的表面(例如内表面或外表面)的基本上为平

面的部分。

[0104] 本文使用的术语“半透明膜”是指对于光部分地透明并且有助于表面等离子激元/极化激元产生的膜。

[0105] 本文可互换地使用的术语“反射涂层”和“反射膜”分别指能够反射光或其他辐射的涂层或膜。本文使用的术语“半透明膜”和“反射膜”或“反射涂层”不相互排斥,并且给定的膜可以既是半透明也是反射膜。

[0106] 本文使用的术语“贵金属”是指在潮湿空气中抗腐蚀的金属元素。贵金属的非限制性示例包括铜(Cu)、钌(Ru)、铑(Rh)、钯(Pd)、银(Ag)、铼(Re)、锇(Os)、铱(Ir)、铂(Pt)、金(Au)、汞(Hg)或它们的任何组合。

[0107] 本文使用的术语“粘合层”是指形成在感测表面上或刻面上的材料层,其有助于将涂层材料(例如反射膜或半透明膜)粘合到感测表面或刻面。

[0108] 本文使用的有关感测表面或刻面的术语“涂覆区域”意指感测表面或刻面的被涂层(例如半透明膜、反射涂层和/或粘合层)覆盖的区域。本文使用的有关感测表面或刻面的术语“未涂覆区域”意指感测表面或刻面的未被涂层覆盖的区域。

[0109] 本文使用的术语“光学底架”是指支持和/或包含一个或多个光学部件的结构。

[0110] 本文使用的术语“光学信号”是指包括光子的信号。

[0111] 本文使用的术语“临界角”是指超过其(例如在具有大于临界角的角度值的入射角处)会发生全内反射的入射角。

[0112] 本文使用的术语“像素位置”是指像素在诸如例如x,y坐标平面的坐标系上的位置。

[0113] 本文使用的有关比较像素位置的术语“比较”是指测量两个或多个像素在坐标平面上的位置的差异。像素位置的比较可以是定性的或定量的。

[0114] 本文使用的术语“ Δ 像素位置”是指表示坐标系上的两个像素之间的位置差异的数字值。

[0115] 本文使用的术语“外部环境参数”是指在主题传感器或系统外部的环境的特性。外部环境参数的非限制性示例是传感器在其中被操作的房间的温度。

[0116] 本文使用的有关 Δ 像素值的术语“校正后的”是指受到了数学操纵的 Δ 像素值,例如已被乘以或除以数字值以校正给定参数的 Δ 像素值(例如,外部环境参数)。

[0117] 本文使用的术语“校准数据集”是指表示测量标准与被主题传感器和/或系统测量的特性之间的关系的一个或多个数据点的集合。

[0118] 本文使用的术语“函数”是指对每一个x坐标值分配唯一的y坐标值的数学运算。

[0119] 本文使用的术语“最小值”是指在图像帧中和在给定坐标系上的函数的最低数字值。

[0120] 本文使用的术语“最大值”是指在图像帧中和在给定坐标系上的函数的最高数字值。

[0121] 本文使用的术语“质量参数”是指主题传感器或系统的最佳机能所需的主题传感器或系统的一个方面。

[0122] 本文使用的术语“表面等离子激元共振”或“SPR”是指通过入射光仿真的在负介电常数材料与正介电常数材料之间的界面处的导电电子的共振振荡。

[0123] 本文使用的术语“光学信号操纵部件”是指能够操纵光学信号的一个或多个特征的部件。光学信号操纵部件可以包括任何数量的单独部件,各个单独部件可以并行和/或串行地动作以操纵光学信号的一个或多个特征。光学信号操纵部件的非限制性示例包括:分光镜、空间滤波器、减少外部环境光的滤波器、透镜、偏光片和光学波导。

[0124] 本文使用的术语“可拆卸地耦接”是指以连接可逆转并且部件可以彼此分离的方式来连接两个或更多部件。

[0125] 本文使用的术语“保持部件”是指被配置为将一个或多个部件相对于其他部件保持在固定位置的部件。

[0126] 本文使用的术语“对准部件”是指被配置为在可操作地耦接的两个或更多部件之间提供功能和/或结构的对准的部件。

[0127] 本文使用的术语“运动安装部件”是指提供了与正被安装的部件中的自由度数量相等的约束数量的安装部件。

[0128] 本文使用的术语“台式系统”是指被配置为在操作期间布置在例如实验室的工作台或其他适当的基底的表面上的系统。

[0129] 本文使用的术语“手持系统”是指被配置为在操作期间持在用户手中的系统或其部件。

[0130] 传感器和系统

[0131] 本发明的方面包括被配置为执行主题方法(例如确定样本的渗透压)的传感器和系统。在某些实施例中,主题系统包括光学传感器,其具有至少一个感测表面并被配置为引导第一光学信号以第一入射角与感测表面交互以及引导第二光学信号以第二入射角与感测表面交互。在一些实施例中,主题系统还包括光学底架,其包括光学信号产生部件和检测部件。现在将更详细地进一步描述这些部件中的每一个。

[0132] 传感器

[0133] 如上文概述的那样,本发明的方面包括这样的传感器,其包括至少一个感测表面,并且被配置为引导第一光学信号以第一入射角与感测表面交互以及引导第二光学信号以第二入射角与感测表面交互。通过引导光学信号以两个不同的入射角与感测表面交互,主题传感器能够从感测表面针对两个或更多个不同介质(例如空气和水)产生数据,并且使用相同检测部件来检测数据。这样,从不同介质得到的数据可以在检测部件的相同视场或图像帧中被捕获,随后可以被检测部件进行分析。随后可以使用数据的分析来确定介质的一个或多个特征。包括来自检测部件的相同视场或图像帧中的针对不同介质的感测表面的数据提供了可以被用于分析的(例如可被用于传感器的校准和/或用于分析未知样本)的数据中的内部参考。

[0134] 主题传感器包括包含半透明膜的至少一个感测表面,其中半透明膜包括贵金属。半透明膜有助于对与感测表面接触的介质的基于表面等离子激元共振 (SPR) 的分析。SPR 是当光在感测表面上以特定角度入射以使得反射光熄灭时发生的现象。在入射光的特定角度处,反射光的强度显示了通过数学方程良好定义的渐弱强度的特性曲线。与该曲线的反射比最小值对应的入射光的角度受到半透明膜和与其解除的外部介质的特性的影响。图2,面板A提供了用于泪液渗透压测量的SPR技术的示意性概况。图2,面板B提供了SPR信号的图线(即,SPR信号曲线或函数),展示了SPR曲线的相对最小值,并指示与SPR信号曲线的反射比

最小值对应的位置。在一些实施例中,发明的方面包括确定与由检测部件(本文将进一步描述)产生的图像上表示的SPR信号曲线的反射比最小值相对应的像素位置。

[0135] 在一些实施例中,感测表面上的半透明膜的厚度范围可以从大约0.5nm达至大约200nm,比如大约1nm、5nm、10nm、15nm、20nm、25nm、30nm、35nm、40nm、41nm、42nm、43nm、44nm、45nm、46nm、47nm、48nm、49nm、50nm、51nm、52nm、53nm、54nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、150nm、155nm、160nm、165nm、170nm、175nm、180nm、185nm、190nm、或195nm。可以使用任何适当的技术将半透明膜沉积在传感器的表面上,例如薄膜沉积技术(例如原子层沉积(ALD)、化学气相沉积(CVD)、蒸镀沉积、金属有机化学气相沉积(MOCVD)、溅镀等)或其任何组合。可被用于根据主题传感器的实施例的半透明膜中的贵金属的非限制性示例包括铜(Cu)、钌(Ru)、铑(Rh)、钯(Pd)、银(Ag)、铼(Re)、锇(Os)、铱(Ir)、铂(Pt)、金(Au)、汞(Hg)或它们的任何组合。在一些实施例中,感测表面上的半透明膜可以由多个分立的材料层构成,其中每个层中的材料可以从上述贵金属或其任何组合(例如其合金,比如2、3、4、5、6、7或8种或者更多种不同贵金属的合金)进行选择。在一些实施例中,感测表面可以包括诸如例如显微镜载物片之类的其一面至少部分地涂覆有半透明膜的基底。在这样的实施例中,基底可以可操作地耦接到传感器以提供感测表面。

[0136] 在一些实施例中,传感器可以包括被沉积在传感器(或基底)与半透明膜之间的感测表面上的粘合层。根据本发明实施例的粘合层用来促进半透明膜至感测表面的粘合,并且可以对穿过传感器的光学信号的一个或多个性质进行调制。例如,在一些实施例中,粘合层可以包括改善穿过粘合层的光学信号的期望性质的材料。在一些实施例中,粘合层的厚度和材料成分被选择以有利地操纵穿过粘合层的光学信号的性质。在一些实施例中,具有期望折射率(RI)的材料被选择以调制穿过粘合层的光学信号的特性。在一些实施例中,粘合层包括调制穿过其的光学信号的特性(例如减小光学信号中的噪声量)的材料。

[0137] 在一些实施例中,粘合层的厚度范围可以从大约0.5nm达至大约200nm,比如大约1nm、1.5nm、2nm、2.5nm、3nm、3.5nm、4nm、4.5nm、5nm、5.5nm、6nm、6.5nm、7nm、7.5nm、8nm、8.5nm、9nm、9.5nm、10nm、15nm、20nm、25nm、30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、150nm、155nm、160nm、165nm、170nm、175nm、180nm、185nm、190nm、或195nm。可以使用任何适当的技术将粘合层沉积在传感器的表面上,例如薄膜沉积技术(例如原子层沉积(ALD)、化学气相沉积(CVD)、蒸镀沉积、金属有机化学气相沉积(MOCVD)、溅镀等)或其任何组合。可被用于根据主题传感器的实施例的粘合层中的材料的非限制性示例包括铬(Cr)、 TiO_2 、 SiO_2 、 SiO_x 或它们的任何组合(例如其混合物或合金)。

[0138] 根据本发明实施例的感测表面可以具有任何适当的大小和形状。在一些实施例中,感测表面可以是正方形、矩形、梯形、八边形、椭圆形或圆形的形状或者是它们的任何组合。感测表面的表面积可以变化,并且在一些实施例中可以具有从 1mm^2 达至大约 10mm^2 的范围,比如大约 2mm^2 、 3mm^2 、 4mm^2 、 5mm^2 、 6mm^2 、 7mm^2 、 8mm^2 、或 9mm^2 。

[0139] 在某些实施例中,感测表面可以包括涂覆区域和未涂覆区域。在一些实施例中,涂覆区域包括感测表面的面积的一定百分比,其范围从大约10%达至100%,比如感测表面的面积的大约15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、

80%、85%、90%、或95%。在某些实施例中,整个感测表面被涂覆有半透明膜。

[0140] 根据本发明实施例的涂覆区域可以具有任何适当的形状。在一些实施例中,感测表面的涂覆区域可以是正方形、矩形、梯形、八边形、椭圆形或圆形的形状或者是它们的任何组合。在一些实施例中,感测表面可以包括多个分立的涂覆区域,比如2、3、4、5、6、7、8、9或10个分立的涂覆区域。感测表面的涂覆区域可以位于感测表面上的任何适当位置。例如,在一些实施例中,涂覆区域可以处于感测表面上的中央,而在一些实施例中,涂覆区域可以例如位于感测表面上的特定的一侧,沿着感测表面一侧或多侧布置,等等。在一些实施例中,感测表面的大约一半包括涂覆区域,而感测表面的大约一半包括未涂覆区域。在一些实施例中,感测表面的大约三分之二(大约66%)包括涂覆区域,而感测表面的大约三分之一(大约33%)包括未涂覆区域。在某些实施例中,感测表面的整个表面是涂覆区域(即,感测表面的100%被涂覆有半透明膜)。

[0141] 在一些实施例中,感测表面的未涂覆区域有助于分析与传感器相关的临界角。临界角是超过其会发生全内反射的入射角。临界角受到制造传感器的材料的特性的影响,并且不受与传感器的感测表面接触的外部介质的影响。这样,给定传感器的临界角可以用作在分析期间的内部参考。在一些实施例中,本发明的方面包括确定传感器的临界角,以及确定与由检测部件(本文将进一步描述)产生的图像上的临界角对应的像素位置。

[0142] 根据本发明实施例的传感器可以具有任何适当的大小和形状。在一些实施例中,传感器具有包括平面表面和曲面表面的半圆柱形状,其中感测表面布置在平面表面上。在一些实施例中,传感器包括圆锥形或截头圆锥形。在一些实施例中,传感器可以具有下凹形,使得传感器包括内表面(例如在该下凹的内部表面)和外表面。在一些实施例中,传感器可以具有截头圆锥的下凹形状。

[0143] 在一些实施例中,传感器可以具有范围从大约1至大约20cm的长度尺寸,比如2cm、3cm、4cm、5cm、8cm、10cm、12cm、14cm、16cm、或18cm。在一些实施例中,传感器可以具有范围从大约1至大约20cm的宽度尺寸,比如2cm、3cm、4cm、5cm、8cm、10cm、12cm、14cm、16cm、或18cm。在一些实施例中,传感器可以具有范围从大约1至大约20cm的高度尺寸,比如2cm、3cm、4cm、5cm、8cm、10cm、12cm、14cm、16cm、或18cm。在一些实施例中,传感器可以具有范围从大约1至大约20cm的直径,比如2cm、3cm、4cm、5cm、8cm、10cm、12cm、14cm、16cm、或18cm。

[0144] 在一些实施例中,传感器可以包括被配置为在给定方向上引导光学信号(例如,以给定角度从刻面反射)的一个或多个刻面。根据本发明实施例的刻面可以具有任何适当的面积,并且在一些实施例中面积的范围可以从大约 1mm^2 达至大约 100mm^2 ,比如大约 5mm^2 、 10mm^2 、 15mm^2 、 20mm^2 、 25mm^2 、 30mm^2 、 35mm^2 、 40mm^2 、 45mm^2 、 50mm^2 、 55mm^2 、 60mm^2 、 65mm^2 、 70mm^2 、 75mm^2 、 80mm^2 、 85mm^2 、 90mm^2 、或 95mm^2 。根据传感器实施例的刻面可以具有任何适当的形状,在一些实施例中可以为正方形、矩形、梯形、八边形、椭圆形或圆形的形状,或者为它们的任何组合。

[0145] 根据本发明实施例的传感器可以在传感器的给定表面上具有适当数量的刻面。例如,在一些实施例中,传感器可以具有的在传感器的给定表面上的刻面数量的范围从1达至10,比如2、3、4、5、6、7、8、或9个刻面。在某些实施例中,传感器可以在内表面上具有一个或多个刻面,比如在内表面上的1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个刻面,并且还可以在外表面上具有一个或多个刻面,比如在外表面上的1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个刻面。在一些实施例中,

可对刻面涂覆光学反射材料以增强刻面反射光学信号的能力。在一些实施例中,多个刻面可以具有不同的形状和/或面积。在一些实施例中,多个刻面可以具有相同的形状和/或面积。

[0146] 在某些实施例中,可对一个或多个刻面涂覆反射涂层(例如反射膜或光学反射材料)。在一些实施例中,可对传感器的所有刻面涂覆反射涂层。在一些实施例中,对传感器上的某些刻面涂覆反射涂层,而对同一传感器上的其他刻面不涂覆反射涂层。在一些实施例中,可对所选的刻面的整个表面涂覆反射涂层。在一些实施例中,仅对特定刻面的表面的一部分或片段涂覆反射涂层。在优选实施例中,对多个“肩部”刻面涂覆金反射涂层。例如,在一个优选实施例中,对图43中被标注的刻面(以及对称地位于感测表面的相对侧上的那些刻面)涂覆反射涂层(例如金反射涂层)。

[0147] 在一些实施例中,刻面的表面上的反射涂层的厚度的范围可以从大约0.1nm达至大约1,000nm(1 μ m),比如大约0.5nm、大约1nm、大约5nm、大约10nm、大约20nm、大约30nm、大约40nm、大约50nm、大约60nm、大约70nm、大约80nm、大约90nm、大约100nm、大约150nm、大约200nm、大约250nm、大约300nm、大约350nm、大约400nm、大约450nm、大约500nm、大约550nm、大约600nm、大约650nm、大约700nm、大约750nm、大约800nm、大约850nm、大约900nm、或大约950nm或更大。可以使用任何适当的技术将反射涂层沉积在刻面的表面上,比如例如使用薄膜沉积技术(例如原子层沉积(ALD)、化学气相沉积(CVD)、蒸镀沉积、金属有机化学气相沉积(MOCVD)、溅镀等)或其任何组合。可在根据主题传感器的实施例的反射膜中使用的贵金属的非限制性示例包括铜(Cu)、钌(Ru)、铑(Rh)、钯(Pd)、银(Ag)、铼(Re)、锇(Os)、铱(Ir)、铂(Pt)、金(Au)、汞(Hg)或它们的任何组合。在优选实施例中,反射涂层包括金(Au)。

[0148] 在一些实施例中,传感器可以包括沉积在一个或多个刻面上并且位于传感器(或基底)与刻面上的反射涂层之间的粘合层。根据本发明实施例的粘合层用于促进反射涂层至刻面的粘合,并且可以调制从刻面反射的光学信号的一个或多个性质。例如,在一些实施例中,粘合层可以包括改善从特定刻面反射的光学信号的期望性质的材料。在一些实施例中,选择粘合层的厚度和材料成分以有利地操纵从特定刻面反射的光学信号的性质。

[0149] 在一些实施例中,粘合层的厚度范围可以从大约0.5nm达至大约200nm,比如大约1nm、1.5nm、2nm、2.5nm、3nm、3.5nm、4nm、4.5nm、5nm、5.5nm、6nm、6.5nm、7nm、7.5nm、8nm、8.5nm、9nm、9.5nm、10nm、15nm、20nm、25nm、30nm、35nm、40nm、45nm、50nm、55nm、60nm、65nm、70nm、75nm、80nm、85nm、90nm、100nm、105nm、110nm、115nm、120nm、125nm、130nm、135nm、140nm、145nm、150nm、155nm、160nm、165nm、170nm、175nm、180nm、185nm、190nm、或195nm。可以使用任何适当的技术将粘合层沉积在传感器的表面上(例如传感器的刻面上),例如使用薄膜沉积技术(例如原子层沉积(ALD)、化学气相沉积(CVD)、蒸镀沉积、金属有机化学气相沉积(MOCVD)、溅镀等)或其任何组合。可被用于根据主题传感器的实施例的粘合层中的材料的非限制性示例包括铬(Cr)、TiO₂、SiO₂、SiO_x或它们的任何组合(例如其混合物或合金)。

[0150] 在一些实施例中,传感器可以包括被配置为将识别信息通信到系统的另一部件(例如光学底架的部件、处理器等)的一个或多个识别部件。例如,在一些实施例中,传感器可以包括对光学底架提供例如有关如下方面的信息的识别部件:布置在传感器的感测表面上的半透明膜的类型、传感器的感测表面上的涂覆区域和未涂覆区域的配置、传感器中的刻面的配置等。在一些实施例中,系统被配置为对传感器所通信的识别信息进行响应。例

如,在某些实施例中,系统可以被配置为从传感器接收识别信息,并且作为响应,将该系统配置为执行特定的分析方法(例如,将该系统配置为产生具有特定波长的一个或多个光学信号)。根据本发明实施例的识别部件可以具有任何适当的结构,并且可以包括例如条形码、磁条、计算机可读卡等。根据本发明实施例的系统可以被配置有对应的识别部件,该识别部件被配置为接收和/或识别来自传感器上的识别部件的识别信息。

[0151] 主题传感器的方面包括被配置为将传感器相对于主题系统的另一部件(例如光学底架,本文将进一步描述)保持在固定位置。根据本发明实施例的保持部件可以具有任何适当的形状和尺寸,并且可以具有例如从主题传感器的一个或多个部件延伸的凸舌或凸缘的形式。在一些实施例中,传感器可以包括被配置为可拆卸地将传感器耦接到另一部件(比如,例如光学底架)的保持部件。在一些实施例中,传感器被配置为以非接触或无菌方式可拆卸地耦接到光学底架和/或从光学底架去耦,意思是操作者可以在不牺牲传感器的无菌状态的情况下实现传感器到光学底架的耦接,并且可以在无需物理接触传感器的情况下实现传感器从光学底架去耦。

[0152] 主题系统的方面包括一个或多个传感器安装部件,其被配置为有助于传感器的无菌操作以及传感器到光学底架的耦接(例如可拆卸耦接)。例如,在某些实施例中,传感器安装部件被配置为以无菌方式握持传感器,允许用户将传感器耦接到光学底架,并随后从传感器松开,使得传感器以无菌方式耦接到光学底架。根据本发明实施例的传感器安装部件可以具有任何适当的尺寸,并且在一些实施例中包括与传感器的至少一部分互补的表面。在一些实施例中,传感器安装部件被配置为覆盖传感器的外表面的至少一部分,以使得传感器的覆盖部分不会接触到外部环境,直到传感器安装部件从传感器松开为止。在一些实施例中,传感器安装部件适于经由任何适当技术灭菌,并且适于在已完成灭菌之后保持其功能性。灭菌技术在本领域是公知的,并且包括例如热灭菌、伽马辐射、化学灭菌(例如环氧乙烷气体灭菌)等等。本发明的方面包括适于在不改变其功能性的情况下以任何适当方式进行灭菌的传感器安装部件。在一些实施例中,传感器安装部件被配置为允许在传感器和传感器安装部件被彼此耦接的同时进行传感器的灭菌。

[0153] 主题传感器的方面包括一个或多个运动安装部件,其被配置为提供与正被安装的部件的自由度数量相等的约束数量。例如,对于具有六个自由度的三维对象,可以使用提供六个约束的运动安装部件来将传感器安装在光学底架上(下文将进一步描述)。

[0154] 主题传感器的方面包括一个或多个对准部件,其被配置为将传感器与光学底架的一个或多个部件对准(下文将进一步描述)。在一些实施例中,对准部件可以包括被配置为将传感器与光学底架对准的锥形中心部件。

[0155] 主题传感器可以由各种各样任何适当的材料制成,包括但不限于玻璃、光学级塑料、聚合物、它们的组合等。适当材料的非限制性示例包括聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚碳酸酯(PC)、聚苯乙烯(PS)、环烯烃聚合物(例如 ZEONEX® E48R)、蓝宝石、金刚石、石英、锆石(锆)等,或它们的任何组合。在一些实施例中,用于制造主题传感器的材料可以具有范围在从大约1.2达至大约2.0的折射率,比如1.21、1.22、1.23、1.24、1.25、1.26、1.27、1.28、1.29、1.3、1.31、1.32、1.33、1.34、1.35、1.36、1.37、1.38、1.39、1.4、1.41、1.42、1.43、1.44、1.45、1.46、1.47、1.48、1.49、1.5、1.51、1.52、1.53、1.54、1.55、1.56、1.57、1.58、1.59、1.6、1.61、1.62、1.63、1.64、1.65、1.66、1.67、1.68、1.69、1.7、1.71、1.72、1.73、

1.74、1.75、1.76、1.77、1.78、1.79、1.8、1.81、1.82、1.83、1.84、1.85、1.86、1.87、1.88、1.89、1.9、1.91、1.92、1.93、1.94、1.95、1.96、1.97、1.98、或1.99。本领域技术人员将会认识到在主题传感器中可以使用具有适当光学性质的任何材料。可以使用任何适当技术制造根据本发明实施例的传感器,比如机加工、3D打印、和/或成型(例如注塑成型)。在一些实施例中,可以使用适当技术制造传感器,并随后还可以对其进行处理以在传感器的表面上沉积一个或多个成分(例如半透明膜、粘合层或反射涂层)。在一些实施例中,传感器是即用即抛的,可以在一次或多次使用后被抛弃。在一些实施例中,传感器适于重复使用,例如适于在使用后被清洁和灭菌并随后再次使用。

[0156] 如上所述,本发明的方面包括这样的传感器,其被配置为引导第一光学信号以第一入射角与感测表面交互,并引导第二光学信号以第二入射角与感测表面交互,使得可以在检测部件的相同视场或图像帧中捕获来自感测表面的针对两个不同测试介质(例如空气和水)的数据。在一些实施例中,传感器被配置为引导第一光学信号在第一入射角的窄范围上与感测表面交互,并引导第二光学信号在第二入射角的窄范围上与感测表面交互,以产生检测部件的相同视场或图像帧中的数据,如上所述。在一些实施例中,入射角的窄范围跨越范围从大约2至大约10度的若干度,比如大约3、4、5、6、7、8、或9度。

[0157] 不受理论约束,针对传感器选择的第一和第二入射角的范围取决于用于制造传感器的材料以及要由传感器进行分析的外部介质的光学特性。这样,第一和第二入射角或者入射角的第一和第二窄范围可以针对由不同材料构成的传感器而不同,并且针对给定传感器的入射角的范围可以基于正被分析的介质的预期折射率。在一些实施例中,传感器被配置为具有临床意义的入射角的动态范围,其中传感器被配置为引导一个或多个光学信号在有助于样本的分析的入射角范围上与感测表面交互,并提供具有临床意义的数据(例如有助于干眼病诊断的数据)。本领域技术人员将会理解,可以基于例如用于制造传感器的材料的光学性质、将会与感测表面接触的外部介质的性质、半透明膜的性质、和/或粘合层(如果存在)的性质来选择不同的第一和第二入射角或其范围,以从感测表面针对不同测试介质(例如空气和水、空气和泪液等)产生检测部件的相同视场中的数据。

[0158] 在一些实施例中,传感器在与光学底架(如下文所述)耦接时可以形成被配置为在实验室设置中(例如在临床实验室设置中)使用的台式系统。在一些实施例中,传感器在与光学底架(如下文所述)耦接时可以形成手持系统。在优选实施例中,手持系统具有与笔的尺寸类似的尺寸。在使用时,手指系统可以例如由医师握持并与受到分析的样本接触。

[0159] 在一些实施例中,传感器适于经由任何适当技术灭菌,并且适于在已完成灭菌之后保持其功能性。灭菌技术在本领域中是公知的,并且包括例如热灭菌、伽马辐射、化学灭菌(例如环氧乙烷气体灭菌)等等。本发明的方面包括适于在不改变其功能性的情况下以任何适当方式进行灭菌的传感器。

[0160] 本发明的方面包括包含多个传感器的套件。在一些实施例中,套件可以包含多个相同的传感器。在一些实施例中,套件可以包括具有不同特性的两个或更多传感器(例如,多个第一类型的传感器和多个第二类型的传感器)。根据本发明实施例的套件可以包括任何适当的封装,例如可以包括气密封装(例如全密封的封装)、真空密封封装等。在某些实施例中,套件可以是无菌的(例如,套件的内容是无菌的,套件封装被配置为于是保持内容的无菌)。在一些实施例中,套件可以包括多个传感器,其中每个个体传感器被单独地密封在

无菌封装中。在一些实施例中,套件不是无菌的,但适于无菌化以使得套件可以在使用点(例如在临床医师办公室或在医院处)被无菌化。在一些实施例中,套件还可以包括一个或多个传感器安装部件,如本文所述。

[0161] 在一些实施例中,传感器是存储稳定的,并可以存储延长的时间段,比如一至两年或更长,同时保持其功能性。在某些实施例中,传感器可以被设置在具有适当封装的套件中以使得传感器在延长的时间段保持存储稳定。例如,在一些实施例中,传感器可以被设置在气密封装或真空密封封装中以有助于在延长的时间段上的存储稳定性。

[0162] 在一个优选实施例中,传感器由环烯烃聚合物制成,并且具有包括内表面和外表面的截头圆锥的、下凹的形状,其中传感器包括内表面上的两个刻面和外表面上的四个刻面以及处于外表面上的感测表面,并且其中刻面被配置为引导第一光学信号以大约42度的入射角与感测表面交互,并引导第二光学信号以大约64度的入射角与感测表面交互。在该优选实施例中,来自空气和水两者或者来自空气和泪液两者的数据可以被收集在检测部件的相同视场或图像帧中,从而提供了可被用于分析的图像内的内部参考。

[0163] 在另一优选实施例中,传感器由环烯烃聚合物制成,并且具有包括内表面和外表面的截头圆锥的、下凹的形状,其中传感器包括内表面上的两个刻面和外表面上的四个刻面以及处于传感器的外表面上的感测表面,并且其中刻面被配置为引导第一光学信号在范围为从大约40度至大约45度的入射角的窄范围上与感测表面交互,并被配置为引导第二光学信号在范围为从大约62度至大约67度的入射角的窄范围上与感测表面交互。

[0164] 现在转向图22,提供了根据本发明一个实施例的传感器的示图。所示实施例是注塑成型的透明塑料传感器,其具有包括金膜的感测表面。

[0165] 图23是根据本发明实施例的另一传感器的示图。在所示实施例中,传感器包括具有金膜的感测表面。所示传感器的上部用作SPR棱镜。所示传感器的中部为裙板部分,所示传感器的下部为连接到光学底架(本文将进一步描述)的基座部分。

[0166] 图24是根据本发明实施例的传感器的另一示图。在所示实施例中,传感器被配置为引导第一光学信号以大约42.04度的入射角与感测表面交互,并被配置为引导第二光学信号以大约64.44度的入射角与感测表面交互。

[0167] 图25是根据本发明实施例的传感器的另一示图。在所示实施例中,传感器被配置为引导第一光学信号以大约42.04度的入射角与感测表面交互,并被配置为引导第二光学信号以大约64.44度的入射角与感测表面交互。还指示了:感测表面上的金涂层、传感器的椭圆外表面、传感器的光学曲面下表面、点光源LED和分光镜。

[0168] 图42,面板A是根据本发明实施例的传感器的侧视图,其具有包括内表面和外表面的截头圆锥的、下凹的形状。在所示实施例中,传感器的外表面具有4个反射刻面以及与光学底架配合的锥形中心部件。面板B是传感器的底视图,示出传感器的内表面上的2个刻面。还示出了保持部件和运动安装部件。

[0169] 图43是图42所示的传感器的透视图。多个保持夹具以及传感器的感测表面和外表面上的4个反射刻面是可见的。

[0170] 图44,面板A是根据本发明实施例的传感器的侧视图,其具有包括内表面和外表面的截头圆锥的、下凹的形状。在所示实施例中,传感器的外表面具有4个反射刻面和与光学底架配合的锥形中心部件。面板B是传感器的侧视图,示出了指示在制造传感器的工艺期间

流过模具的材料流的虚线。还示出了运动安装位置。

[0171] 图45是根据本发明实施例的传感器的顶部端视图。所示传感器包括包含涂覆区域和未涂覆区域的感测表面。还示出三个保持部件或凸舌,其被配置为将传感器可拆卸地耦接到光学底架。

[0172] 图47是根据本发明实施例的传感器的透明透视图。

[0173] 光学底架

[0174] 如上文概述的那样,本发明的方面包括光学底架,其包括光学信号产生部件和检测部件。在一些实施例中,光学底架可以包括光学信号操纵部件。这些方面中的每一个被更详细地描述如下。

[0175] 本发明的方面包括被配置为产生光学信号的一个或多个光学信号产生部件。在一些实施例中,光学信号产生部件可以包括产生光学信号的光源,比如,例如激光器、发光二极管(LED)、点光源LED、或具有光谱滤波器的白光源。在一些实施例中,光学底架可以包括若干光学信号产生部件,其数量范围从1至10,比如2、3、4、5、6、7、8、或9个光学信号产生部件。

[0176] 根据本发明实施例的光学信号产生部件可以被配置为产生具有任何适当波长(例如可以具有任何适当发射光谱)的光,范围从UV光至可见光至红外光。在一些实施例中,光学信号可以具有范围从大约300nm至大约1,500nm的波长,比如大约325、350、375、387、393、400、425、433、445、450、467、475、488、490、492、494、495、500、502、505、510、516、517、520、525、545、550、567、573、574、575、585、596、600、603、605、611、625、633、645、650、655、667、670、673、675、690、694、700、725、750、775、800、825、850、855、875、900、925、940、950、975、1,000、1,025、1,033、1,050、1,060、1,075、1,100、1,125、1,150、1,175、1,200、1,225、1,250、1,270、1,275、1,300、1,325、1,350、1,375、1,400、1,425、1,450、或1,475nm。在一些实施例中,光学信号可以具有大约855nm的波长。在一些实施例中,光源可以具有大约950nm的波长。

[0177] 根据本发明实施例的光学信号产生部件可以被配置为以各种方式产生光学信号。例如,在一些实施例中,光学信号产生部件被配置为以连续方式产生光学信号。在一些实施例中,一个或多个光学信号产生部件可以被配置为同时产生具有两个不同波长的光学信号。在一些实施例中,光学信号产生部件被配置为产生可以以门控方式测量的闪烁光学信号。在一些实施例中,光学信号产生部件被配置为产生具有单个波长的光学信号。在一些实施例中,光学信号产生部件被配置为产生具有不同波长的多个光学信号,使得相同光学信号产生部件可以产生两个或更多不同波长的光学信号。

[0178] 在一些实施例中,光学底架包括光电机械部件,其被配置为或适于将物理障碍放置在一个或多个光学信号的路径上。物理障碍产生可被检测部件检测和分析的一个或多个参考信号。在一些实施例中,光电机械部件被配置为产生在一个或多个光学信号内的垂直或水平障碍,使得可以通过检测部件检测光学信号的垂直或水平阴影或者阻挡区域。在一些实施例中,光电机械部件被配置为产生在一个或多个光学信号内的垂直和水平障碍的组合,使得可以通过检测部件检测光学信号的垂直和水平阴影或者阻挡区域的组合。在一些实施例中,光电机械部件被配置为产生在一个或多个光学信号内的圆形或椭圆形障碍,使得可以通过检测部件检测光学信号的圆形或椭圆形阴影或者阻挡区域。

[0179] 本发明的方面包括检测部件,其被配置为检测来自主题传感器的一个或多个光学信号,并且从其产生数据。在一些实施例中,检测部件被配置为检测来自主题传感器的一个或多个光学信号,并且产生数据的图像(例如数字图像)以用于分析。在一些实施例中,检测部件被配置为从一个或多个光学信号产生多个图像。在一些实施例中,检测部件被配置为每秒产生多个图像,比如每秒产生10、20、30、40、50、60、70、80、90或100个或者更多个图像。在一些实施例中,检测部件包括视频记录部件(例如摄影机),其被配置为产生从传感器接收到的一个或多个光学信号的视频。在一些实施例中,检测部件被配置为捕获视频的一个或多个图像帧,并使得所述一个或多个图像帧受到进一步处理,如下文进一步所述的那样。

[0180] 根据本发明实施例的检测部件被配置为接收光学信号作为输入,并将光学信号引导至检测器以用于分析。在一些实施例中,检测部件可以被配置为仅允许某个波长的光或者某个波长范围的光进入检测部件。例如,在一些实施例中,检测部件可以包括一个或多个滤光器,其被配置为仅允许某个波长范围的光进入检测部件。

[0181] 在一些实施例中,检测部件可以包括包含光电二极管的一个或多个检测器。根据本发明实施例的光电二极管被配置为吸收光的光子并将光转化为可被测量的电流。在一些实施例中,光电二极管可以包括一个或多个滤光器、棱镜、或可被用于将光能转化为电流以用于测量的任何其他适当的部件。

[0182] 在一些实施例中,检测部件可以包括一个或多个光电倍增管(PMT)。根据本发明实施例的PMT被配置为通过对入射光信号产生的电流进行倍增来检测入射光子。

[0183] 在一些实施例中,检测部件可以包括一个或多个雪崩光电二极管(APD)或单个光子雪崩二极管(SPAD),也被称为Gieger模式雪崩光电二极管或G-APD。根据本发明实施例的APD和SPAD可以通过利用半导体器件中的光子触发雪崩电流以检测入射的电磁辐射来检测下降到单个光子水平的光学信号(比如低强度信号)。

[0184] 在一些实施例中,检测部件可以包括一个或多个扫描相机,其通过在检测器上通过引起穿过检测器的光脉冲的时变偏转将光脉冲的时间分布转换为空间分布来操作。

[0185] 在一些实施例中,检测部件可以包括具有图像传感器的一个或多个检测器。根据本发明实施例的图像传感器被配置为将光学图像转化为电子信号。图像传感器的示例包括但不限于电荷耦合器件(CCD)和互补金属氧化物半导体(CMOS)或N型金属氧化物半导体器件。在一些实施例中,图像传感器可以是有源像素传感器(APS)。

[0186] 在一些实施例中,检测部件可以包括一个或多个相机。在一些实施例中,相机是CCD相机或科学CMOS相机(sCMOS),其提供极低的噪声、快速的帧速率、宽动态范围、高量子效率(QE)、高分辨率和大视场。这种相机可商业地从科学技术供应商得到。

[0187] 在一些实施例中,检测部件可以包括一个或多个线性阵列传感器(LAS)。根据本发明实施例的线性阵列传感器包括集成感光像素的线性阵列,感光像素被配置为在所定义的曝光时间上测量入射光并且产生表示阵列中每个像素的曝光量的电压或数字输出。LAS在本领域中是已知的并且通常可得到各种尺寸和像素分辨率(DPI)。在一些实施例中,LAS的模拟输出可以被直接接口到模拟数字转换器(ADC)以执行数字信号处理。

[0188] 在一些实施例中,检测部件被配置为产生从主题传感器接收的一个或多个光学信号的图像,并将该图像转化或呈现为包括在坐标系上被组织为成像阵列的多个像素的数字图像。在一些实施例中,数字图像可以具有二维坐标系,例如,与其相关的x,y坐标系,其中

数字图像中的每个像素被分配一个x,y坐标。在某些实施例中,检测部件可以产生灰度数字图像,其中数字图像中的每个像素被分配与从白到黑的灰影的范围对应的灰度值。在一些实施例中,检测部件可以产生彩色数字图像,其中数字图像中的每个像素被分配一种颜色。在一些实施例中,在成像阵列的x方向上的像素的数量的范围从大约500至大约4,000或更大,比如大约1,000、1,500、2,000、2,500、3,000、或3,500或更大。在一些实施例中,在成像阵列的y方向上的像素的数量的范围从大约500至大约4,000或更大,比如大约1,000、1,500、2,000、2,500、3,000、或3,500。根据主题系统和方法,可以使用能够根据从主题传感器接收的一个或多个信号产生图像的任何检测部件。

[0189] 主题系统的方面包括被配置为操纵光学信号的一个或多个特性的光学信号操纵部件。光学信号操纵部件的示例包括但不限于反射镜、透镜(例如圆柱透镜、双合透镜、准直透镜)、分光镜、棱镜(例如光束平移棱镜)、衍射光栅、光电倍增管、滤光器(例如减少外部环境光的滤光器,比如,例如可以减少或消除环境光的长通滤波器、挡板部件等)、光束成形光学器件、光波导、偏光片、空间滤波器/空间孔径等。根据本发明实施例的光学信号操纵部件可以包括任何适当数量的个体部件,在一些实施例中包括多个相同的个体部件(例如多个光电倍增管、多个偏光片等)。

[0190] 在一些实施例中,主题系统的方面包括一个或多个空间孔径。根据本发明实施例的空间孔径(也被称为空间滤波器)是被配置为将由于系统的一个或多个光学部件中的瑕疵或变化而导致的光束中的像差去除的部件。在一些实施例中,空间孔径包括放置在光学信号的光学路径中的孔径或开口,并允许期望光学信号的期望部分穿过孔径,而同时阻止与光学信号的不期望部分或结构对应的光。根据本发明实施例的空间孔径可以包括允许光穿过的小圆孔径或“针孔”孔径。在一些实施例中,空间孔径具有直径范围从50 μm 至500 μm 的孔径,比如100、150、200、250、300、350、400、或450 μm 。在某些实施例中,空间孔径可以包括其大小变化的孔径,主题方法可以包括改变空间孔径的大小(例如改变直径)。在某些实施例中,空间孔径可以包括其大小可以从50 μm 至500 μm 变化的孔径,比如100、150、200、250、300、350、400、或450 μm 。

[0191] 在某些实施例中,可以使用光学信号操纵部件来对来自光源的光学信号成形以产生准直光学信号。在某些实施例中,可以使用一个或多个光学部件来将光学信号成形为准直光学信号。例如,在一些实施例中,光学准直透镜或透镜的集合可以被定位在光学信号的路径中并用来将来自光源的光学信号成形为准直光学信号。

[0192] 在一些实施例中,光学信号操纵部件可以包括被配置为使光学信号偏振的一个或多个偏光片。偏振可以是p偏振(即横磁(TM)偏振),或者可以是s偏振(即横电(TE)偏振),或者是其组合。在一些实施例中,光学信号操纵部件可以包括被配置为使光学信号偏振的椭圆偏光片和/或圆偏光片。

[0193] 本发明的方面包括被配置或者适于对主题系统或传感器的一个或多个部件进行控制和/或操作的控制器、处理器和计算机可读介质。在一些实施例中,系统包括控制器,其与本文所述的主体系统或传感器的一个或多个部件通信,并且被配置为控制系统的方面和/或执行主题系统的一个或多个操作或功能,例如执行本文所述的一个或多个方法。在一些实施例中,系统包括处理器和计算机可读介质,其可以包括存储器介质和/或存储介质。可以通过处理器执行被实施为计算机可读存储器上的计算机可读指令(或“固件”,即被编

程到只读存储器中的永久软件)的应用和/或操作系统,以提供本文所述的一些或全部功能性,包括但不限于执行本文所述的方法步骤中的一个或多个,获取和处理从主题传感器和/或系统得到的数据,和/或对数据应用一个或多个算法或其他操纵来进行分析。在一些实施例中,固件可以包括用于执行图像捕获序列的指令,该图像捕获序列捕获被放置为与感测表面接触的介质的一个或多个图像。在一些实施例中,系统可以包括具有用于执行一个或多个算法的指令的软件,所述算法可被用于一个或多个图像的处理、分析来自一个或多个图像的数据(例如确定测试样本的渗透压)、或它们的组合。在一些实施例中,系统可以被配置为自动执行一个或多个方法。例如,在一些实施例中,系统可以被配置为响应于例如将传感器耦接到光学底架、接收到用户输入(例如接收到来自用户的激活信号)等特定事件,来自动执行一个或多个图像捕获序列以及/或者图像或数据处理算法。

[0194] 在一些实施例中,系统包括诸如图形用户接口(GUI)的用户接口和/或适于或被配置为从用户接收输入并执行本文所述的一个或多个方法的一个或多个用户输入装置。在一些实施例中,GUI被配置为向用户显示数据或信息。

[0195] 在一些实施例中,系统包括被配置为控制传感器的一个或多个部分和/或光学底架的一个或多个部件的温度的一个或多个温度控制元件。例如,在一些实施例中,系统包括被配置为将传感器或光学底架保持在目标温度范围内的温度控制器。根据系统的实施例的温度控制元件可以包括电阻加热器、热点加热器或冷却器、风扇等。

[0196] 在一些实施例中,系统包括被配置为测量外部环境的一个或多个特性的一个或多个环境分析部件。例如,在一些实施例中,系统可以包括可测量环境温度的温度传感器(例如温度计或热电偶)。在一些实施例中,系统可以包括可测量环境的压力(例如气压)的压力传感器(例如气压计)。在一些实施例中,系统可以包括可测量外部环境的湿度的湿度传感器(例如湿度计、湿度传感器)。在某些方面中,主题系统被配置为当分析样本时解释或校正外部环境的一个或多个特性。例如,在一些实施例中,处理器被配置为当分析样本时解释例如外部温度。

[0197] 主题系统的方面还包括数据交换特征,比如,例如USB端口、以太网端口、或者被配置为建立可被用于在系统的两个或更多部件之间交换/传输数据的连接的其他数据端口。主题系统的方面还包括无线传输部件,比如WiFi部件,其被配置为在系统的两个或更多部件之间无线地传输数据。例如,在一些实施例中,系统可以将从传感器得到的数据传输到数据库或存储库以用于存储。

[0198] 主题系统的方面还可以包括一个或多个计算机处理器、数据存储装置、和/或可被用于存储和/或分析由主题系统获取的数据的数据库部件。这种部件可以比如例如经由USB连接被物理地连接到主题系统的其他部件,或者可以被配置为例如经由WiFi连接或经由互联网与主题系统的其他部件无线地通信。在一些实施例中,主题系统的计算机处理器、数据存储装置和/或数据库部件可以被远程地定位,例如定位在与传感器的物理位置不同的物理位置处。

[0199] 主题系统的方面还可以包括一个或多个电源部件,比如电池和/或电源线缆,其被配置为将电源提供给主题系统。根据本发明实施例的电源部件可以是模块式的,并且可以被配置为可拆卸地耦接到主题系统以用于对其提供电源,例如,被配置为插入主题系统或以其他方式耦接到主题系统的电池或电池组。在一些实施例中,主题系统包括被配置为与

标准电源插座建立电接触的电源线缆。在一些实施例中，系统可以包括被配置为对系统的一个或多个部件（例如光学底架或其部件）再充电的基座单元。

[0200] 在一些实施例中，系统可以包括被配置为对系统的一个或多个部件消毒的一个或多个防腐部件。例如，在一些实施例中，系统可以包括被配置为利用UV光照射系统的一个或多个部分的UV光防腐部件。在一些实施例中，可以将防腐部件布置在如上所述被配置为对系统的一个或多个部件再充电的基座单元中。

[0201] 在一些实施例中，主题系统的各种特征被形成为单个装置，其包括由诸如塑料、金属、玻璃或陶瓷材料之类的适当材料以及它们的任何组合形成的外壳。例如，在一些实施例中，如本文所述，包括传感器和光学底架的系统由塑料外壳形成，并且系统的各种附加部件位于外壳内。在一些实施例中，系统被形成为可被用于执行如下文进一步描述的主题方法的单个台式系统。在一些实施例中，系统被形成为可由用户携带的单个手持系统。在某些实施例中，手持系统是无线的。在某些实施例中，手持系统包括可再充电电池部件。在优选实施例中，系统的特征被形成为可被用于执行本文所述的方法的无线、可充电、钢笔大小的装置。

[0202] 在一个优选实施例中，光学底架包括四个点光源LED作为光学信号产生部件，其中点光源LED中的两个被配置为发射具有大约855nm波长的光，并且点光源LED中的两个被配置为发射具有大约950nm波长的光。在一个优选实施例中，光学底架包括CMOS数字图像传感器，其具有大约2592x 1944个有源像素，并且通过确定每个像素处的光强度值和对每个像素分配灰度值来将入射光转化为数字电子信号。

[0203] 本发明的方面包括被配置为分析从检测部件得到的数据的一个或多个信号处理部件。例如，在一些实施例中，信号处理部件被配置为识别由检测部件产生的图像的感兴趣区域(ROI)。在一些实施例中，信号处理部件被配置为产生与沿着图像的给定坐标方向的平均像素强度对应的数学函数。例如，在一些实施例中，信号处理部件被配置为计算沿着图像的x坐标的每个像素位置的垂直列像素强度的平均值，并且产生表示该结果的数学函数。该数学函数一旦被产生，就可以被分析以确定例如与数学函数的相对最小值或相对最大值对应的x坐标。

[0204] 在某些实施例中，信号处理部件被配置为应用一个或多个噪声减小技术，其用于减小或消除来自信号的噪声。例如，在一些实施例中，信号处理部件被配置为应用高斯模糊算法以减小信号中的噪声。在一些实施例中，信号处理部件被配置为使用导数信号处理来精确地定位导数信号的过零值。

[0205] 现在参照图26，示出了根据本发明实施例的光学底架和传感器。在该示图中，示出了来源于LED并且行进通过系统的各种光学路径。所示实施例包括855nm和950nm波长的LED光源以及5刻面的传感器。另外，所示光学底架包括双合透镜、圆柱透镜、双合透镜和检测部件。

[0206] 图27示出根据本发明实施例的另一光学底架和传感器。在该示图中，示出了来源于LED并且行进通过系统的各种光学路径。所示实施例包括855nm和950nm波长的LED光源以及传感器。另外，所示光学底架包括圆柱透镜、双合透镜和检测部件。

[0207] 图28，面板A示出根据本发明实施例的另一光学底架和传感器。在该示例中，示出了来源于LED并且行进通过系统的两个光学路径。所示实施例包括855nm和950nm波长的光

源(每个光源包括一组两个LED)以及具有多个内部和外部刻面及感测表面的传感器。另外,所示光学底架包括圆柱透镜、准直透镜和检测部件。面板B示出所示传感器的感测表面的顶部端视图。感测表面包括被布置为沿着感测表面的中心线以矩形定向的具有金涂层(例如,透明金膜涂层)的涂覆区域。在涂覆区域的任一侧上,感测表面包括未涂覆区域。面板C示出传感器和其内部刻面($n=2$)(标注有带圆圈的数字1和7)、其外部刻面($n=4$)(标注有带圆圈的数字2、3、5和6)、以及感测表面(标注有带圆圈的数字4)的封闭示图。

[0208] 图32,面板A示出根据本发明实施例的另一光学底架和传感器。在该示图中,示出了来源于LED并且行进通过系统的各种光学路径。所示实施例包括855nm和950nm波长的LED光源以及传感器。另外,所示光学底架包括圆柱透镜、双合透镜和检测部件。面板B是传感器的内部刻面($n=2$)(标注有带圆圈的数字1和5)、传感器的外部刻面($n=2$)(标注有带圆圈的数字2和4)、以及感测表面(标注有带圆圈的数字3)的封闭示图。在所示实施例中,刻面2未被涂覆,刻面4被涂覆有反射涂层,感测表面3被涂覆有半透明膜。

[0209] 图34示出根据本发明实施例的另一光学底架和传感器。在该示图中,示出了来源于LED并且行进通过系统的各种光学路径。所示实施例包括855nm和950nm波长的LED光源以及传感器。另外,该示图示出了圆柱透镜、准直透镜、光楔和检测部件(例如 XIMEA®成像器)。

[0210] 图35示出根据本发明实施例的光学底架和传感器的侧视图。在该示图中,示出了来源于LED并且行进通过系统的各种光学路径。所示实施例包括855nm和950nm波长的LED光源以及传感器。另外,该示图示出了圆柱透镜、准直透镜、光楔和检测部件(例如 XIMEA®成像器)。在该所示实施例中,传感器可操作地耦接到光学底架。

[0211] 图36示出根据本发明实施例的光学底架和传感器的侧视图。在该所示实施例中,光学底架的长度大约为2.181英寸。

[0212] 图37示出根据本发明实施例的光学底架和传感器的侧视图。在该所示实施例中,光学底架的高度大约为0.903英寸,并且传感器的尺寸大约为0.765英寸。

[0213] 图38示出在图37中所示的光学底架和传感器的侧视图。在所示实施例中,光学底架包括准直透镜、圆柱透镜、光楔和检测部件(例如 XIMEA®成像器)。

[0214] 图39示出根据本发明实施例的光学底架和传感器的侧视图。在所示实施例中,光学底架包括底架窗口、两个圆柱透镜、分光镜、850和940nm波长的LED、光楔和检测部件(例如 XIMEA®成像器)。

[0215] 图40是根据本发明实施例的光学底架和传感器的透视图。在所示实施例中,光学底架包括850和940nm波长的LED、传感器盖锁定部件、偏光片和筒(barrel)、控制板、和检测部件(例如 XIMEA®成像器组件)。

[0216] 图41是根据本发明实施例的光学底架和传感器的侧视图。在所示实施例中,光学底架包括850和940nm波长的LED、偏光片和筒、控制板、检测部件(例如 XIMEA®成像器组件)、和包围光学底架部件的壳体(泪笔(LacriPen)壳体)。

[0217] 图46是可拆卸地耦接到光学底架的传感器的顶部端视图。在所示实施例中,示出了传感器的感测表面,包括涂覆表面(涂金区域)和未涂覆表面(未涂覆的棱镜区域)。所示传感器还包括三个保持部件或保持凸舌,其被配置为可拆卸地将传感器耦接到光学底架。

所示传感器被配置为与光学底架扭锁。

[0218] 图48是根据本发明实施例的台式系统的示图。在该所示实施例中，系统包括半圆柱传感器、涂金显微镜载物片、图像传感器、分光镜、950和855nm波长的LED光源和准直器、以及电路板。所示实施例被布置在正方形外壳中并且被配置为在使用期间布置在例如实验室工作台上。

[0219] 图49是在图48中示出的台式系统的透视图。

[0220] 图50是在图48和图49中所示的台式系统的已标注的透视图。所示实施例示出半圆柱传感器、涂金显微镜载物片、图像传感器、分光镜、950和855nm波长的LED、和电路板。

[0221] 图51是可被用于容纳如图48-图50所示的台式系统的外壳和附随的盖板。

[0222] 使用的方法

[0223] 本发明的方面包括使用主题传感器系统确定例如样本的渗透压来分析样本的方法。如图1所示，正常眼睛中的泪液的平均渗透压不同于干眼中的泪液的平均渗透压，因此，可以用作干眼病的诊断预测指标。主题方法涉及利用待测介质（例如参考介质或具有未知渗透压的样本）在足够的时间段上接触传感器的感测表面以执行一个或多个主题方法。在一些实施例中，主题方法可以在90秒或更短的时间段中执行，比如80秒、70秒、60秒、50秒、40秒、30秒、20秒、10秒、5秒、4秒、3秒、2秒、或1秒或更短，比如0.5秒、0.4秒、0.3秒、0.2秒、或0.1秒或更短。在一些实施例中，主题方法涉及对患者的体液（例如患者的泪膜）执行诊断分析，并且基于分析的结果诊断患者具有病况或失调（例如干眼病）。例如，在一些实施例中，如果患者的泪膜被确定具有在特定范围中的渗透压值，则该患者被诊断具有干眼病。

[0224] 方法的方面涉及引导具有第一波长的光学信号以第一入射角与传感器的感测表面交互以产生信号（例如SPR信号或临界角信号）作为响应。在一些实施例中，方法涉及在感测表面与样本接触的同时引导具有不同波长的一个或多个光学信号以第一入射角与感测表面交互。在一些实施例中，方法涉及利用参考介质接触感测表面并且引导具有不同波长的第一和第二光学信号以第一入射角与感测表面交互，随后利用测试介质接触感测表面，并且引导具有不同波长的第一和第二光学信号以第二入射角与感测表面交互。

[0225] 方法的方面涉及测量从感测表面产生的测量临界角信号以及SPR信号。通过引导光学信号与感测表面的涂覆区域交互来产生SPR信号。通过引导光学信号与感测表面的未涂覆区域交互来产生临界角信号。在一些实施例中，方法涉及引导具有不同波长的第一和第二光学信号与感测表面的涂覆区域交互以产生第一和第二SPR信号。在一些实施例中，方法涉及引导具有不同波长的第一和第二光学信号与感测表面的未涂覆区域交互以产生第一和第二临界角信号。

[0226] 在一些实施例中，方法涉及引导光学信号以一个或多个入射角与感测表面交互。例如，在一些实施例中，方法涉及引导第一光学信号以第一入射角与感测表面交互，并引导第二光学信号以第二入射角与感测表面交互。在一些实施例中，方法涉及根据与感测表面接触的介质的类型来引导一个或多个光学信号以不同入射角与感测表面交互。例如，在一些实施例中，方法涉及利用第一介质（例如参考介质）接触感测表面并引导一个或多个光学信号以第一入射角与感测表面交互，随后利用第二介质（例如测试介质）接触感测表面并引导一个或多个光学信号以第二入射角与感测表面交互。

[0227] 在某些实施例中，方法涉及引导不同波长的光学信号与感测表面交互。如上所述，

主题系统被配置为产生具有范围从大约300至大约1,500nm中的任何波长的光学信号。在一些实施例中,方法涉及产生具有大约855nm波长的第一光学信号,并产生具有大约950nm波长的第二光学信号。在一些实施例中,可以引导多个光学信号同时与感测表面交互。例如,在一些实施例中,引导具有不同波长的两个或更多光学信号同时与感测表面交互。在一些实施例中,可以引导多个光学信号以门控方式与感测表面交互。

[0228] 方法的方面涉及从感测表面接收的一个或多个信号(例如一个或多个SPR信号和/或临界角信号)的信号处理。在一些实施例中,系统包括被配置为在分析之前处理信号的信号处理能力。例如,在一些实施例中,方法涉及在分析之前处理信号以降低噪声。在一些实施例中,方法涉及对信号应用高斯模糊算法以减小信号中噪声的量。在一些实施例中,方法涉及对信号应用低通滤波以减小信号中噪声的量。

[0229] 方法的方面涉及使用检测部件检测信号。在一些实施例中,检测部件被配置为产生基于从感测表面接收的信号的图像。在一些实施例中,检测部件被配置为从由成像部件接收的一个或多个信号产生多个图像。例如,在一些实施例中,检测部件被配置为一旦已放置样本(例如,参考介质或测试介质)与传感器的感测表面接触就每秒产生多个图像。在一些实施例中,检测部件被配置为每秒产生多个图像,比如每秒10、20、30、40、50、60、70、80、90或100或更多图像。在一些实施例中,检测部件被配置为产生从传感器接收的一个或多个光学信号的视频。在一些实施例中,检测部件被配置为捕获视频的一个或多个图像帧,并使一个或多个图像帧受到进一步处理,下文将进一步描述。

[0230] 在一些实施例中,检测部件具有视场,并且可以从视场内的感兴趣区域(ROI)产生图像。在某些实施例中,方法涉及从单个图像帧中来自感测表面的多个信号捕获数据。在从单个图像帧中的多个信号捕获数据提供了可被用于样本分析的内部参考。

[0231] 方法的方面涉及从检测部件产生的图像的数据处理。在一些实施例中,数据处理涉及将坐标系(例如x,y坐标系)应用于图像。在一些实施例中,所产生的图像中的每个像素或其一部分可以被分配特定的x,y坐标值。在一些实施例中,图像中的每个像素可以被分配与像素中的光的强度或颜色有关的数字值。例如,在一些实施例中,图像中的每个像素被分配灰度值。在一些实施例中,图像中的每个像素被分配颜色值。在一些实施例中,数据处理涉及对多个像素执行数学运算。例如,在一些实施例中,数据处理涉及计算多个像素的平均灰度值。在一些实施例中,数据处理涉及计算图像上的特定x坐标处的像素列的平均灰度值。

[0232] 方法的方面涉及基于使用检测部件在图像中捕获的数据来产生数学函数。例如,在一些实施例中,可以将来自图像的数据进行处理并转换成可使用标准技术数学地分析和操纵的函数。在一些实施例中,通过确定每个x坐标处的像素列的平均灰度值来分析图像,并将所得数据转化为对得出数据的信号进行数学表示的函数或曲线。函数一旦产生就被数学地分析或操纵以确定其特性。

[0233] 在一些实施例中,可以使用标准技术分析函数以确定最小值或最大值。例如,在一些实施例中,可以确定函数的导数并用来计算函数的相对最小值或相对最大值。在一些实施例中,可以使用标准技术对函数进行平滑,从而减小或减弱数据中的噪声。

[0234] 方法的方面涉及分析从SPR信号导出的函数,以识别与函数的最小值对应的像素位置。函数的最小值对应于SPR信号的反射比最小值,并且可被用于分析样本(例如确定样

本的渗透压)。

[0235] 方法的方面涉及分析从临界角信号导出的函数,以识别与函数的最大值对应的像素位置。与函数的最大值对应的像素位置可被用于确定传感器的临界角。

[0236] 在一些实施例中,方法的方面涉及分析从由光电机械部件产生的参考信号得到的数据。例如,在一些实施例中,光电机械部件(如上所述)产生可被分析以确定样本的一个或多个参数的参考信号。在某些实施例中,由光电机械部件产生的参考信号可被用作固定参考信号,当传感器的感测表面与样本接触或者与不同样本(例如空气样本和水样本、空气样本和泪膜样本等)接触时,可以相对于该固定参考信号来测量SPR最小值的变化(例如,SPR最小值移动或移位的像素数量)。在某些实施例中,由光电机械部件产生的参考信号可被用作可在不同样本类型(例如空气和水、空气和泪膜、水和泪膜等)上进行比较的固定参考信号。

[0237] 方法的方面涉及比较与上述数学函数的各种特征对应的像素位置。例如,在一些实施例中,方法涉及将从第一SPR信号导出的函数的最小值的像素位置与从第二SPR信号导出的函数的最小值的像素位置比较,以确定SPR Δ 像素值。SPR Δ 像素值表示第一和第二SPR信号的最小值之间的距离。在一些实施例中,方法涉及将从第一临界角信号导出的函数的最大值的像素位置与从第二临界角信号导出的函数的最大值的像素位置比较,以确定临界角 Δ 像素值。临界角 Δ 像素值表示第一和第二临界角信号的最大值之间的距离。

[0238] 在一些实施例中,方法涉及数学地操纵 Δ 像素值以解释可能影响主题传感器的操作的一个或多个外部状况。例如,在一些实施例中,方法涉及将 Δ 像素值乘以或除以校正因子以解释外部状况。如上所述,在一些实施例中,主题系统可以包括环境分析部件,其可被用于测量传感器在其中操作的环境的一个或多个特性。

[0239] 在一些实施例中,方法涉及验证传感器的质量参数。例如,在一些实施例中,评估由传感器产生的信号的一个或多个特性以确定传感器是否有足够的质量用于使用。在一些实施例中,评估SPR信号的一个或多个特性以确定传感器是否有足够的质量用于使用。在某些实施例中,评估SPR信号的对比度值、形状或尺寸(例如高度、宽度或深度)(或从其导出的数据集或函数)以确定传感器是否有足够的质量用于使用。在一些实施例中,评估临界角信号的一个或多个特性以确定传感器是否有足够的质量用于使用。在某些实施例中,评估临界角信号的对比度值、形状或尺寸(例如高度、宽度或深度)(或从其导出的数据集或函数)以确定传感器是否有足够的质量用于使用。在一些实施例中,可以使用方法来验证传感器在感测表面上是否具有例如足够厚度的半透明膜和/或粘合层或在半透明膜和/或粘合层中是否具有足够纯度的材料。

[0240] 方法的方面涉及将一个或多个 Δ 像素值(例如,一个或多个校正后的 Δ 像素值)与校准数据集比较以确定样本的特性(例如样本的渗透压)。在一些实施例中,系统可以包括可被用于不同目的的多个校准数据集。在一些实施例中,系统包括包含作为 Δ 像素值的函数的渗透压值的校准数据集,并且方法涉及将 Δ 像素值与校准数据集比较以确定样本的渗透压。在一些实施例中,系统包括包含质量参数值的校准数据集,并且方法涉及将由传感器产生的信号的一个或多个特性与校准数据集比较以确定传感器是否有足够的质量用于使用。在一些实施例中,系统包括包含针对各种外部环境参数的校正因子的校准数据集,并且方法涉及将所测量的外部环境参数与校准数据集比较以确定适当的校正因子,随后数学地

操纵 Δ 像素值以应用校正因子。

[0241] 在一些实施例中,方法涉及将传感器可操作地连接到光学底架。在某些实施例中,方法涉及将传感器可拆卸地耦接到光学底架,如本文所述执行分析方法,随后将传感器从光学底架卸除。在一些实施例中,方法涉及将传感器无菌地耦接到光学底架。在一些实施例中,方法涉及将传感器从光学底架无菌地去耦。

[0242] 方法的方面涉及任何适当样本的分析。在一些实施例中,样本是气体或液体介质。在某些实施例中,介质可以是具有已知渗透压值的校准介质。例如,在一些实施例中,方法涉及将传感器与具有已知渗透压的介质接触,引导一个或多个光学信号与感测表面交互,并检测从其所得的一个或多个信号(例如,检测SPR信号或临界角信号)。在一些实施例中,样本可以是参考介质(例如,可以将测试介质或样本相对于其进行比较的介质)。在一些实施例中,参考介质可以是空气(例如,在传感器被使用的房间中的空气)。在一些实施例中,样本是液体介质,例如水。在一些实施例中,样本可以是体液(例如来自受试者的眼睛的泪液)。在一些实施例中,方法涉及利用样本接触传感器的感测表面,并在执行方法步骤中的至少一些的同时保持样本与感测表面之间的接触。

[0243] 在优选实施例中,方法涉及利用空气作为参考介质接触传感器的感测表面,并引导具有大约855nm波长的第一光学信号以大约42度的入射角与感测表面交互,以产生第一SPR信号。利用检测部件来检测第一SPR信号,检测部件从该信号产生图像。信号的图像被处理以产生表示第一SPR信号的数学函数。与该函数的最小值对应的像素位置被确定。

[0244] 接下来,引导具有大约950nm波长的第二光学信号以大约42度的相同入射角与感测表面交互,以产生第二SPR信号。利用检测部件来检测第二SPR信号,检测部件从该信号产生图像。信号的图像被处理以产生表示第二SPR信号的数学函数。与该函数的最小值对应的像素位置被确定。随后将与第一和第二SPR信号的最小值对应的像素位置进行比较以确定参考介质SPR Δ 像素值。

[0245] 接下来,放置传感器的感测表面以与受试者的泪膜接触。引导具有大约855nm波长的第一光学信号以大约64度的入射角与感测表面交互,以产生第三SPR信号。利用检测部件来检测第三SPR信号,检测部件从该信号产生图像。信号的图像被处理以产生表示第三SPR信号的数学函数。与该函数的最小值对应的像素位置被确定。

[0246] 接下来,引导具有大约950nm波长的第二光学信号以大约64度的相同入射角与感测表面交互,以产生第四SPR信号。利用检测部件来检测第四SPR信号,检测部件从该信号产生图像。信号的图像被处理以产生表示第四SPR信号的数学函数。与该函数的最小值对应的像素位置被确定。随后将与第三和第四SPR信号的最小值对应的像素位置进行比较以确定测试介质SPR Δ 像素值。

[0247] 接下来,将参考介质SPR Δ 像素值与测试介质SPR Δ 像素值比较,以确定校正后的 Δ 像素值。将校正后的 Δ 像素值与包括表示渗透压与校正后的 Δ 像素值之间的关系的多个数据的校准数据集进行比较,并确定样本的渗透压。

[0248] 提供以下示例以帮助理解本发明,本发明的真实范围由所附权利要求阐述。将会理解,可以在不脱离本发明精神的情况下在所阐述的手术中作出修改。

[0249] 示例

[0250] 示例1:使用点光源LED减小传感器中的光学噪声

[0251] 通过使用点光源LED作为光学信号产生部件在系统中实现光学噪声减小。图3清楚地示出638nm激光二极管具有比红色LED(632nm标称波长)显著更高的光学噪声,如在它们的对应的SPR图像的右边的每个图表中图形地示出的那样。因此,使用点光源LED代替激光二极管减小了系统中的光学噪声。示例2:将SPR信号测量的分辨率最优化

[0252] 如图4所示,更长波长的光学信号产生更窄的SPR谱线宽度。图5示出如使用设置在光学台上的简单SPR通过实验所验证的,随着波长增大,SPR谱线缩窄。SPR谱线宽度随着波长增大而减小对于裸眼是显而易见的。

[0253] 由于SPR最小值的角度移位随着波长变长而减小,因此不清楚在更长波长处的更窄SPR谱线宽度是否会提供主题系统中的更高SPR分辨率。因此,使用由加利福尼亚大学尔湾分校化学系的Robert M.Corn教授的研究组所提供的在线SPR计算器(<http://unicorn.ps.uci.edu/calculations/fresnel/fcform.html>)来执行针对折射率的0.001折射率单位(“RIU”)的改变而引起的SPR最小值的角度移位 $\Delta\theta$ 以及SPR谱线的半峰全宽(“FWHM”)的计算。这两个量的比率(即 $\Delta\theta/\text{FWHM}$)被定义为SPR分辨率。计算的结果是,与635nm相比,950nm波长处的分辨率的提高在4至5倍范围内。这些计算还示出,使用高折射率玻璃(SF10, $n \sim 1.72$)或使用较低折射率玻璃(BK7, $n \sim 1.52$)所得到的分辨率的差异是可忽略的(见图6)。

[0254] 在这些计算之前,普遍的科学惯常说法是高折射率棱镜提供了比较低折射率棱镜明显更好的SPR性能。因此,这一公认的科学惯常说法给出了将注塑成型光学塑料用作即用即抛SPR棱镜的反向教导,这是因为光学塑料通常具有相对低的折射率。因此,基于上述计算,在主题传感器和系统中可以使用注塑成型光学塑料作为即用即抛SPR棱镜,从而减小产品成本。

[0255] 示例3:导数信号处理

[0256] 至1.0毫渗透压摩尔(mOsm)的泪液渗透压的测量对应于泪溶液的折射率被确定至大约 10^{-5} RIU中的1部分(1part in 10^{-5} RIU)。普遍的工程经验法则是测量的精度应当超过目标精度大约10倍。因此,在泪液渗透压测量装置中期望的是具有大约 10^{-6} RIU中1部分的最终折射率精度。

[0257] 用于确定SPR谱线最小值的位置的各种技术在本领域中是已知的。一种技术是将直线拟合到SPR谱线的下降沿和上升沿,并且在图7中示出。该技术的简要描述在美国专利No.7,395,103中找到,其全部公开通过引用并入本文中。在美国专利No.7,395,103中还描述了另一技术,其被描述为重心法。

[0258] 公知的是,函数的导数在其处为零的点表示函数的局部最大值或局部最小值。科学惯常说法摒弃使用导数来寻找真实世界数据的最大值和最小值,因为任何真实世界数据包含噪声。普遍持有的观念是采取噪声数据的导数将导致导数数据中不可接受的噪声,因此排除了导数过零点的准确确定位置。

[0259] 实际上,有三个效果可以抵消用于寻找SPR曲线的最小值的确切位置的导数信号处理的噪声的效果。第一是以非常低的噪声的SPR谱线图像开始。这里,这是通过精心的光学设计并且使用LED而非激光器作为光源来实现的。第二,从可见光源向近红外光源移动导致了相当窄的SPR谱线,对于这样的谱线,SPR最小值附近的强度变化速率很迅速,导致了相对于信号中的任何噪声很大的导数信号。最后,可以通过适当的低通滤波来将SPR谱线的图

像中的任何残留噪声最小化。这里,使用高斯模糊算法来将任何残留图像噪声减弱到可接受的水平。

[0260] 图8呈现使用855nm点光源LED作为光源而得到的典型SPR谱线图像。使用640x 480映像机来获取该图像。该图像被导入在美国国立卫生研究院开发的应用ImageJ图像处理软件中。接下来,对图像应用25像素的高斯模糊,并且对图像定义适当的感兴趣区域,如图8中的矩形所表示的。在该感兴趣区域(“ROI”)中,产生与图像中沿着X方向的垂直列像素强度的平均值对应的分布图。这些操作的结果在图9中示出,其为感兴趣区域的ImageJ分布图。最后,可以使用公知数学技术对来自分布图曲线的数据数值地求微分,以找到精确地定义了SPR谱线的最小值的位置的导数的正向过零点(如图10所示)。注意,图10所示的导数曲线是从图8中的SPR图像导出的实际数据。导数曲线极度平滑,并且展示出没有明显的噪声伪影。

[0261] 实际上,由于导数数据中的噪声水平低,可以使用插值技术使得SPR谱线的导数的过零点位于一小部分像素内。图11示出图8中的SPR图像的导数的相对值。注意,在导数中存在非常小的噪声,并且在从220像素至230像素的有限范围上导数几乎是线性的。导数的过零点出现在像素224与225之间,其中在像素224处坐标为(224, -0.2943),并且在像素225处坐标为(225, 0.1922)。根据这些值,可以通过线性插值确定过零点的确切坐标,如图12中示出的几何图形所示。对于该示例,过零点出现的精确坐标为(244.6049, 0.0)。

[0262] 图13呈现以大约1.0秒间隔顺序获取的10个SPR图像的SPR最小值的位置。SPR设置或其他测试条件在除了时间之外的每个图像获取之间是没有变化的,从而SPR最小值的位置的变化很大程度上是由存在于所获取的每个图像中的随机光学和电子噪声而引起。使用由2592水平x 1944垂直2.2 μ m正方形像素构成的Aptina MT9P031 500万像素灰度图像传感器来获取由这些数据表示的图像。如图14所示的单独的校准步骤需要测量与大约910像素的分离对应的乙醇和去离子水的SPR谱线最小值像素位置。这两种液体之间的折射率差为 $\Delta n = 1.35713$ (乙醇) - 1.3288 (DI水) = 0.02833 。结果,每像素的 Δn 为 3.113×10^{-5} RIU(图14)。该校准中使用的乙醇和去离子水SPR谱线的原始SPR图像分别在图15和图16中示出。

[0263] 返回图13,在10个样本上的过零点的总范围为0.2662像素或围绕平均像素值的 ± 0.1331 像素总范围。这对应于 $\pm 4.143 \times 10^{-6}$ R的折射率的总不确定度。

[0264] 图17示出使用上述导数信号处理获取和分析的SPR渗透压数据。利用由涂金高折射率玻璃SPR棱镜、855nm点光源LED和Aptina MT9P031 500万像素图像传感器构成的最小值光学面包板SPR仪器来测量一系列五个精度校准后的盐溶液。利用该面包板捕获并使用导数信号处理技术处理的数据在从295mOsm至348.5mOsm的渗透压范围上展示出 ± 1.0 mOsm的精度。使用同样具有 ± 1.0 mOsm的标定精度(stated precision)的冰点降低渗透压测量技术来分别校准盐溶液。显然,冰点下降方法和SPR技术之间的一致在实验误差的界限之内。

[0265] 使用用于导数信号处理中的噪声减小的低通滤波(例如高斯模糊)的替代方法是使用SPR最小值的区域中的曲线拟合来将SPR图像中的噪声平均化。图18是用于展示针对导数信号处理的该方法的SPR谱线。应当注意,图18中的SPR谱线分布明显不对称,其中SPR最小值的左手侧的斜度显著小于(并且符号相对)最小值右手侧的斜度。尽管试图考虑将SPR谱线的最小值拟合为抛物线,但实际上其导致很差的拟合和低 R^2 值。结果是,以该方式找到

的过零点的位置从SPR最小值的实际位置偏移。更准确的方法是如图19所示在SPR谱线的附近将三次曲线拟合到SPR谱线。一般而言,其导致接近统一的 R^2 值。随后可以对所得的三次曲线方程求微分,将其设置为零并且使用二次方程对其求解,以找到SPR最小值的位置,如在图20中进一步描述的。

[0266] 示例4:自校准传感器理论

[0267] 基于SPR的分析可以提供与SPR棱镜的外部金表面接触的介质(例如空气或液体)的折射率变化的极度精确的测量。通过适当的关注,可以在精心控制的实验室条件下得到在 10^{-6} RIU的1部分的范围中的折射率变化(见图13)。使用SPR用于泪液渗透压测量的前体是泪液渗透压和泪液折射率线性相关。盐水渗透压相对于SPR谱线的角度移动更为线性,其中线性度示出为在 $\pm 5.0\text{mOsm}$ 至 $\pm 1\text{mOsm}$ 的范围并且测量精度在 $\pm 4 \times 10^{-6}$ RIU的范围。示出针对若干精确盐溶液的 $\pm 1.0\text{mOsm}$ 线性度的数据被示出在图17中。

[0268] 应当注意,将线精确拟合到一系列精度校准后的盐溶液是容易得多的问题,而不是准确和精确地确定未知盐溶液的含盐度(即折射率)的问题。第一种情况仅需要确定校准曲线的斜度。第二种情况需要确定斜度和y交会点两者。在没有外部参考溶液的帮助下,该第二种情况极难实现。外部参考溶液是不现实的,因为很容易发生SPR仪器的金感测表面污染。

[0269] 图13提供了可以从其计算每像素RIU的数据, $-\Delta n = 1.35713 - 1.3288 = 0.02853\text{RIU}$ 对应于910个像素,或者 $\Delta n/\text{pixel} = 3.113 \times 10^{-6}\text{RIU}/\text{像素}$ 。图17中的渗透压-像素数目图表的斜度为 $0.7257\text{像素}/\text{mOsm}$ 。相乘这两个因子在一起产生 $1.0\text{mOsm} = 2.25 \times 10^{-6}\text{RIU}$ 的校正恒量。通常,工程经验法则是任何测量的校准准确度应当比单个测量所需的期望准确度好10倍。因此,准确测量 $\pm 1.0\text{mOsm}$ 泪液渗透压所需的绝对校准准确度需要SPR装置的校准准确度达到 $\pm 2.25 \times 10^{-6}\text{RIU}$ 。注意,这是比在受控实验室条件下得到的由图13中的重现性数据所展示的校准准确度更高的校准准确度。这意味着在例行实践中可能难以得到具有 $\pm 1.0\text{mOsm}$ 的准确度的可靠泪液渗透压测量。

[0270] 图21示出针对若干常见光学塑料的折射率随温度的相对变化($\Delta n/\Delta t$)。注意,ZEONEX®E48R(“E48R”),一种由瑞翁(Zeon)株式会社(日本)制造的在近红外光下具有1.523的折射率的双折射光学塑料,是非常适合于成型光学SPR棱镜的光学聚合物。注意,E48R具有大约 $1.269 \times 10^{-4}\text{RIU}/^\circ\text{C}$ 的 $\Delta n/\Delta t$,并且类似于图21所示的其他光学塑料的 $\Delta n/\Delta t$ 。因此,ZEONEX®E48R每摄氏度的折射率变化比准确地和可重复地测量渗透压至 $\pm 1.0\text{mOsm}$ 所需的分辨率大近似28倍(即, $1.269 \times 10^{-4} \div 4.50 \times 10^{-6}$)。实际上,这意味着E48R SPR棱镜的温度必须被维持在大约 0.036°C 的准确度内或被测量到 0.036°C 的准确度。这些条件中的任一个对于在普通门诊办公室环境中实现是不现实的。因此,需要极度精确的温度校准手段来实现泪液渗透压测量的期望准确度。

[0271] 示例5:自校准传感器构思1

[0272] 从图22和图23的示图中发展出基本的自校准SPR传感器构思。图22示出在光学级塑料中形成的单个注塑成型传感器。这一个传感器构思旨在利用运动安装特征来将其约束在六个自由度以确保每一个传感器均被精确和可重复地与系统的光学底架对准。如图23所示,该构思想象了一种由三个部分构成的传感器——基座部分提供了与光学底架的精度运动机械接口,SPR棱镜部分具有用于测量泪液渗透压的涂金(或保护银)SPR感测表面,以及

最后,“裙板”部分提供了SPR棱镜部分与基座部分之间的过渡。棱镜部分通过实施用于得到光学临界角过渡(transition)和空气SPR谱线(优选地,在大约850nm和950nm的两个单独的波长处)两者以及在SPR棱镜的涂金传感器表面被泪液润湿时出现的另一单独的SPR谱线,来提供自校准。

[0273] 图24示出使用椭球表面将来自LED光源的光成像到感测表面上的SPR传感器的构思。如图25所示,为了能够产生空气SPR谱线和泪液(或水)SPR谱线,必须有光以大约 42.0° 入射到感测表面上以产生空气SPR谱线,并且以大约 64.4° 入射到感测表面上以产生泪液SPR谱线。这通过使用用于传递LED图像的椭圆表面将来自点光源LED的光成像到透明的椭圆形反射器的感测表面(例如涂金感测表面)上来实现。LED光在内部的椭圆形表面上的入射角使得LED光发生全内反射。被涂金SPR感测表面反射的光随后被左手的椭圆形内表面反射回到点光源LED,并被分光镜拦截,分光镜将返回光反射到图像传感器,图像传感器检测SPR谱线的位置。对于旋转对称椭球形传感器的情况,SPR谱线实际上是以椭球表面的旋转轴为中心的SPR圆。

[0274] 跟在椭圆形传感器的分析之后,使用ZEMAX®光学设计软件来开发和分析一系列棱镜盖配置。这些各种配置在图26和图27中示出。通常,这些构思中的每一个利用了盖内侧上的两个内部传输刻面、以及被用于使得光沿着盖的棱镜部分的内侧进行全内反射的3个或5个外部刻面。这些传感器构思能够提供空气与E48R(ZEONEX®E48R材料具有大约1.5305的折射率)之间的临界角的图像、空气SPR谱线、和泪液SPR谱线。在一个传感器构思中,临界角和空气SPR谱线两者在一个图像帧中被捕获,并且泪液SPR谱线在后续图像帧中被捕获。在另一传感器构思中,所有三个谱线均在单个图像帧中被捕获。

[0275] 示例6:自校准传感器的分析

[0276] 图28包含基于来自ZEMAX®光学设计软件的输出的用于传感器的一组布局草图。图28,面板C示出由布置在传感器内表面上的两个折射刻面(由带圆圈的红色数字1和7表示)、未涂覆的并且通过全内反射来反射光的四个外部刻面(由表面2、3、5和6表示)、和部分地涂覆有作为SPR表面的金条带的第五表面(由表面5或感测表面表示)构成的传感器顶端的封闭视图。表面5的涂金部分提供了针对空气和泪液渗透压SPR测量两者的SPR谱线,并且表面5的未涂覆部分提供了空气临界角过渡。空气临界角过渡和空气SPR谱线两者均必须在表面5被泪液润湿之前得到。

[0277] 图28的左上方的草图示出了传感器和系统的整体光学布局。四个LED用作光源,两个可操作在标称上855nm,并且两个可操作在标称上950nm。两组LED均由855nm LED和950nm LED构成,每组可被单独地致动。来自第一组855nm LED和950nm LED的两个光束经由小双色分光镜(未示出)组合为单个光束,以沿着公共光束路径传播,如由来源于第一组LED的上部光线束所示。首先考虑其中第一组中的855nm LED被致动的情况,被示出为上部光线束的光束被引导通过窗口和圆柱透镜,随后通过折射刻面7朝向刻面6。在刻面6,光束通过全内反射被朝向刻面4(传感器表面)反射。圆柱透镜的设计使得光束标称上聚焦到刻面4上的线。入射到传感器表面上的光的圆锥角的中点标称上为 42° ,这允许在单个图像帧中获取空气临界角过渡和空气SPR最小值两者。在传感器表面,由上部(浅灰色)光线束示出的光束与金和接触金的空气交互,以形成针对855nm波长的空气SPR谱线和空气临界角过渡。

[0278] 在光束在感测表面交互之后,浅灰色的光线束光束从刻面4向刻面2反射,在该点处其被朝向折射刻面1全内反射并通过折射刻面1,并且前进以撞击在2D CMOS成像阵列上。在所示实施例中,成像阵列是由2592x 1944有源像素构成的APTINA®MT9P031 1/2.5英寸5Mp CMOS数字图像传感器的灰度版本。成像器将入射光转化为由表示成像阵列中的2592x 1944有源像素中每一个处的光的强度的数字数据所构成的数字电子信号。随后可以使用上文所述的导数信号处理技术来处理这些数据,以找到空气临界角过渡和空气SPR最小值角度的确切位置。

[0279] 一旦在成像阵列上检测到空气临界角过渡和空气SPR最小值角度,就将855nm LED去活,并激活950nm LED,并且随后进行类似过程以获取950nm波长处的一组空气临界角过渡和空气SPR最小值角度。这些数据的组合包括每当系统退出其“睡眠”模式时就发生的自动空气校准序列。

[0280] 通过类似方式,来自第二组855nm和950nm LED的光被组合并沿着由图28所示的深灰色光线束示出的路径传播通过系统。第一组LED与第二组LED之间的主要差别在于,来自第二组LED的光在撞击到传感器刻面上的途中被刻面5全内反射,并且在去到成像器的途中被刻面3全内反射。该差异的效果是,来自第二组LED的光的圆锥的中点以大约64.4°的标称角度入射到传感器表面上。该入射标称角度使得能够针对诸如水和泪液之类的液体产生SPR数据。对于第一组LED也属于这种情况,可以通过简单地交替855nm和950nm LED的致动来得到在855nm和950nm的PSR数据。

[0281] 图29,面板A示出使用来自第一组LED的一个LED并且在表面5被水(或泪液)润湿之前的空气SPR谱线和临界角过渡的ZEMAX®仿真。图29,面板B示出在表面5已被水(或泪液)润湿的状况下使用来自第二组的一个LED得到的SPR谱线。

[0282] 示例7:斯涅耳定律和临界角过渡

[0283] 准确和精确的临界角数据的获取是主题传感器和系统的校准的一个重要方面。图30示出斯涅耳定律(折射定律)和临界角的几何形状。图30示出斯涅耳定律和针对单个界面的临界角的简单情况。更多涉及的光学薄膜分析示出,只要入射介质具有折射率 n_1 并且出射介质具有折射率 n_2 ,则临界角始终由 $\theta_c = \sin^{-1}(n_2/n_1)$ 给出,而独立于入射介质与出射介质之间的平面平行层的数量。因此,临界角关于入射介质与出射介质之间的材料是不变的——其仅取决于 n_1 和 n_2 的值。因此,临界角的位置的测量提供了用于SPR测量的重要校准因子。

[0284] 图31示出针对具有1.51的折射率的入射介质上的金层的临界角的位置。出射介质是具有1.00027477的折射率的空气。金厚度从零厚度变化到75nm的厚度。如在反射率-入射角的图表中所示,临界角在该金厚度范围上保持固定在41.4757°。由于空气相对于波长和温度是仅弱扩散的(并且其折射率对于波长和温度两者被良好地表征),对临界角的移位的主要贡献者将会是入射介质的折射率(在主题系统的情况下,其是传感器的折射率)以及传感器对光学底架的任何机械安装容差。因此,通过在855nm和950nm进行临界角测量,并且给出ZEONEX®E48R的已知和被良好表征的波长和热扩散,就可以设置两个方程和两个未知数来表征在测量时的传感器的安装角度和E48R的折射率。

[0285] 示例8:自校准传感器构思2

[0286] 图32示出传感器构思2的光学布局。该构思比传感器1简单得多,使用了两个LED(一个在855nm,第二个在950nm,使用分光镜(未示出)组合成单个光束)、单个准直透镜、兼作光学底架的窗口的单个圆柱透镜、由两个内部刻面和三个外部刻面构成的传感器、以及图像检测器。来自855nm LED或950nm LED的光本质上跟随相同的光学路径。在操作中,来自有源855nm LED的光被准直透镜准直,并随后被圆柱透镜聚焦成传感器刻面3上的线。在穿过圆柱透镜之后,光束被刻面5折射穿过传感器的中心轴并且被未涂覆的刻面2反射。光束在刻面2上的入射角大约为 42.0° ,从而将在该表面上产生空气临界角过渡。来自刻面2的反射光束以大约 64.4° 的入射角入射在涂金的传感器刻面2上,以产生在光的聚焦圆锥的中心角附近的针对水或泪液的SPR最小值。刻面3和4上的金的厚度大约为45至50nm。在从传感器表面3反射之后,光束以大约 42° 的入射角入射在涂金刻面4上,以产生从该第四刻面反射时的空气SPR最小值。最后,光束通过经刻面1的折射离开传感器,通过穿过圆柱透镜被重新对准以平行于系统的光轴,并且随后入射在前文所述的2593x 1944像素 APTINA®成像器上。

[0287] 以类似方式,可以通过将855nm LED去活并激活950nm LED在950nm波长处收集SPR和临界角数据。950nm的光所采取的路径在该情况下几乎相同。

[0288] 图33示出传感器构思2的性能的ZEMAX®仿真,示出了其在单个图像中产生空气临界角过渡、泪液SPR谱线和空气SPR谱线的潜力。原则上,传感器构思2可以在所捕获的单个帧内产生完整的一组空气临界角过渡、泪液SPR最小值和空气SPR最小值数据,如图33所示。

[0289] 示例9:自校准传感器构思1的分析

[0290] 图34示出传感器构思1的进一步开发示图。图34示出了在具有由XIMEA®推出的支持芯片的电路板上安装提供的LED和成像器两者的物理大小。应当注意,与图28中的光学布局相比,图34中的布局颠倒了顶部和底部,以便提供越过系统的顶部到传感器的顶部的更直接的视线,从而进行渗透压测量的医师可以更容易地将传感器的感测表面放置在眼睛的泪膜上。

[0291] 仍参照图34,在传感器的大方向上发射的来自LED的光被准直透镜准直,并被圆柱透镜聚焦,进入传感器的内部中空部分。在传感器内部,被圆柱透镜聚焦的光被传感器的顶部的内部刻面折射并且随后被传感器的五个外部刻面中的三个进行内反射。这三个刻面中的第二个是感测表面,被圆柱地聚焦的光被聚焦在该处并且与感测表面金涂层和接触金的外表面的介质在该处进行交互。通过跟在传感器表面之后的表面的内反射以及通过较低的内部刻面的后续折射主要用于引导光在图像传感器的大方向上离开传感器。光楔(其可被省略)用于引导离开的光束的轴更靠近系统的物理轴,以降低其垂直分布。

[0292] 图35更详细地示出用于将传感器安装在机加工铝光学底架上的结构,其将LED、光学部件和成像器支持在它们的正确位置以用于产生和成像SPR谱线和临界角过渡。图36示出光学底架的长度尺寸,图37和图38示出底架垂直尺寸,还提供与将传感器耦接到光学底架的安装部件有关的部件标注和更多详情。

[0293] 图39示出当使用表面贴装式LED时的光学底架的配置。该布局还示出了粘结到光学玻璃的平面平行盘的圆柱透镜,圆柱透镜用作防止污染物进入光学底架中容纳的光学部件的链中的窗口。将圆柱透镜粘结到窗口用于将其相对于底架中的其他光学部件永久地对

准。图39还示出偏光片及其筒的位置。偏光片用来在图像传感器上形成SPR和临界角过渡图像。最后,示出了将来自系统中各个LED的光进行组合的分光镜的位置。图40是在透视图中的底架的类似示图。

[0294] 图41描绘了安装在其外壳中的光学和传感器底架,还指示了用于以适当顺序检测开关闭合和激活光学底架中的LED的控制板的位置。

[0295] 图42-图47提供了传感器的更详细的示图。图42和图43示出了三个保持部件,它们被分开120°放置,并且在它们上是用于啮合光学底架的卡口安装特征的第一内表面的三个小突起。这些弯曲部分和突起将传感器偏置,使得图44中所示的三个运动安装点以运动方式被强制接触卡口安装特征的第二内表面。图45示出根据本发明实施例的传感器的外部端视图。在该示图中,保持部件不再具有狭槽,(使用模流分析软件应用)发现狭槽在注塑成型工艺期间导致难以完全填充凸舌。图46示出传感器在光学底架的其配合的卡口特征中的外部端视图。图47是当以ZEONEX® E48R光学聚合物中成型时将会出现的传感器的外观的仿真。感测表面和多个刻面被识别。

[0296] 示例10:台式传感器系统

[0297] 图48是桌上型或台式系统的示图。如图48所示,台式系统包括两个LED准直器,在该示例中,一个以855nm的标称波长操作,而另一个以950nm的标称波长操作。LED准直器由点光源LED、其后跟随的圆片偏光片、以及随后的适当的准直透镜构成。所示部件被容纳在黄铜外壳中。注意,准直器的波长无需是855nm和950nm,而是可以为适合于传感器和正被分析的测试介质的任意一对波长。

[0298] 如图48所示,来自855nm LED准直器的光入射到90°棱镜的反射斜边上,并朝向分光镜反射。在分光镜处,855nm光束的一部分透射过分光镜并随后通过圆柱透镜进入SPR半圆柱形的传感器中,最终聚焦到折射率与半圆柱匹配的涂金显微镜载物片的涂金外部感测表面上。该855nm光束在金的表面上的入射角在855nm的临界角范围之内,从而可以产生855nm空气临界角过渡和空气SPR谱线。以类似的方式,来自950nm LED准直器的光束的一部分可以被分光镜反射,被圆柱透镜聚焦,进入半圆柱并同样以在950nm的临界角范围中的角度撞击在涂金感测表面上,从而可以产生950nm空气临界角过渡和空气SPR谱线。

[0299] 以类似方式,由分光镜反射的855nm光束和透射过分光镜的950nm光束被组合,从90°棱镜的第二反射斜边反射,穿过第二圆柱透镜,进入半圆柱并且以SPR最小值的范围中的角度入射在涂金显微镜载物片上,因此产生针对诸如水溶液、泪液等之类的液体的855nm和950nm的SPR谱线。

[0300] 从涂金显微镜载物片反射的光在朝向图像检测器的大方向上穿过并离开半圆柱,并且由桌上型或膝上型计算机一般地使用前文所述的信号处理技术来进行分析。

[0301] 图49是没有部件标号的台式系统的透视图,图50是具有部件标号的透视图。应当注意,所示台式系统的光学底架通过计算机数字控制(CNC)从铝的实心坯加工其内部和外部特征来形成。这提供了极度稳定和精确的光学底架,并且通过被加工成底架的运动安装特征来安装需要精确对准的所有重要部件。因此,无需可调整的光学安装件或其他类似的调整来对准光学系统。图51是这—光学底架的照片以及它的一个CNC加工的盖子。

[0302] 尽管出于便于理解的目的已经通过例示和示例的方式在某种程度上详细地描述了前述发明,但对于本领域普通技术人员容易明了的是,按照本发明的教导,可以对其作出

某些改变和修改而不脱离所附权利要求的精神或范围。

[0303] 因此,前文仅示出本发明的原理。将会理解,本领域技术人员将能够想出对本发明原理进行实施并且包括在其精神和范围之内各种布置,即使其未在本文中被明确描述或示出。此外,本文记载的所有示例和条件语言原则上旨在帮助读者理解本发明的原理和发明人为推动技术而贡献的构思,不应被解释为限制到这种具体记载的示例和条件。此外,本文记载本发明原理和方面的所有陈述及其具体示例旨在涵盖其结构和功能的等同物。另外,这种等同物旨在包括当前已知的等同物和未来开发的等同物两者,即,所开发的执行相同功能的任何元件,而不管结构如何。因此,本发明的范围并不旨在限制为本文所示和描述的示例性方面。相反,本发明的范围和精神由所附权利要求体现。

渗透压

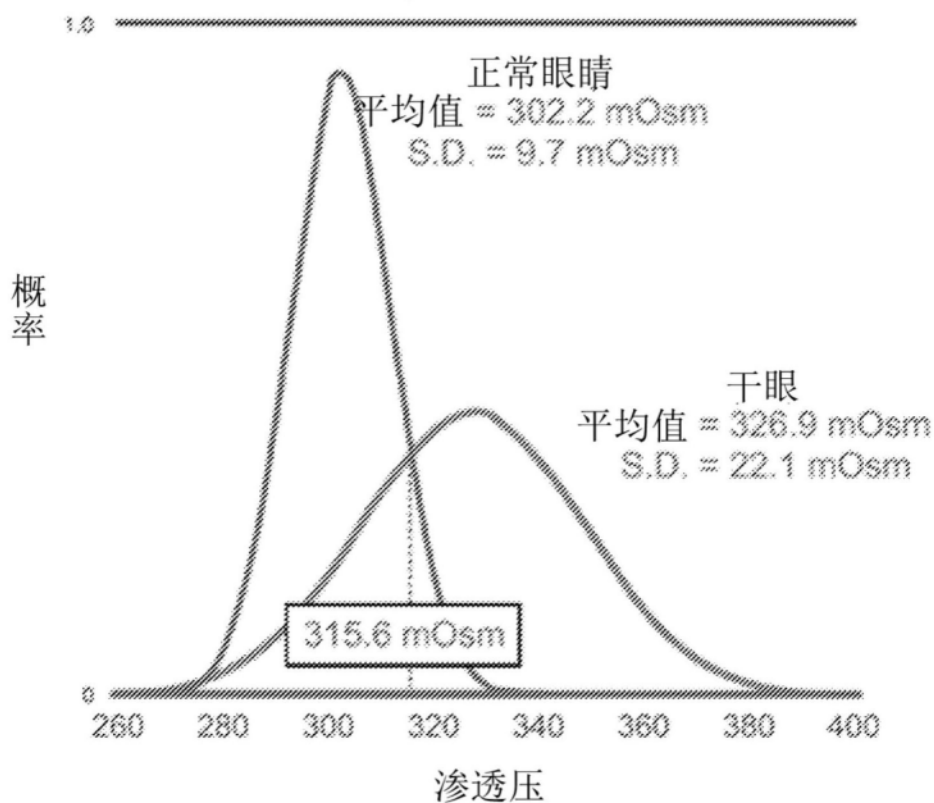
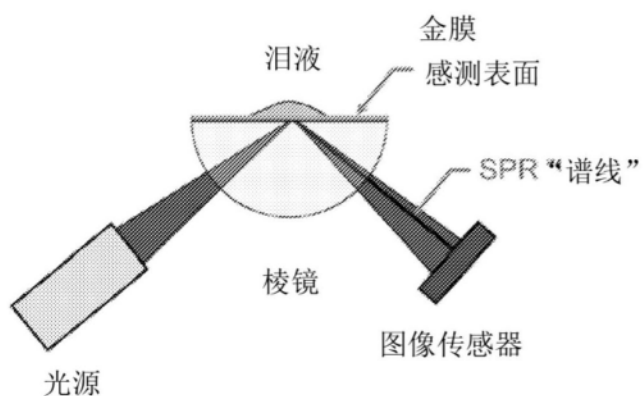


图1

面板 A



用于泪液渗透压测量的表面等离子激元共振技术

面板 B

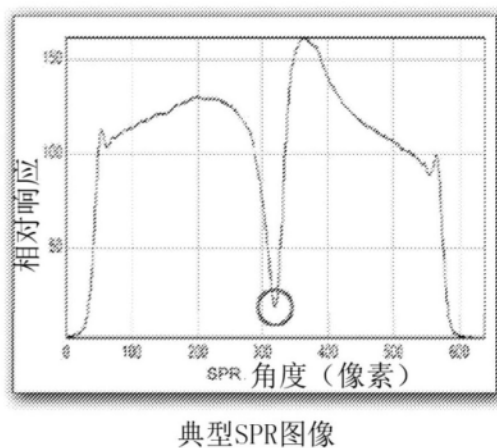
SPR曲线的中心最小值的角度位置
与接触金感测表面的泪液的折射率成比例

图2

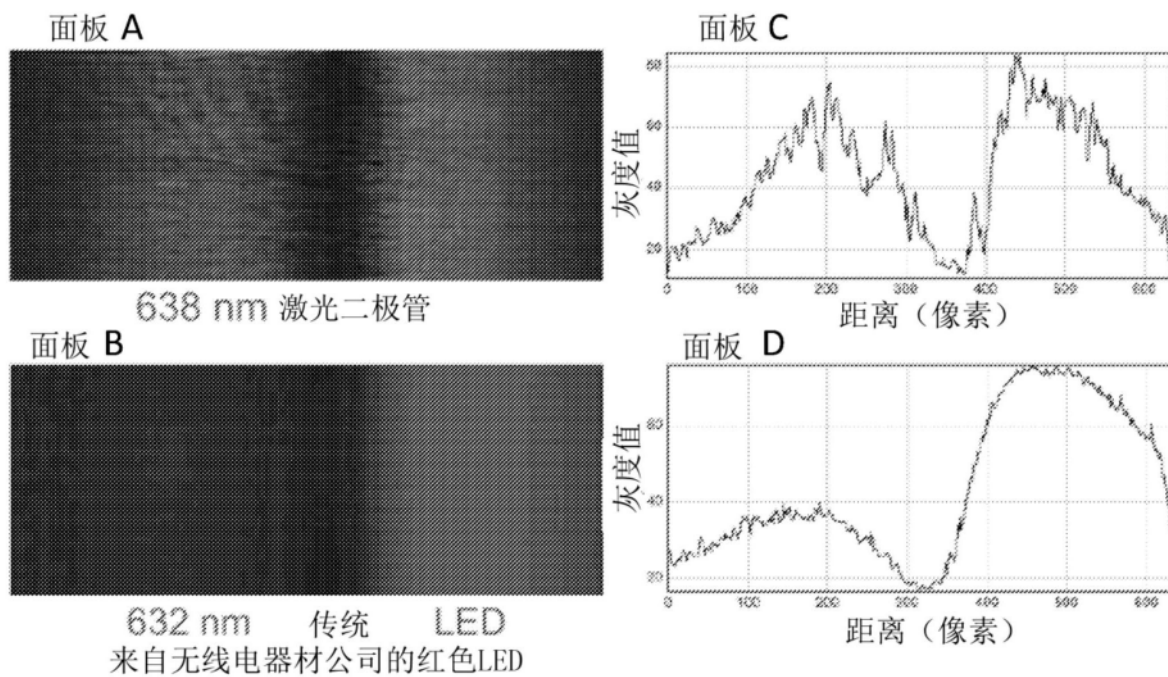


图3

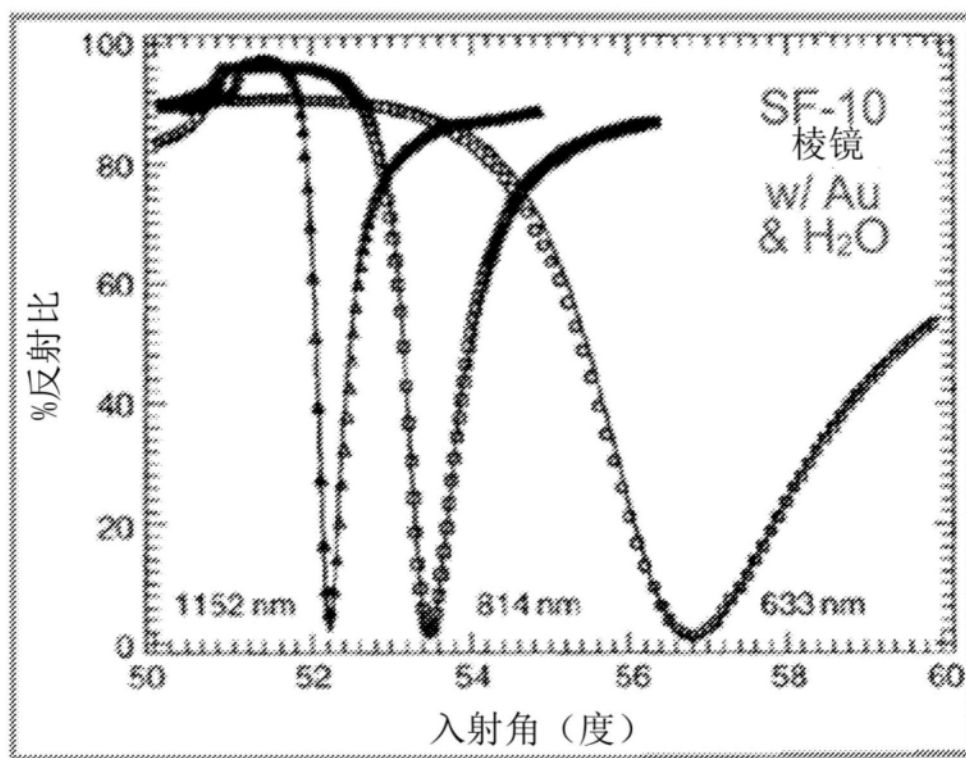


图4

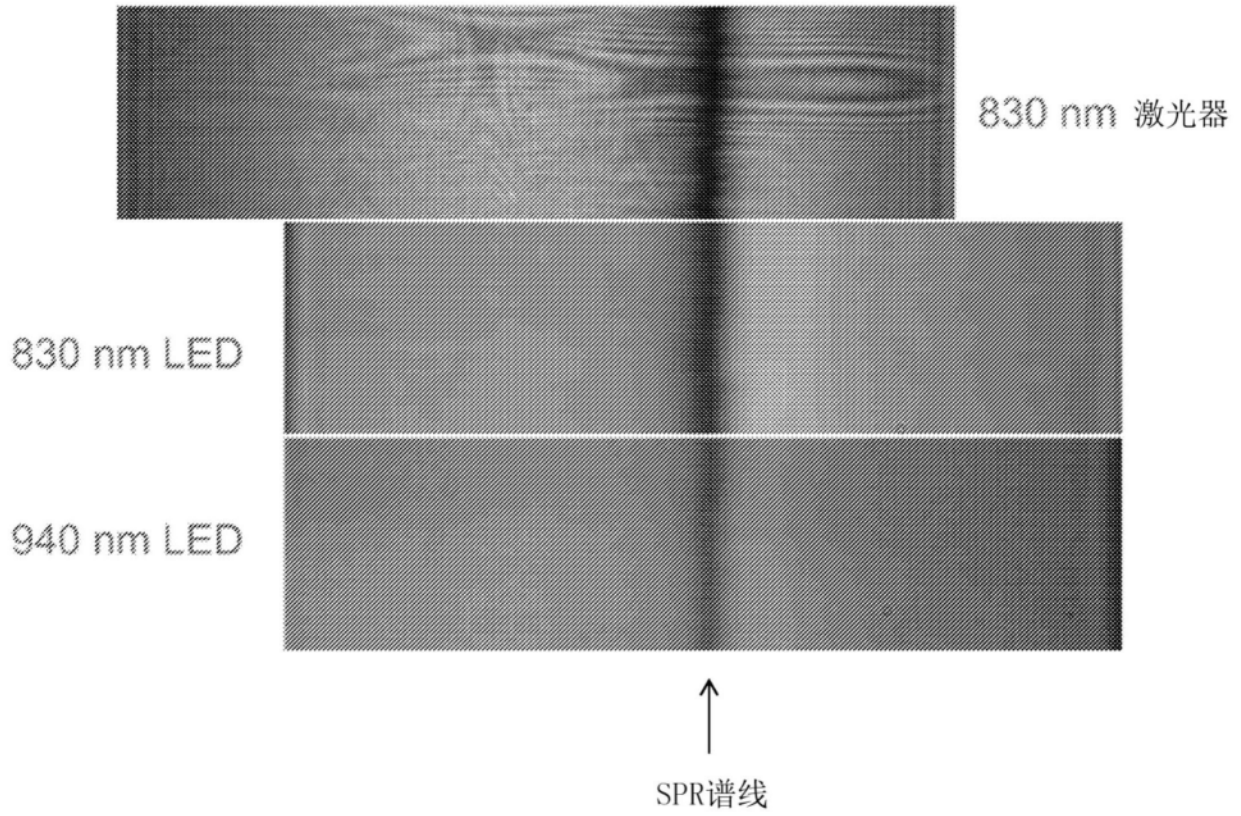


图5

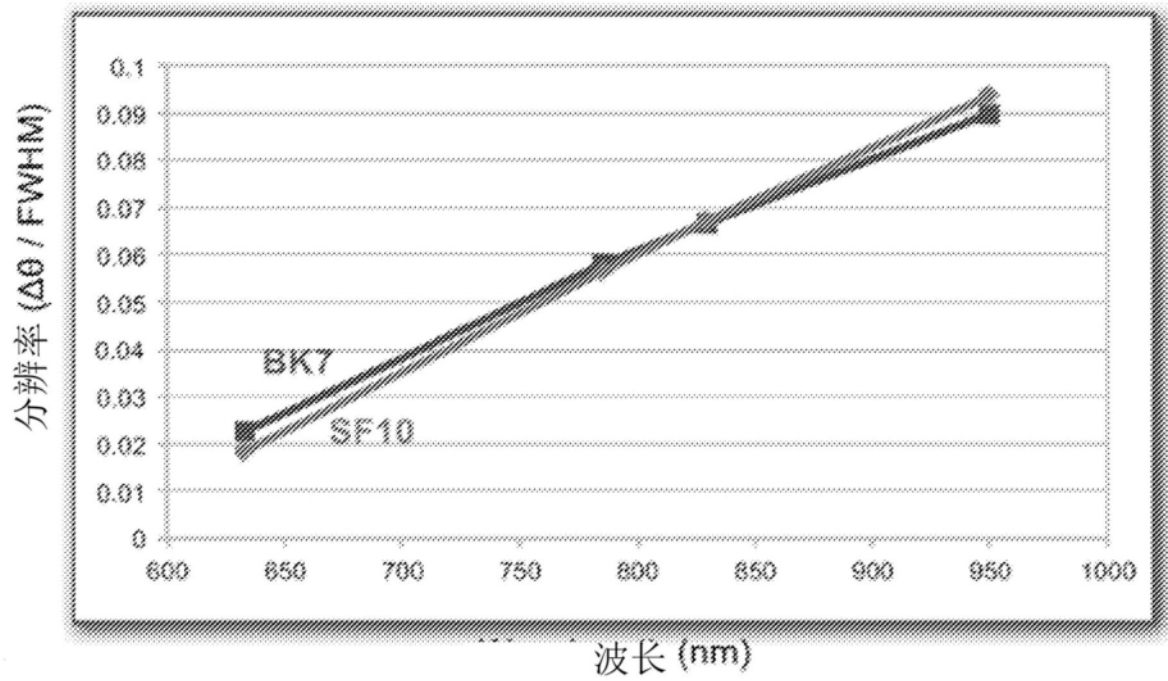


图6

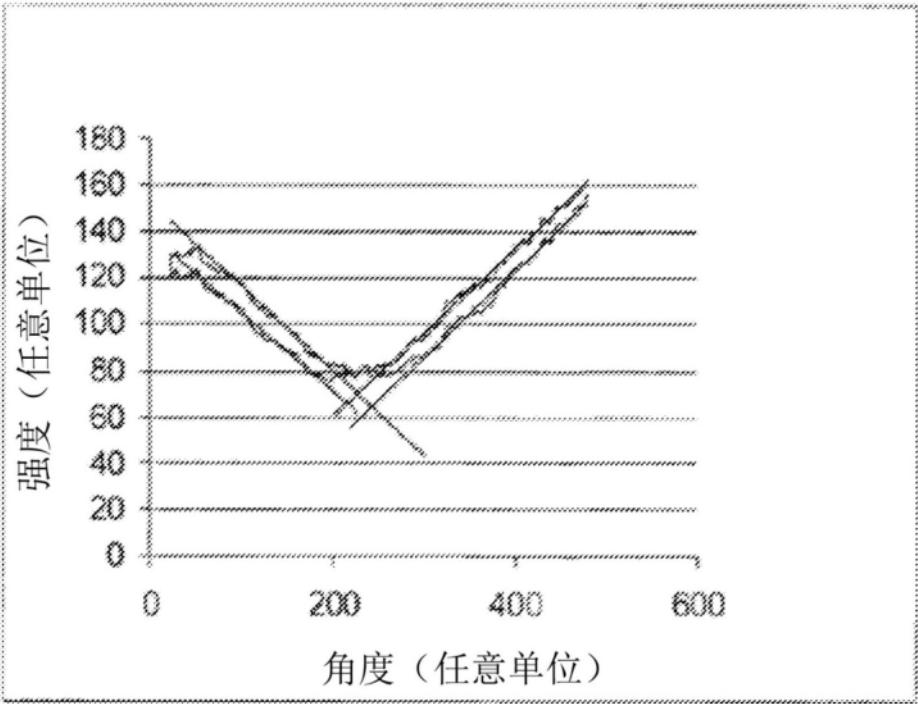


图7

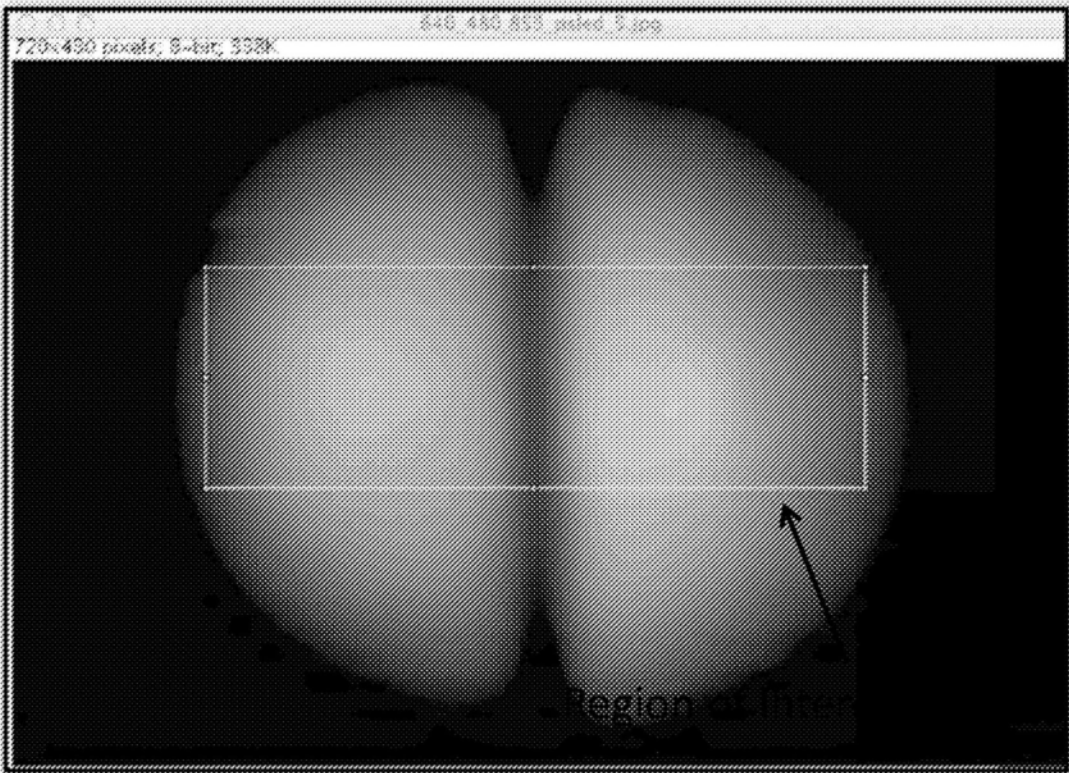


图8

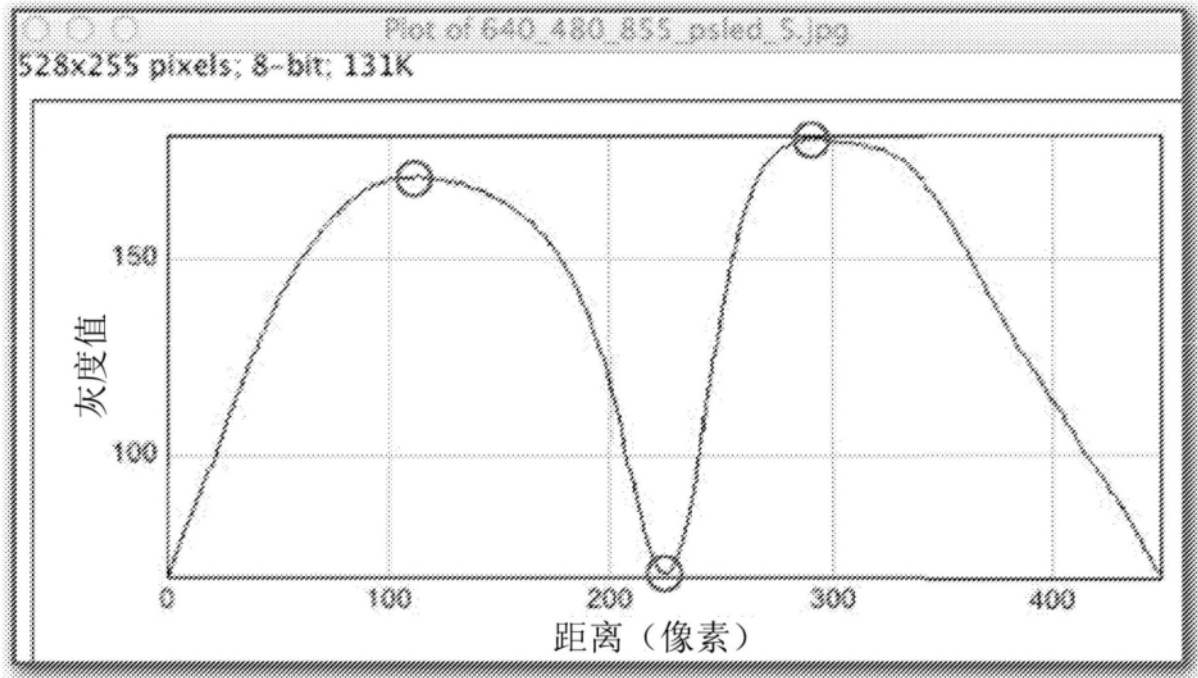


图9

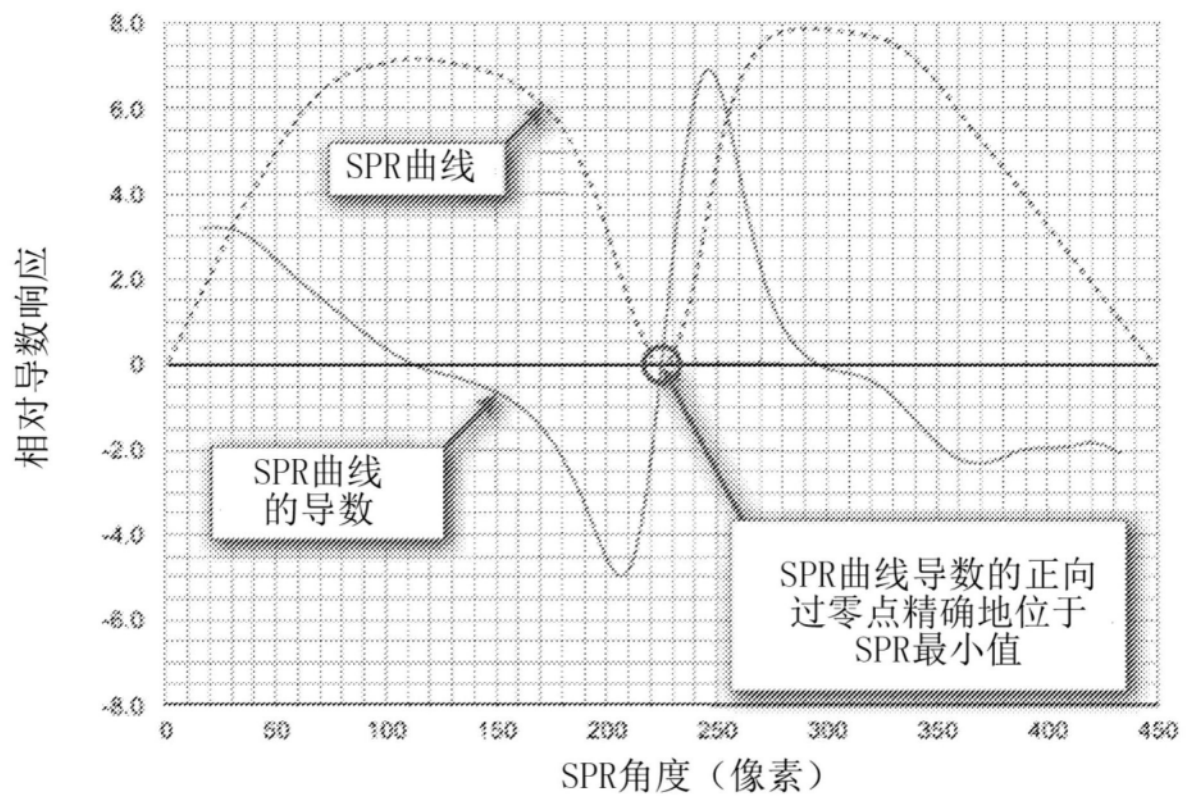


图10

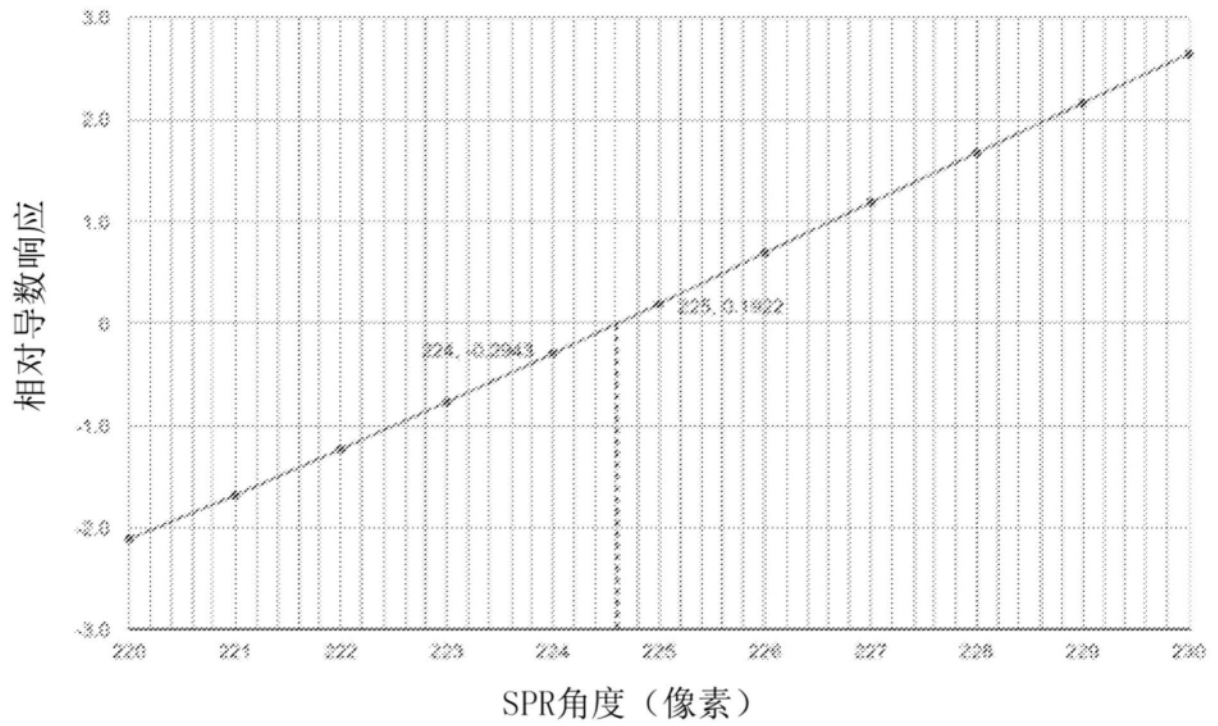
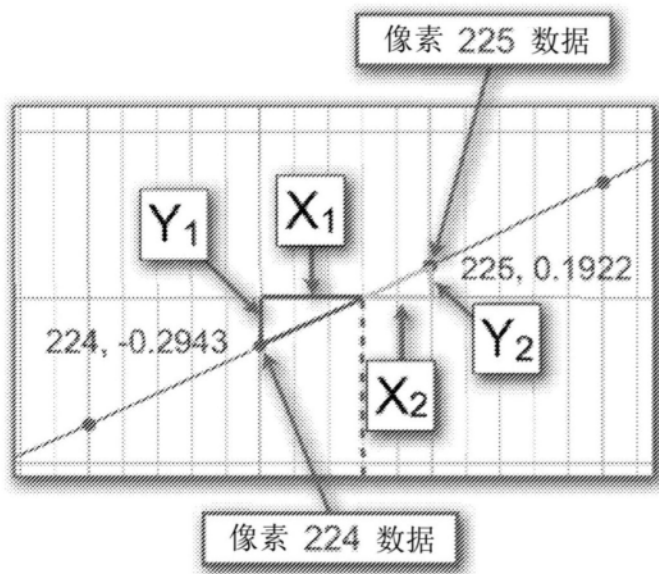


图11



$$X_1 + X_2 = 1.0 \text{ (像素)}$$

$$\frac{Y_1}{X_1} = \frac{Y_2}{X_2} \longrightarrow X_2 = X_1 \frac{Y_2}{Y_1}$$

$$X_1 \left(1 + \frac{Y_2}{Y_1} \right) = 1.0$$

$$X_1 = \frac{1}{\left(1 + \frac{Y_2}{Y_1} \right)}$$

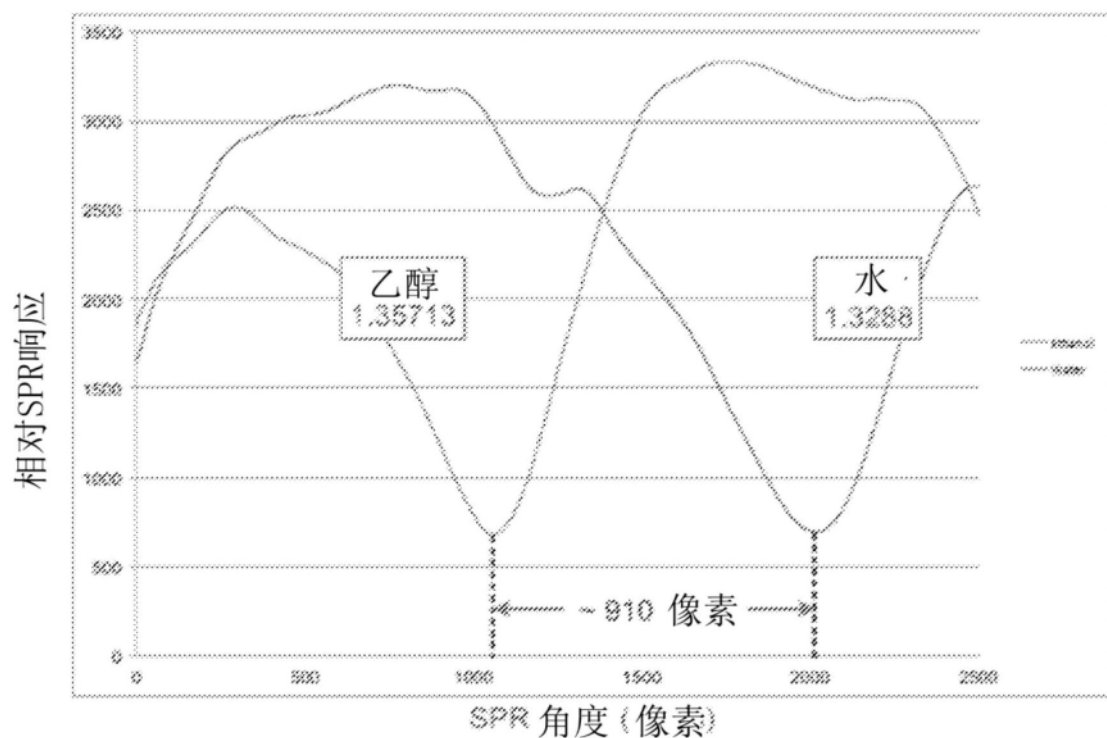
图12

捕获次数	像素 1948 Y_1 值	像素 1949 Y_2 值	$-Y_2/Y_1$	过零点
1	-0.0333	0.0065	0.1964	1948.8358
2	-0.0299	0.0075	0.2505	1948.7997
3	-0.0401	0.0030	0.0746	1948.9308
4	-0.0287	0.0145	0.5051	1948.6644
5	-0.0380	0.0087	0.2413	1948.8058
6	-0.0296	0.0135	0.4552	1948.6872
7	-0.0346	0.0077	0.2238	1948.8171
8	-0.0358	0.0064	0.1802	1948.8473
9	-0.0316	0.0151	0.4788	1948.6762
10	-0.0358	0.0103	0.2886	1948.7760
平均值	-0.0335	0.0093	平均值	1948.7840
			最小值	1948.6644
			最大值	1948.9308
			Δ	0.2662
			标准差	0.0852

折射率不确定度为 $3.113 \times 10^{-5} \times \pm 0.1331 = \pm 4.143 \times 10^{-6}$ RIU

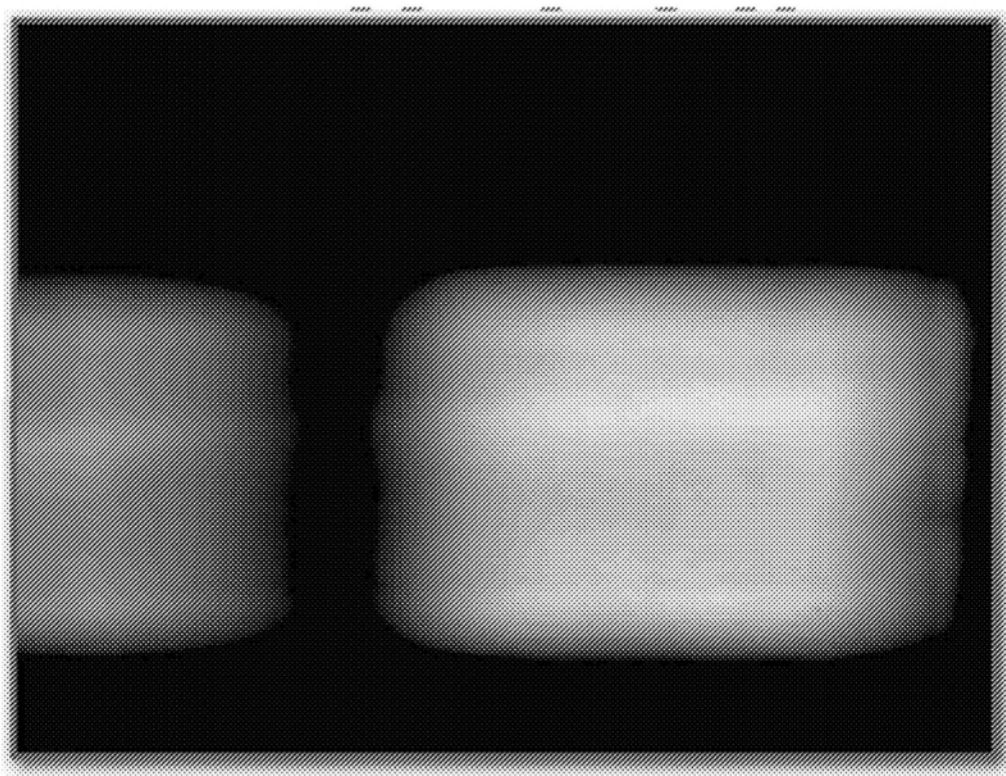
对应的渗透压范围为 $\pm 4.14 \times 10^{-6} / 2.42 \times 10^{-5} = \pm 0.171$ mOsm

图13



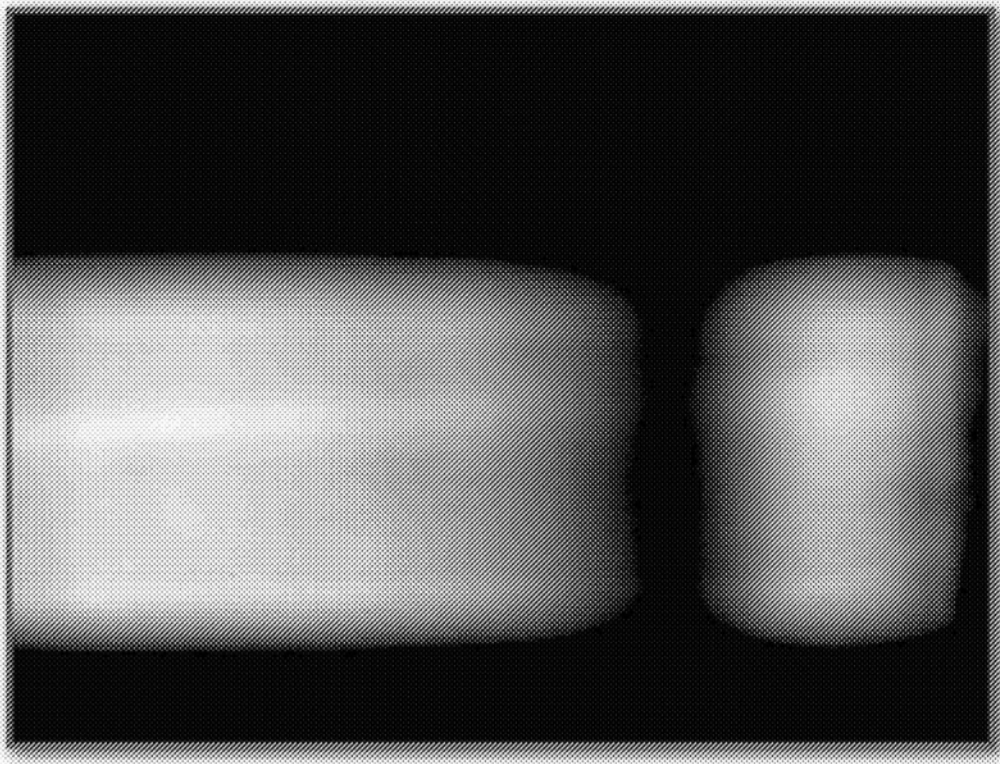
$$\Delta n = 1.35713 - 1.3288 = 0.02833 \rightarrow \text{每像素 } \Delta n = 3.113 \times 10^{-5} \text{ RIU}$$

图14



↑
SPR 谱线

图15



↑
SPR 谱线

图16

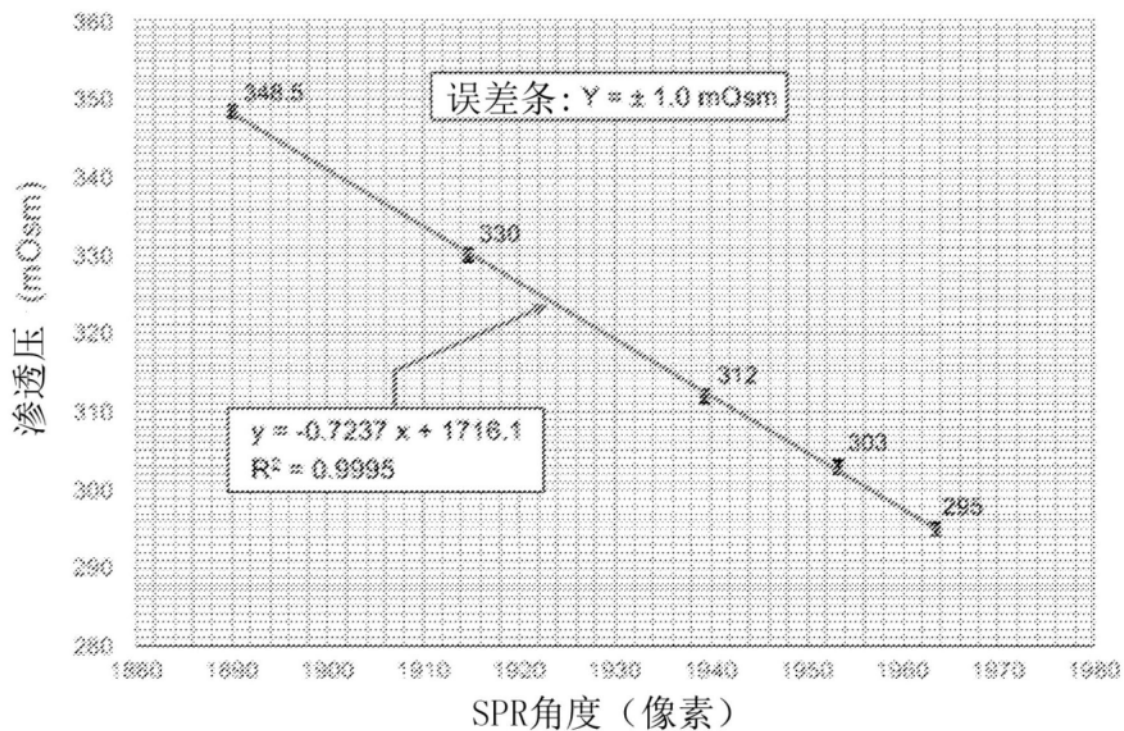


图17

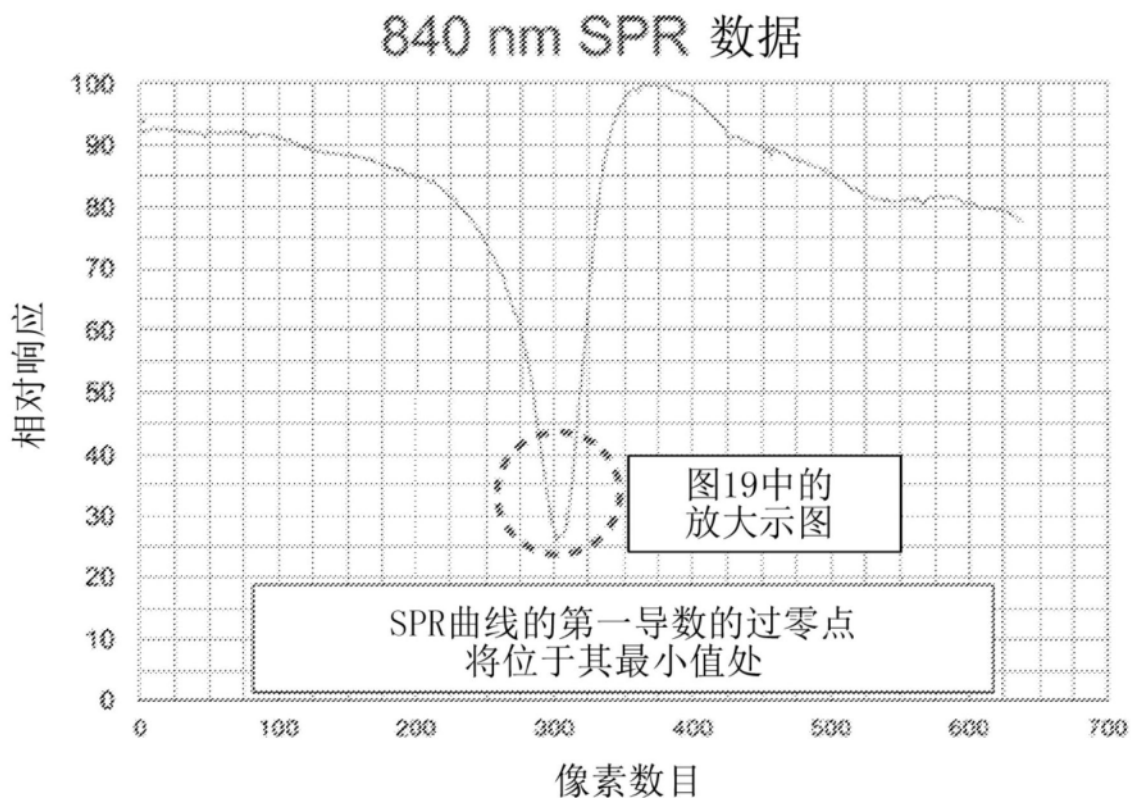


图18

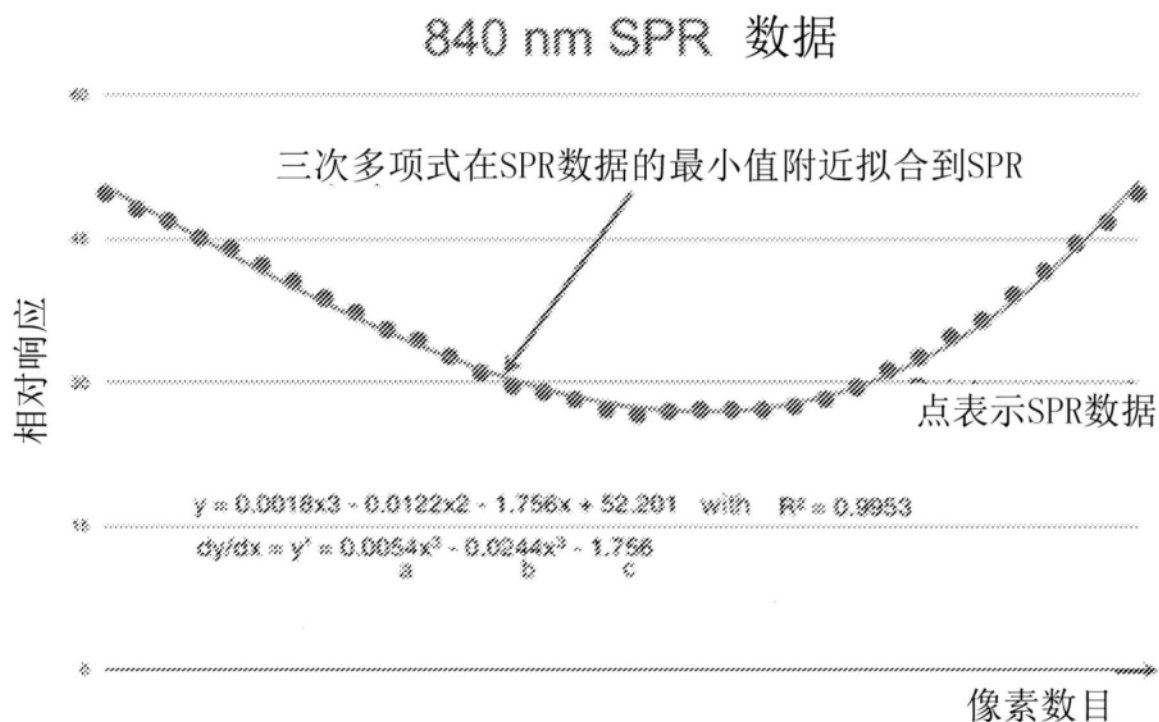


图19

$ax^2+bx+c=0$ 的解为:

$$x = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

$ax^3+bx^2+cx+d=0$ 的解为:

$$x = \{q + [q^2 + (r-p^2)^3]^{1/2}\}^{1/3} + \{q - [q^2 + (r-p^2)^3]^{1/2}\}^{1/3} + p$$

其中

$$p = -b/(3a), \quad q = p^3 + (bc-3ad)/(6a^2), \quad r = c/(3a)$$

图20

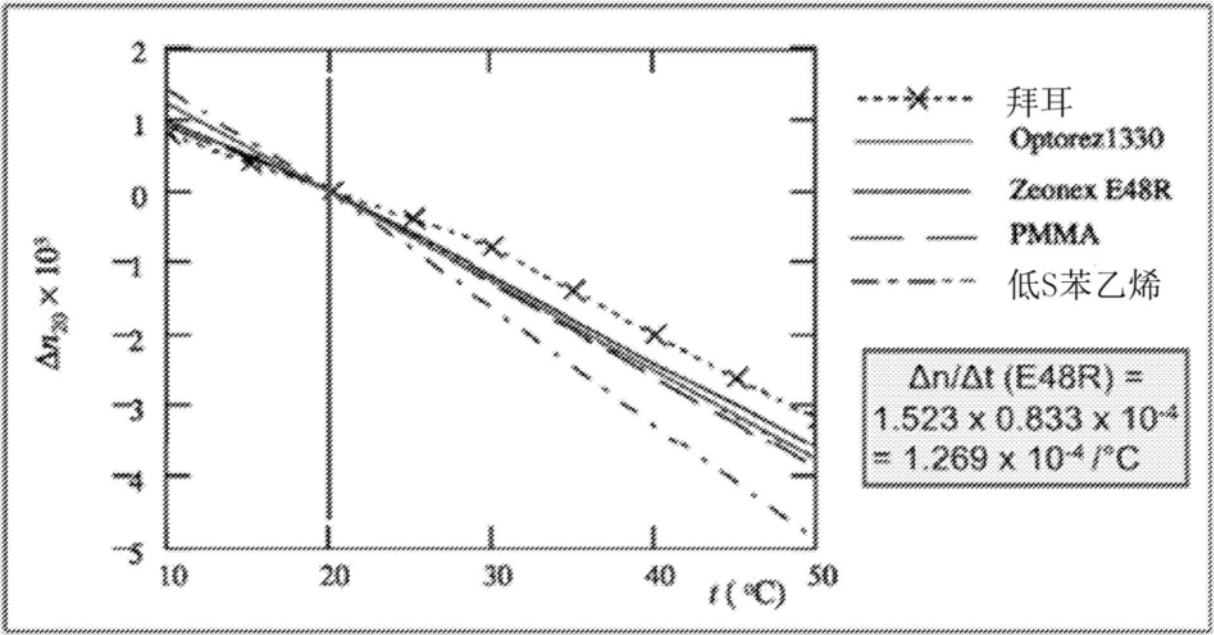


图21

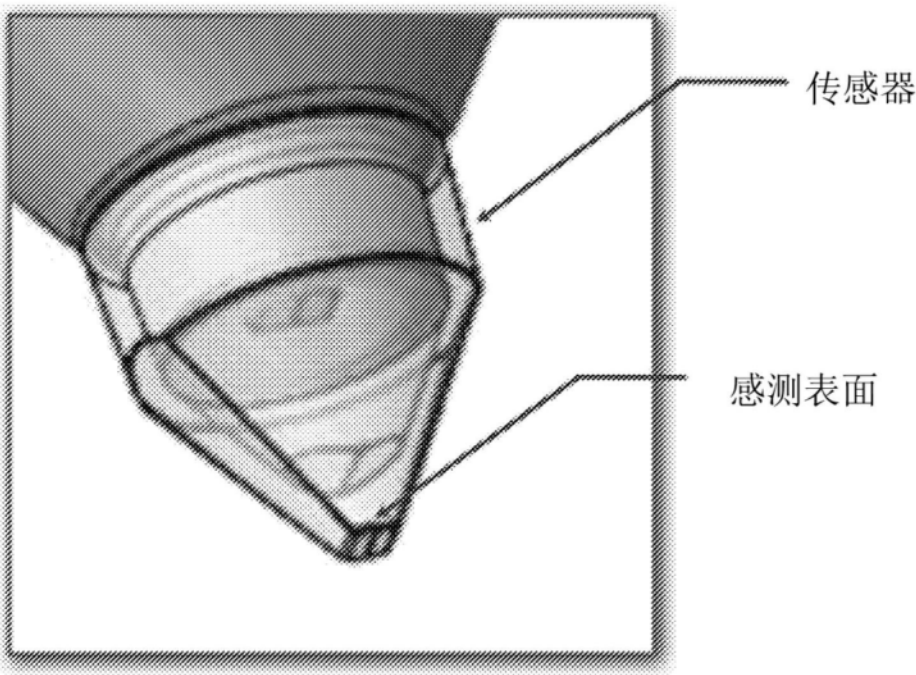


图22

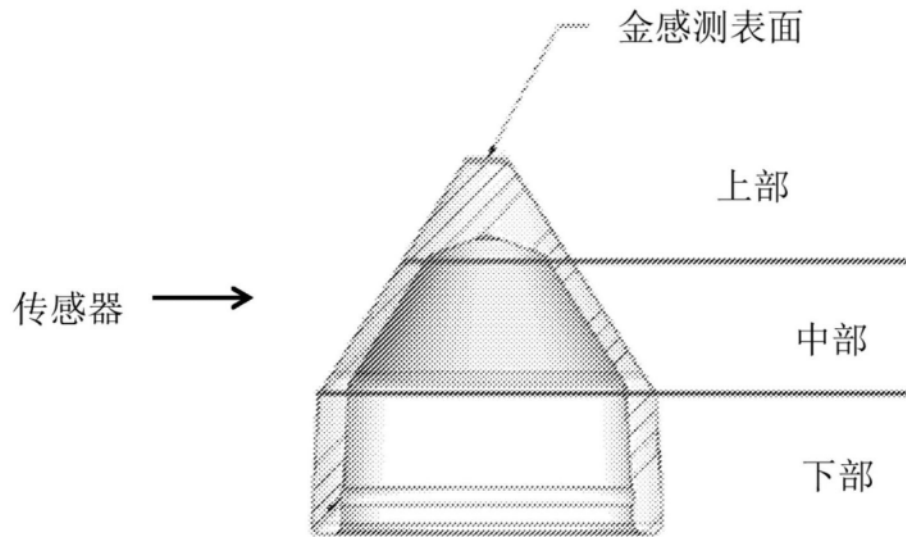


图23

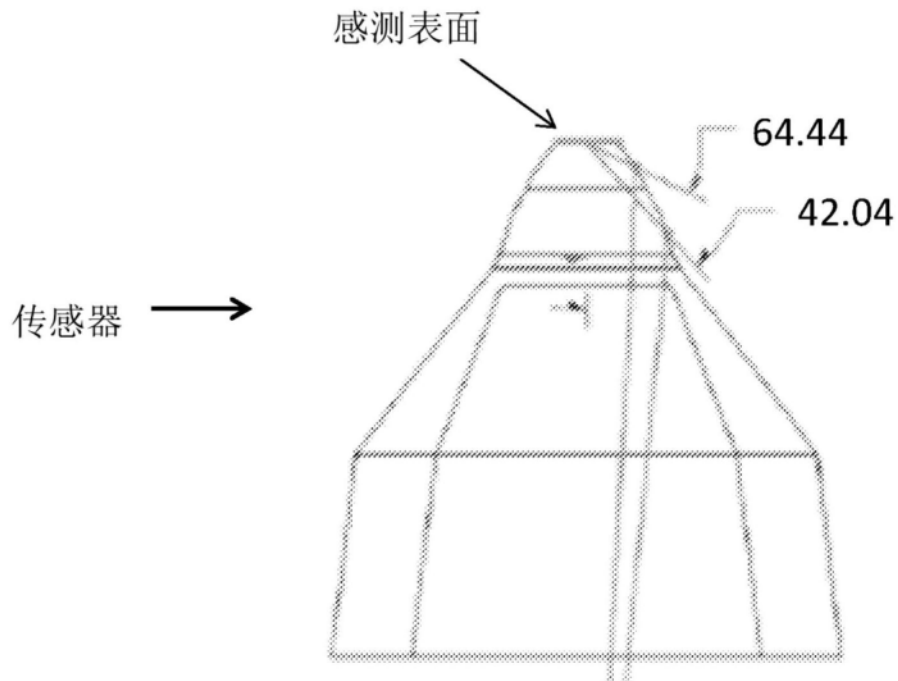


图24

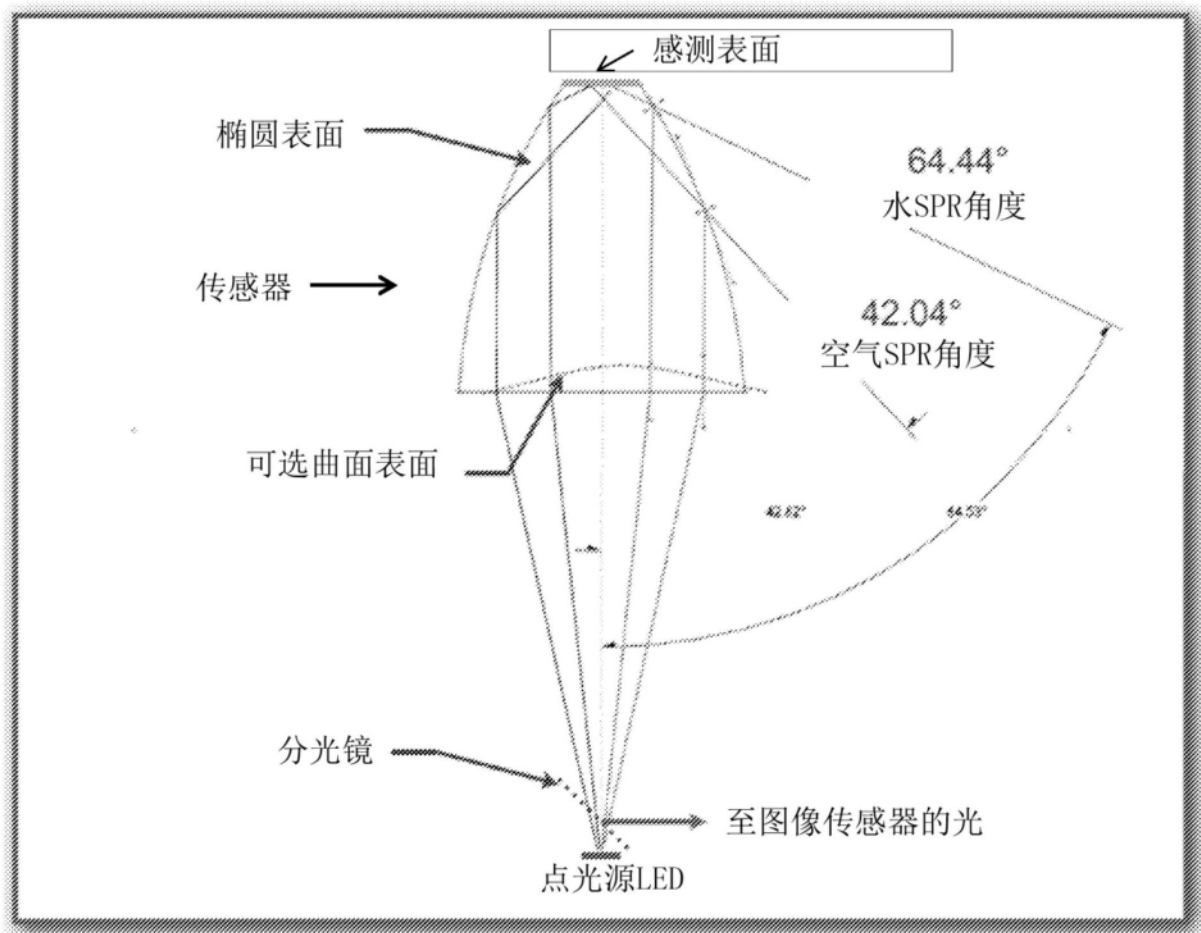


图25

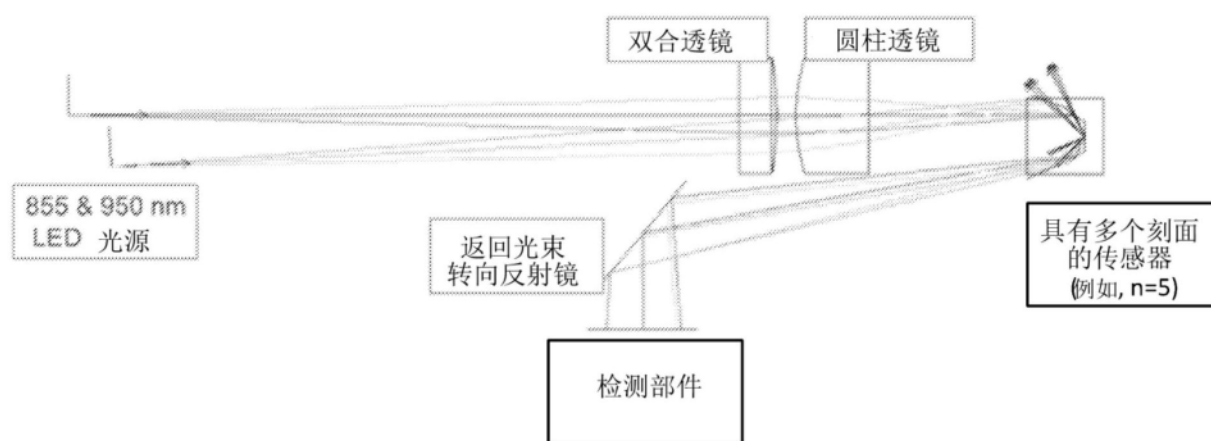


图26

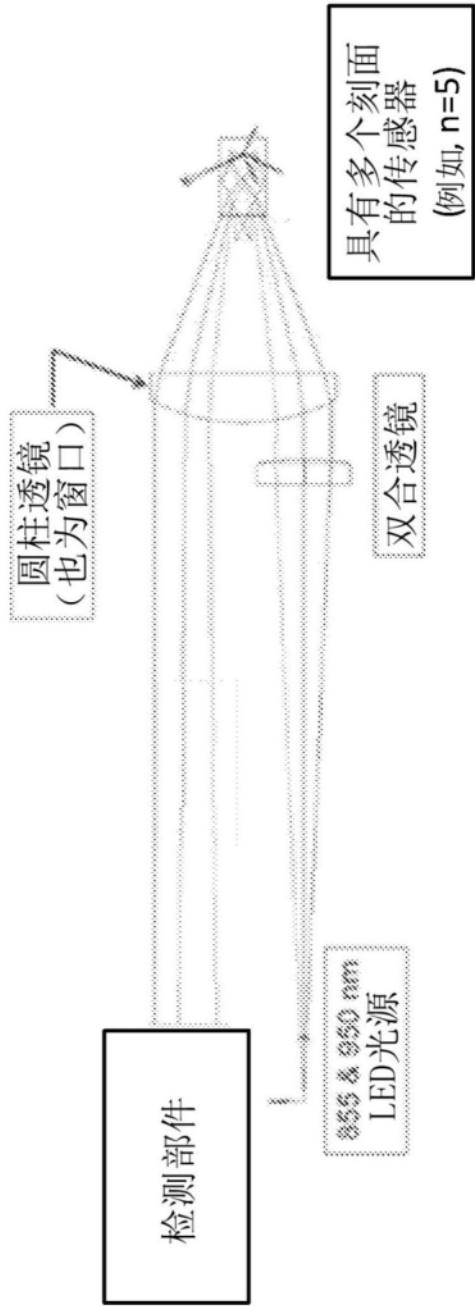


图27

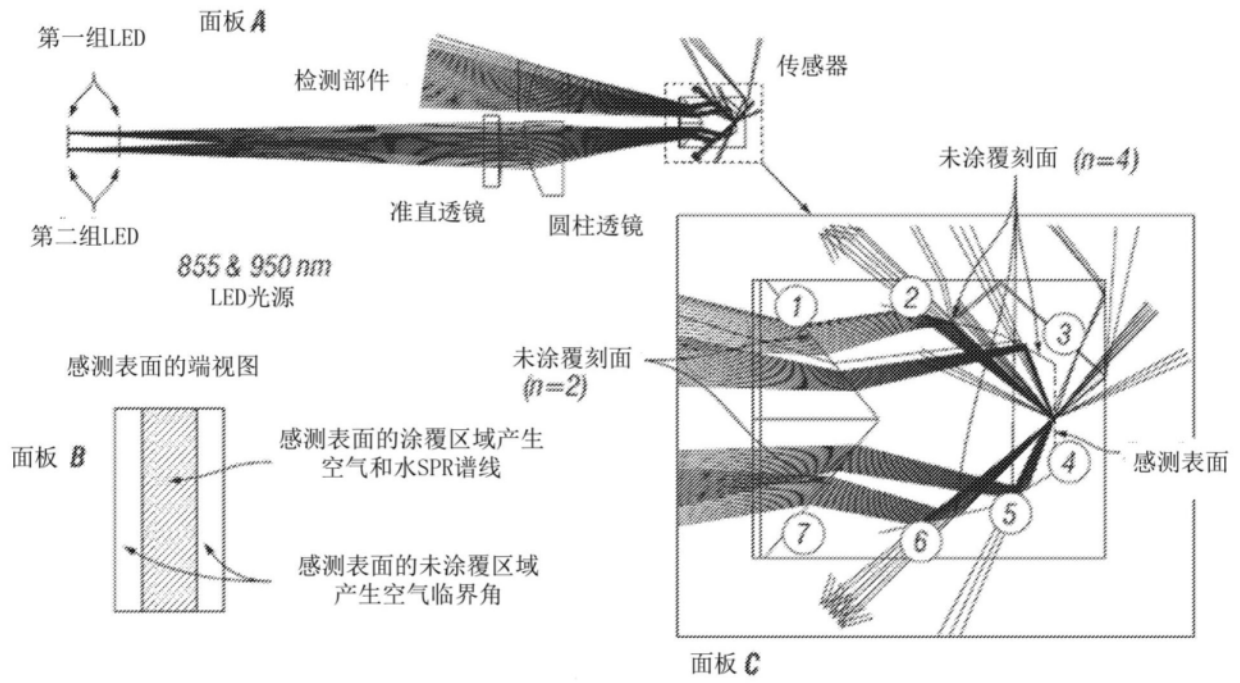


图28

空气和水的ZEMAX®光线跟踪导出的SPR图像

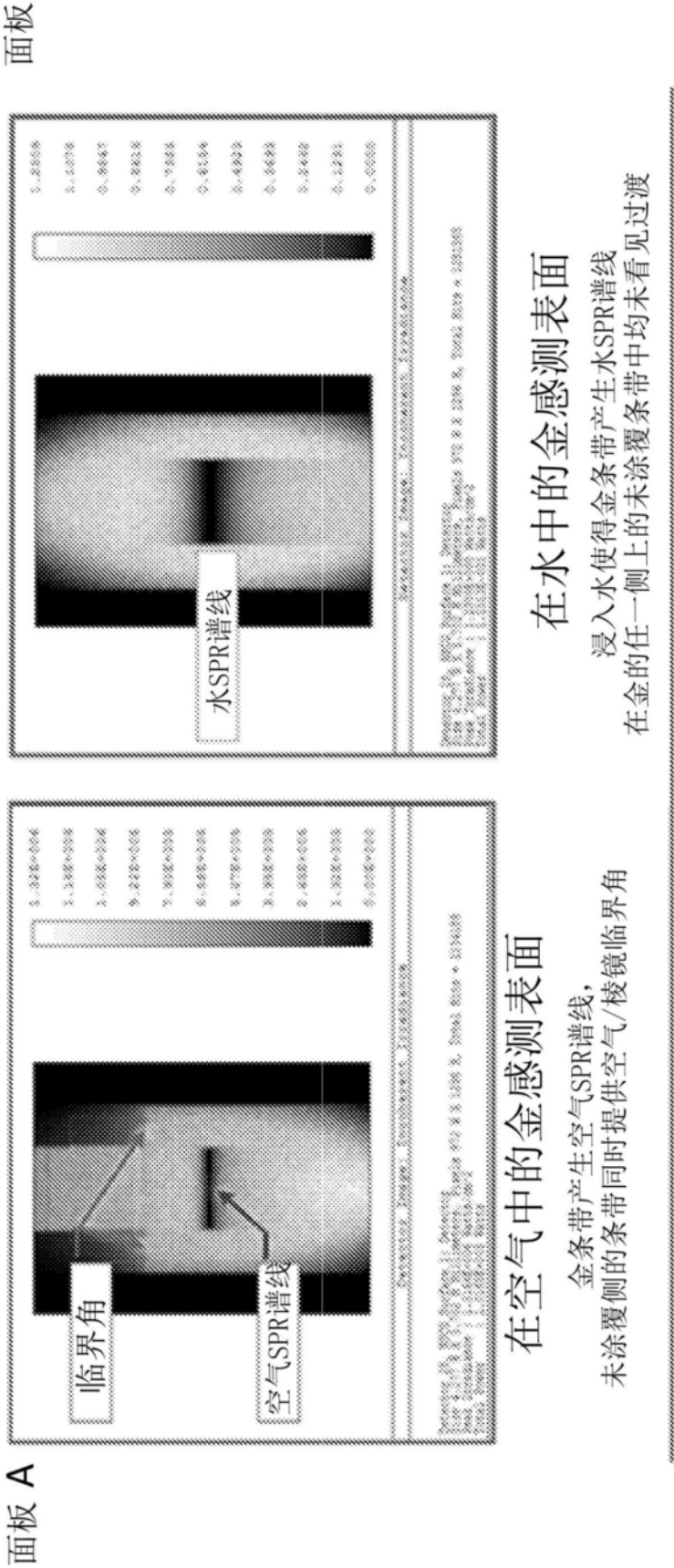


图29

斯涅耳定律

$$n_1 \sin \theta_i = n_2 \sin \theta_T$$

当 $\theta_T \geq 90^\circ$ 时出现全内反射，并且当 $\theta_T = 90^\circ$ 时出现临界角 θ_C 。在该情况下：

$$n_1 \sin \theta_C = n_2$$

重新排列各项得出临界角 θ_C 的方程：

$$\theta_C = \sin^{-1} (n_2/n_1)$$

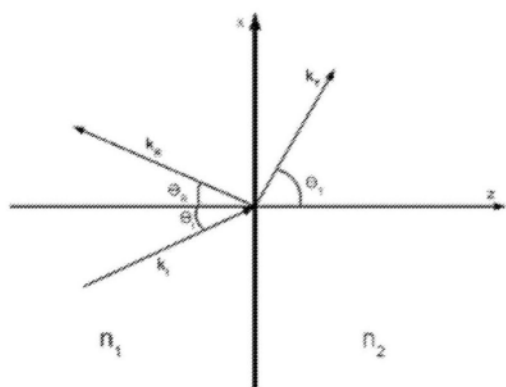


图30

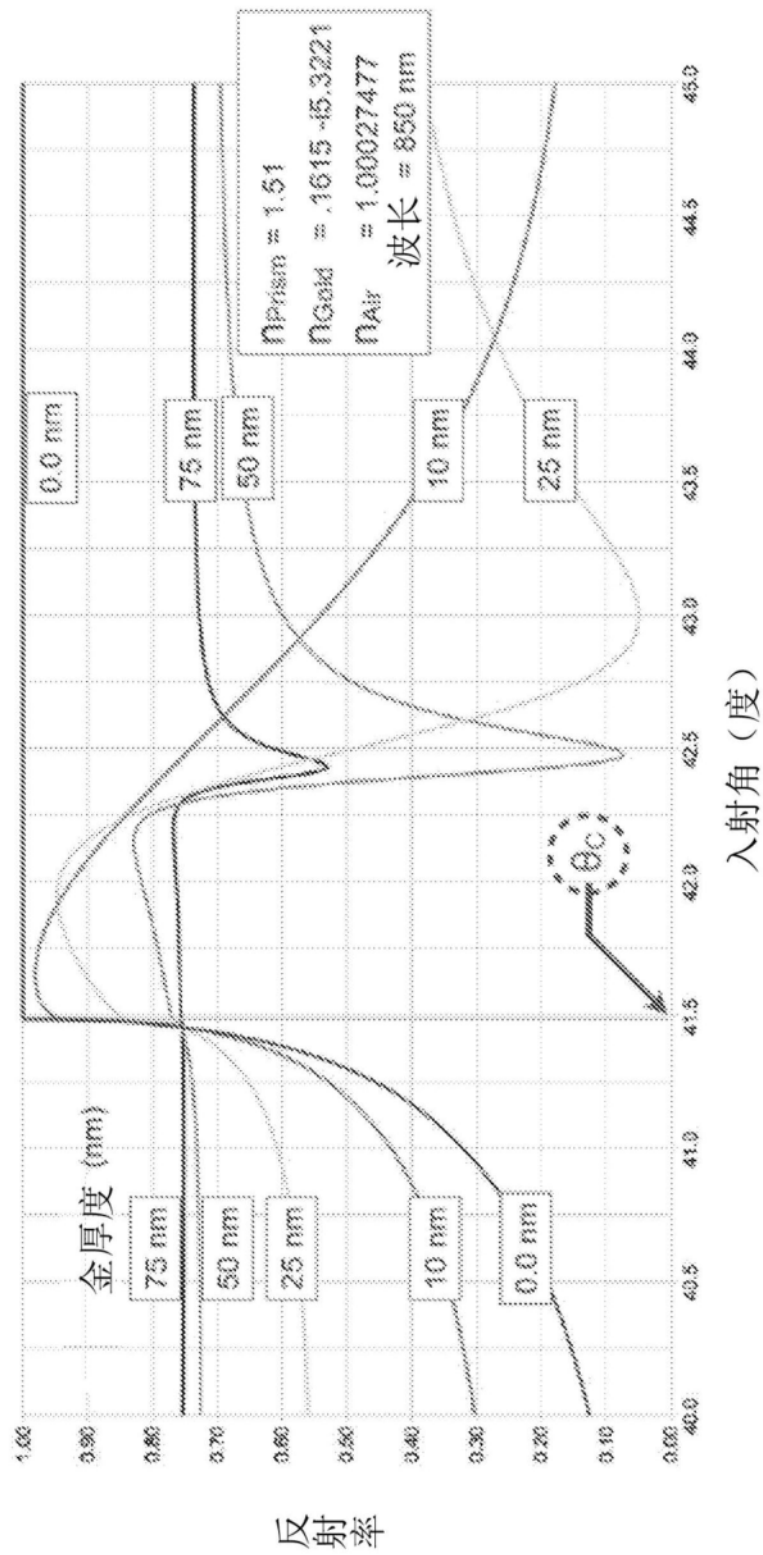


图31

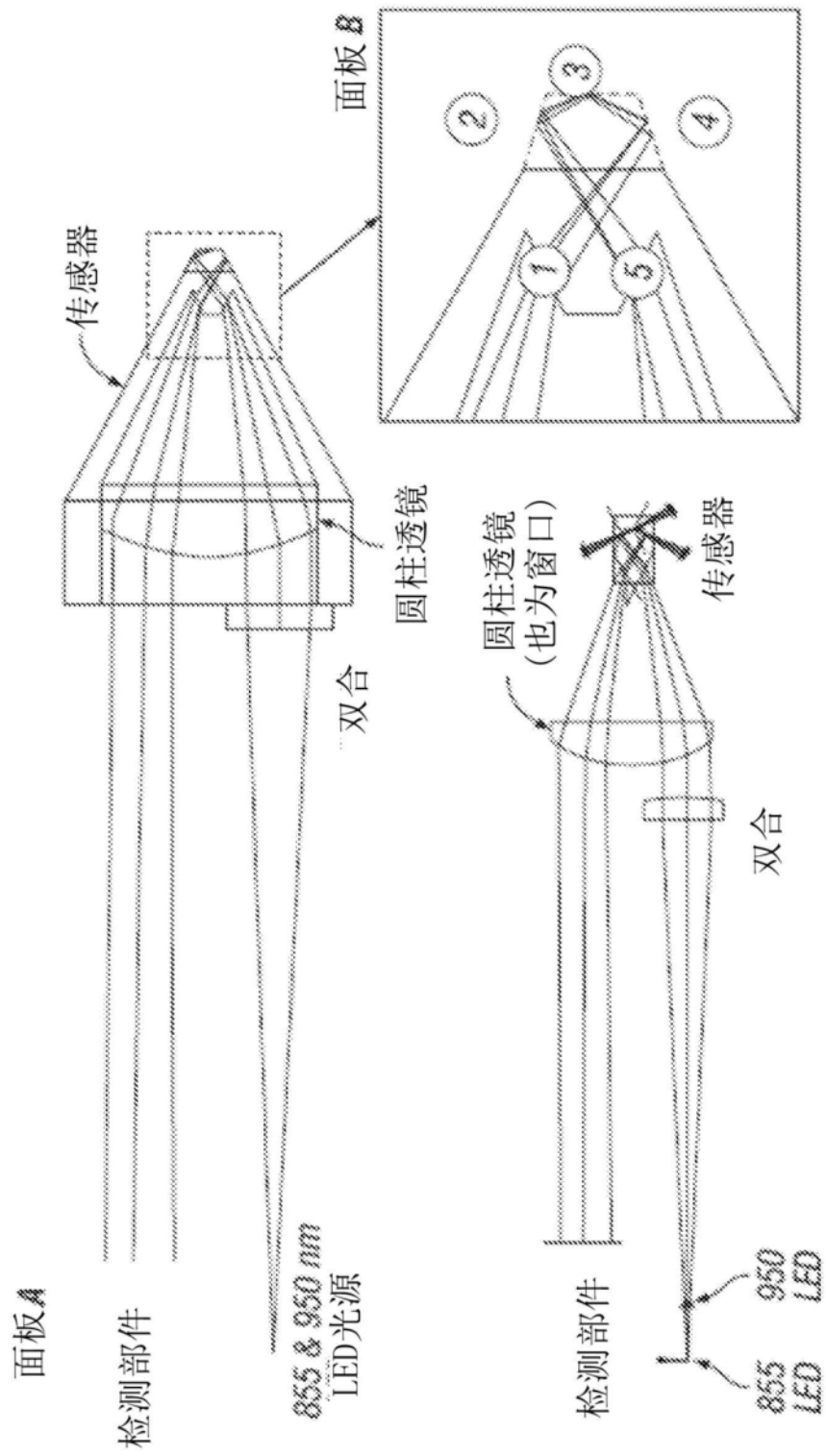


图32

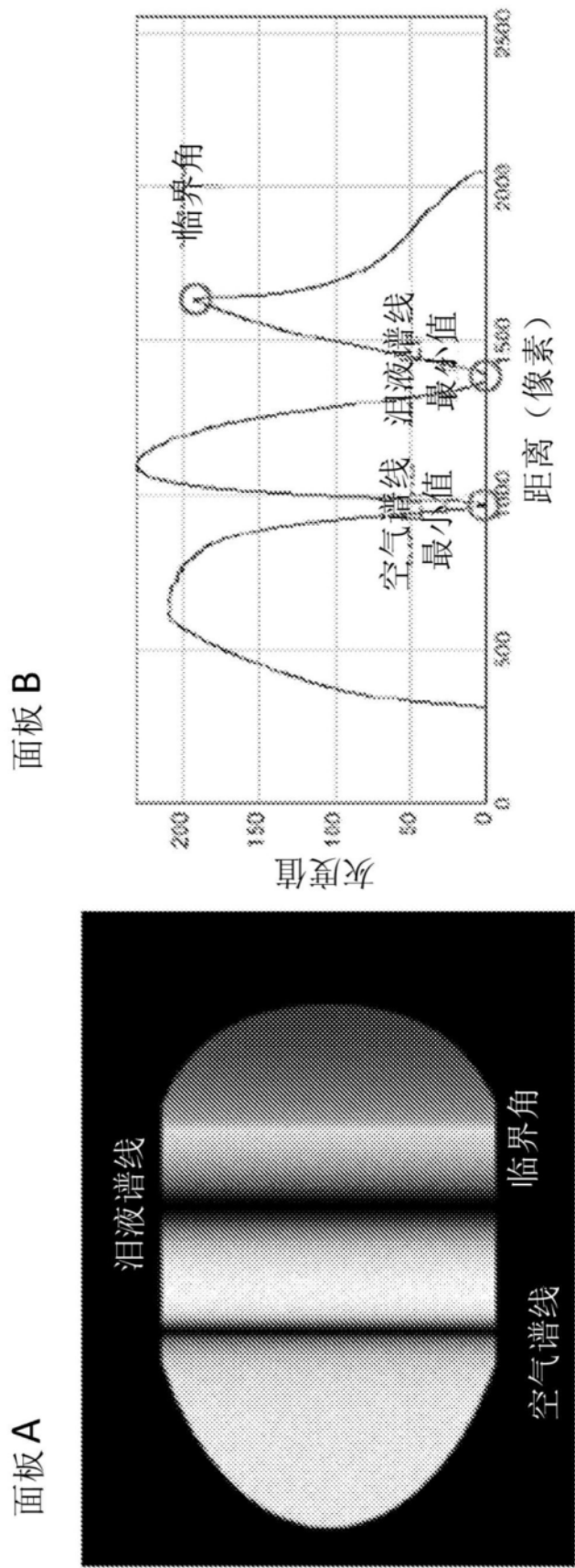


图33

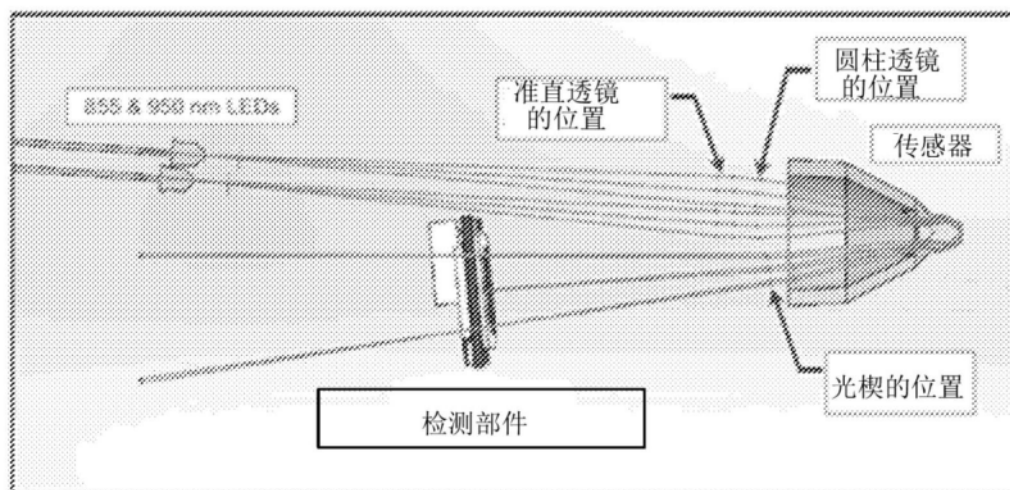


图34

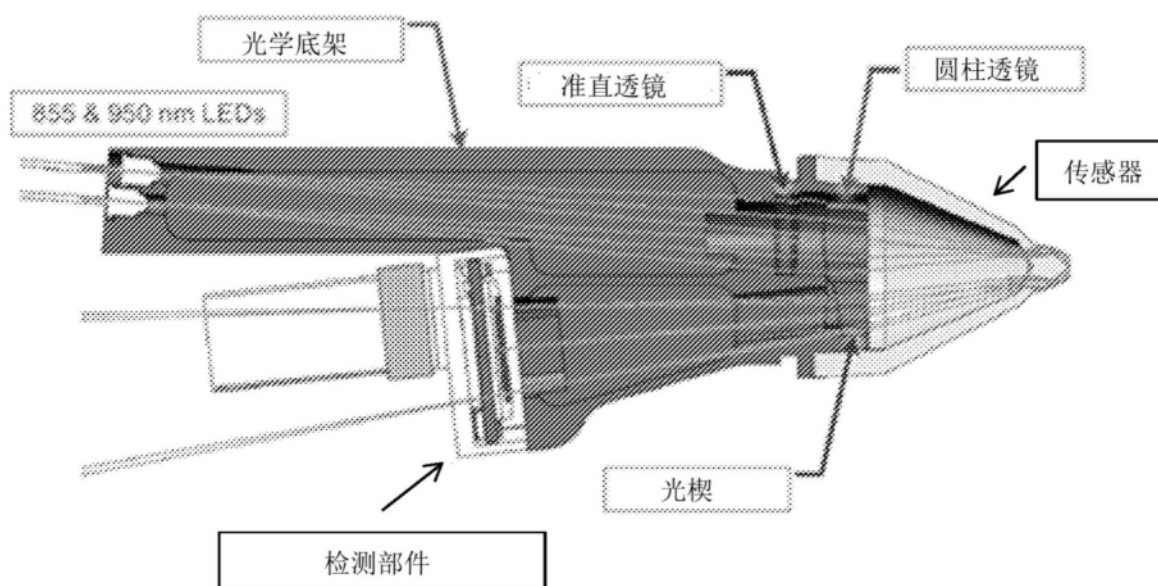


图35

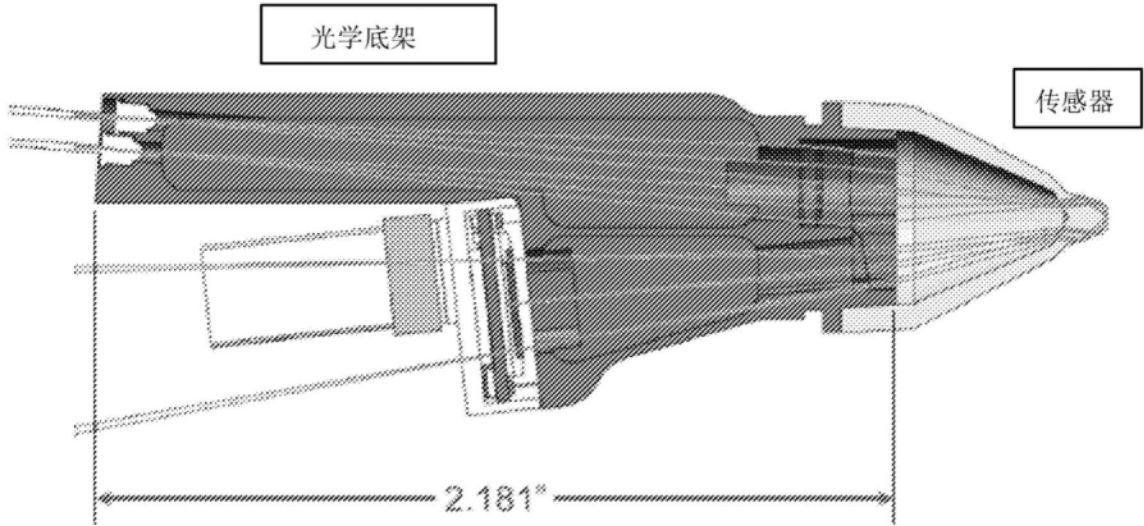


图36

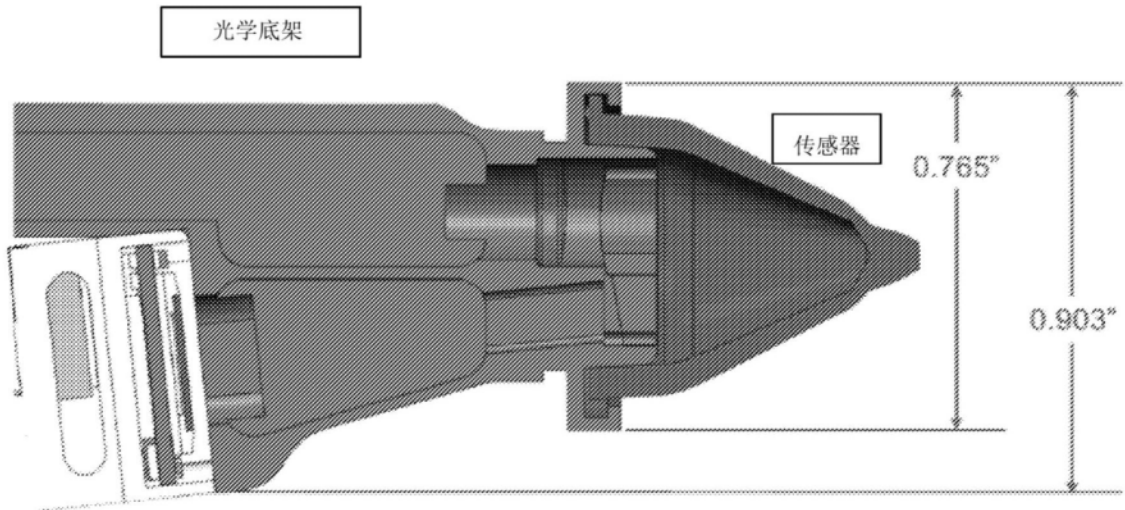


图37

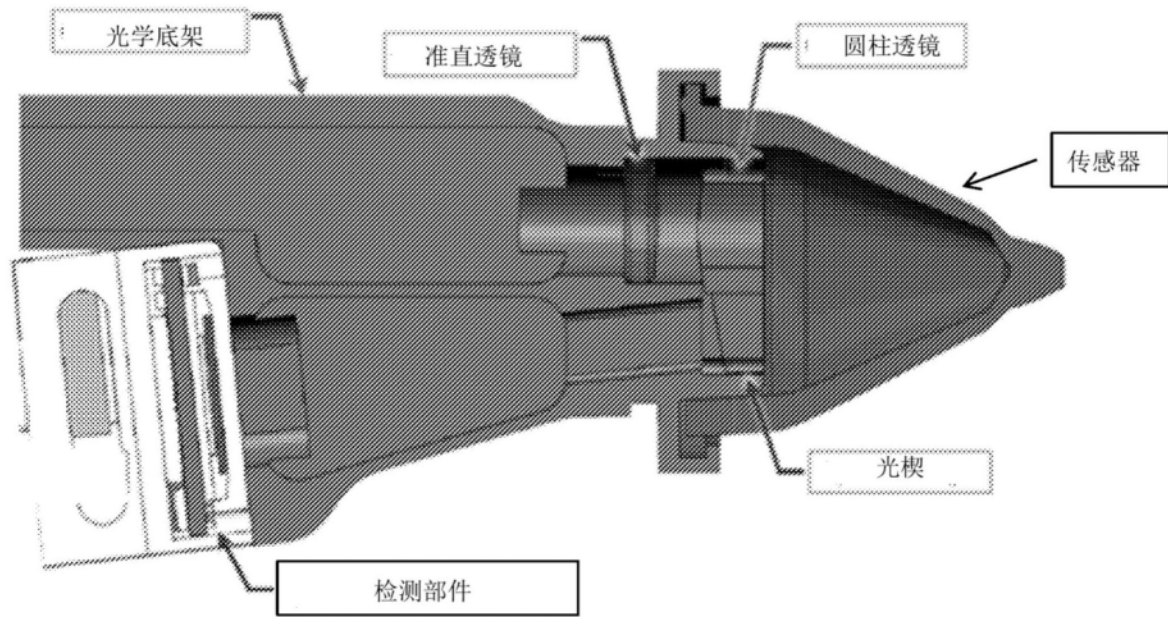


图38

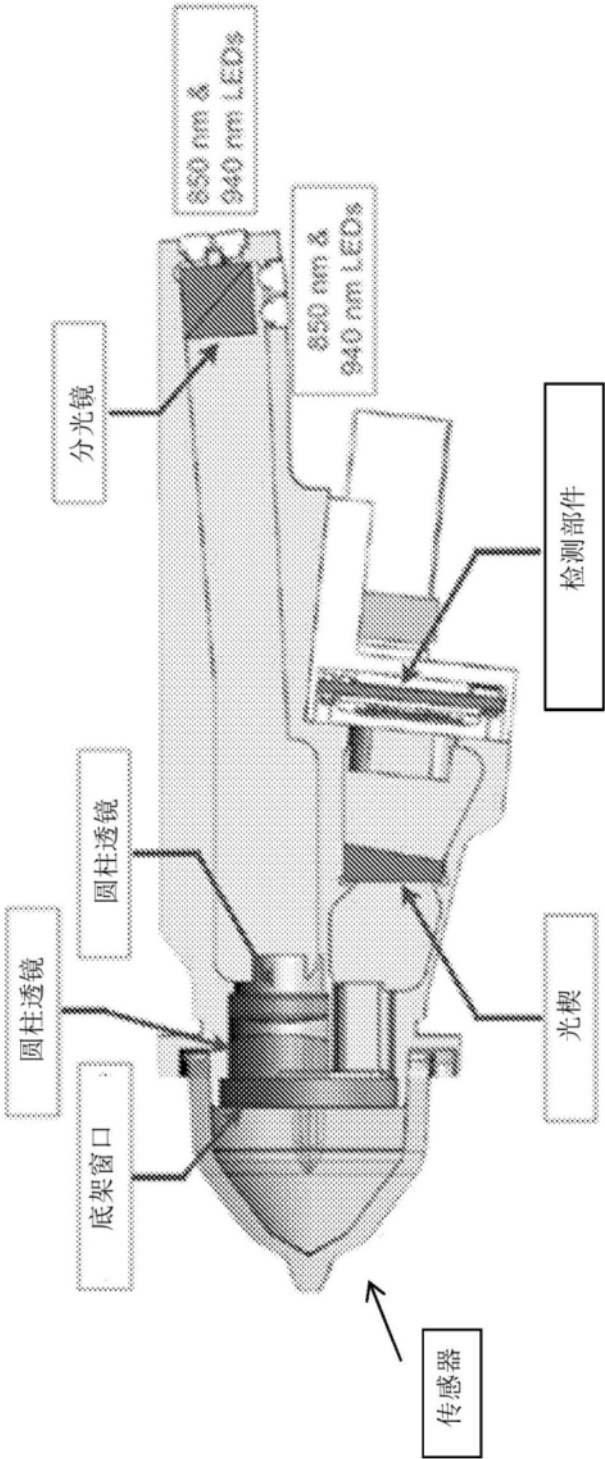


图39

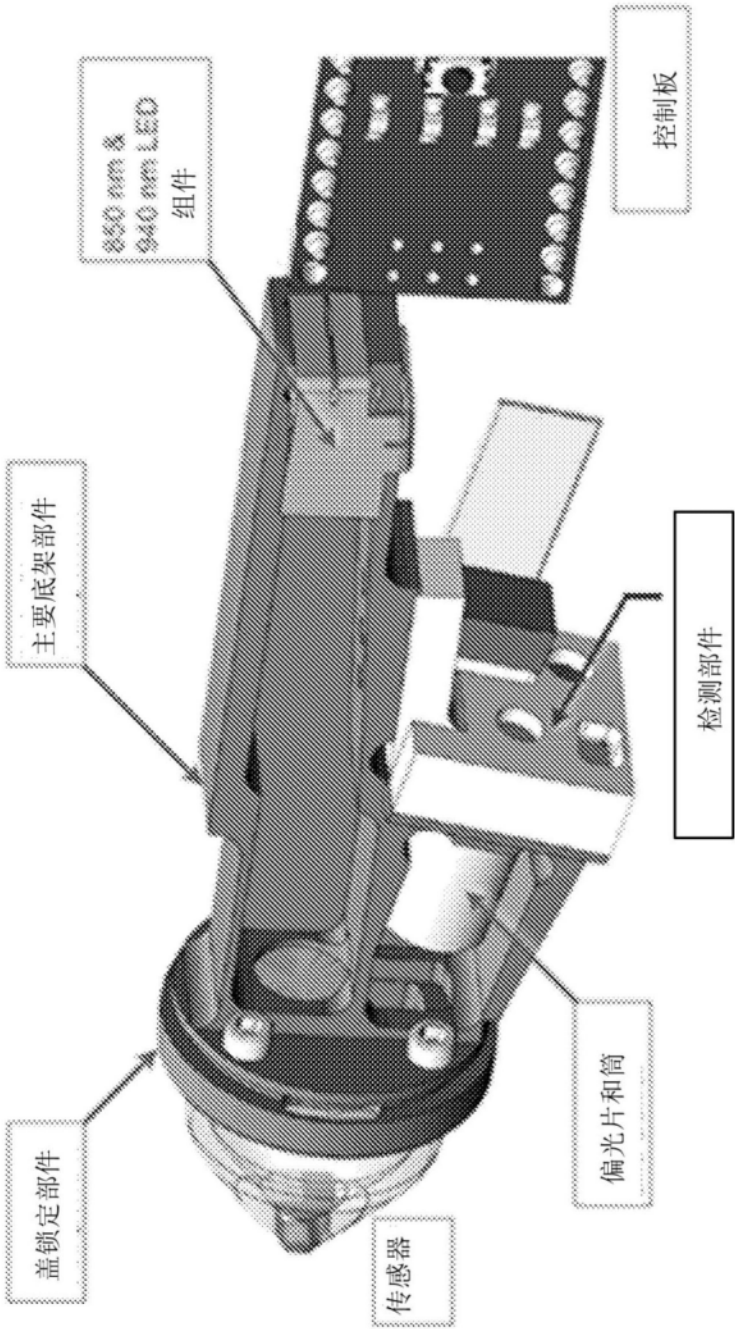


图40

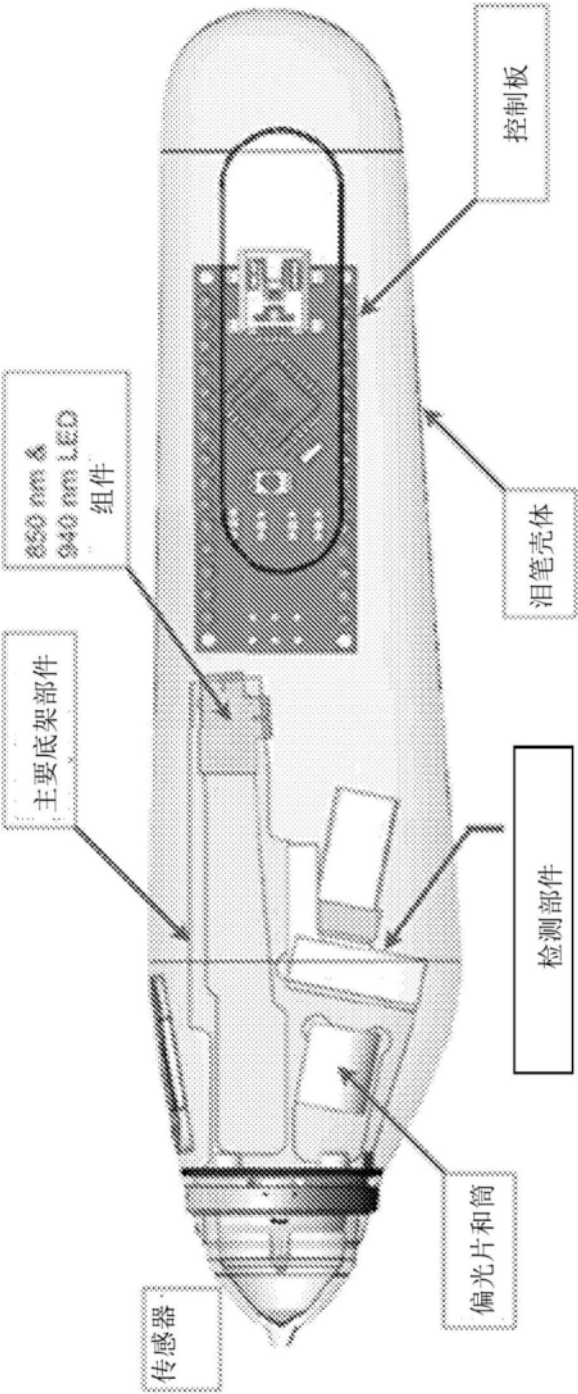


图41

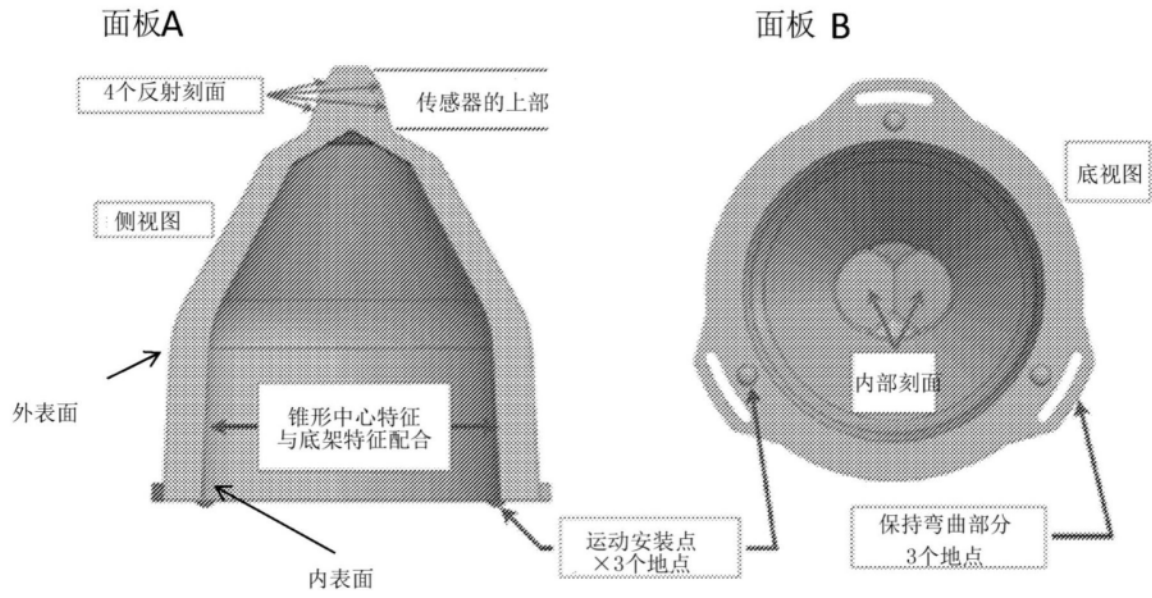


图42

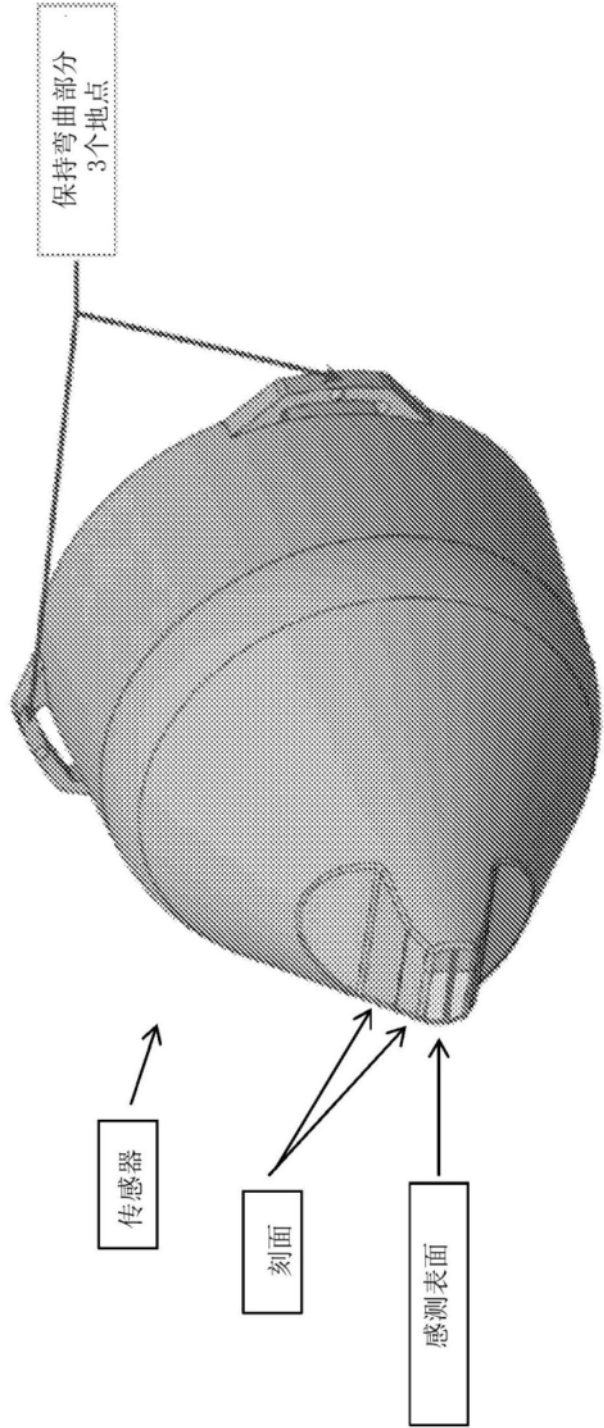


图43

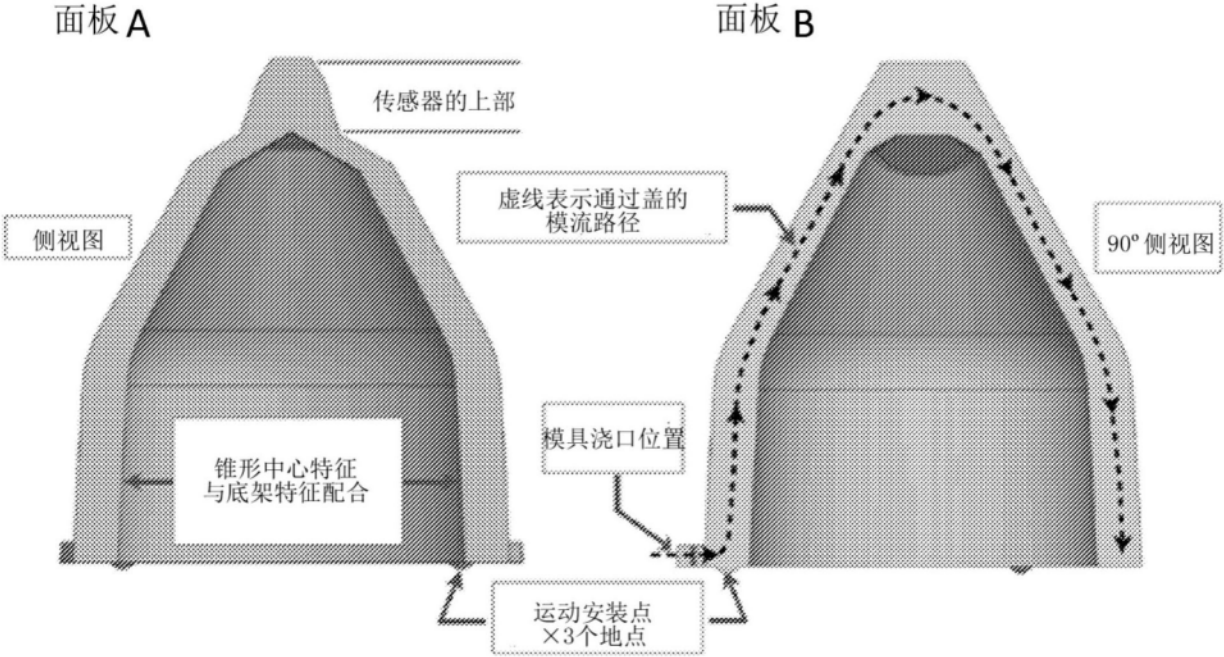


图44

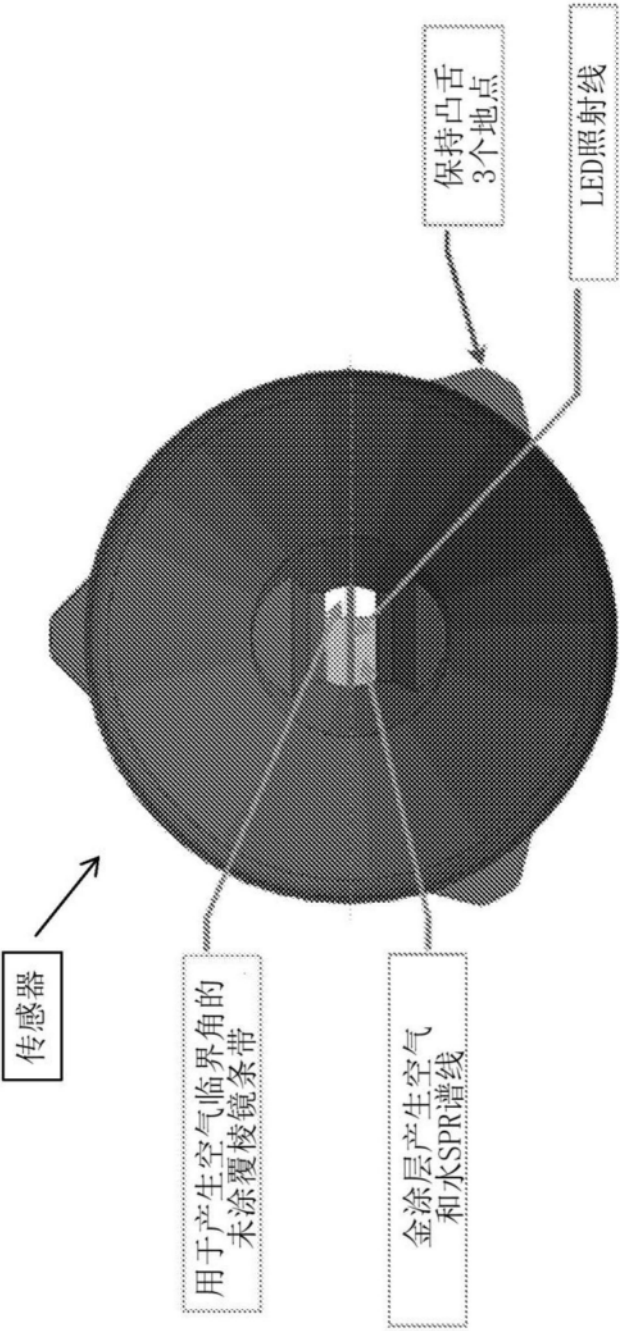


图45

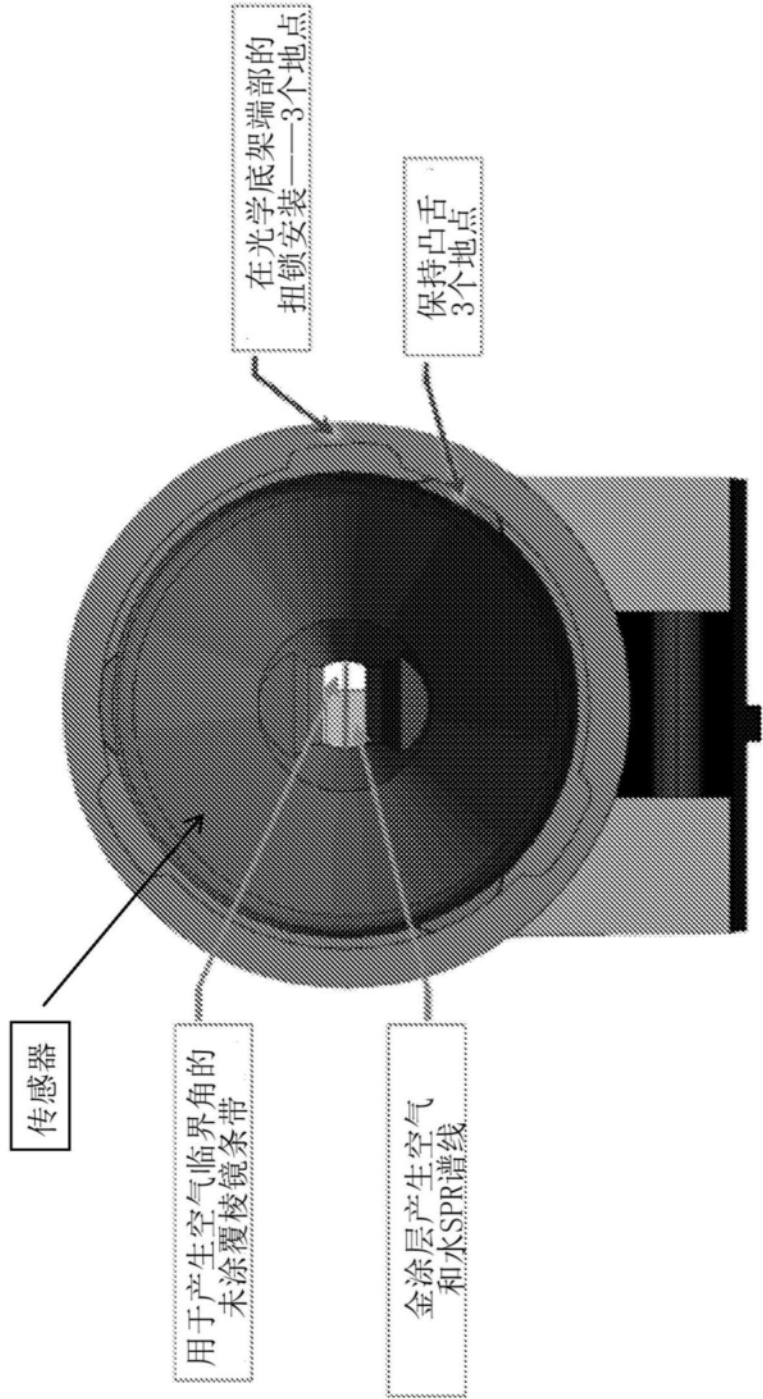


图46

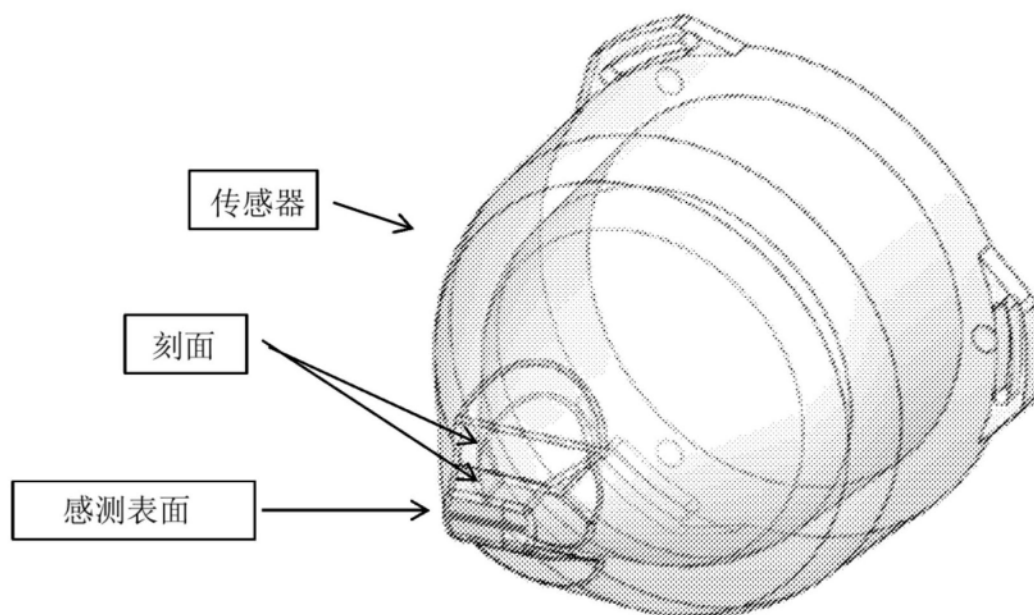


图47

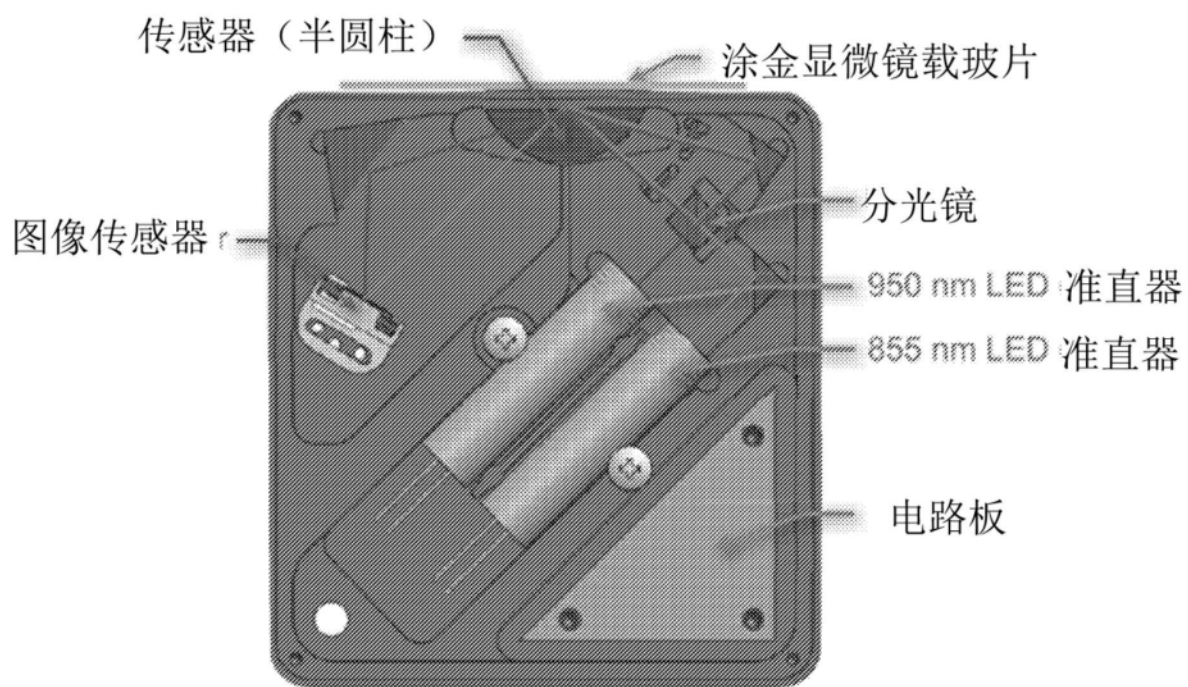


图48

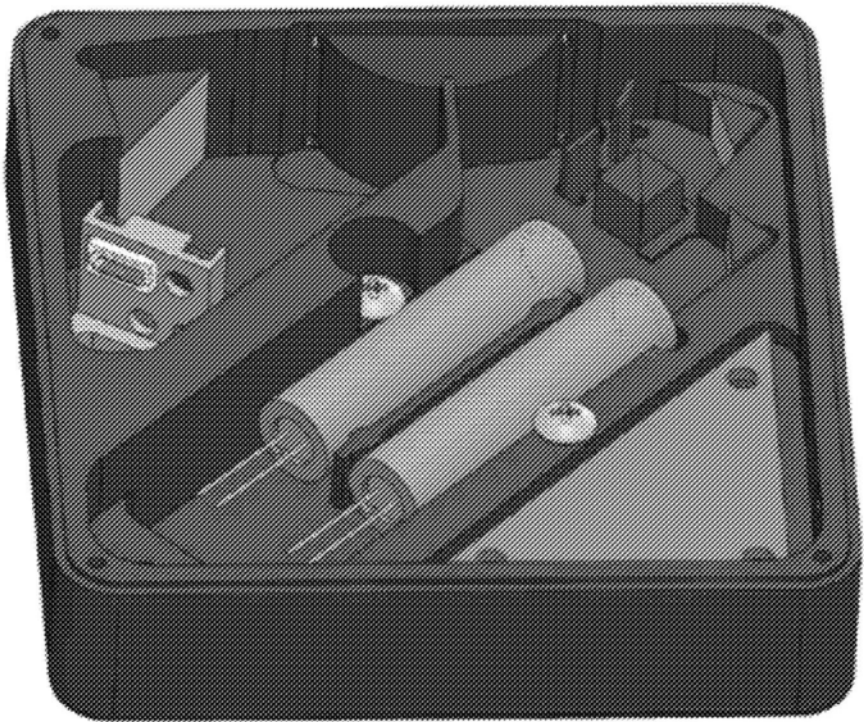


图49



图50

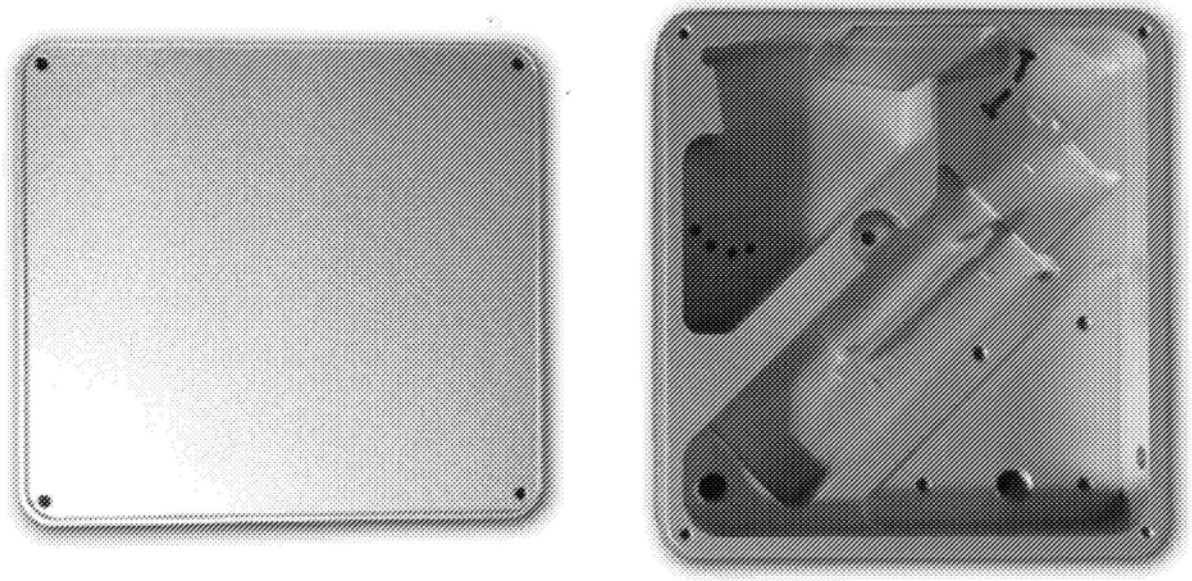


图51