(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112932389 A
(43)申请公布日 2021.06.11

(21)申请号 202011473160.X

(22)申请日 2015.04.06

(30)优先权数据
61/975,742 2014.04.05 US
62/061,079 2014.10.07 US

(62)分案原申请数据
201580029932.1 2015.04.06

(71)申请人 手术感应设备公司
地址 美国马里兰

(72)发明人 J·M·赞德 G·S·费斯切尔
J·T·诺尔斯

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
代理人 杜文树

(51)Int.Cl.
A61B 1/005(2006.01)
A61B 1/012(2006.01)
A61B 1/018(2006.01)
A61B 1/04(2006.01)
A61B 1/00(2006.01)
A61B 1/06(2006.01)
A61B 5/00(2006.01)
A61B 5/01(2006.01)
A61B 5/1455(2006.01)

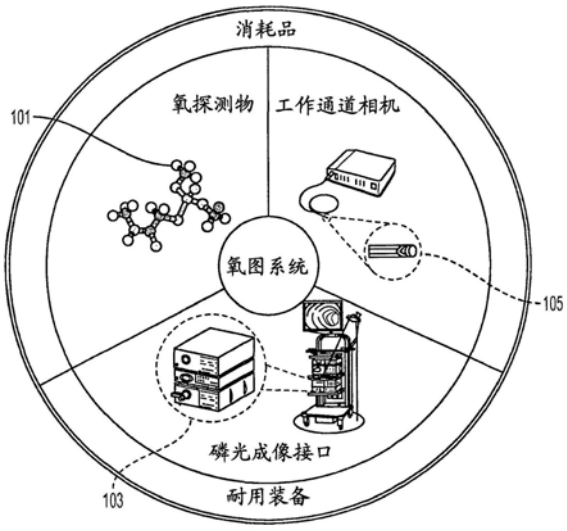
权利要求书1页 说明书21页 附图24页

(54)发明名称

用于解析和绘制生理状况的成像系统

(57)摘要

本公开涉及用于解析和绘制生理状况的成像系统。提供了生成生物组织的氧合测量的体内图谱的装置、系统和方法。这些可以包括外科器械和具有结合的氧感测功能的独立成像系统。氧合图谱能够经由具有氧依赖性光学反应的可注射探测物的荧光或磷光寿命成像来确定。提供了探测物构造以及将探测物注入组织的方法和装置。提供了用于温度依赖性寿命测量的温度补偿的方法和装置，以提高氧合测量准确度。氧图谱可以与可见光图像配准，以帮助评估组织活力或定位组织中的异常。结果得到的氧图像可被用于各种应用，包括但不限于指导外科手术。



CN 112932389 A

1.一种用于解析和绘制生理状况的成像系统,包括:

辅助成像系统,被配置为穿过与该辅助成像系统分离的内窥镜的工作通道;

其中辅助成像系统被配置为在磷光介质和荧光介质中的至少一个被照射之后检测该介质衰变的寿命;和

接口单元,与辅助成像系统通信地耦合以接收磷光介质和荧光介质中的所述至少一个的所检测到的衰变的寿命,

其中,所述接口单元被配置为基于磷光介质和荧光介质中的所述至少一个的所检测到的衰变的寿命来产生所述生理状况的图谱,

所述接口单元被配置为基于介质中的可注射探测物的磷光寿命和荧光寿命中的至少一个来产生氧合的图谱,以及

该成像系统还包括温度传感器,被配置为检测在对应于氧合的图谱的区域中的温度,其中接口单元被配置为基于在对应于氧合的图谱的区域中的所检测到的温度来补偿温度依赖性氧合测量结果。

2.如权利要求1所述的成像系统,其中,所述接口单元被配置为将内窥镜的视频图像和所生成的生理状况的图谱配准,其中,所述成像系统被配置为在生理状况的图谱叠加的状态下显示所述视频图像。

3.如权利要求2所述的成像系统,其中,当生成的生理状况的图谱不可用时,所述成像系统跟踪特征并保持先前获取的生理状况的图谱的对准。

4.如权利要求1所述的成像系统,其中,所述成像系统被配置为选择性地激发组织中的磷光响应和荧光响应中的至少一个,其中该选择性激发允许唯一地识别组织内特定深度处的氧合。

5.如权利要求4所述的成像系统,还包括附接在延伸臂的尖端处的光发射器,该臂被配置为选择性地照射组织的区域或层。

6.如权利要求1所述的成像系统,其中:

所述辅助成像系统被配置为评估组织温度,和

接口单元被配置为基于所评估的组织温度来补偿生理状况的温度依赖性测量结果。

7.如权利要求1所述的成像系统,其中内窥镜呈现白光和红外光或白光中的至少一个,并且辅助成像系统被配置为检测白光和红外光或白光中的所述至少一个。

8.如权利要求1所述的成像系统,其中接口单元评估磷光介质和荧光介质中的所述至少一个的衰变的寿命。

9.如权利要求1所述的成像系统,其中辅助成像系统包括光纤成像束并且该光纤成像束的近端耦合到外部相机。

10.如权利要求1所述的成像系统,其中辅助成像系统包括辅助成像系统内窥镜,在辅助成像系统内窥镜的远端处具有微型相机。

11.如权利要求1所述的成像系统,还包括:

包括用于改变光穿透深度的多个波长的光源,其中,所述光源被配置为在多个波长处激发以在不同的穿透深度处询问和区分组织性质。

12.如权利要求1所述的成像系统,其中生理状况是组织氧合浓度。

用于解析和绘制生理状况的成像系统

[0001] 本申请是中国申请号为201580029932.1、申请日为2015年4月 6日的PCT申请PCT/US2015/024586的、名称为“用于组织氧合的绘制的装置、系统和方法”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及外科器械和医学成像系统，以及由器械和系统使用的分子试剂；具体而言涉及具有用来检测生物组织的性质的传感器的外科器械和成像系统，以及用于采用由传感器收集的信息的系统。感测系统可被配置为获得在多个位置的组织的生理特性的绘制。另外，来自多个感测模态的信息可被一起使用，以实现改进的测量准确度。

背景技术

[0003] 活生物体由细胞组成。细胞是能够维持生命和繁殖的最小结构。细胞具有不同的结构，以执行不同的任务。组织是许多类似细胞的有机构造，它们之间具有变化数量和种类的非生物、细胞间物质。器官是几种不同类型组织的有机构造，被布置使得它们一起可以执行特殊功能。

[0004] 外科被定义为涉及需要手术过程的疾病的医学分支。

[0005] 百分之九十五的时间结肠直肠癌经10-15年的时间范围通过易理解的一系列基因突变而发展，开始为赘生物或息肉。在其一生中，大约三分之一到一半的成年人会发展出一个或多个息肉，其中大约百分之十将继续变成癌症。因此，绝大多数结肠直肠癌可以通过在恶性转化之前的早期对息肉的识别和去除来避免。内窥镜检查是美国人群筛查良性和恶性息肉的主要手段。虽然结肠镜检查可以检测高达95％的癌性病变，但是大约25％的时间即使利用当前的“增强内窥镜”技术息肉也被漏诊。

发明内容

[0006] 本发明涉及能够测量组织的生理性质的医疗设备和系统。在该系统的一个实施例中，利用磷光的氧依赖性淬灭的技术来评估组织氧合。借此，磷光从天然生物组织中或者经由注入的磷光氧感测分子探测物来产生。在替代实施例中，其它荧光物质或分子标记物可被用来定位具体目标或评估其它生理参数。用于评估氧合的技术和器械配置在标题为“Apparatus,Systems and Methods for Determining Tissue Oxygenation”的PCT专利申请No.PCT/US 14/31267中公开，其公开内容整体上通过引用被结合于此。

[0007] 本发明包括解析和绘制生理状况或其替代品的成像系统。该成像系统利用从两个或更多个感测模态获得的信息来解析生理状况。结合使用的附加模态提供了生理状况或测量中的绝对测量的改进的准确性。本发明的一种实施例采取多模态成像系统的形式，其中一个模态评估介质的磷光寿命和/或荧光寿命衰变，而另一个模态评估在介质处或其附近的温度。在一种配置中，介质是具有与受试者生物组织的附近 /驻留/接近/现场氧浓度/张力相关的磷光寿命的可注射探测物；温度测量允许选择用于更精确地解析氧合的探测物寿

命的精确的温度依赖性校准系数。

[0008] 成像系统的实施例包括被配置为用于检测和测量由磷光和/或荧光介质发射的光的衰变的寿命的光学传感器，其中这种光是由介质在一个或多个激发波长处的照射产生的，并且还包括用于检测在光学传感器的视野中一个或多个点处的温度的温度传感器。该系统还包括被配置为使用温度测量来补偿磷光和/或荧光响应的温度依赖性寿命变化的处理器。本发明的实施例包括磷光寿命成像(PLI)系统，其中该系统既包括用于绘制磷光寿命的光学检测器又包括用于检测温度的光学检测器。该系统另外还能够配准温度和寿命图像，并且利用在每个绘制点处的磷光寿命和温度二者来确定受试者组织中对应的一个或多个氧合浓度。

[0009] 本发明的实施例包括被配置为用于基于区域中可注射探测物的磷光寿命来生成生物组织氧合的图谱的成像系统。该系统包括光学传感器，诸如被配置为用于检测区域中磷光探测物的磷光衰减的寿命的基于相机的设备，并且还包括被配置为绘制区域的温度的温度传感器。在一种配置中，温度传感器是热成像相机。区域中两个传感器的测量位置之间的对应关系被识别，以补偿从寿命到氧合的温度依赖性校准。

[0010] 本发明的实施例是内窥镜系统(诸如，但不限于，结肠镜系统)，内窥镜系统被配置为用于基于通过围绕氧来淬灭可注入磷光/荧光探测物的磷光/荧光寿命来测量组织氧合以及生成氧合的图谱。内窥镜系统还包括检测对应于氧合的图谱的区域中的温度的手段，其中氧感测内窥镜系统被配置为基于温度检测器的热测量来补偿氧合测量的温度依赖性参数。本发明的另一实施例采取独立于诸如内窥镜或结肠镜的镜来操作以及与镜一起操作的感测系统的形式。该系统被配置为绘制在镜尖端处的磷光寿命和温度两者，并且结合磷光寿命图谱使用温度图谱来生成温度补偿的绝对组织氧合图谱。独立操作的感测系统的一种配置采取结合基于微型相机的热成像相机的氧感测系统的形式。独立操作的感测系统的替代配置采取包括耦合到相干光纤成像束的热相机的氧感测系统的形式，具有启用温度的远程感测的在红外线范围的传输。

[0011] 本发明的实施例包括基于利用磷光和/或荧光的探测物的成像系统。探测物可以是纳米传感器分子、量子点或者其它分子标签或标记。探测物可以全身或局部注入，或以其它方式引入体内。成像系统的替代实施例被配置为成像组织的自然或自动荧光。成像系统还包括用于测量至少一个或多个生理或环境参数并使用该测量来调整最终测量图像的校准以补偿环境或生理参数的手段。环境和生理参数可以包括以下至少一个：温度、pH、存在的吸收剂的其它化合物的浓度、附加探测物的测量，以及参考探测物或具有辅助参考发射的探测物的测量。成像系统的实施例被配置为基于来自引入的探测物或来自自然发生的相互作用的磷光和/或荧光响应而生成表示生理参数的图像。该系统能够利用温度或其它环境或生理参数来补偿在图像中表示的测量。

[0012] 本发明的实施例描述了用于在图像覆盖图或其它增强现实视图中生成和组合图像的系统和方法。本发明包括用于在内窥镜视频图像上覆盖生理参数的方法。它还包括用于配准氧合图谱(或其它生理性质的图谱)与可见光或其它视频图像的方法。本发明的实施例结合了用于将氧合图谱或对应的前驱体寿命图谱配准到热图谱/图像并利用配准的温度信息来补偿氧合测量中温度依赖性变化的方法。配准的一种方法包括利用由每个相机(诸如可见光内窥镜相机和生理参数感测相机)检测的光的波长，诸如近红外(NIR)频带中的波

长,从多个相机获取图像,并且利用图像之间的相互信息和/或其它特征来进行配准。本发明包括本发明的这样的实施例,其中下列至少两个利用该方法配准:热图像、可见光图像和磷光寿命图像。在本发明的一种配置中,内窥镜成像器械被配置为绘制胃肠道的组织氧合。

[0013] 该系统还被配置为识别可疑病变,诸如癌前息肉或病变。包括利用磷光寿命或氧合的静态图像的模式匹配来区分诸如息肉的病变与健康肠壁组织的方法。与图像的时间序列相对,静态图像是指单独捕获的图像;静态图像可以被连续地更新。用于区分病变与健康组织的替代方法利用图像的时间序列的寿命的动态变化。本发明包括一种器械,其被配置为绘制组织氧合并使用该信息来指导非癌性、癌前或癌性病变中至少一个的定位。另一实施例是被配置为生成组织氧合的图谱的内窥镜成像系统,其中氧合图谱指导病变的定位。该系统包括用于通过组织氧合的绘制来识别潜在可疑病变(诸如息肉)并且可选地生成警报的方法。内窥镜成像器械被配置为绘制肠壁的组织氧合。该系统还被配置为识别可疑病变,诸如癌前息肉。该系统的一种配置包括利用磷光寿命或氧合的静态图像的模式匹配来区分息肉与健康肠壁组织的方法。用于区分息肉与健康肠壁组织的替代方法利用图像的时间序列的寿命的动态变化。该系统的另一配置还包括取轮廓、分割和边界检测。检测可以包括诸如主动轮廓模型、水平集方法、边缘检测等技术。还包括使用识别出的区域内氧合的直方图来进一步识别或分类病变的性质的方法。在替代配置中,系统被配置为利用磷光寿命成像 (或相关方法)检测解剖结构,并且还可被配置为确定脉管系统的位置和/或突出脉管系统。

[0014] 本发明的实施例包括集成到标准内窥镜系统中或附连到标准内窥镜系统的感测镜。镜可以与传统内窥镜耦合或者通过传统内窥镜上的工作通道或器械端口被引入。另外,感测镜能够提供多模态成像,包括但不限于磷光寿命和/或荧光寿命、可见光图像和温度测量。本发明还包括用于在移除或禁用感测器械或镜之后跟踪特征并维持所获取的氧图谱(或其它性质)的对准的方法。该方法在可见光图像上维持识别出的位置,使得图像可被用于指导干预,诸如病变的活检或去除。该方法还利用配准技术维持病变的位置数据,以允许在干预期间可见光镜的运动。

[0015] 一种实施例包括用于与预先存在的或标准的内窥镜系统接口的适配器或耦合器,其中耦合器通过现有的光通道为感测系统引入调制光。另外,适配器通过引入的或预先存在的成像通道启用热成像,其中通道可以是刚性光导或柔性光纤束。一种实施例包括柔性内窥镜设备,其中柔性相干光纤束既可被用于红外热成像又可被用于照明。替代实施例是预期的,其中柔性相干光纤束既可被用于PLI又可被用于热成像。纤维束可被配置为具有对应于热成像器的敏感波长(即,高达约15um)的足够高的红外辐射传输率。实施例包括柔性内窥镜系统,其中照明光纤束被多路复用,以使其能够在照明和感测中都被使用。光纤可被用于白光照明或发光探测物的光激发。光纤可被用于接收白光图像、磷光发射图像或红外热图像。

[0016] 本发明的实施例教导基于相机的磷光寿命成像系统,其中用于激发磷光探测物的光源还包括诸如宽带白光发射器。该系统能够既提供可见光图像又提供PLI测量,其中来自光源的输出可以根据需要被调制。还预期基于相机的磷光寿命成像系统,其中用于激发磷光探测物的光源包括周向地位于相机透镜周围的发射器。周向定位的发射器(被称为环形灯)使得能够将定向的光导向照相机视野中的感兴趣区域。环形灯可以包括一个或多个透

镜。环形灯可以包括用于激发磷光响应和用于提供可见光的两个光源。替代实施例是预期的，其中组合的光源在外部定位并指向感兴趣区域，并且在一个另外的实施例中，光源安装在手术室(OR)灯旁边或结合到手术室(OR)灯中。

[0017] 本发明教导了在介质中一起使用至少两种独特的探测物类型，其中一个充当参考来补偿其它的探测物的读数，用于提高准确度。在该方法的一种实施例中，不受其它因素显著影响的温度依赖性探测物与氧敏感探测物一起被引入，并且温度依赖性、基本上氧不敏感探测物的响应被用来补偿氧敏感探测物的测量。在一种配置中，具有温度依赖性衰变寿命的荧光或磷光探测物与氧敏感探测物一起被引入，其中两种探测物具有明显不同的激发和/或发射波长。在另一实施例中，引入具有不同温度依赖性的两种氧依赖性探测物类型，并且来自探测物的寿命被用来准确地产生对温度变化健壮的氧合测量，其中两种探测物具有明显不同的激发和/或发射波长。还有另一实施例，其中两种探测物混合并且具有在注射时允许组织中基本相似的分布的配置。探测物可以是具有不同芯材料的相同结构，具有不同的光谱和时间响应特性。两种探测物的寿命可以以交替模式被读取，或者一个可以被重复读取以用于实时感测，而另一个以降低的速率被读取以用于温度补偿。

[0018] 本发明还可以包括具有基于磷光寿命的结合氧感测能力的外科缝合器砧座。还有另一实施例，其中砧座包括在感测中使用的相机。外科缝合器砧座的一种配置基于磷光寿命在两个或更多个点处包括氧绘制能力。还有另一实施例，其中砧座包括了温度感测，并且温度图谱被用来补偿氧测量的图谱。在本发明中教导了具有集成的针的感测器械，用于探测物的显微注入。一种配置还包括与外科缝合器砧座耦合以便在砧座的工作表面(即，钉形表面)处或其附近将介质注入组织的注射器；其中介质含有一种或多种磷光氧感测探测物变体。本发明还包括具有结合了基于磷光寿命的氧感测能力的独立器械，其耦合到外科缝合器砧座以评估在砧座的工作表面(即，钉形表面)处或其附近的组织的氧合。该器械包含被配置为旋转或以其它方式充分成像吻合的一个或多个传感器。还包括具有用于输送探测物和/或感测组织氧合的集成注射器的询问器棒。注射器可以启用组织内部注射(诸如在结肠壁内部)或外部注射(例如通过结肠壁在外部)。器械还包括用于测量在工作表面处组织的温度的手段。在本发明的另一实施例中，基于相机的磷光寿命成像系统包括用于附连外科缝合器的砧座的装置，其中附连是通过到砧座的快速释放型耦合器。该系统被配置为在外科手术期间生成吻合的氧合图谱。该系统还包括热成像相机，其成像与 PLI系统基本相同的区域并利用测量来增强氧合测量的准确性。

[0019] 本发明的一种实施例基于小型辅助成像系统，诸如CMOS微型相机，其沿着现有结肠镜的工作通道安装，以生成结肠壁的氧图谱。该系统在同步获取的传统镜视频图像上利用图形覆盖来显示图谱和/ 或突出可疑病变。如果识别出可疑病变，则系统将允许用另一器械交换氧绘制相机，同时保持/跟踪视频监视器上突出的病变。在一种实施例中，氧绘制将利用氧敏感的、全身注入的分子探测物的磷光寿命成像(PLI)来实现。在本发明的一种实施例中，温度感测与PLI耦合，以生成氧浓度的温度补偿图谱。本发明不限于仅与结肠镜耦合来评估结肠壁组织中的癌性病变；本发明包括所有镜和相机类型及配置，包括柔性的和刚性的；所有内部和外部组织的监视或可视化；以及组织的参数的任何类型变化的识别。

[0020] 本发明的一种代表性应用在于组织瓣(flap)的创建和监视。各种类型的癌症，即，乳腺、皮肤等，常常在治愈性切除的尝试期间造成大量组织的去除。外伤性损伤会导致切断

的肢体或组织的撕裂部分。结果产生的组织损失常常由从患者身体的其它部分移位的天然组织替代。自由组织瓣是连同供给血管蒂一起完全从其原始位置被去除的瓣。然后，自由瓣脉管系统重新连接到靠近组织空隙的血管。脉管吻合可能由于来自不适当血块形成的渗漏、狭窄或阻塞而失败。本发明能够通过组织氧合的图谱来分辨瓣氧合，既用于组织灌注的术中确认又用于术后监视。目前的技术仅限于血流量的定性测量。本发明给出了组织氧合的实时定量评估。本发明的实施例将基于相机的磷光寿命检测器与热成像相机耦合，其中，配准的温度图谱被用来校正校准系数，该校准系数被用来将磷光寿命转换为氧浓度。类似的配置可被用于监视内部和外部组织。另一个示例应用在于诊断、评估或监视外周脉管疾病(PVD)的治疗。

[0021] 其它潜在的应用包括但不限于监视/记录颅内、脑内、眼内、耳内、鼻内、窦内、咽内、喉内、食管内、气管内、胸内、支气管内、心包内、心内、血管内、腹内、胃内、胆囊内、肠内、结肠内、直肠内、囊内、输尿管内、子宫内、阴道内、阴囊内的移植器官或附肢；大脑内、肺内、肝内、胰腺内、肾内、肾上腺内、内阴、卵巢内、睾丸内、肿瘤内、肌内、骨内和皮内生理/生物力学参数。

[0022] 考虑以下详细描述、附图和权利要求，本发明的附加特征、优点和实施例将被阐述或显而易见。而且，应当理解，本发明的前述发明内容和以下详细描述都是示例性的，并且意在提供进一步的解释而不限制要求保护的本发明的范围。

附图说明

[0023] 图1示出了本发明的一种实施例的部件的表示。

[0024] 图2a示出了本发明的实施例，其中系统生成图形覆盖图，以便在同步获取的内窥镜视频图像上识别病变位置。

[0025] 图2b示出了覆盖在内窥镜视频图像上的代表性氧图谱。

[0026] 图3示出了其中氧绘制系统与传统内窥镜成像系统耦合的实施例。

[0027] 图4示出了微型相机内窥镜成像系统的一种实施例的特写视图，该系统适合放在内窥镜的器械通道工作端口内。

[0028] 图5示出了能够将经调制的激发光从外部控制单元注入到传统内窥镜成像系统的光路中的耦合器。

[0029] 图6a示出了其中基于微型相机的辅助成像系统适配在具有专用光通道的镜的工作端口内的实施例。

[0030] 图6b示出了其中基于微型相机的辅助成像系统适配在镜的工作端口内的实施例，其中光沿着预先存在的光路被注入。

[0031] 图6c示出了其中辅助成像系统的光纤光路适配在镜的工作端口内的实施例，其中光沿着预先存在的光路被注入。

[0032] 图7a示出了本发明的一种实施例的示意图，其中外部感测相机系统被用于生成测量。

[0033] 图7b示出了被配置为用于与内窥镜耦合的氧绘制系统的一种实施例的示意图。

[0034] 图7c示出了被配置为具有刚性内窥镜的、用于小动物试验的代表性氧绘制系统。

[0035] 图8绘出了系统的实施例，其中微型相机设备穿过内窥镜的工作通道器械端口。

[0036] 图9示出了利用频域方法的感测系统的一种实施例的时序图。

[0037] 图10a绘出了具有集成传感器的外科缝合器砧座。

[0038] 图10b示出了具有集成传感器的外科缝合器砧座工作表面的特写视图。

[0039] 图11a绘出了具有采用感测夹形式的集成传感器的医疗设备的实施例。

[0040] 图11b绘出了具有采用微创外科器械形式的集成传感器的医疗设备的实施例。

[0041] 图12绘出了与外科缝合器的砧座可分离耦合的独立感测器械的实施例的横截面视图。

[0042] 图13a绘出了具有能够选择性照射组织的区域的光源的成像系统的实施例。

[0043] 图13b示出了具有允许其延伸和旋转的延伸臂的光源。

[0044] 图14a示出了耦合到外科缝合器砧座的注射器系统。

[0045] 图14b示出了注射器的实施例的横截面视图。

[0046] 图14c示出了耦合到外科缝合器砧座的注射器系统的另一实施例。

[0047] 图15示出了在结肠直肠切除术中的注射器和感测砧座的代表性应用。

[0048] 图16a示出了被配置为评估荧光和/或磷光寿命的成像系统的代表性实施例。

[0049] 图16b示出了被配置为评估吻合部位处的组织的荧光和/或磷光寿命的成像系统的代表性实施例。

具体实施方式

[0050] 组织参数可以通过多种方法测量。本发明使用的一种技术经由用于氧测量的全身或局部注射的磷光氧感测分子探测物通过利用磷光的氧依赖性淬灭来测量组织氧合水平，如在公开测量方法的美国专利 No.4,947,850、美国专利No.5,837,865、美国专利No.6,362,175、美国专利No.6,165,741、美国专利No.6,274,086、美国专利No. 7,575,890和美国专利申请公开No.2013/0224874中所公开的，其公开内容整体上通过引用被结合于此。磷光氧感测探测物包括封装在疏水性树枝状大分子内部的磷光金属卟啉核，其形成隔离发色团与环境的直接接触、控制氧扩散并使得能够控制探测物的动态范围和灵敏度的保护壳。金属卟啉核可以用不同的元素构建。钯和铂是可以使用的两种元素。基于铂的核相对于基于钯的核的优点是其量子效率。当与基于Pd的分子相比时，磷光体的量子效率的增加允许光输出的显著增加;每个分子返回更多的光允许使用更少的分子来实现返回到设备的相同信号。作为替代，注入相同量的分子使得能够使用不太敏感 (更便宜)的光检测器。树枝状分支的外周PEG化确保探测物的高水溶性，同时防止与生物大分子的相互作用。分子探测物的总体尺寸影响探测物被肾脏清除的能力。更快的清除限制试剂对患者的暴露。尺寸可以通过修改树枝状大分子的长度、树枝状大分子的数目和 PEG的尺寸/聚乙二醇化的程度来变化。

[0051] 在探测物的一种实施例中，核，Pd-内消旋-四(3,5-二羧基苯基) 四苯并卟啉(PdTBP)，被八个第二代聚芳基甘氨酸(AG2)树突封装;每个树突利用单甲氧基-聚乙二醇胺(PEG-NH2)基团(平均MW 1000Da)被聚乙二醇化，具有平均为21-22个单体- (CH2CH2O)的单位。发现探测物树枝状大分子的分子量在～ 26000-44000Da的范围内，如由MALDI质谱确定的，最大值为 35354Da。磷光淬灭方法依赖分子氧(O2)淬灭环境中激发的三重态分子的磷光的能力。在生物系统中，通过氧的磷光淬灭以扩散受控的方式发生并且对O2是高度特异

性的，因为O2是以足够高浓度存在的唯一的小分子动态淬灭剂。磷光寿命(τ)通过生物浓度的范围对氧的部分压力(pO2)的依赖性由Stern-Volmer等式很好地描述：$1/\tau=1/\tau0+kq\times pO2$，其中τ是在指定的氧压力pO2下的磷光寿命，τ0 是不存在氧(pO2＝0)时的磷光寿命，并且kq是淬灭常数。一个分子氧探测物具有大约326$mmHg^{-1}s^{-1}$的淬灭常数kq，并且在生理pH 6.2-7.8的范围内和36.5℃的恒温下具有210μs的τ0。

[0052] 探测物的校准参数，kq和τ0，相对于温度线性变化。随着温度从22℃升至38℃，淬灭常数kq从211$mmHg^{-1}s^{-1}$增加到338$mmHg^{-1}s^{-1}$，这对应于7.8$mmHg^{-1}s^{-1}$/℃的温度系数。探测物的吸收光谱在大约448nm和637nm具有最大值，磷光发射最大值为813nm。在多个波长处的激发赋予了能够在不同的穿透深度或层处询问和区分组织性质的特定于应用的优点。视野内多个pO2值的组合将其自身表现为寿命的组合(指数衰减之和)；多个pO2值和对应的浓度可以通过本文描述的手段来确定。

[0053] 由于测得的磷光寿命对温度的依赖性，关键是评估在测量位置处的温度并且使用那个信息来应用磷光寿命和氧浓度之间的适当关系。通过测量在测量点处的温度，可以选择适当的温度依赖性淬灭系数 kq，以允许提高在那个点处的氧浓度测量的准确度。虽然测量区域的平均温度可被用来提高准确度，但是进一步的位置依赖性补偿可以通过绘制在多个点处的温度并且在转换为氧浓度时将那些点的对应关系与寿命测量相关联来获得。应当指出，氧浓度和氧合可以在本公开内容中互换使用并且二者都涉及组织中存在的氧的量。

[0054] 本发明的实施例意在检测当针对周围正常组织测量时非癌性、癌前和癌性病变的间质组织氧合的定量差异。进一步描述的具体实施例目的在于识别胃肠道中的病变。本发明的一种应用针对增强癌前结肠息肉的检测。通过间质组织氧合的绘制，在视频结肠镜检查期间，本发明目的在于，当与传统的白光和“增强”内窥镜技术相比时，在筛选结肠镜检查期间改善肿瘤前和肿瘤病变的检测。此外，本发明目的在于基于组织氧合的模式来区分各种恶性潜在的病变。应当指出，为了本申请的目的，“白光”和“可见光”成像可以互换使用。通过同时绘制在相同的感兴趣区域内的温度，我们可以通过使用寿命对组织氧合的温度依赖性的校准来提高感测准确度。应当指出，为了本申请的目的，磷光寿命图像/成像(PLI)是指用于计算生理参数(诸如氧合)的前体并且可以是诸如以微秒为单位测得的实际校准的寿命，或者可以由相关的原始数据(包括时钟周期、相机帧、相位延迟或其它测量参数)来表示。

[0055] 目前没有在结肠镜检查期间定量评估组织氧合的临床实用方法或利用此类信息改善息肉检测的方法。所述方法还可被用于各种其它组织成像，包括但不限于胃肠成像，以指导诸如结肠或直肠吻合的外科手术。术语成像是指在多个位置进行测量。这包括但不限于诸如基于相机的传感器的2D绘制或者诸如器械上的多个传感器元件的离散点的阵列。

[0056] 图1示出了本发明的一种实施例的部件的表示，包括氧感测分子探测物101、磷光寿命成像接口103和辅助相机105的内窥镜系统 100。通过利用存在于健康组织和病变之间的氧差异，该系统有助于检测非癌性、癌前和癌性病变。该系统生成胃肠道的定量氧绘制。病变的例子是在结肠中发现的结肠息肉。氧敏感磷光氧感测探测物101 是全身注入血流或局部注入组织间隙空间的纳米传感器。磷光寿命成像接口103基于磷光探测物101的光学响应(与磷光寿命的氧依赖性淬灭有关)确定组织氧合。磷光寿命由通过传统镜(诸如结肠镜)的工作通道的辅助相机105成像。在一种实施例中，辅助成像系统105 是插入传统结肠镜的

工作通道的近端并通向结肠镜的远端的小型微型相机内窥镜。相机可以集成到柔性套管中并且可以是单次使用或有限寿命的设备。在另一实施例中，辅助成像系统包括被插入工作通道的近端并且通向远侧的光纤成像束。成像束的近端耦合到相机。在另一实施例中，成像束的近端耦合到被耦合到相机的图像增强器。相机本身可以采用图像增强光学器件。进入或离开成像束的光可以穿过光学滤波器。该系统还可以包括能够绘制氧合测量区域中的温度的热成像系统。在一种实施例中，红外辐射通过相干光纤束到达热成像相机。光纤束可以与在辅助成像系统中使用的光纤束相同，也用于照明的束，或者替代束。

[0057] 本发明包括在身体或其一部分中启用受控的停留时间的氧依赖性淬灭分子探测物101的配置。探测物的尺寸和形状的受控变化影响停留时间和清除率。在一种实施例中，探测物在24小时以内从身体排出。分子探测物101可以完全或部分地集成到生物可吸收的珠粒或其它物体中或者与其耦合，以便在注射后在位点维持足够的探测物延长的时段。将探测物维持在位点或将探测物导向位点的替代方法包括将分子探测物与磁性载体耦合，用于控制其位置或在位点处维持足够的探测物延长的时段。本发明还可以结合磷光体和其它标记，用于除氧合之外的各种生理参数，诸如葡萄糖水平、pH、乳酸盐或疾病标记。多个生理参数的测量可以同时发生。

[0058] 图2a绘出了本发明的实施例，其中系统生成到同步获取的内窥镜视频图像201上的、识别受试者组织中的病变(包括息肉或其它异常)或脉管系统(203,209)的位置的图形覆盖图(205,211)。组织201表示结肠组织，但是，内窥镜系统可被用来成像任何生物组织。图2b示出了呈现组织氧合(221,233)的图谱的覆盖图的实施例，其可以看起来像伪色半透明覆盖图219。在其它实施例中，其它生理属性可以连同对应的解剖成像一起显示。该系统能够穿过一些视觉阻塞(诸如组织折叠)来测量氧合，并且能够定位通常隐藏在折叠215 或其它障碍物后面的病变。在一种实施例中，该系统基于解析出的氧合(221,223)自动识别可疑病变(203,209)并生成突出显示可疑病变的覆盖图(205,211)；覆盖图可以是通用标记(例如，诸如图 2a中的十字线或框)、病变的轮廓、概率图谱和如图2b中所示的覆盖的氧图谱之一。这个识别过程可以在评估测量结果是指示非癌性、癌前或癌性病变还是其它感兴趣的特征的存在时结合统计数据。结肠病变可以包括但不限于炎性、增生性、腺瘤性或管状绒毛膜息肉。它还可以结合与评估相关联的一定程度的确定性。覆盖的氧图谱(或其它性质)可以被配准到内窥镜视频，以便确保对准。在另一实施例中，通过交互式更新的基于图像的配准过程，内窥镜视频中的特征被跟踪，以即使在辅助成像系统/相机系统被去除时也维持图像覆盖(诸如沿着工作通道插入器械)。在一种实施例中，诸如电磁跟踪传感器或惯性测量传感器的传感器被用来监视成像系统的绝对位置或位置的相对变化。该系统可被配置为基于氧合自动检测病变或其它生理结构，并且可以以表示活氧图谱视频馈送或静态图像中的测量的伪色呈现(即，颜色图)。该系统可被配置为检测和定位脉管系统，并且在一种配置中使用这种信息来指导外科干预。这种指导可被用来帮助定位血管，并且可被用来避免对血管的无意损伤。

[0059] 图3示出了本发明的实施例，其中氧绘制系统包括氧绘制系统控制单元301，氧绘制系统控制单元301与包括控制单元303和光源 305(它们可以是组合的或单独的部件)的市售内窥镜接口单元无缝耦合。光路中的耦合器309可被用来将来自辅助光源311的所需调制光注入到现有的照明光纤束315中，并且经过冲洗(irrigation)或根据需要通过柔性内

窥镜319的其它连接。如果识别出可疑病变，则系统可以允许用另一器械交换氧绘制相机323，同时保留/跟踪在视频监视器上突出显示的病变。氧绘制可以利用磷光的氧依赖性淬灭来实现，这是利用全身注入的分子探测物。在一种实施例中，辅助视频馈送323可被用于PLI成像并且可以采取到位于导管的远侧尖端处的微型相机的电连接的形式。在替代实施例中，辅助视频馈送323可以采取将光指向氧绘制系统控制单元内部的成像系统的相干光纤束的形式。成像系统可以是微型相机(诸如CMOS图像传感器)、传统相机(诸如CMOS或CCD相机单元)或者可以是如本公开内容中进一步描述的强化的科学成像系统。在一种实施例中，氧绘制系统还包括温度测量能力。在一种配置中，能够传递红外光的相干光纤束可被用于热成像；光纤束可以是独立的束、照明光纤束的多路复用使用、或者是氧绘制辅助成像系统的光纤束的多路复用使用。在替代配置中，诸如热电偶的离散点温度可被用来评估在成像部位处的组织温度。在还有另一配置中，用于测量核心体温的外部感测系统可馈入PLI系统中。

[0060] 图4示出了微型相机内窥镜401的一种实施例的特写视图，其适合放在诸如结肠镜的内窥镜405的器械通道工作端口403内。入射光通过光纤409或诸如LED的集成的光源发射，光源从目标组织或对象引出磷光、荧光或其它光再发射响应。诸如可以包括控制电路系统的微型CMOS传感器的相机413被放成接近去除入射光(长通滤波器)的滤光器415，从而留下再发射的光。感测方法可以是时域、频域或替代方法。利用时域方法可以消除对滤光器415的需要或减小滤光器415的所需光密度。广角透镜419可被用来获得宽视野。微型透镜可以结合到相机传感器上。相机413和透镜419可被配置为使得提供组织的成角度的视图。可以进一步结合微型热成像相机，用于评估成像部位处的组织温度。相机可以是独立的设备，或者是能够既进行 PLI又进行温度绘制的组合成像器。还可以结合在一个或多个点处进行温度测量的领域中已知的附加方法。一个或多个相机将它们的数据沿着电缆423传送出去。辅助成像系统可以包含在柔性外护套427中。

[0061] 基于远侧成像(例如，位于尖端处的微型相机)或者近侧成像 (例如，到外部相机的光纤束)的PLI系统的一种实施例可以提供超宽视角。通过提供大的视角，有可能可视化后面的对象，诸如息肉、组织折叠、狭窄或吻合。成像系统的远端可以能够主动弯曲，以便提供足够的视野来看到对象的后侧。这种实施例可以结合预弯曲形状记忆合金，以便在延伸时提供预定义的弯曲形状。在一种实施例中，圆柱形的棱镜状设备被用来生成非常大的折射角并因此生成大于180度的视角。在另一配置中，高折射率介质的堆叠层被用来创建超宽视角透镜。

[0062] 在本发明的一种实施例中，介质可以包含荧光或磷光氧感测分子探测物。光源可以是诸如LED或激光器的窄带光源，或者可以是诸如白光源的宽带光源。窄带源的峰值发射波长可被选择为处于或接近介质中分子探测物的吸收峰。光学滤波器可被用来进一步将入射光限制到分子探测物的吸收波长区域中或其附近的波长。分子探测物可以再发射光，然后光可选地穿过滤波器，以隔离发射光与入射光。光检测器可以感测接收到的光的强度。在一种配置中，检测器可以是单点检测器，诸如PD、APD、SiPM或类似的设备。在替代配置中，检测器可以是多点检测器或图像传感器，诸如相机或单点检测器的阵列。相机可以是CCD、CMOS或其它技术，并且可以直接位于器械的组织接触表面或者在远程位置光学耦合，诸如通过光纤束。单点检测器的阵列可以是PD阵列、SiPM阵列、线性CCD或其它技术。光源可以在

宽的区域上被指向或者精确地指向感兴趣的点并被扫描。光检测器可以在区域上被指向或者被精确地定向和扫描。在一种配置中，处理器命令来自光源的光脉冲并利用时域信号处理技术来分析由检测器接收到的信号的时间响应。在替代配置中，处理器可以命令来自一个或多个光源的调制光，诸如正弦强度分布，并且可以分析从检测器测得的信号，以通过频域信号处理技术确定相位滞后。在一种配置中，介质可以包含磷光分子探测物。当被探测物的一个或多个吸收带中的光波长激发时，探测物发磷光。由于氧具有淬灭磷光的能力，因此磷光寿命可以响应于探测物附近的氧含量。氧合和磷光寿命之间的关系可以遵循Stern-Volmer关系。时域或频域技术可被信号处理器用来定量地解析组织的单个位置或多个位置的对应氧含量或浓度。术语“解析”意在广泛地被解释为指计算、确定、评估或获取目标组织中的氧含量或浓度的解答。时域或频域技术的示例性实现在美国专利 No.6,701,168中公开，其整体上通过引用被结合于此。氧含量可被表示为数字或者显示为器械或外部显示单元上的氧合图谱。氧含量可被用来预测外科手术的成功或失败的可能性，或指导外科手术。预测或引导技术的示例性实现在美国专利公开No.2009/0054908A1中公开。在一种实施例中，器械是内窥镜成像系统。在另一实施例中，器械是到外科器械的附件，诸如到外科缝合器砧座的附件。

[0063] 图5展示了耦合器501的一种实施例，其可以使调制光沿着光路 503(诸如光纤电缆)从外部控制单元505注入到现有内窥镜系统 511的光路509中。光路509通常传递来自内窥镜相机控制器511内或与其相关联的标准内窥镜光源的白光。这使得能够多路复用传统内窥镜519的光纤515，从而允许白光用于传统视频成像并且调制波长的特定光用于结合诸如PLI的感测。光源对523与内窥镜光源的光端口509配对。在一种实施例中，机动反射镜单元527可以在白光输入源523和来自氧绘制系统503的调制光源之间切换。在替代实施例中，固态或MEM切换或反射镜(诸如DLP状设备)可以被使用。内窥镜耦合529可以耦合到标准内窥镜519，以便将组合的光输出传递到光路515中。

[0064] 图6a和6b示出了系统的实施例，其中微型相机内窥镜或光纤镜 601可以适配在传统的市售或定制镜603的工作端口内。如图5中所述的光耦合器607可以将光从PLI控制单元611注入现有的镜照明/ 光纤613中。图6a示出了用于PLI系统的专用光通道和用于镜接口的快门单元。图6b示出了其中光沿着现有光路613注入的替代实施例。

[0065] 图6c绘出了成像系统的实施例，其中相干光纤成像束621被配置为沿着内窥镜603的工作通道/端口623通过。内窥镜603可以是光纤成像柔性内窥镜或者在远端625具有集成微型相机的柔性内窥镜。辅助成像光纤束621与成像系统631耦合。在一种实施例中，成像系统631包括门控图像强化器和灵敏的高速相机。成像系统631可以与磷光寿命成像系统635耦合。PLI系统635控制相机曝光定时、强化器选通和光源639的调制。来自调制源639的激发光可以利用耦合器 607与传统的商用内窥镜成像系统645的可见光源643组合，并且经由光纤613被馈送到镜603中。来自传统的商用内窥镜成像系统645 的相机控制单元649的视频馈送可以将内窥镜视频图像发送到PLI 系统611。PLI系统611的图像处理单元653可以配准来自磷光寿命成像和白光内窥镜成像的视频图像。来自商用内窥镜系统645的视频图像可以仅是白光视频，或者可以是白光图像以及红外图像的组合。

[0066] 连同调制光639一起被馈送到耦合器641中的基于来自光源637 的照明的红外(IR)图像的使用(图6a和图6b中所示，其也可以应用于图6c中描述的实施例)可以使得共同

的特征在由相机单元 649和成像器631捕获的两个图像中都是可见的，以辅助配准。PLI 系统611的视觉输出可以在内部或外部显示器657上显示，并且可以结合图2a和图2b中描述的教导。应当指出，为图6c提供的详细描述也适用于图6a、图6b以及本发明的其它实施例。

[0067] 图7a示出了本发明的一种实施例的示意图，其中外部感测相机系统701可被用于生成测量。该系统可以直接耦合到透镜，例如用于外部成像或开放式外科手术，或者它可以耦合到刚性或柔性内窥镜 705。在一种实施例中，受试者可以用氧依赖性磷光探测物全身注入，然后利用该系统成像，以获得受试者组织的氧图谱以及视频图像。光源709被用来照射和激发受试者组织711中的探测物；作为替代，组织本身的荧光或磷光可以在有或没有分子探测物的情况下利用直接照射来检测。光源709可以包括用于激发不同分子探测物、一个或多个分子探测物的不同吸收峰，并且用于改变光穿透深度(图7a中所示的代表性波长不意在排除其它波长)的多个波长。可以使用离散波长以及宽带源。光源可以是LED、激光器或其它源。源可以由光控制系统715调制，以启用时域、频域或其它感测技术。分光器721可被用来在获得白光内窥镜图像的成像相机723(诸如可见光相机)与感测相机701之间指引光。在一种实施例中，感测相机是高速强化的科学相机701。过滤器763可以允许仅仅从探测物或天然组织重新发射到感测相机的光通过。分光器721可以是分束器、可调节反射镜或者分离光的另一种途径。在一种配置中，光可以基于波长来分离，以便将再发射的磷光IR光发送到感测相机，而可见光可以被指向成像相机。图7b示出了系统的一种实施例的细节。图7c绘出了该系统在临床前试验中的一种实施例。该设备可以对人类、对兽医应用或者在实验室场景中临床使用。

[0068] 在一种实施例中，处理器可以与感测相机701、成像相机723和光源709接口。在一种实施例中，计算系统731可以连接到感测相机 701，并且计算系统731的处理器可以对收集的图像数据执行计算。计算可被用来确定和绘制荧光或磷光寿命或相关参数。计算系统731 的处理器可以是微处理器和/或图形处理单元(GPU)。在替代配置中，来自一个或多个相机的数据被传递到现场可编程门阵列(FPGA) 中，并且FPGA被配置为执行一些或全部数据处理，诸如确定和绘制荧光或磷光寿命，或者相关参数。本发明的一种实施例结合耦合到高速成像传感器的选通图像增强器。成像传感器通信耦合到FPGA。FPGA控制成像(包括曝光时序)和图像增强器的选通。FPGA还可以控制脉动或调制光源。FPGA可以控制时序和图像获取。FPGA还对所获取的图像执行图像处理。在一种实施例中，FPGA确定用于每个测量周期的磷光寿命或荧光寿命的图谱。计算的一种方法是对每个像素评估指数衰变时间常数。在FPGA中执行板载计算减少了对高速数据传输的需要，并且因此实施例可以在传统通信信道(诸如 USB、以太网、火线、诸如VGA或HDMI的标准PC视频、复合视频、分量视频等)上具有类似于典型内窥镜相机的帧速率的氧或寿命图谱的输出。

[0069] 图7b示出了被配置为与可以是刚性或柔性的内窥镜741耦合的氧绘制系统的一种实施例的示意图。光源743馈送到内窥镜的照明端口中，并且可以包含白光和调制/脉冲激发光。适配器(诸如C底座内窥镜适配器)745可以耦合到包括聚焦光学器件749的透镜管747。分光器盒(诸如立方体保持器)751可以包含可以采取波长依赖性热 (IR)反射镜分光器的形式的分光器753。包括可调透镜管和适配器的聚焦光学器件可以将分光器751的一个输出耦合到可见光内窥镜相机757。分光器的另一个输出可以通过聚焦光学器件761和长通或带通滤光器763，以到达感测相机765。长通滤波器可以有效地去除入射光，从而允许仅仅

再发射的光通过。滤光器的波长选择性将依赖于探测物的光学吸收和发射性质以及所使用的入射光源。感测相机可被用于磷光寿命成像并且可以采取如图7a所描述的形式。

[0070] 图7c示出了被配置具有刚性内窥镜771的、用于小动物试验的代表性氧绘制系统。镜771还可以包含或可以与吹气通道773耦合。包括远程可选白光和脉冲/调制光的多波长LED光源775耦合到镜 771的照明端口。具有滤波器块777(如图7b中所述)的透镜组件和分光器将镜771耦合到感测成像系统781和可见光成像系统783。在这种实施例中,感测成像系统781是具有高速选通的IR敏感强化相机。诸如数据获取系统(DAQ)787的控制单元提供照明波形和相机同步控制,并且可以耦合到控制计算机791。光源775的照明可以由调制光驱动器789控制。术语调制光在时域方法的情况下可以指脉动光并且在频域方法的情况下可以指正弦输入。计算机791的显示器可以显示白光视频内窥镜输出793和计算出的氧和/或磷光寿命图谱795。对于实验评估,气体混合器797启用受试者的吸入O2浓度的控制。

[0071] 图8绘出了系统的实施例,其中微型相机设备803穿过内窥镜的工作通道器械端口到达其远侧尖端807,以成像受试者组织809。这个实施例可以与耦合到光纤和集成视频显微镜二者兼容。除了相机 803可以位于镜的远侧尖端807之外,这个实施例可以类似于图7a来操作。所绘出的系统示出了连接到微型相机的磷光寿命成像控制系统和用于将光注入照明端口815的光耦合器811。PLI控制系统819 可以控制相机控制器821、光源825和图谱生成功能829。在一种实施例中,它还可以从外部相机单元或另一个源获取可见光图像,将组织氧合或其替代品的图谱配准到视频图像,并且通过增强现实图像覆盖显示组织氧合或其它信息。

[0072] 图9示出了感测系统的一种实施例的示例性时序图。该图绘出了感测的频域方法,其中激发光以被识别为903的周期Tmod＝1/fmod 的频率被调制901,并且系统在被识别为905的重复周期Ts期间获取定时的图像。Ts对于每次递增k被定义为:Ts(k)＝k*N*Tmod+ k*dq,其中:k＝样本数(从0开始),N＝采样之间的周期数(基于相机帧速率),Tmod＝激发调制正弦波的周期长度 (1/fmod),dq＝对于每个后续样本沿周期的增量(等同于采样间隔),并且q＝k*dq＝从当前循环的周期开始触发采样的偏移。光调制波形(上面的图)由对于期望的样本数*N具有频率fmod的正弦波901组成。每个周期通过被识别为909的小量q交错,以便使成像触发器913扫过周期性响应的全范围。相机触发波形921(下面的图)由对于每个样本k在时间Ts(k)处具有上升沿的脉冲串组成。多个累积或积分可以通过使快门或选通门与周期的一部分同步来执行。这部分可以被递增地移位,以获取整个波形。于是,在波形中诱发的相位滞后可以与氧合相关。多个频率可被用来实现更健壮的测量,这有助于去除使其通过过滤器的入射光,或确定氧合图谱。在替代实施例中,诸如线性啁啾信号的时变频率被用来激发探测物,以从大量频率获得信息。获取可以经该周期的多次重复而顺序地取得,或者可以利用高速相机单元获取。相机传感器像素的扫描或合并可被用来获得视野的小子集的快速成像。在另一实施例中,类似的方法可被用于时域测量。在这种方法中,在激发脉冲之后沿着光学响应衰变的多个点以时间变化的相位延迟经一系列重复的激发被读出。包括通过多个顺序周期的同步、选通成像而用于降低的采样率或帧速率需求的方法。另一种方法规定用于给定周期的多个采集或累积可以被加在一起,以增加测得的信号或者对那个周期改善信噪比(SNR)。

[0073] 本发明包括用于基于频域方法确定氧合的算法。所述方法可以包括单个调制光激

发频率、两个频率以减少残余激发光的影响，或者多个频率以解析多重氧合水平的存在和数量(即，氧合的光谱图谱)。实施例包括其中频率被调节以维持在近似固定的相位的方法。本发明可以包括用于确定用于获取的最佳频率的优化过程。在实施例中，氧合计算可以基于时域方法和最大熵方法。替代实施例可以利用两种光子激发技术。

[0074] 本发明包括用于时域氧合测量的方法，其中温度测量信息可以被结合到从测得的磷光寿命到氧合的转换中。还包括用于频域氧合测量的方法，其中温度测量信息可以被结合到从测得的磷光响应的相位到氧合的转换中。

[0075] 图10a绘出了具有集成传感器的外科器械。在一种实施例中，外科缝合器砧座1001或耦合到砧座的附属设备结合有传感器。砧座的工作表面1021(形成缝合器压接的表面)上的传感器1005可以包括用于对器械的工作表面上的组织执行磷光寿命成像的光发射器和接收器。感测砧座1001的一种实施例包括位于砧座面的切口1007中的传感器元件1005。感测砧座包含耦合到由板载电池1011供电的无线收发器1009的控制电子器件。感测部件封装在帽1013内部。

[0076] 图10b示出了砧座工作表面1021的特写视图。在一种配置中，LED光源1025和光电二极管1027在钉形之间的切口1007中交错。压力传感器1031也在切口1007中，以评估组织相互作用力。器械的一种实施例还包括一个或多个温度传感器1033，诸如热电偶或电阻温度检测器(RTD)。在一种配置中，温度传感器可以在钉形1029 之间交错、在砧座面1021周围周向分布和/或位于钉形式之间的切口 1007中。在替代配置中，相机可以集成到感测砧座中，以便通过光纤或其它光导成像组织。这种实施例可以在功能上类似于先前描述的微型相机内窥镜。在另一替代实施例中，传感器可以扫过设备，以在多个点取得测量。

[0077] 图11a绘出了具有采用感测夹形式的集成传感器的医疗设备的实施例。在实施例中，夹子1101可被配置为封住并跨肠组织感测。组织可以放在上表面1103和压缩表面1105之间。扣钩1107可以在组织周围将传感器保持密闭，而组织压缩囊或球囊1105可以通过空气或流体连接1109将组织压缩到指定的压力。一个或多个传感器1111 沿着表面1103的组织接触部分定位。在一种配置中，氧合传感器的线性阵列可以生成组织内的氧合的线性2D图谱或3D阵列。传感器1111可以包括用于PLI测量的光发射器和接收器。传感器还可以包括一个或多个温度传感器，这些温度传感器可以与每个测量点相关联，以启用氧合测量的温度补偿。传感器与控制电子器件(包括LED或激光驱动器和光电探测器放大器)和微控制器或其它处理器1113接口，并且可以由板载电池1115供电。系统可以利用无线收发器1117 无线地通信。感测系统可以用密封剂和/或帽1119封住。图11b绘出了具有采取被配置为内窥镜棒1141的微创外科器械形式的集成传感器的医疗设备的实施例。感测头1143可以包括与控制电子器件1149 接口的传感器阵列1145。器械上的传感器阵列可以包括以下一个或多个：氧合传感器、压力传感器和温度传感器。

[0078] 本发明包括各种感测外科器械和成像系统配置。一个或多个感测外科器械可以结合成像系统来使用。在系统的一种使用中，内窥镜 PLI系统(诸如图3中所描述的)在结肠内部使用，棒状设备(诸如在图11b中的)可以在外表面上使用，并且感测砧座(诸如在图10a中所描述的)可被用来评估在吻合部位处的组织氧合。传感器可以与基站无线通信。这种基站还可以包括PLI成像系统。

[0079] 图12绘出了具有集成传感器的医疗设备1201的实施例的横截面视图。这种实施例

可以包含在自包含器械中的一个或多个传感器元件，该自包含器械可拆卸地与外科缝合器的砧座1203耦合。器械1201的主体1205充当具有组织接触表面1209的握把或手柄，组织接触表面 1209将组织1211压靠在砧座1203的表面1213上。在一种配置中，组织1211是诸如结肠组织的肠组织的近端上要执行吻合的部位。砧座1203的头部可以插入肠组织1215中(例如，结肠直肠吻合的近端) 并且荷包绳型闭合件1217可以抵靠砧座柄1221束紧组织1211。砧座柄1221可以插入到柄耦合器腔1223中，以对准砧座和设备1201。作为替代，柄耦合器1223(配对构件)是类似于插入到砧座柄1221 中的圆形外科缝合器的远端处的销(尖钉)。在一种实施例中，组织接触表面1209可以充当传感器窗口并且可以是基本上光学透明的，以允许通过传感器窗口的光学感测。组织接触表面1209可以包括一个或多个压力传感器元件1229，以允许处理器1231确定组织压缩压力。组织压缩压力可被用来门控设备的氧合测量。

[0080] 在一种实施例中，外壳体1205内的内部结构1235可以旋转一个或多个传感器元件1239，以围绕吻合周向产生全面的读数。在一种实施例中，旋转传感器元件1239可以包括至少一个光源和一个光电探测器。传感器可被用于血氧定量、荧光成像、磷光寿命成像或光学感测的其它方法。在另一实施例中，光源可以是被配置为在氧感测磷光探测物中激发磷光响应的LED，并且光电探测器可以是被配置为检测探测物的磷光响应的光电二极管。旋转传感器元件1239还可以包括一个或多个温度传感器，诸如热电偶或电阻温度检测器 (RTD)。温度传感器也可以固定到主体1205并且不旋转。信号处理器1231可以控制一个或多个光源并且接收和分析来自一个或多个光电探测器的信号。信号处理器1231可被用来确定磷光寿命。为了获得围绕吻合组织1211的一组读数(即，氧图谱)，内部结构1235 可以绕轴1245旋转。在一种实施例中，旋转可以通过马达或其它旋转致动器1241，并且在另一实施例中，内部结构可以被手动旋转。角度传感器1243可被用来确定内部结构1235相对于外壳体1205的旋转角度。在替代配置中，可以使用步进马达，并且可以从运动控制信号推断相对旋转角度。在一种实施例中，内部结构1235是可重复使用的耐用器械，并且外壳体1205是一次性并且是单次使用的。信号处理器1231可以利用光学传感器元件来以既定的旋转角度生成测量，或记录在读取时的角度。信号处理器1231可以重建对应于在获取读数时的传感器元件位置的测量的图谱。在一种实施例中，组织氧合的360度图谱可以通过旋转感测元件1239并以离散间隔获取读数来为肠吻合的表面产生。在一种实施例中，无线收发器1247向基站发送数据并且可以从基站接收命令。一个或多个指示器1251可被用来显示器械的和/或被测量的组织的状态。感测器械1201可以由内部电池1255供电。

[0081] 在一种实施例中，如果组织的区域被确定为有缺陷/异常并且需要注意(例如，差的氧合)，则旋转感测结构可以旋转，以指示有缺陷的位置。在另一实施例中，器械可以对准，然后照射组织的具有受损氧合的区域，以通知用户。这里描述的实施例一般是指具有至少一个与另一外科器械(诸如圆形缝合器砧座1203或壳体)耦合并取得在组织表面121上的一个或多个传感器读数的传感器元件1239的器械。在更具体的配置中，传感器元件可被配置为用于PLI并且可以旋转，以确定在吻合1211的建议部位处圆形缝合器砧座1213的表面上的肠组织的氧图谱。读数可以在多个旋转角度取得，并且可以在多个径向距离取得。径向放置可以是以下一个或多个：在钉形内，在砧座形(沿着建议的缝线)和钉形外部。

[0082] 该设备可以在体腔内部或体腔外部使用。该设备可以结合注射器单元或者可以与

独立的注射器单元结合工作。器械可以具有外部标记或指示器，以便于系统与外部解剖结构(诸如肠的系膜小肠游离部一侧)的对准。外部标记或指示器可以机械地、以电的方式或以磁的方式配准到内部系统电子器件，以允许具有外部对准的解剖结构的系统的位置感知。器械可以具有集成的配对构件1223，以启用到砧座或壳体的稳定的正耦合(连接)。在一种实施例中，配对构件可以采用砧座与其配对的缝合器上的钉的形式，其中钉与砧座柄配对。正连接可被配置为允许器械操作期间的稳定性，而一旦器械操作完成，则容易释放砧座。容易释放功能性防止在从器械分离砧座期间的组织损伤。配对构件可以固定或可移动地耦合到器械。在一种实施例中，配对构件可以沿器械的中心轴放置，以便可拆卸地耦合到砧座柄。配对构件具有接纳允许沿着轴行进的同轴杆的中心孔。配对构件可以通过恒力弹簧或电动滑动件(诸如线性平台或螺线管)机械地耦合到器械，以允许组织相互作用力(诸如施加在砧座和器械的组织接触表面之间的组织上的接触压力)的精确控制。器械可以具有集成的相互作用力传感器，其允许处理器通过电动滑块的致动来将相互作用力调节到设定的范围。类似地，处理器可以响应于被转换的相互作用力的大小而向最终用户指示条件。

[0083] 在本发明的一种配置中，设备可被配置为感测多层组织中的氧合，或者区分在不同组织深度的氧合。通过在介质中使用具有多个吸收波长的磷光氧感测探测物，由于组织中的穿透深度是依赖波长的，因此设备可以基于从该设备发射的激发波长来辐射并激发注入组织中的探测物的子集。通过在吸收峰值处或其附近以多个发射波长顺序地激发组织并且确定对应的淬灭寿命响应，可以在两个或更多个深度或层处区分氧合。感测更深的值将是多个层的总和，在更深层处的氧合可以通过考虑在较浅层处感测到的氧来确定。在替代方法中，异质发光系统中各种氧合水平的磷光衰变(即，组织样本中的混合氧合)可以通过去卷积方法来确定，以产生氧合光谱。在感测医疗设备的一种实施例中，生成过多的正弦调制的激发光输出(同时地、单独地，或者被组合成诸如啁啾的时变频率信号)，并且利用频域技术来确定从注入的磷光介质接收到的信号的相位滞后的光谱。通过确定每个相位滞后的相对作用，可以生成组织氧合的定量光谱。在另一实施例中，时域技术可被用来确定介质对光脉冲的时间响应。衰变的多指数拟合可被用来生成组织氧合的定量光谱。

[0084] 图12中描述的系统教导了用于进行组织的周向测量的独立感测器械；所描述的器械可以旋转，以利用最小数量的感测元件允许最大数量的测量点。但是，应当理解，多个固定的感测元件，诸如图10a 中所描述的，也可以在用于器械1201的类似配置中使用。而且，本文所述的方法可以应用于感测器械的多种配置并且不应当被解释为仅限于图12中所示的配置。

[0085] 图13a绘出了具有能够选择性地照射组织区域的光源的成像系统的实施例。成像系统1301可以是内窥镜并且在一种实施例中可以是柔性内窥镜，诸如在吻合结的远端处经肛门插入结肠组织1303的结肠镜。成像系统可被用来成像和评估吻合1305的存活力(诸如通过在一侧或两侧上绘制氧合)。成像系统1301被配置为使得其可被用来成像从吻合表面1307和吻合的近侧1309以及吻合表面1311和吻合的远端侧1313中注入的磷光或荧光探测物再发射的光。成像系统1301包括光源1321，该光源被用来提供照明1323，以激发驻留在吻合1305的远侧1311和/或近侧1307组织中的光再发射探测物。然后，被激发的探测物再发射被成像器1325成像的磷光或荧光响应。成像器1325可以采用嵌在成像系统1301的远端中并耦合到控制电子器件和/或信号处理器1327的相机的形式。在替代实施例中，成像器1325

是相干光纤束的尖端，其将光传输到远程相机。由成像器1325接收的光通过透镜1329聚焦，透镜1329也可以结合滤光。

[0086] 图13b绘出了具有延伸的逆行或逆向光源的成像系统1301。光源1341具有允许其延伸和旋转的延伸臂1341。臂1341可以包括预弯曲的镍钛诺线，从而通过延伸和缩回线而启用既定的曲率。在一种实施例中，光源被配置为提供管腔内的组织位置的向前(如图13a中所示)和逆行(如图13b中所示)照射。在另一配置中，光源被配置为照射肠吻合1305的近侧1307和远侧1311表面。

[0087] 确定和区分在多个组织层处的组织氧合的方法包括：1)将磷光氧敏感探测物(或其它光再发射探测物)局部或全身注入到组织中，2)将在刚性或柔性轴1347的尖端的成像系统1301插入组织1323的内腔中，3)利用在组织中具有浅穿透深度的磷光探测物的吸收波长的光1323(诸如不会显著穿透远侧组织1311的蓝色至紫外线范围) 照射远侧表面1311上的吻合(如图13a中所示)，4)利用成像器 1325(诸如CCD、CMOS或者到相机系统的光纤束)来获取信号，并使用板载或外部信号处理器1327来生成远侧表面1311的氧图谱，5)沿着弯曲臂1341延伸光源1321(或附加/替代的光源)，6)利用再次在组织中具有浅穿透深度的磷光探测物的吸收波长的光1343 (蓝色至紫外线范围)照射近侧表面1307上的吻合(如图13b中所示)，以及7)利用成像器(诸如CCD、CMOS或者到相机系统的光纤束)来获取信号并使用板载或外部信号处理器来生成近侧表面的氧图谱。所述方法使得能够在大约为肠壁厚度的浅深度处测量组织氧合，因此通过从近侧照射，仅(或者基本上仅)近侧中的探测物被激发。当从远侧照射时，仅(或者基本上仅)远侧的探测物被激发。磷光响应在红色至IR范围内并且将穿过任一侧或两侧上的组织到达成像器。在替代实施例中，光源1321包含用于至少两个波长的发射器。一个波长处于具有差组织穿透性的探测物的吸收峰并被用来仅成像远侧，而另一波长处于具有高组织穿透深度的探测物的吸收峰并被用来照射两个层。通过测量远侧组织的氧合和两个层的组合，信号处理器区分远侧和近侧层氧合作用。

[0088] 图13a和图13b中描述的本发明可被配置为具有通过相干光纤束耦合的内部成像器或外部成像器1325。在任一情况下，用来生成氧图谱的图像处理器1327可以位于外部；对于内部相机，信号处理可以是板载、外部或其组合。光源1321可以是位于器械尖端的电子发射器，或者它可以位于外部并且通过光纤束或其它手段光学耦合到器械尖端。光源可被配置为照射吻合的任一侧，以便区分来自近侧和远侧的氧合。一个或多个温度传感器1351可以集成到成像系统器械 1301中，或者可以通过耦合到外部热成像器的光纤来评估温度。温度信息可被用来对受试者组织氧合补偿/校准温度依赖性磷光寿命。

[0089] 图13b示出了选择性照射组织区域的逆行光源。逆行光源的配置能够照射肠吻合的远侧或近侧，以便每次仅激发一侧中的氧感测分子探测物。还有另一配置，其中光源包括能够发送红外光的相干光纤束，并且光纤束可被用来既提供组织的照射又将光从组织发送到热成像系统，用于温度绘制。前向/逆行成像系统可被配置为从所述的肠吻合的远侧和近侧生成PLI测量。该系统的实施例能够进行多模态感测，并且在一种实施例中结合热成像能力。在一种实施例中，器械采取具有大视野的成像系统的形式，该系统被配置为用于利用面向前或基本上面向前的相机在吻合的远侧生成氧图谱。该系统可被配置为具有棱镜或堆叠的高折射率元件，以生成大视野。本发明教导了利用可注射探测物和选择性照射各层的光源来区分各层中的生理特性的方法。在另一方法中，前向/逆行光源选择性地照射组织的前

或后表面。

[0090] 图14a示出了耦合到外科缝合器砧座1403的注射器系统1401。这种注射器1401被用来将介质1405注入到包含砧座的肠组织中。手持式设备与填充有介质1405的灌注器1407耦合。灌注器可以填充有单次注射或多个剂量的介质1405。灌注器也可以是能够提供多个计量剂量的注射器，其具有传统的简单柱塞1409，或者是手动或电动计量注射器。内部流体通道1413使得介质1405从灌注器1407通过内部鲁尔(Luer)锁或滑动尖端配件1415到达针1417。组织驻留在手持式设备主体组织接触表面1421和砧座1403的工作表面之间。砧座的柄1423通过砧座柄耦合器1425与器械1401连接并对准。在一种配置中，对准包括锁定砧座柄1423的旋转，使得针注射点1417与砧座1403的感测版本的传感器位置对准，如图10a和图10b中所描述的。小针1413突出到组织中。如图14b中所示，针1417具有一个或多个侧向孔1431和实心尖端，以便将介质引导到组织中。设备主体1435的组织接触表面可以具有轮廓表面，以便在不同位置抵靠砧工作表面1437对组织施加不同的压缩，以进一步引导介质。在一种实施例中，表面是倾斜的，以便从具有向外指向的孔的针向外径向地引导介质。在径向放置方面，针可被用来在钉形式1439内部、在钉形式或在钉形式外部注射介质。在一种实施例中，介质可以包含磷光氧感测探测物并且氧合是从感测砧座(诸如在图10a和图10b中描述的)、独立设备(诸如在图12中描述的)和/或成像系统(诸如图 13a和图13b中所描述的)检测的。图14c示出了注射器单元1443 的替代实施例，其与圆形外科缝合器1403配对，以便将介质周向地注射到砧座的工作表面周围的组织中。手柄1445附连到注射器1443 的主体。灌注器147通过鲁尔锁或滑动尖端连接器1449连接到流体通道1447。标准流体配件1449的使用启用预先准备的、预先填充的灌注器1407。

[0091] 图15示出了本发明的配置，其中系统被配置为评估结肠直肠吻合的氧合。结肠1501在外科手术期间被分开，并且感测外科缝合器砧座1503(隐藏在结肠内部，看不到)，诸如图10a和图10b中所描述的，被插入到横切的结肠1501的近端1505中。注射器1511 (诸如在图14a、图14b和图14c中所描述的)通过针1521将氧敏感磷光探测物1513注射到在近端1505处或其附近的结肠组织1523 中的吻合部位。感测砧座1503测量在吻合表面1523的部位的一个或多个点处的氧合。在一种实施例中，感测砧座1503利用在钉形式之间交错的、被配置用于磷光寿命感测的十二组传感器来测量氧合。在另一实施例中，温度传感器也集成到感测砧座1503中，用于氧合测量的温度补偿。如图15中所示，横切的结肠1501的远端1505保持自由，但是，本发明的替代配置可以适于注射和感测结肠1501的近端1505和远端1507。图10示出了用于低位前切除(LAR)的代表性过程，但是本发明包括对所有结肠直肠和结肠肛管切除以及其它胃肠手术和身体中的其它位置的应用。

[0092] 在一种实施例中，压力传感器结合到感测砧座1503中，以检测吻合1523中的组织的压缩压力，并且还可被用来标准化组织压缩压力。在一种使用方法中，感测砧座1503被激活，以便在手术中的各个点生成吻合的氧合图谱。在代表性实例中，感测砧座可以在创建吻合之前、在近侧组织1523和远侧组织1507的近似期间以及在击发缝合器、连接组织并创建吻合之后询问近侧吻合组织1523。这个信息可被用来指导外科手术，以便影响校正动作。作为替代，结果可被用来分类患者的吻合术失败的风险并协助手术小组决定临时或永久造口术。

[0093] 图16a示出了被配置为评估荧光和/或磷光寿命的成像系统的代表性实施例。在一

种实施例中，系统被配置为通过注射到组织中的氧敏感探测物的磷光寿命成像来检测组织氧合。在一种配置中，PLI系统包括耦合到高速选通图像强化器1603的高灵敏度、低噪声、高速科学相机1601；但是在其它实施例中，可以使用较低成本的传统的基于相机的或其它成像系统。强化器1603和相机1601经由耦合 1607耦合到接口单元1605，其中耦合1607控制强化器选通和相机曝光的定时，以及将来自相机的图像流送到处理器，进行分析。在一种实施例中，计算机被用于相机接口和图像处理，并且计算机控制的数据获取设备通过充当动态延迟发生器(DDG)来提供定时控制。增强器1603和相机1601可以是分离的部件，或者可以集成到增强的相机中。另外，如图7a、图7b和图7c中所描述的，控制接口单元 1605的一些或全部功能可以组合到相机中。在一种实施例中，组合的增强相机包括用于预处理图像的FPGA或处理器，从而减少了到外部接口单元1605的连接1607的带宽要求。

[0094] 相机系统包括透镜1611，以聚焦在组织当中探测物1615驻留 (通过局部或系统注射)在其中的感兴趣区域上。在头顶式系统中，透镜1611将在开放式外科手术中聚焦在外部组织或可见组织上。透镜从由激发光1633激发的探测物1615接收再发射的光1637。再发射的光选择性地通过滤光器1639到达透镜1611。在这种配置中，系统可以附连到安装臂1619，诸如天花板安装或地板安装的吊杆臂。该系统还可以附连到类似于外科手术显微镜的平衡安装臂，并且另外头部可以具有致动，以便通过机器人手段启用对其位置和对准的控制。在替代配置中，所示出的成像系统是手持式单元，其被配置为容易地允许类似于标准傻瓜相机的使用的组织氧合的快照。

[0095] 成像系统结合照明器光源1631，以激发组织1613中的探测物 1615。照射器1631光被调制，并且可以是用于时域测量的脉动光或用于频域测量的正弦激发。在一种配置中，照明器1631包含过多的光发射器，其形成围绕相机透镜1611的光轴的圆周环。照明光1633 聚焦到与相机透镜相同的目标区域中。在一种实施例中，照明器包含多个波长的光发射器，以便在多个波长处提供对探测物1615的激发或选择性地激发多个不同的探测物类型。另外，照明器1631可以包括被切换或多路复用的激发光和可见光，以使得能够清楚地可视化与氧合成像交错的解剖结构。在另一配置中，照明器可以是瞄准目标组织而不必沿照相机的光轴对准的独立光源。

[0096] 在一种实施例中，成像系统还包括评估包含探测物的组织的温度的手段。对受试者组织温度的评估允许探测物的温度依赖性磷光衰变的温度补偿。温度测量的使用使得绝对氧浓度测量有对组织温度不变的增强的准确性和健壮性。其它生理和环境因素也可以类似地被测量，以补偿寿命对氧浓度计算。在一种实施例中，通过接触(例如，热电偶、RTD)或非接触(例如，光学)手段在一个或多个离散点处感测温度。在一种配置中，热成像器1641与成像系统耦合，以创建与执行寿命感测的相机基本相同的区域的温度图谱。热成像相机1641 可以经由机械耦合器1643刚性地耦合到相机系统1601。配准可以被执行，以确定寿命图像与温度图谱中的点之间的对应关系。这种对应可以利用基于图像的配准技术实时地执行，或者可以对于给定配置先验执行。本发明的一种实施例结合与红外热成像相机耦合的基于相机的PLI系统，以检测磷光寿命和温度。给定像素或区域的温度和寿命都被用在对应氧合的确定中。在一种方法中，温度被明确地计算并且在计算磷光寿命到氧合的转换中直接与磷光淬灭过程的先验已知的温度系数一起使用。热成像器1641可以结合偏振或其它滤光器来最小化/减少红外反射。

[0097] PLI系统可以包括固定到相机系统1601和/或光源1631的激光器或其它对准设备，以帮助将对准指向期望的视野1615。对准设备可以是点源、十字线和表示区域的形状之一。PLI系统还可以包括代替或耦合到臂1619的机电致动头。致动头可以是机器人设备。在一种实施例中，该致动头被配置为用于由于运动/未对准而对目标或感兴趣区域进行动态跟踪。

[0098] 图16a中所描述的成像系统可被用于各种应用。在一种应用中，它被用于在结肠直肠癌切除术期间对诸如结肠直肠组织的胃肠组织进行成像。它还可被用于在器官移植或血管手术期间评估组织中的氧合和/或灌注。该系统的一个用途是通过测量皮肤瓣的氧合来评估皮肤瓣的存活力。在一种使用方法中，这种系统评估外周解剖结构的氧合，并利用氧合来筛选外周血管疾病和/或引导外周血管疾病的干预。该方法的系统可以是吊杆安装的成像器、手持式成像器械或替代配置。系统可以以指定的重复率经指定的时间进程生成单独的图像或多个图像。可以给出绝对组织氧合和/或氧合中的时间依赖性变化。

[0099] 图16b示出了图16a中描述的成像系统的另一代表性实施例，其被配置为评估在吻合部位(具体而言是如前面所描述的结肠组织吻合) 的组织的荧光和/或磷光寿命。该系统可以附加地被用来对其它器官的其它胃肠吻合进行成像，诸如但不限于食道、胃和小肠。在一种配置中，成像系统评估注入的氧敏感探测物的磷光寿命。探测物1651 被注入到结肠直肠组织1653(通常为如图15中所述的近端)，其具有被插入其中的外科缝合器砧座1655，以准备外科吻合。砧座1655 可以是传统的非感测砧座，或者如图10a和图10b中所描述的感测砧座。利用诸如图14a、图14b和图14c中所描述的注射器或者其它手段，探测物1651被注射到组织1653中。与工作表面(即，砧座的钉形式表面)接触的组织包含探测物并且被指向成像系统1601的光轴。成像系统还包括与相机1601、强化器1603和透镜1611的光轴同轴的对准引导件1659。对准引导件可以经由快速连接配件1661可重复地附连到透镜1611和从其去除。可以是快速连接型连接的耦合器 1655将对准引导件1659与外科缝合器砧座1655的柄1667接合。这个系统确保吻合1671的近端利用PLI系统完全成像。在一种实施例中，PLI系统还包括热成像器1641，以确定由PLI成像的相同组织的温度，如图16b中所述的。该温度可被用来在寿命到氧浓度的转换中补偿温度依赖性磷光寿命。温度测量可以经由目标区域的成像系统、利用有助于评估温度的可注射探测物、温度的接触测量或其它手段来执行。

[0100] 在一种使用方法中，图16b中的系统在切除后并在与远端接合之前生成吻合的近端的氧图谱，并且该信息被用来指导手术。该指导可以结合校正动作，诸如附加的剖割(dissection)，以减少张力和改善血液供应。然后，可以是与对准导向件被去除的图16b中所描述系统相同的系统的图16a中的系统可被用于在外部对远端和/或近端成像。该系统还可以与感测砧座，诸如图10a和图10b中所描述的，结合使用。

[0101] 本发明包括，但不限于，基于磷光寿命的组织氧合的感测和绘制。这种感测技术可以与其它技术结合使用。与本发明相关联的感测技术可以感测机械或生物性质。感测器械可以包括一个或多个感测模态。感测模态可以包括用于生成指示主体组织的性质的信号的机械、光学、化学、电或其它手段。在一种实施例中，感测元件通过使用包含输送到组织中的磷光探测物或磷光体的介质来测量氧合。其它实施例通过基于血氧定量法的技术测量氧合。另外的实施例通过引入组织中的荧光或磷光介质的时间响应测量灌注或流速。

[0102] 因而，一种实施例包括感测外科器械和关联的探测物、注射器、处理和可视化；器械能够在多个离散点处执行磷光寿命感测，并且利用磷光寿命测量来生成温度补偿的氧图

谱。

[0103] 另一实施例包括成像系统和相关联的探测物、注射器、处理和可视化;成像系统能够执行点阵列的磷光寿命成像,并且利用磷光寿命测量来生成温度补偿的氧图谱;其中,氧图谱被配准到内窥镜视频图像并被用来基于氧合测量识别可疑区域。

[0104] 在实施例中,感测部件被结合到或耦合到外科器械。器械可以包括传统的开放、腹腔镜、内窥镜、支气管镜、耳镜、眼镜、喉镜、膀胱镜、阴道镜、血管内、腔内、机器人或其它微创工具,诸如特制的组织询问器或器械化标准器械,诸如抓钳、针驱动器、缝合器、施夹器、导管、剪刀、烧灼器或牵开器。器械还可以包括询问器或可以是或可以不是微创的其它设备。在替代实施例中,感测部件被结合到用于内窥镜检查的主要或辅助成像系统中。

[0105] 这种成像系统可被用于诊断过程,或用于监视或指导外科手术。该技术可以结合到刚性或柔性内窥镜装备中或与其关联。该技术可以进一步基于通过透镜或光纤的光透射而与内窥镜装备耦合,或者它可以在远端与具有微型相机的数字成像系统集成。在另一实施例中,本发明中公开的成像系统可以是独立的基于相机的系统。这种基于相机的系统可被用于组织(诸如皮瓣)的外部监视、用于通过开放式外科手术或微创内窥镜手术的内部成像、用于视网膜氧合的精确绘制、结合机器人外科使用、或其它手段。如前面所指出的,本发明包括具有对激发的磷光响应的氧依赖性淬灭的磷光体的磷光寿命成像。本发明还包括感测其它生理参数、利用其它荧光或磷光探测物进行感测、测量来自组织的固有荧光或磷光响应,或者对显像剂或者其它生物标记或标签(诸如量子点)成像。光学感测元件包括但不限于包括发光二极管(LED)和激光二极管的光发射器,以及包括光电二极管(包括雪崩光电二极管、光电倍增管、硅光电倍增管和类似的增强灵敏度检测器)、光电二极管阵列、CCD阵列(包括诸如电子倍增EMCCD 的增强灵敏度检测器)、CMOS传感器、相机、全息成像系统、图像增强器(其可以与其它检测器耦合或集成到其中)和光谱仪的光接收器。

[0106] 光学感测元件被配置为利用血氧定量法、磷光技术或光谱技术以及利用荧光或磷光基技术的组织灌注、组织流动力学、组织氧含量、组织化学组成、组织免疫活性、组织病原体浓度或组织含水量当中至少一个测量组织氧合、氧输送、氧利用、组织表征和组织一般健康当中至少一个。基于荧光和磷光的技术包括但不限于以下:监视和分析响应于荧光介质的注入或激活的荧光响应的强度和时间进程,通过利用诸如钌的敏感材料利用强度和时间分辨方法二者测量荧光的氧依赖性淬灭或磷光辐射来确定氧量,基于可注射的氧敏感磷光探测物的淬灭时间响应确定氧浓度,以及通过定量荧光或磷光方法确定目标组织性质,包括量子点或结合光再发射性质的其它生物标记的使用。在一种配置中,设备利用荧光素或IC Green或其它显像剂来感测灌注。在一种其它配置中,设备感测天然组织磷光的氧淬灭。

[0107] 本发明包括用于将磷光寿命成像系统的信号获取选通到生理参数的方法。组织氧合或其它组织特性的测量可以以选通方式来测量,以标准化测量并允许比较。选通图像获取的一个代表性例子利用脉冲和 /或呼吸和/或蠕动运动被触发。选通获取还可以基于蠕动、呼吸运动、心脏运动、心输出量或脉动流量、EEG读数、EMG读数、运动传感器或其它输入的测量。另一种方法捕获利用呼吸、心输出(即,脉搏)、蠕动或其它内部或外部运动当中至少一个选通的PLI测量。另一种方法规定在生理周期中的两个或更多个时间点动态比较PLI测量。一种方法从由PLI系统获取的图像确定门控周期,并且另一方法规定基于脉管系统获取的图像确定心动周期门。

[0108] 在本发明的一种配置中，器械被配置为感测多层组织中的氧合，或者区分在不同组织深度的氧合。利用具有多个吸收波长的磷光氧感测探测物，器械可以基于从设备发射的激发波长辐射和激发注入组织中的探测物的子集，因为组织中的穿透深度是依赖波长的。通过利用处于吸收峰或其附近的多个发射波长顺序地激发组织，并确定对应的淬灭响应，在两个或更多个深度或层区分氧合。感测更深的值将是多个层的总和，在更深层的氧合可以通过考虑在较浅层处感测到的氧来确定。在替代方法中，异质发光系统中各种氧合水平的磷光衰变(即，组织样本中的混合氧合)可以通过去卷积方法来确定，以产生氧合光谱。

[0109] 本发明包括医学成像系统、探测物和用于评估可注射探测物或天然自发荧光的磷光寿命或荧光寿命的方法。在一种配置中，至少一个传感器被配置为利用可注射探测物的磷光的氧依赖性淬灭技术在多个点获得生物组织氧合。在另一实施例中，本发明测量身体内或身体上的标记或其它探测物的寿命。在另一实施例中，评估从天然生物组织产生的磷光或荧光的寿命。本发明包括用于在一个或多个点从内窥镜或其它器械的尖端执行探测物或显像剂的显微注射的系统和方法；以及用于在外科缝合器砧座的工作表面处周向地执行探测物或显像剂到组织中的显微注射的设备。

[0110] 上述实施例展示了氧敏感探测物如何可以与用于组织的氧绘制的成像系统一起使用。这些实施例用于说明目的。所描述的感测配置和方法可以适于为其它外科器械提供所描述的功能。另外，所讨论的技术不应被解释为限于仅和磷光氧感测探测物一起使用。

[0111] 本发明可以通过采用常规材料、方法和装备来实践。因而，此类材料、装备和方法的细节在本文中没有详细阐述。在前面的描述中，阐述了众多具体细节，诸如具体的材料、结构、化学品、过程等，以便提供对本发明的透彻理解。但是，应当认识到，可以在不诉诸于具体阐述的细节的情况下实践本发明。在其它情况下，没有详细描述众所周知的处理结构，以免不必要地模糊本发明。

[0112] 在本公开内容中仅示出和描述了本发明的示例性实施例以及其多功能性的几个例子。应当理解，本发明能够在各种其它组合和环境中使用，并且能够在如本文所表达的本发明构思的范围内进行改变或修改。

[0113] 虽然前面的描述针对本发明的优选实施例，但是应当指出，其它变化和修改对于本领域技术人员将是明显的，并且可以在不背离本发明的精神或范围的情况下做出。而且，即使上面没有明确说明，结合本发明的一个实施例描述的特征也可以结合其它实施例使用。

[0114] 对相关申请的交叉引用

[0115] 本申请要求于2014年4月5日提交的美国临时专利申请No. 61/975,742和于2014年10月7日提交的美国临时专利申请No. 62/061,079的优先权，其中每一个都整体上通过引用被结合于此。

[0116] 政府利益

[0117] 本发明全部或部分地凭借美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)基金CA153571在政府的支持下完成。政府对本发明享有一定的权利。

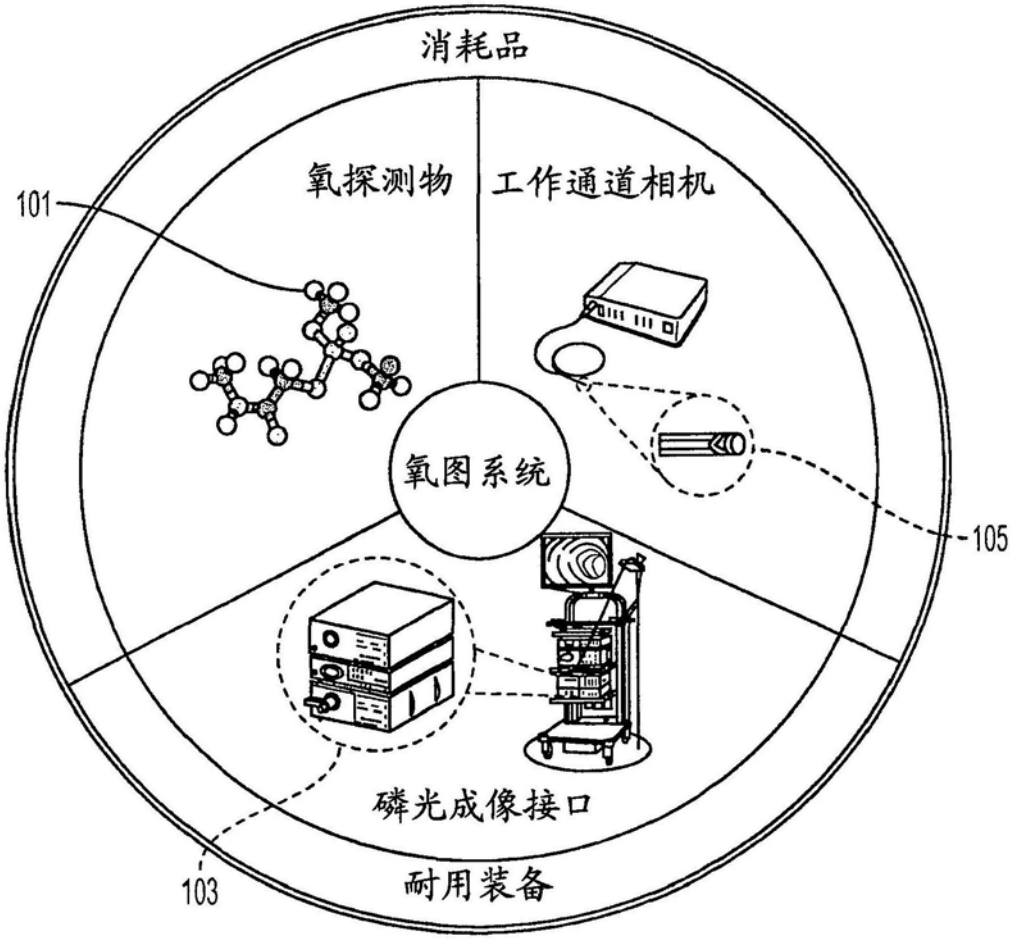


图1

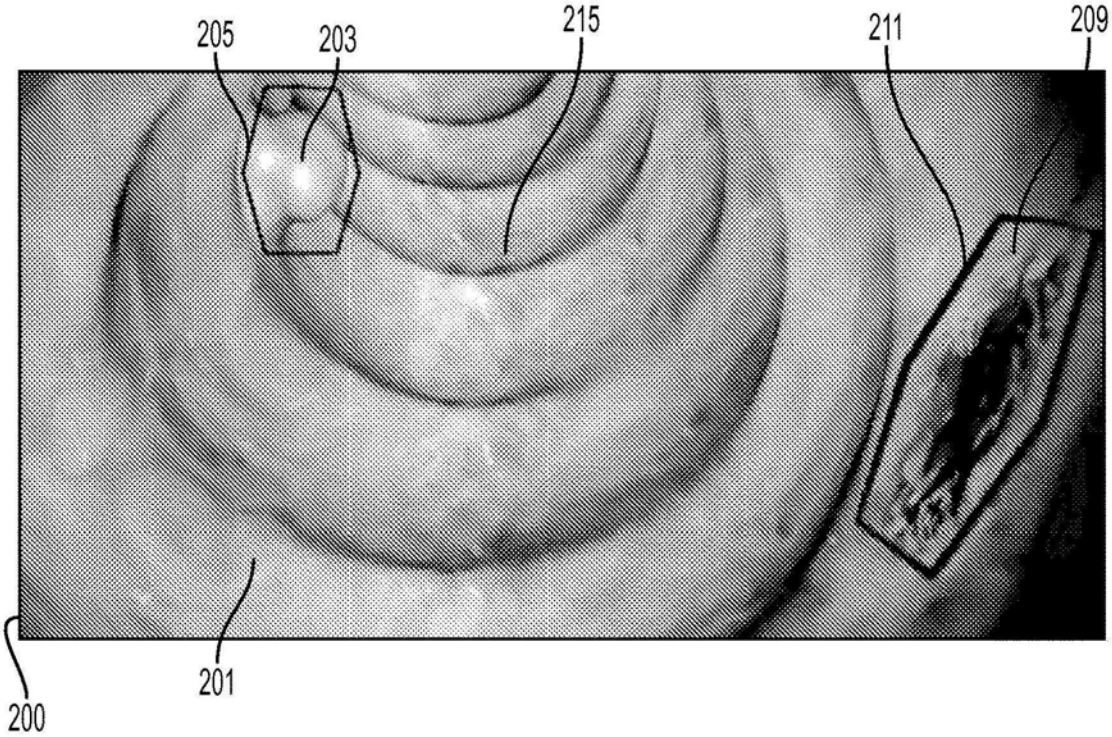


图2a

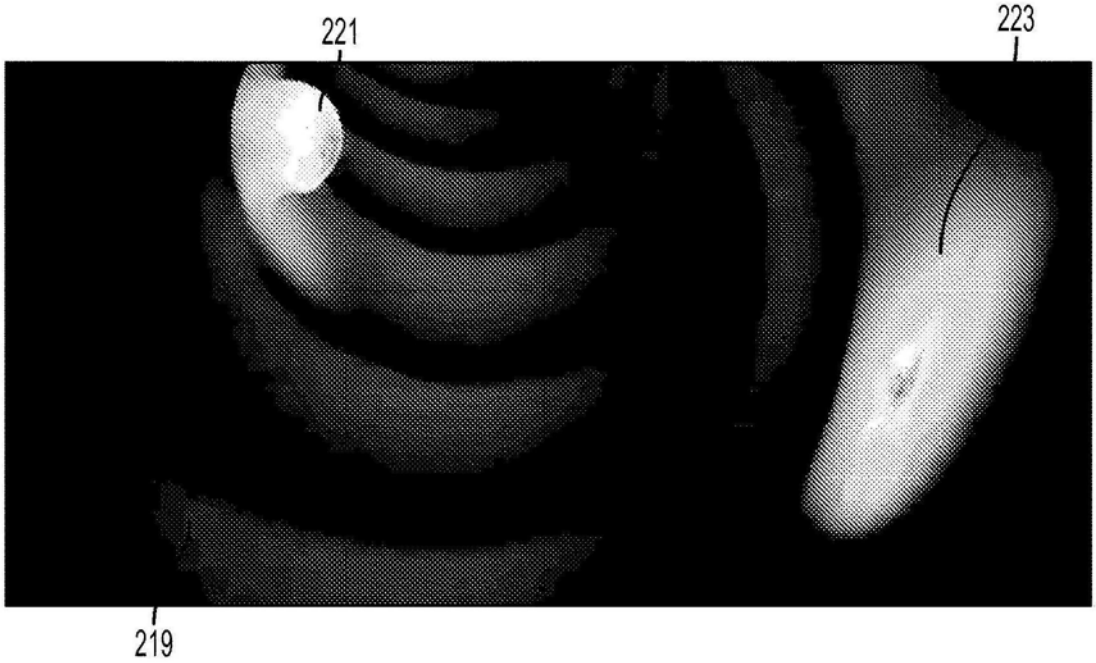


图2b

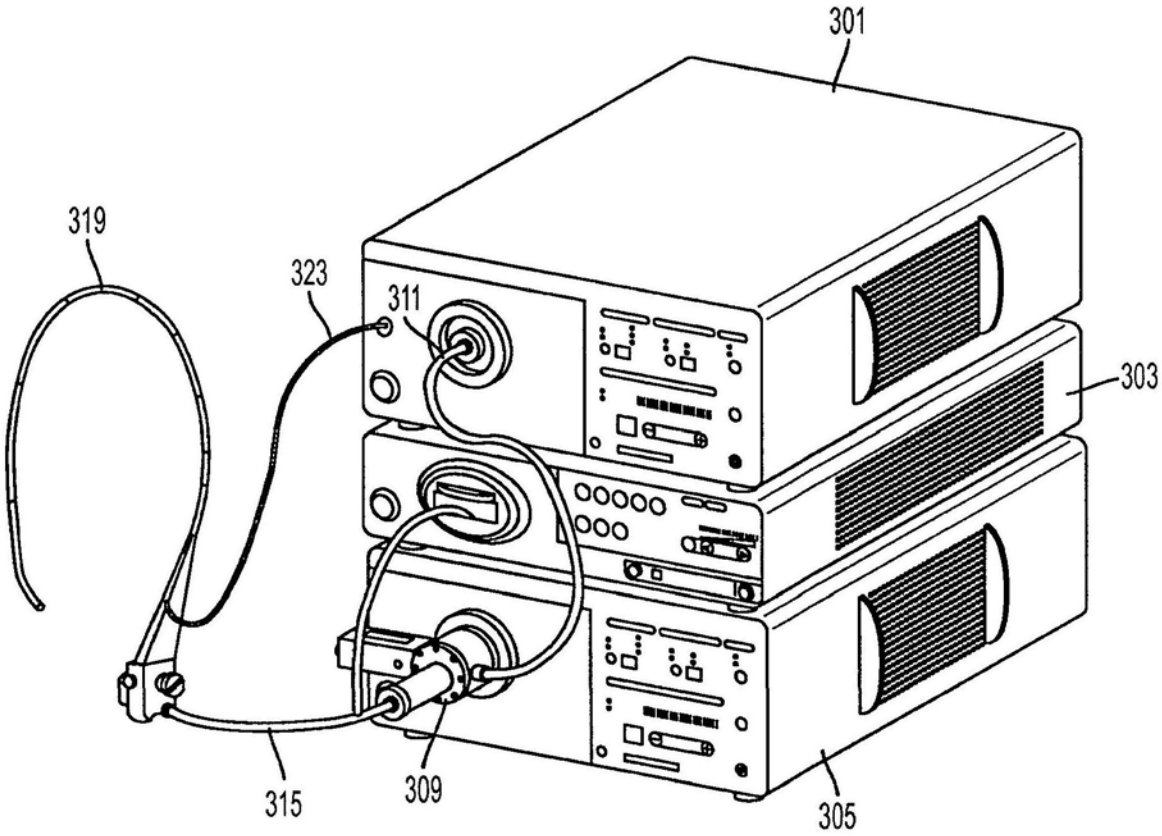


图3

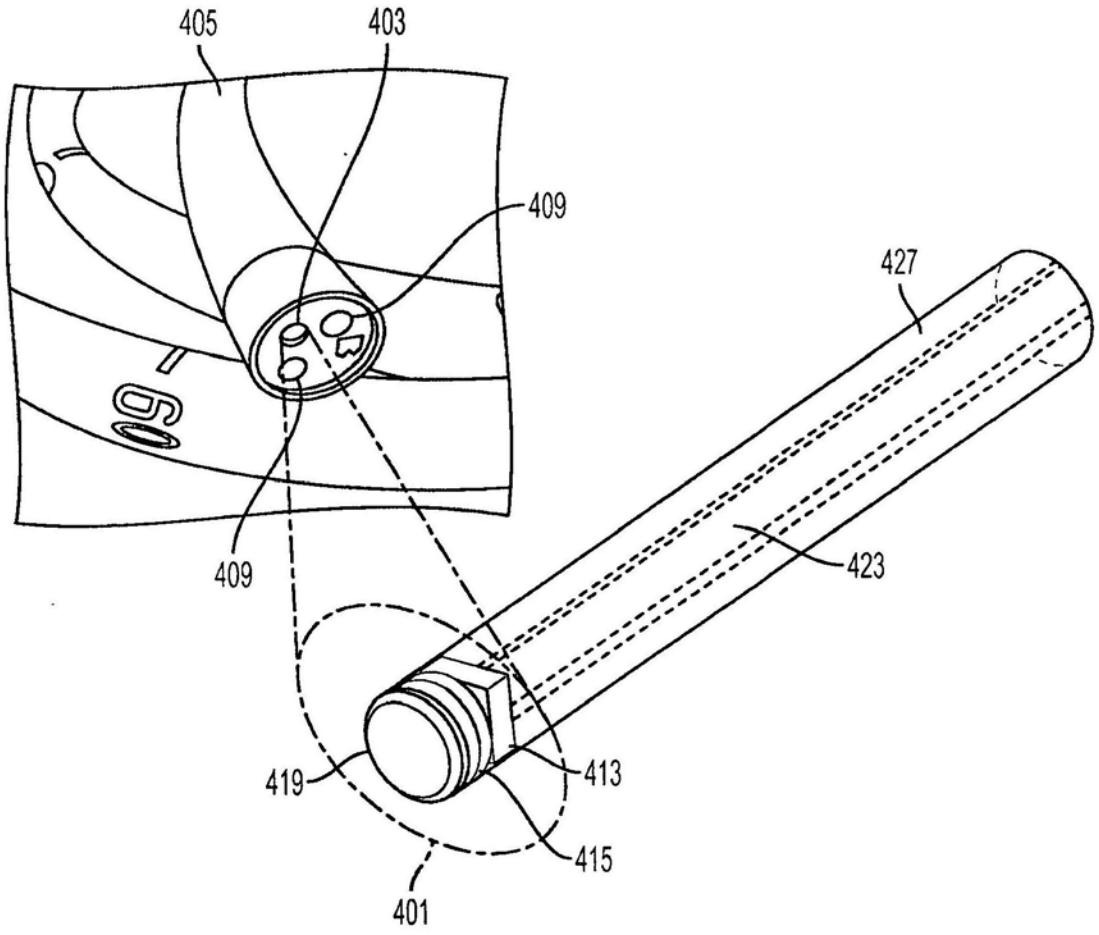


图4

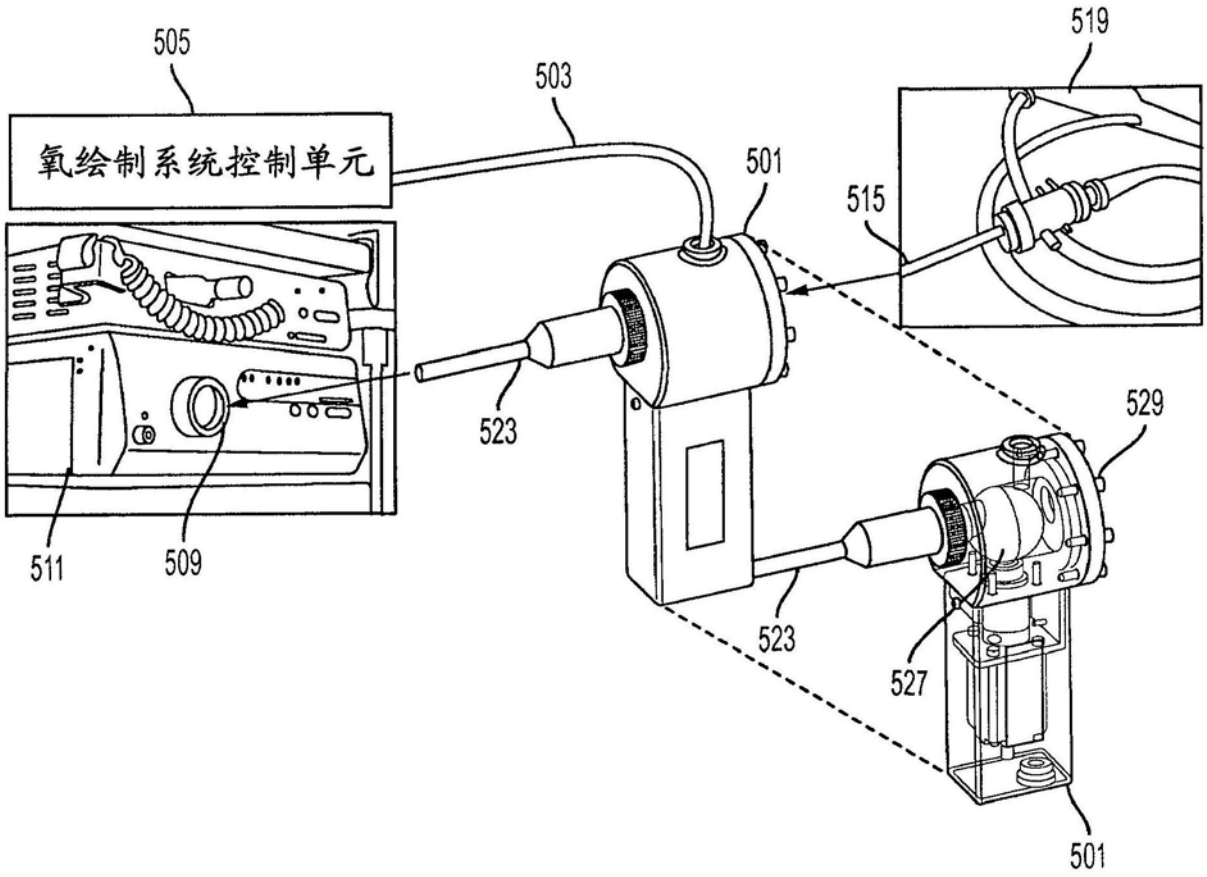


图5

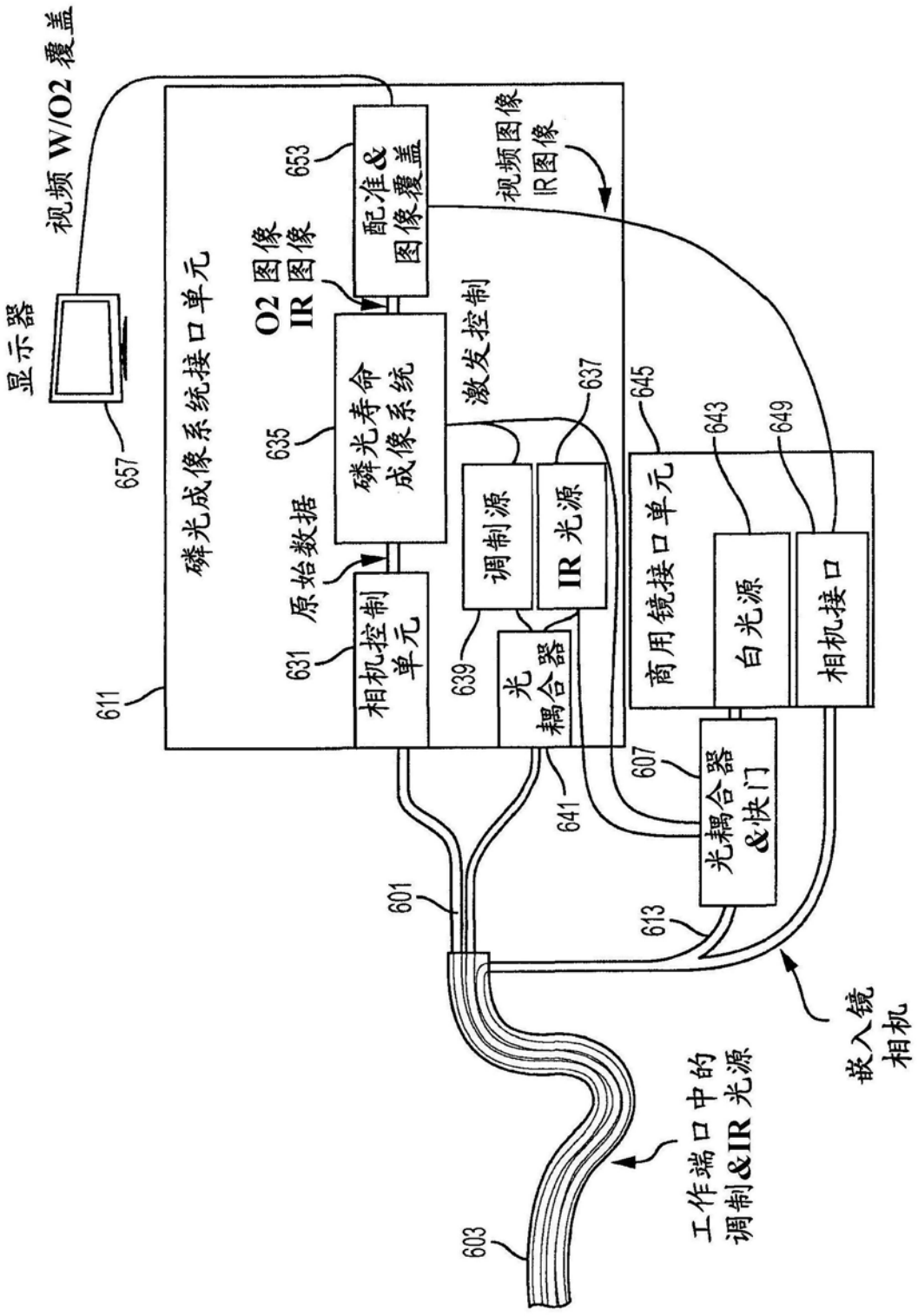

视频 W/O2 覆盖
显示器
657
磷光成像系统接口单元
O2 图像
IR 图像
653
配准&
图像覆盖
视频图像
IR图像
635
磷光寿命
成像系统
激发控制
637
645
643
649
631
原始数据
相机控制
单元
639
调制源
IR 光源
商用镜接口单元
白光源
相机接口
611
光
耦合器
607
光耦合器
&快门
641
601
613
603
工作端口中的
调制&IR 光源
嵌入镜
相机

图6a

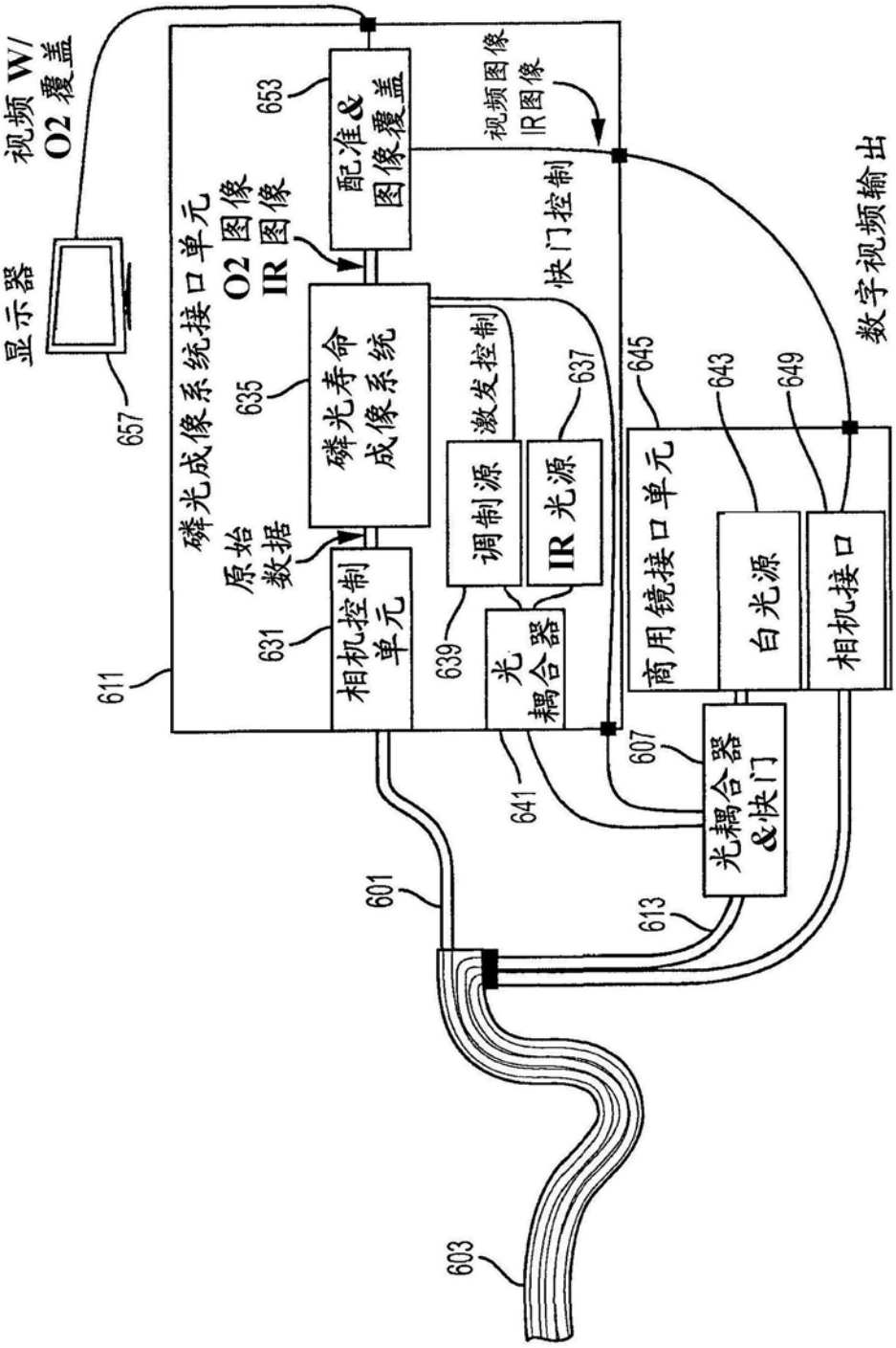

视频 W/
O2 覆盖
显示器
657
611
磷光成像系统接口单元
O2 图像
IR 图像
653
配准&
图像覆盖
视频图像
IR图像
快门控制
635
磷光寿命
成像系统
激发控制
637
645
643
649
数字视频输出
原始
数据
631
相机控制
单元
639
调制源
IR 光源
光
耦合器
商用镜接口单元
白光源
相机接口
607
光耦合器
&快门
641
601
613
603

图6b

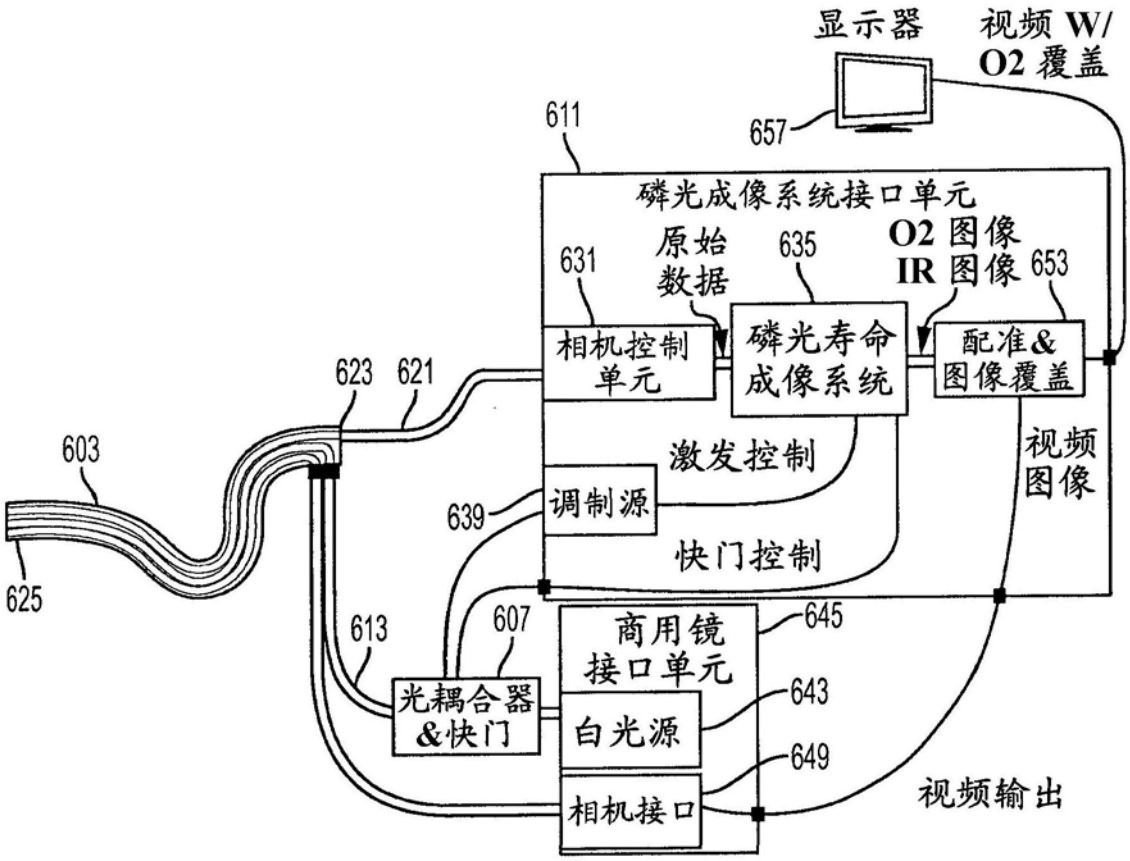

显示器
视频 W/
O2 覆盖
657
611
磷光成像系统接口单元
631
原始
数据
635
O2 图像
IR 图像
653
相机控制
单元
磷光寿命
成像系统
配准&
图像覆盖
623
621
603
激发控制
视频
图像
639
调制源
625
快门控制
613
607
商用镜
接口单元
645
光耦合器
&快门
643
白光源
649
相机接口
视频输出

图6c

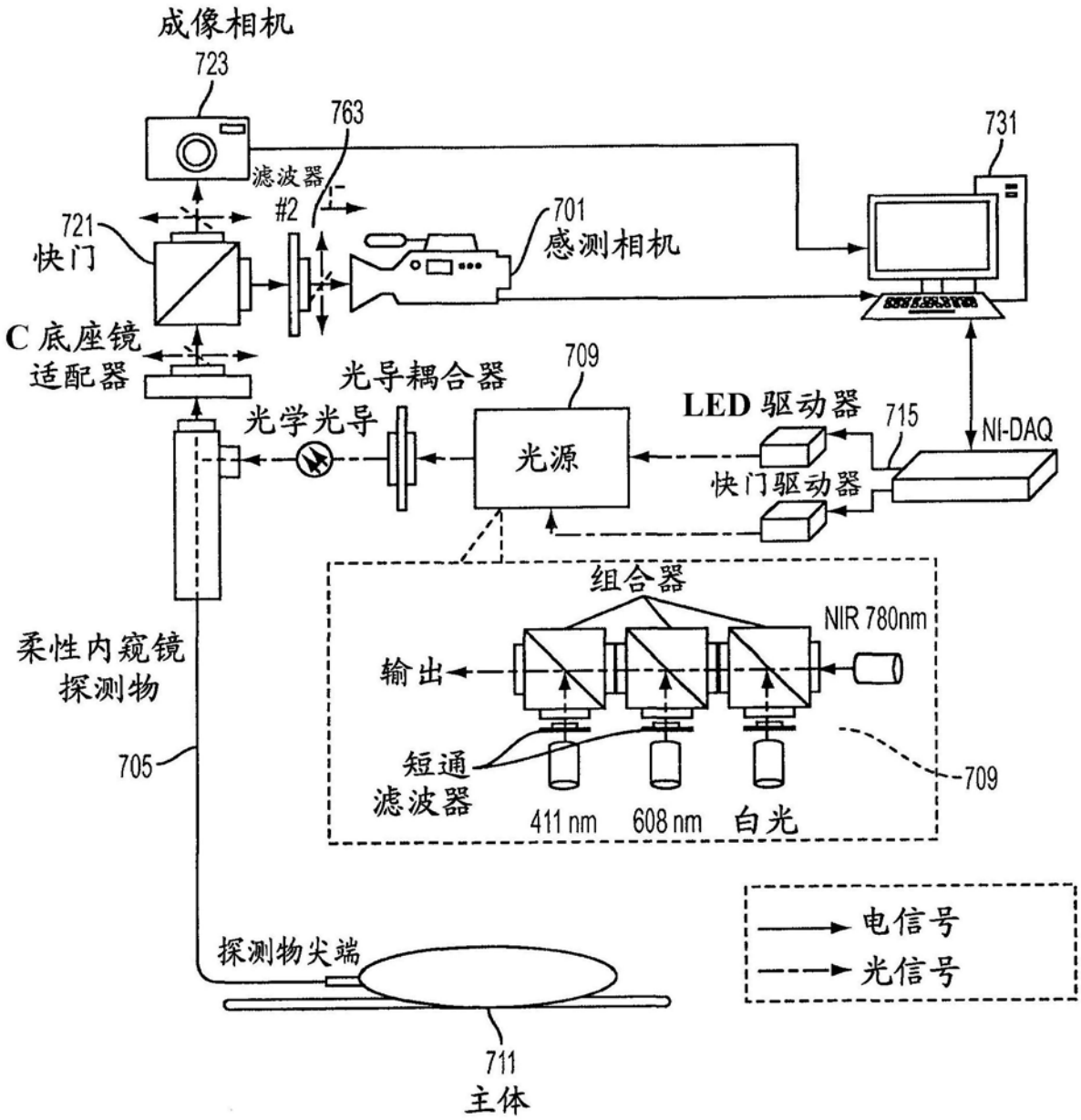

成像相机
723
763
滤波器
#2
731
721
快门
701
感测相机
C 底座镜
适配器
光导耦合器
709
LED 驱动器
715
NI-DAQ
光学光导
光源
快门驱动器
组合器
NIR 780nm
柔性内窥镜
探测物
输出
705
短通
滤波器
709
411 nm
608 nm
白光
电信号
光信号
探测物尖端
711
主体

图7a

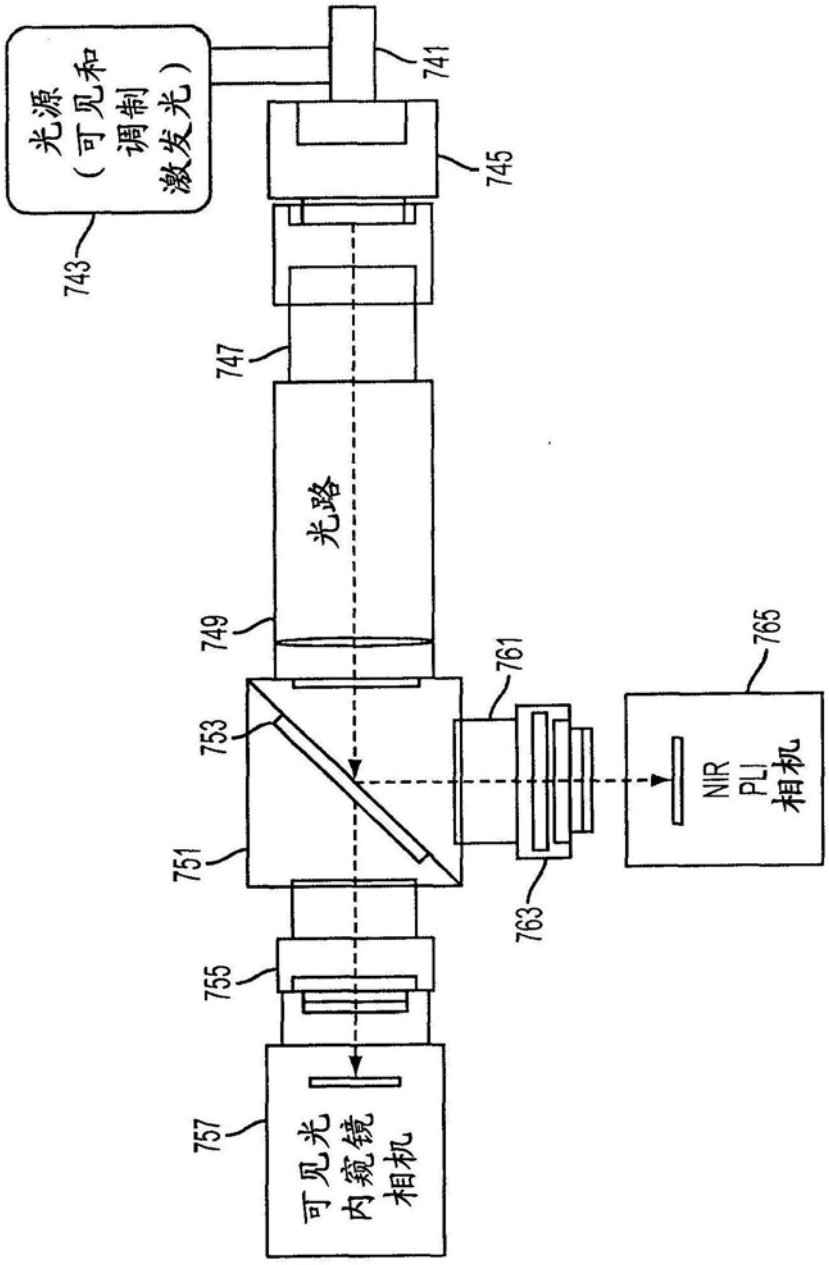

光源（可见和调制激发光）
743
741
745
747
光路
749
761
765
753
751
NIR PLI 相机
763
755
757
可见光内窥镜相机

图7b

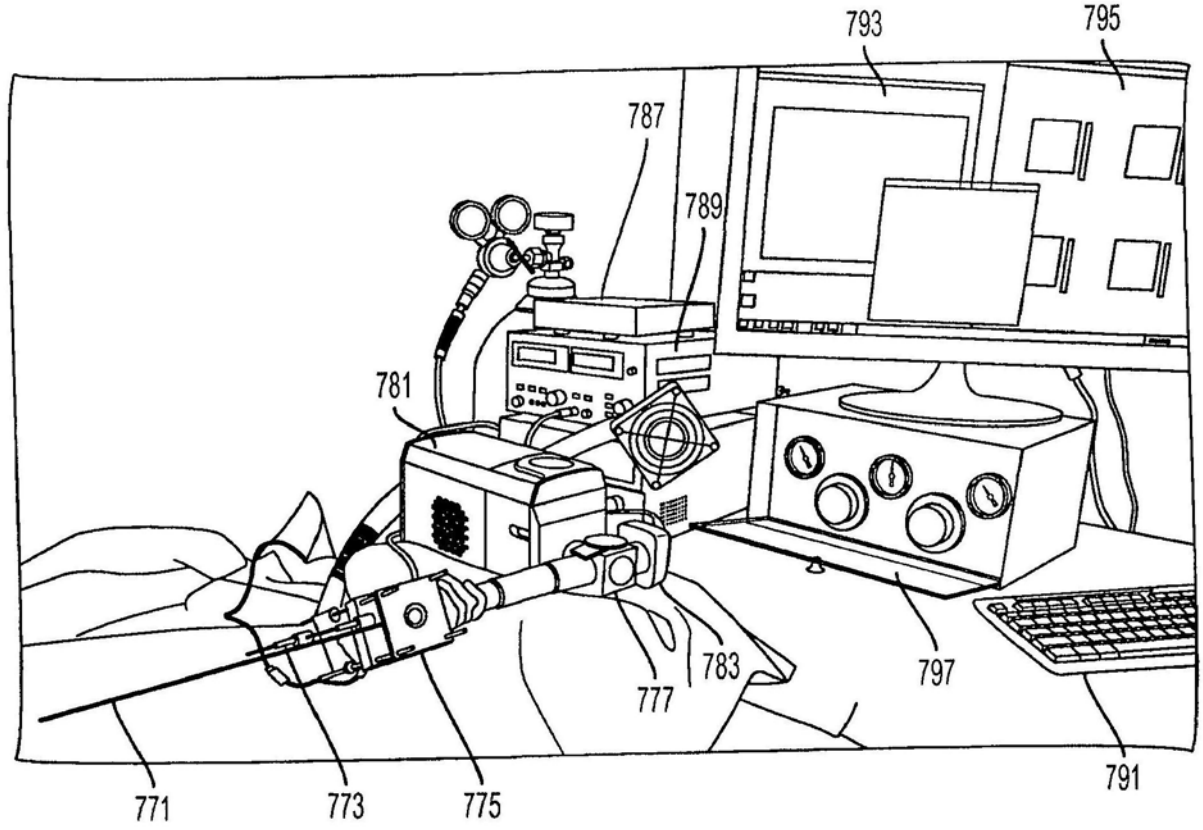


图7c

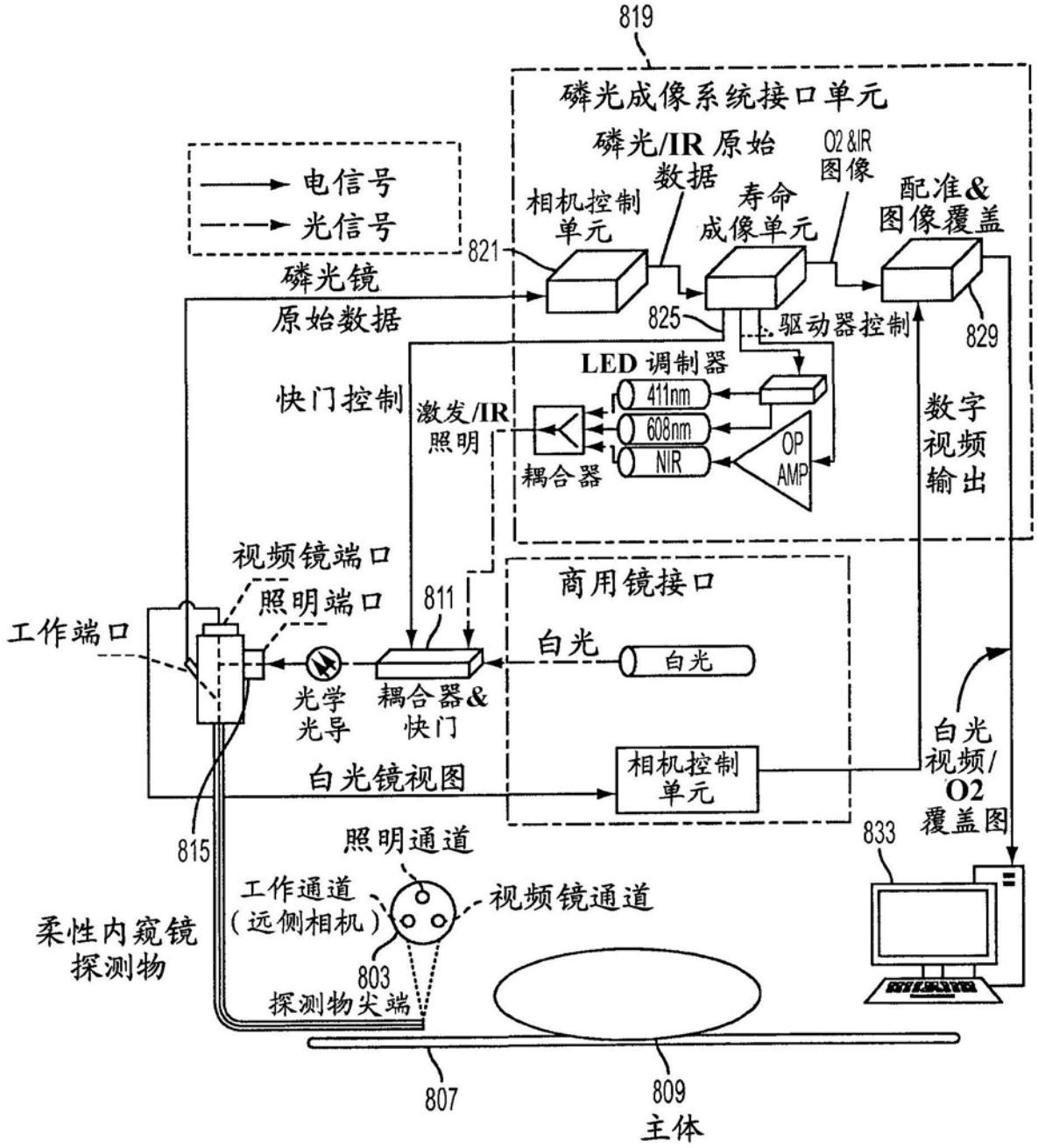

819
磷光成像系统接口单元
电信号
光信号
磷光/IR 原始数据
O2&IR 图像
相机控制单元
寿命成像单元
配准& 图像覆盖
821
磷光镜
原始数据
825
驱动器控制
829
LED 调制器
411nm
608nm
NIR
OP AMP
快门控制
激发/IR 照明
耦合器
数字视频输出
视频镜端口
照明端口
811
商用镜接口
工作端口
白光
白光
光学光导
耦合器& 快门
白光视频/ O2 覆盖图
白光镜视图
相机控制单元
833
815
照明通道
工作通道 (远侧相机)
视频镜通道
柔性内窥镜探测物
803
探测物尖端
807
809
主体

图8

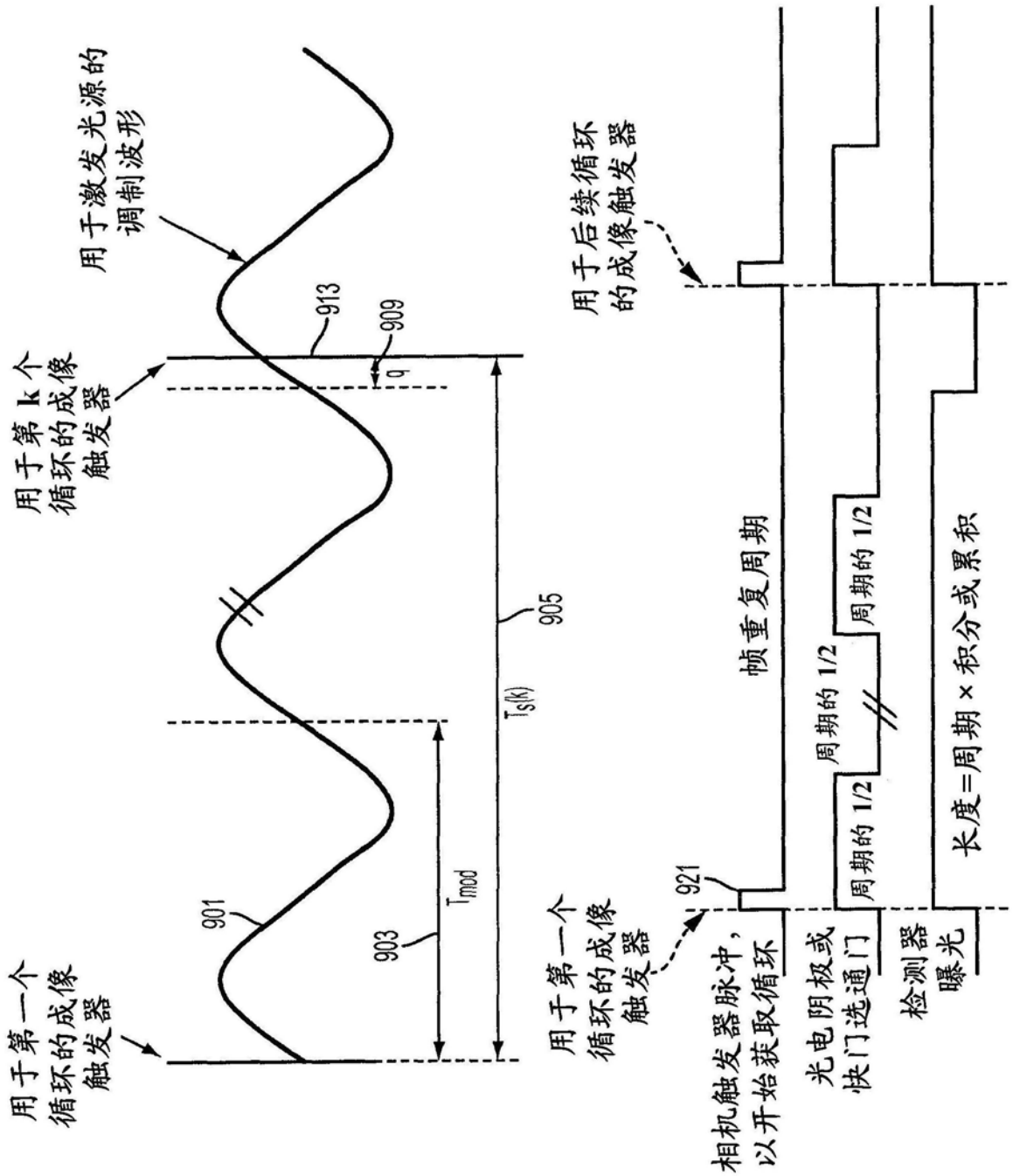

用于第一个循环的成像触发器
用于激发光源的调制波形
用于第k个循环的成像触发器
901
903
913
909
q
T_{mod}
$T_{S(k)}$
905
用于第一个循环的成像触发器
921
用于后续循环的成像触发器
帧重复周期
相机触发器脉冲，以开始获取循环
光电阴极或快门选通门
周期的 1/2
周期的 1/2
周期的 1/2
检测器曝光
长度=周期×积分或累积

图9

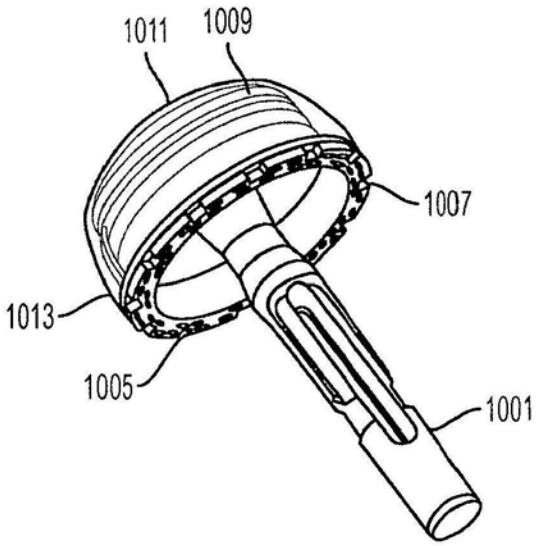

1011
1009
1007
1013
1005
1001

图10a

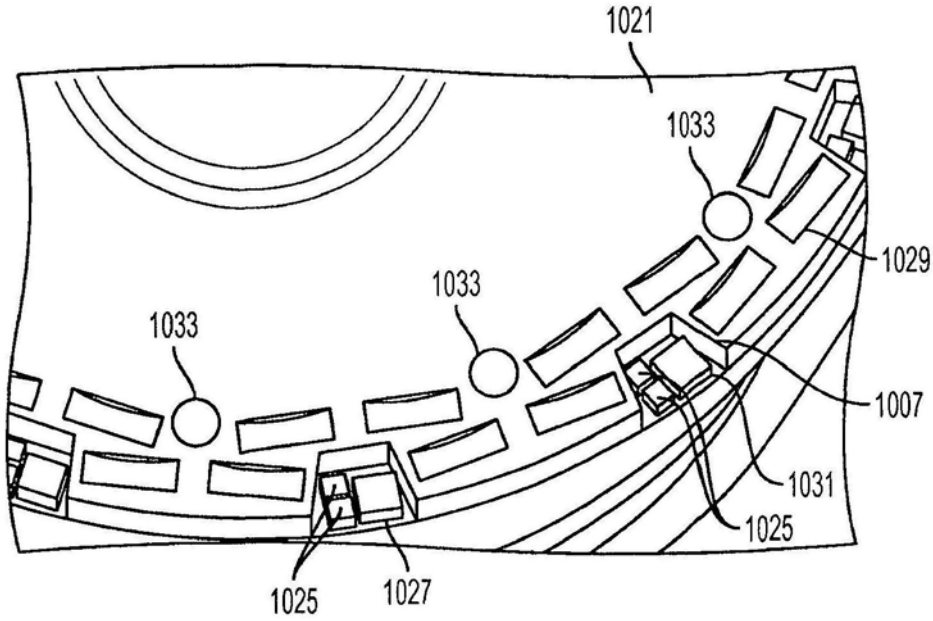

1021
1033
1029
1033
1033
1007
1031
1025
1025
1027

图10b

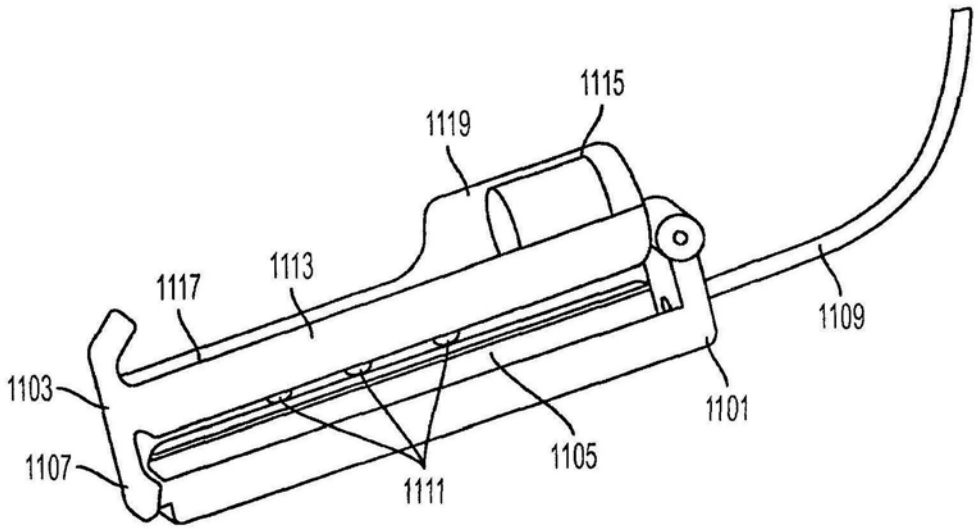

1115
1119
1113
1117
1109
1103
1101
1107
1105
1111

图11a

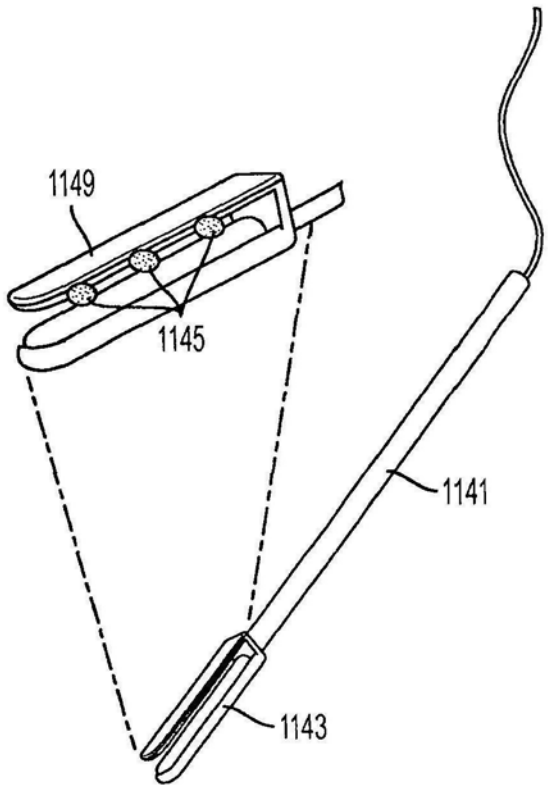

1149
1145
1141
1143

图11b

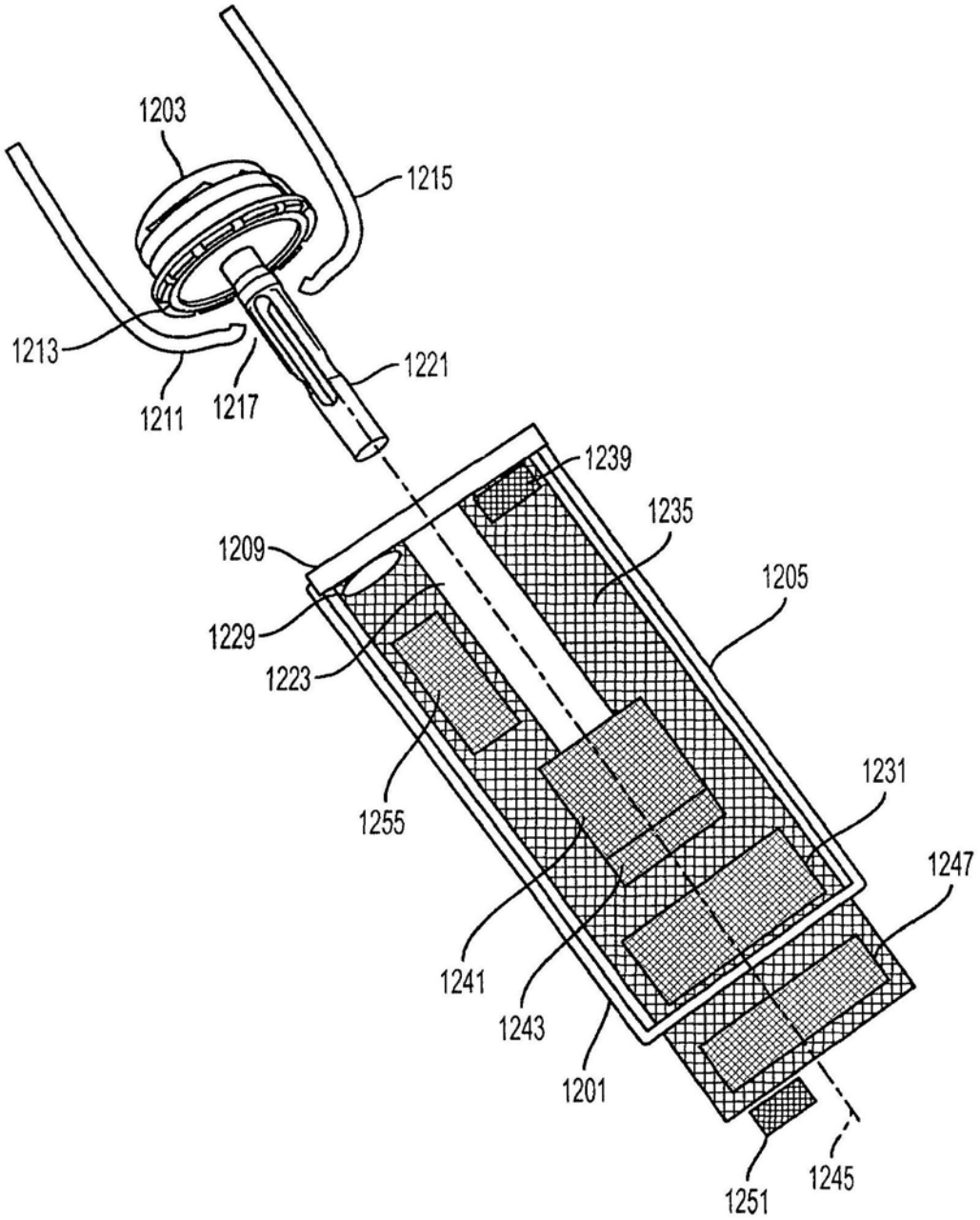

1203
1215
1213
1211
1217
1221
1239
1235
1209
1205
1229
1223
1255
1231
1247
1241
1243
1201
1245
1251

图12

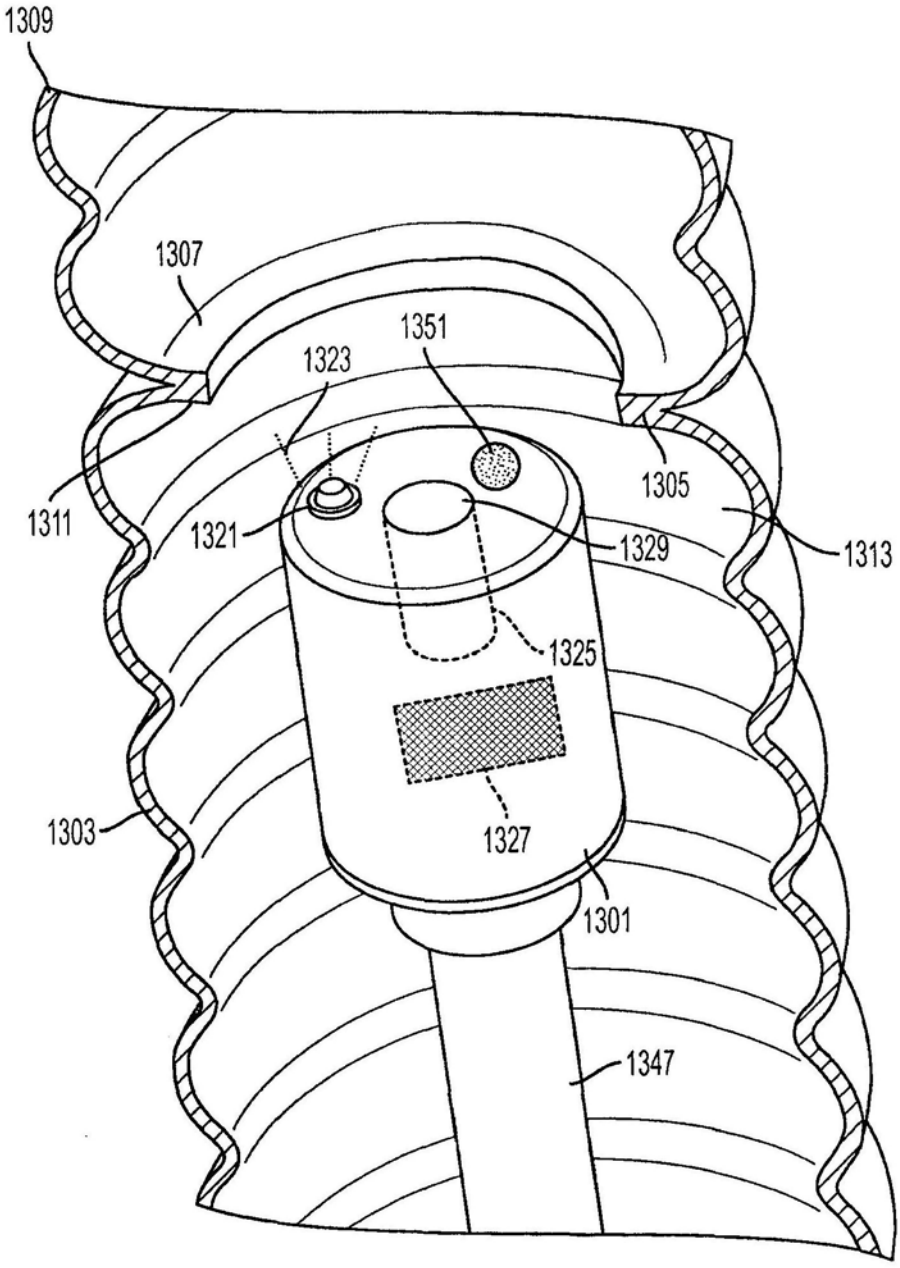

1309
1307
1351
1323
1305
1311
1321
1329
1313
1325
1303
1327
1301
1347

图13a

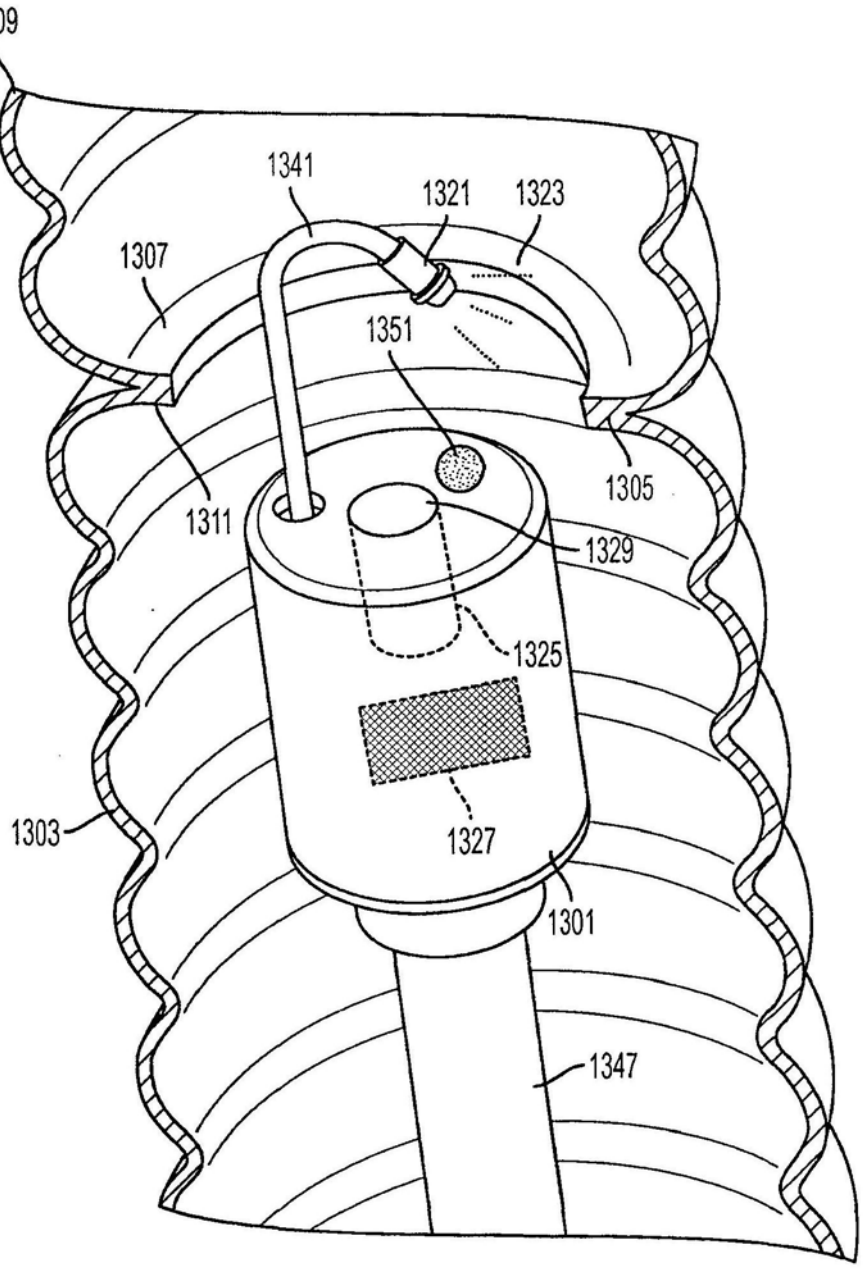

1309
1341
1321
1323
1307
1351
1311
1305
1329
1325
1303
1327
1301
1347

图13b

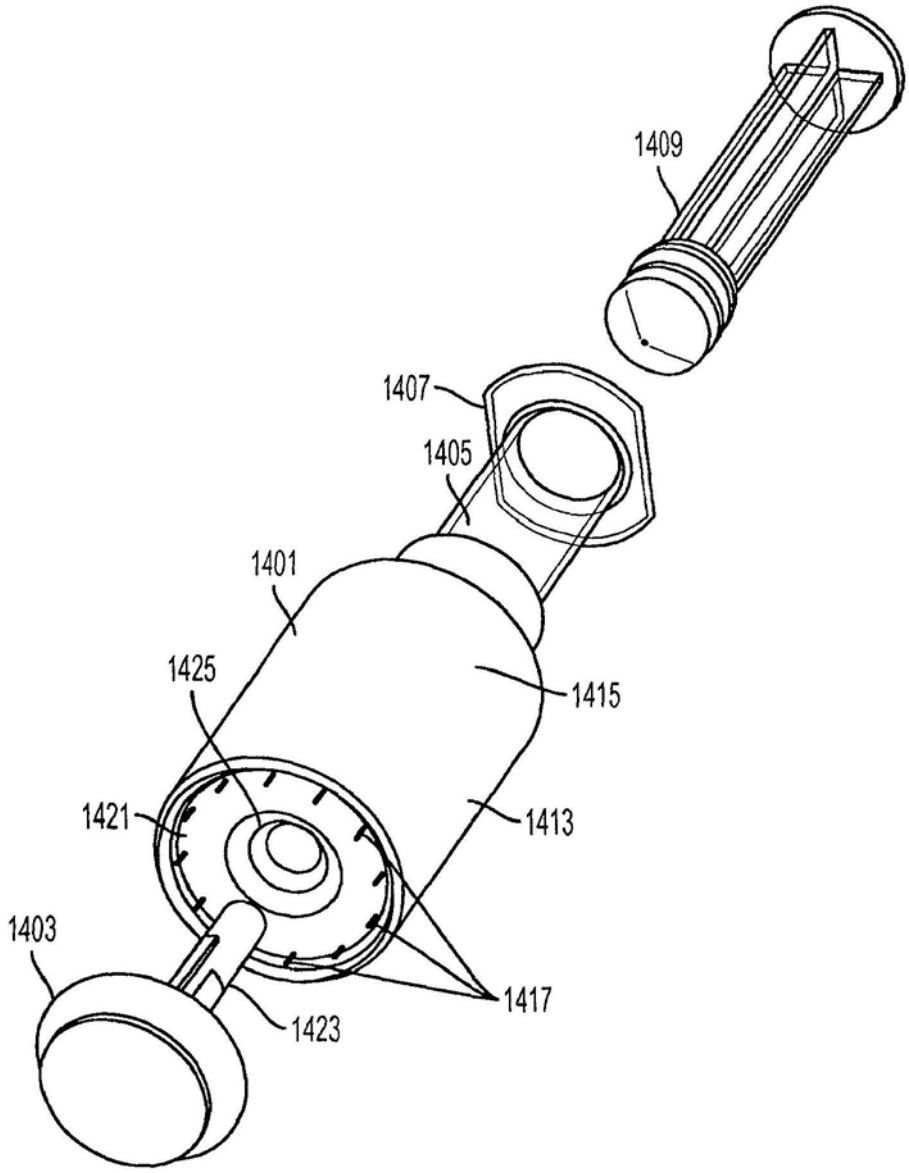


图14a

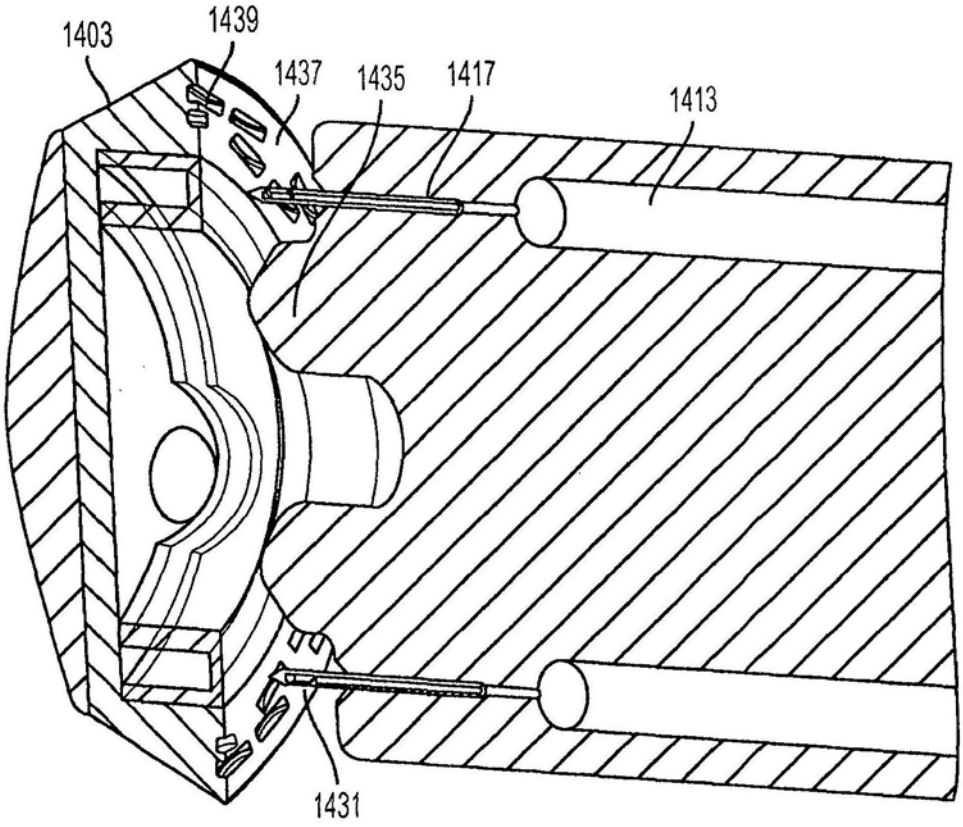


图14b

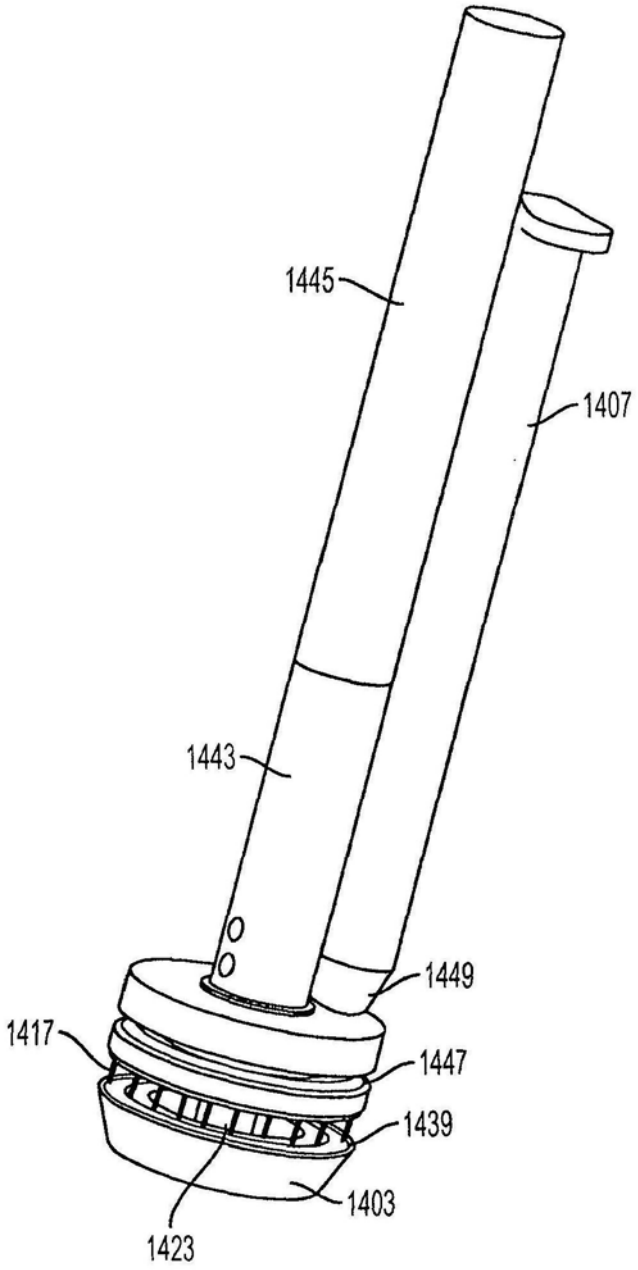


图14c

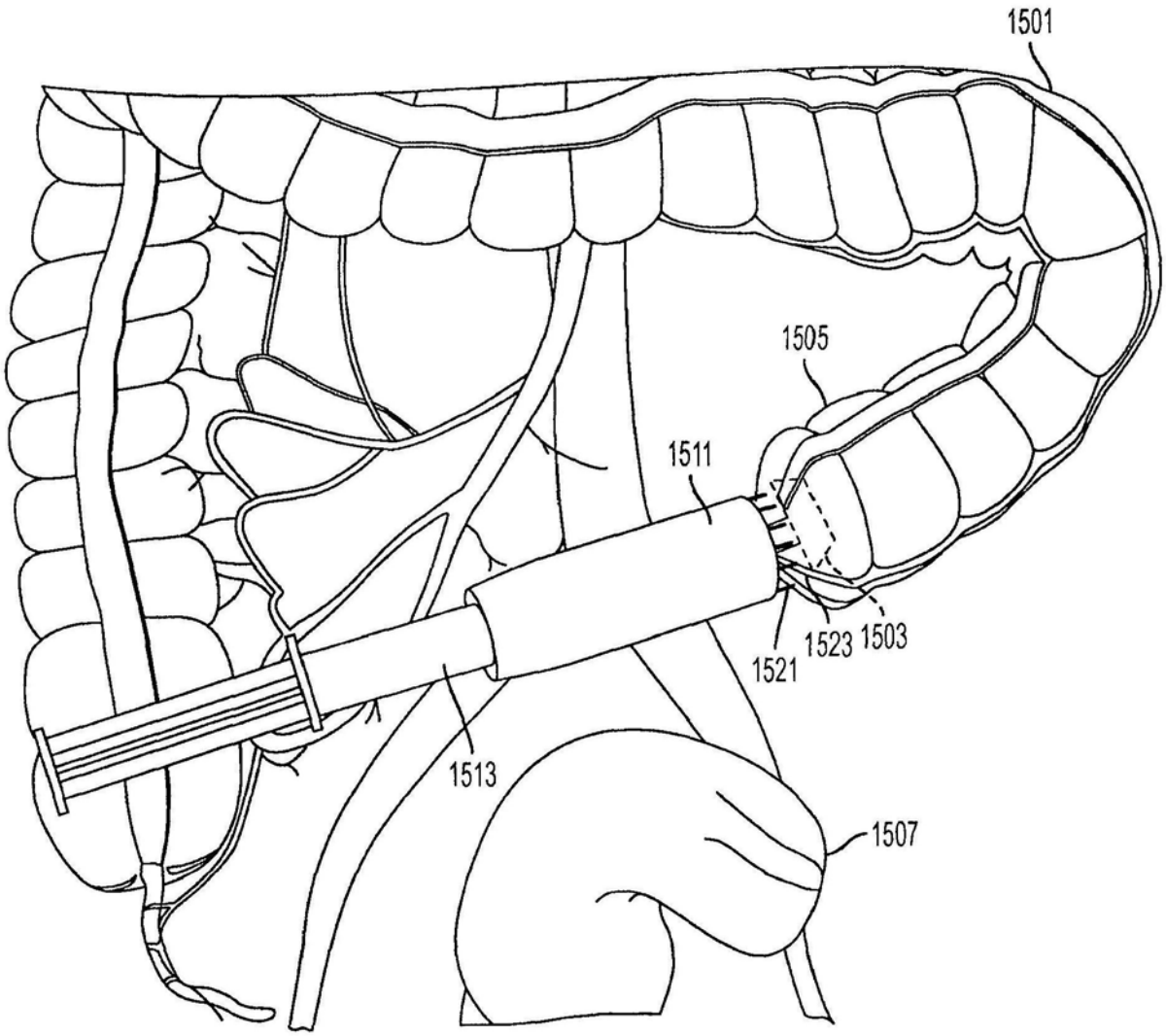


图15

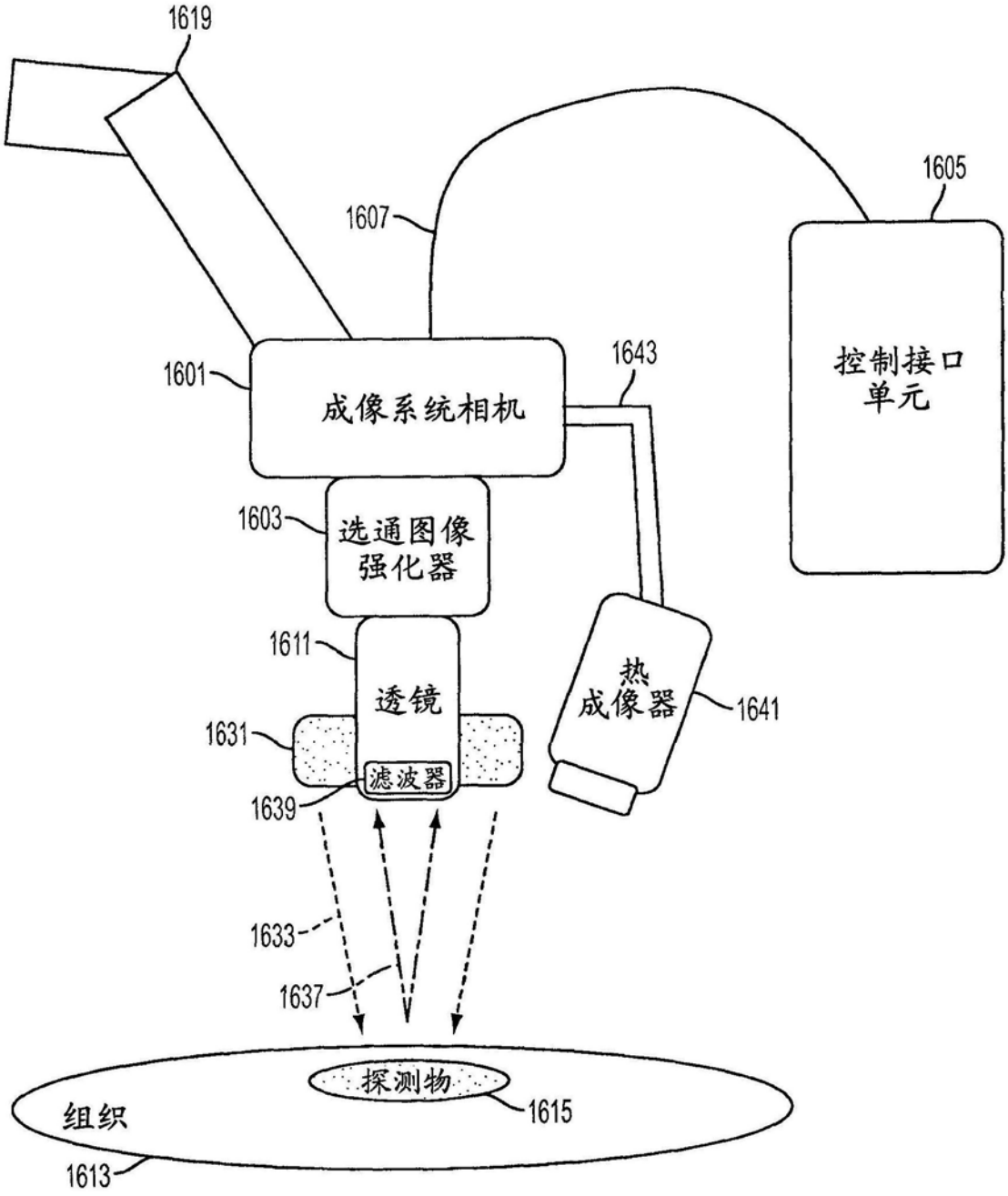

1619
1607
1605
1601
成像系统相机
1643
控制接口
单元
1603
选通图像
强化器
1611
透镜
热
成像器
1641
1631
滤波器
1639
1633
1637
探测物
1615
组织
1613

图16a

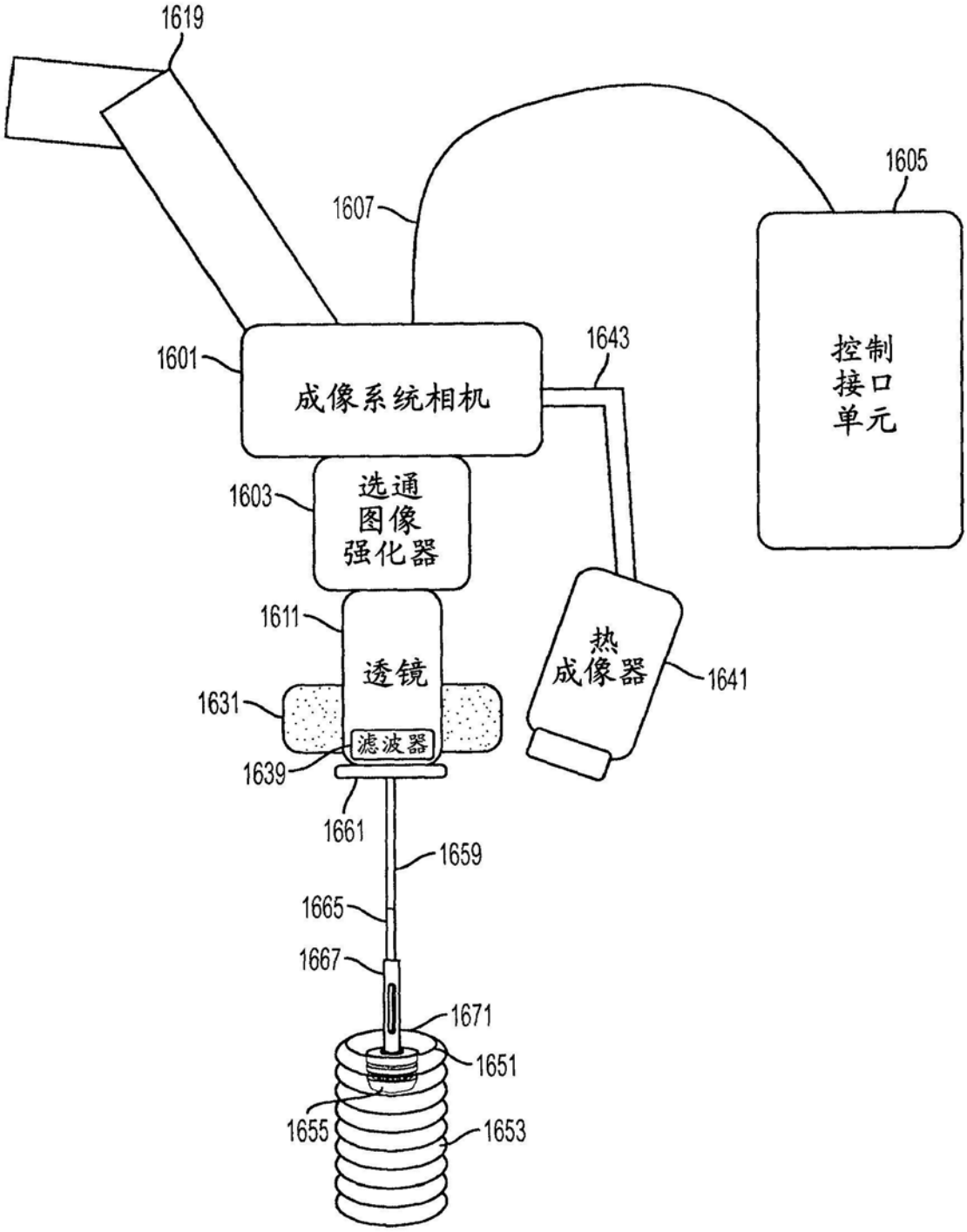

1619
1607
1605
1601
成像系统相机
1643
控制接口单元
1603
选通图像强化器
1611
透镜
热成像器
1641
1631
滤波器
1639
1661
1659
1665
1667
1671
1651
1655
1653

图16b