

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2009 年 1 月 15 日 (15.01.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/006758 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61B 5/00 (2006.01) G01N 21/64 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2007/002114
- (22) 国际申请日: 2007 年 7 月 10 日 (10.07.2007)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 清华大学 (TSINGHUA UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 白净(BAI, Jing) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。宋小磊(SONG, Xiaolei) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。胡刚(HU, Gang) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华

大学, Beijing 100084 (CN)。姚俊杰(YAO, Junjie) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。许准(XU, Zhun) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。汪待发(WANG, Daifa) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。欧嘉昌(OU, Jiachang) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。黄国亮(HUANG, Guoliang) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。张永红(ZHANG, Yonghong) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清华大学, Beijing 100084 (CN)。

- (74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI & PARTNERS); 中国北京市西城区宣武门西大街甲 129 号金隅大厦 602 室, Beijing 100031 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,

[见续页]

(54) Title: CONTINUOUS AND DYNAMICAL ACQUISITION-TYPE IMAGING SYSTEM FOR SMALL ANIMAL INDUCED FLUORESCENCE MOLECULE IMAGING

(54) 发明名称: 一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像系统及方法

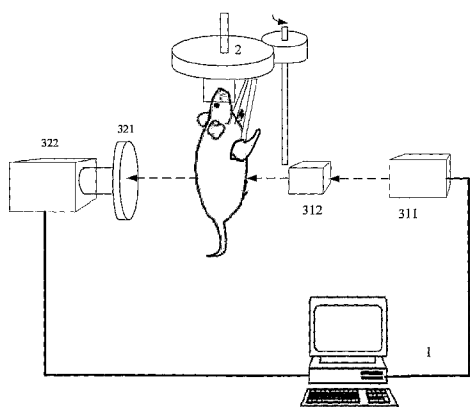


图 2/ Fig.2

(57) Abstract: A continuous and dynamical acquisition-type imaging system for small animal induced fluorescence molecule imaging. The system includes a computer (1), a small animal rotary platform device (2) and a fluorescence imaging exciting and detecting device (3). The small animal rotary platform device (2) includes a small animal suspending holder and a rotating motor connected to the suspending holder; the fluorescence imaging exciting and detecting device (3) includes a fluorescence imaging exciting module (31) and a fluorescence imaging detecting module (32). The CCD (323) of the fluorescence imaging detecting module (32) is connected to the computer (1) by an interface controller; the rotating motor is connected to the computer (1) by a RS232 interface.

(57) 摘要:

一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像系统, 包括计算机 (1)、小动物旋转平台装置 (2) 和荧光成像激发与检测装置 (3)。所述小动物旋转平台装置 (2) 包括小动物悬挂支架和连接支架的旋转电机; 所述荧光成像激发与检测装置 (3) 包括荧光成像激发模块 (31) 和荧光成像检测模块 (32)。荧光成像检测模块 (32) 的 CCD 器件 (323) 通过一接口控制器连接所述计算机 (1); 旋转电机通过 RS232 接口连接到所述计算机 (1)。

WO 2009/006758 A1



GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像系统及方法

技术领域

本发明涉及一种成像系统及成像方法，特别是关于一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像系统及方法。

背景技术

医学影像技术经历了结构成像、功能成像后，上世纪 90 年代开始，随着生物、和基因技术的发展以及成像技术的提高，又出现了新的分子影像技术。在活体生物体内注入示踪剂或标记物以标记特定分子或细胞，通过分子影像技术可以得到与生物体生理或病理过程相关细胞、基因和分子水平上的信息，从而为基因功能定位、细胞生长发育和突变过程的作用机制、新药研发等提供有效的信息获取和分析处理手段。现有的小动物在体分子影像技术主要包括核素成像和光学成像两种，其中光学成像由于具有无损、设备成本较低、探针种类多和标记技术较成熟等优势被认为是很有潜力的分子成像模式。然而，受可见光或近红外光在组织的穿透深度影响，光学成像广泛应用于小动物在体成像，已成为从离体实验过渡到临床应用的一个重要的纽带。

光学分子成像中包括平面成像和断层成像。相对于平面成像只能反映某个投影方向的信息，断层成像通过光在生物组织中的传播模型则可以重建出荧光团浓度的三维分布信息。按照荧光光源类型分类，光学分子断层成像又可以分为自发荧光断层成像（Bioluminescence Tomography, BLT）和诱发荧光分子断层成像（Fluorescence Molecular Tomography, FMT）。在 FMT 中，荧光团分子吸收外界入射的特定波段的激发光，产生能级跃迁，但经过一定的时间会返回基态，并发出波长长于激发光的荧光。由于诱发荧光团发出的荧光光强与其吸收的激发光强度相关，所以从小动物表面检测到的荧光信号要比 BLT 的信号强，而且不同的激发情形也提供了丰富的信息量，有利重建。

过去十年中，小动物诱发荧光分子断层成像系统经历了几代的发展。最初是将小动物（通常是小白鼠）放入圆柱形的成像腔，从腔表面用光纤引出不同位置的测量信号，这种早期的系统的缺点和限制较多，如成像腔中需要填充匹配液，表面的探测数据量太少和重建图像的空间分辨率低等。随后出现的平板检测系统使用 CCD 来检测荧光，与光纤采集模式相比，提高了采样率，空间分辨率可达到亚毫米级，但是因其投影方向受限，所以在垂直探测面方向分辨率很低且仍须使用匹配液。2007 年出现了非接触式、环绕小动物全周（360 度）检测的 FMT 系统，

其避免了成像腔、光纤和匹配液的使用，大大地增加了实验的便利性，该系统将激发光源和 CCD 器件放于动物的对侧，每次将小动物绕其身体长轴旋转一个小角度，然后停下来采集一幅小动物体表某一视场的荧光图像，根据所采集的一周内不同投影方向的图像重建荧光团分布，为了减少惯性带来的器官移位和歪斜，小动物旋转速度须小于 5 度/秒，在小动物缓慢旋转的过程中 CCD 处于空闲状态。因此，如果要实现围绕小动物一周的全景采集，需要花费很长时间。此外，由于小动物成像时需处于麻醉状态，长时间反复麻醉将会减少小动物的寿命，不利于连续观察。

近年来，多模态集成成像方式和系统由于能从多个角度对被测活体进行观察和分析，成为医学成像发展的一个趋势，它结合不同成像方式，形成信息丰富、分辨率高的多模态图像信息源，并通过配准、分割和融合，实现高精度的空间定位，提供更为全面的信息，为研究人员提供帮助。如医疗器械巨头企业 Siemens、GE、Philips 都推出了 PET-CT，将 PET 的功能成像与螺旋 CT 的解剖结构成像融为一体，形成优势互补，为肿瘤诊断作出了很大贡献。

对于小动物在体光学成像系统而言，目前也出现了双模成像系统，如光学成像与 X-ray 成像结合，但这类系统大都只实现平面成像，还未能实现两种模式下的三维断层成像，同时，这类系统的采集模式在时间上大都是串行的，无法同时采集到两种模式下的图像信息。

发明内容

针对上述问题，本发明的目的是提供一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像方法及系统。

为实现上述目的，本发明采取以下技术方案：一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像系统，其特征在于：它包括计算机、小动物旋转平台装置和荧光成像激发与检测装置；所述小动物旋转平台装置包括小动物悬挂支架和连接支架的旋转电机；所述荧光成像激发与检测装置包括荧光成像激发模块和荧光成像检测模块，所述荧光成像激发模块包括激发光源和聚焦与扫描控制单元，所述荧光成像检测模块包括带通滤光片和 CCD 器件；所述 CCD 器件通过一接口控制器连接所述计算机，所述旋转电机通过 RS232 接口连接到所述计算机；所述计算机输入信号为来自所述 CCD 器件的输出信号，所述计算机输出信号是控制所述旋转电机的转动控制及切换信号，控制所述 CCD 器件。

在所述荧光成像激发模块同侧加设一小动物轮廓获取装置。

将环绕悬吊小动物 360 度的检测空间分隔为四块，所述荧光成像激发模块与

检测模块占其中相对的两个分检测空间，并在所述荧光成像检测模块的所述滤光片前加设铅玻璃，在另外的两个检测空间上加设 PET 成像检测与处理装置，构成 PET 与荧光断层成像双模系统；将所述 PET 成像检测及处理装置所占的空间替换为 X 光发射与探测装置，构成 X-CT 和诱发荧光断层成像双模成像系统；将检测空间

5 分成 6 块，所述 X 光发射与探测装置、所述荧光成像与检测装置和所述 PET 成像检测及处理装置各占相对的两个 60 度的测量空间，可实现 X-CT、诱发荧光断层成像和 PET 成像融合的三模成像系统。

本发明包括如下具体步骤：将特定的荧光标记物注入活体小动物体内用以标记细胞或组织；将小动物麻醉后通过夹具竖直悬挂于所述小动物旋转平台；所述

10 旋转电机控制所述小动物旋转平台绕竖直方向连续匀速旋转，荧光成像检测模块连续采集信号，并将采集到的原始数据送入计算机；采集完一周数据后，根据检测视场大小和成像要求，旋转电机控制小动物沿旋转轴线上上下下移动。

图像重建时对数据混叠现象进行如下修正：对所述 CCD 器件采集到的每帧图像，重建时将所述激发光源为位置固定的点光源，其位置为实际照射到小动物表面的激发光斑在曝光时间内所产生的位移的中心；与小动物各个体位相对应的每

15 帧图像数据，重建时只取其相对于小动物旋转轴线的中间 90 度范围的数据。

所述荧光成像激发与检测装置为一个非接触式的、360 度全景检测的系统，它采集数据的具体步骤包括：所述荧光成像激光模块中的所述激发光源发出的激光经所述聚焦与扫描控制单元后，照射到活体小动物的表面后再进入小动物体内；

20 活体小动物体内标记特定分子或细胞的荧光探针受激发光激发后发出荧光，从小动物表面穿透出的荧光到达所述荧光成像检测模块，经过所述带通滤光片后，到达所述 CCD 器件，所述 CCD 器件采集到的信号输入到所述计算机。

本发明由于采取以上技术方案，具有以下优点：1、由于本发明采用连续动态采集方式，所以能快速高效地获取环绕小动物 360 度的全周数据，大大节约了时间，增加了系统的检测通量，提高了实验的便利性。2、由于本发明中小动物低速

25 均匀旋转，所以小动物处于一个相对平衡状态，消除了传统步进采集时造成器官移位。3、由于本发明中采用的低速匀速旋转方式，所以控制方法简单方便。4、由于本发明中荧光成像激发与检测装置为一个非接触式的、360 度全景检测的系统，所以大大提高了测量数据量和准确度，同时为实验带来了极大的便利性。5、

30 由于本发明采取的检测方式可集成 P E T 或 CT 等模态的成像系统，所以可形成多模成像系统，获得丰富的、分辨率高的多模态图像信息。

附图说明

图 1 是本发明总体组成结构框图

图 2 是本发明系统组成的立体结构图

图 3 是本发明的成像数据获取过程原理图

图 4 是荧光探针 CY5.5 与滤光片 XF3113 (710AF40) 的光谱特性图

5 图 5 是本发明修正激发光方式与连续旋转方式下测量值的关系示意图

图 6 是本发明加设小动物轮廓获取装置后的立体结构图

图 7 是包含轮廓获取装置的成像数据获取过程原理图

图 8 是本发明加设 PET 成像检测及处理装置后的空间结构分布图

图 9 是 PET 与生物自发光断层成像双模一体成像系统的立体结构图

10 图 10 是 PET 与生物自发光断层成像双模一体成像系统成像数据获取原理图

实施发明的最佳方式

下面结合附图和实施例，对本发明进行详细的描述。

如图 1 所示，本发明包括计算机 1、小动物旋转平台装置 2 和荧光成像激发与检测装置 3 组成。小动物旋转平台装置 2 由小动物悬挂支架和连接支架的旋转电机组成。荧光成像激发与检测装置 3 包括荧光成像激发模块 31 和荧光成像检测模块 32，荧光成像激发模块 31 包括激发光源 311 和聚焦与扫描控制单元 312，荧光成像检测模块 32 包括带通滤光片 321、CCD 器件 323 (包括镜头和 CCD 相机)。激发光源 311 为荧光探针的激发提供初始能量，它可以是一个广谱的白炽灯泡和不同波段滤光片的组合或特定波段的激光器。聚焦与扫描控制单元 312 中，聚焦是为了缩小投射到小动物体表的光斑面积，扫描用以控制小动物体表的光斑位置。在荧光成像检测模块 32 中，带通滤光片 321 滤除激发光和外界干扰光。CCD 器件 322 中的镜头具有大数值孔径，CCD 相机外接循环水致冷机，以降低芯片工作温度，减小暗电流噪声。CCD 相机与计算机 1 的信息交互由一个接口控制器完成，CCD 采集到的信号输入到计算机后进行图像重建。小动物旋转平台装置中的旋转平台由旋转电机带动，旋转电机通过 RS232 接口连接到计算机 1。旋转电机由计算机软件控制实现水平步进或连续旋转 (步长与速度均可调节) 以及竖直方向的移位。计算机 1 输入信号为来自 CCD 器件 322 的输出信号，输出信号为旋转电机的转动控制及切换信号，对 CCD 器件 322 的控制，以及根据重建方法得到数字图像信号。

如图 2 所示，小动物旋转平台装置 2 是本发明的核心部件，小动物的上肢通过夹具连接到电机的旋转台面，动物处于竖直的自由悬挂状态，通过位置调节校验保证被测小动物 (如小白鼠) 的身体中心轴线同旋转台面的轴线重合。荧光成像激发模块与检测模块位于旋转平台的对侧。为无缺损地获得环绕被测小动物 360

度全景荧光图像，计算机 1 控制旋转电机带动小动物绕其身体长轴以一定速率作匀速旋转，CCD 器件同时进行连续动态采集。采集完一周数据后，根据检测视场大小和不同的成像要求，电机也可以控制小动物作竖直方向（即沿旋转轴线的方向）的移动。

5 如图 3 所示（宽箭头表示光信号流通，实线箭头表示电信号流通），动物体内荧光物质受到激发之后，发出波长较激发光更长的极微弱荧光信号，荧光穿过小动物组织被光电器件所检测。荧光成像激发与检测装置 3 为一个非接触式的、360 度全景检测的系统，荧光成像激光模块 31 中的激发光源 311 发出的激光经聚焦与扫描控制单元 312 后，照射到活体小动物的表面后再进入小动物体内。活体小动
10 物体内用来标记特定分子或细胞的荧光探针受激发光激发后将发出荧光，从小动物表面穿透出的荧光到达荧光成像检测模块 32，经过带通滤光片 321 滤除激发光和外界干扰光后，到达 CCD 器件 322。CCD 器件 322 采集到的信号输入到计算机 1 后进行图像重建，确定荧光探针的三维位置。本实施例中荧光探针采用 CY5.5，滤光片采用美国 OMEGA OPTICAL 公司的 XF3113(710AF40)滤光片（荧光探针 CY5.5
15 与 XF3113 滤光片光谱特性如图 4 所示，其中，粗实线代表 XF3113 通透率，虚线代表 Cy5.5 激发光光谱，细实线代表 Cy5.5 荧光光谱。）来滤除干扰信号，CCD 采用英国 Andor 公司的 DU-897。

本发明具体操作步骤如下：

- 20 1、标记准备阶段，将特定的荧光标记物注入活体小动物体内用以标记细胞或组织；
- 2、固定被测动物，将小动物麻醉后通过夹具竖直悬挂于旋转平台；
- 3、数据采集，悬挂动物的旋转平台由旋转电机控制绕竖直方向作低速匀速旋转运动，荧光成像激发模块持续发射激发光至动物表面，荧光成像检测模块连续采集信号，并将采集到的原始数据送入计算机。
- 25 4、采集完一周数据后，根据检测视场大小和成像要求，旋转电机控制小动物沿旋转轴线上下移动。

由于从小动物体内出来的荧光信号较弱，为保证探测信号质量如信噪比，检测器件 CCD 需要若干秒的曝光时间。若小动物以 1 度/s 的速度匀速旋转，CCD 采集一幅图像的曝光时间为 5s，则在 CCD 采集一帧图像的时间里小动物相对于身体
30 轴心旋转了 5 度，激发光在动物表面的光斑位置发生了微小改变，CCD 采集到的也是小动物不同表面位置荧光图像的混叠。为降低动态采集所产生的数据混叠的影响，在图像重建中需进行以下修正：

(1) 对所述 CCD 器件采集到的每帧图像, 重建时将所述激发光源近似为位置固定的点光源, 其位置为实际照射到小动物表面的激发光斑在曝光时间内所产生的位移的中心。

(2) 与小动物各个体位相对应的每帧图像数据, 重建时只取其相对于小动物
5 旋转轴线的中间 90 度范围的数据, 左右两边数据则舍弃。

为了验证上述修正方法, 分别在计算机上模拟了采用上述修正激发光位置后的荧光测量图像和小动物连续匀速旋转时对应的荧光测量图像, 证明在低于一定转速情况下, 测量图像数据吻合的很好。例如, 在转速为 1 度/s 的情况下, 模拟了一个圆柱形的且与生物组织光学特性相似的仿体在两种情况下的测量图像。取
10 小动物开始旋转的第一帧图像, 选择此幅图像对应于小动物表面的、相对于旋转轴线的中间 90 度的 210 个测量点 (如图 5 所示, 其中, 实线代表修正激发光位置情况下的测量值, 实心圆点代表连续匀速旋转情况下测量值)。

如图 6 所示, 在上述诱发荧光断层成像的基础上, 加设一小动物轮廓获取装置 4, 该轮廓获取装置 4 位于荧光成像激发模块 31 同侧, 在采集荧光图像时, 同
15 步获取被测小动物的三维表面轮廓信息。根据一组包括小动物表面轮廓 360 度信息的照片, 用反投影法可重建出小动物的三维表面轮廓 (加设轮廓获取装置后的成像数据获取过程原理如图 7 所示)。本实施例中的轮廓获取装置 4 为一连接计算机 1 的摄像头。

本发明测量空间还可以集成其他形式的成像装置, 形成信息丰富的双模或多
20 模的成像系统。

如图 8 所示, 在上述诱发荧光断层成像基础上, 加设一 PET 成像检测及处理装置 5, 形成一个诱发荧光断层成像和 PET 双模成像系统。荧光成像激发与检测装置 3 和 PET 成像检测及处理装置 5 采用分空间的测量模式, 两个正交于旋转平台中心轴线的平面将环绕小动物一周 360 度的测量空间均匀分隔为四块, 每块占 90
25 度的测量空间, 荧光成像激发模块 31 和荧光成像检测模块 32 分别占 (a) 与 (c) 两个相对的 1/4 测量空间, PET 成像检测及处装置 5 分别占 (b) 与 (d) 两个 1/4 的测量空间。

如图 9、图 10 所示 (宽箭头表示光信号流通, 实线箭头表示电信号流通), PET 成像检测及处理装置 5 用以检测注入活体小动物体内标记特定组织和细胞的核素所发出的 γ 光子对 (由核素衰变形成的正电子与组织器官中的电子发生湮灭现象产生), 它包括闪烁晶体 51 和位置灵敏型光电倍增管 52 和放大与符合单元 53 三部分。为防止 γ 光子损坏 CCD 器件 322, 所以需在荧光成像检测模块 32 的滤光片 321

前加设一组铅玻璃 323。PET 成像检测及处理装置 5 的输出通过数据采集卡连接到计算机 1。PET 成像检测及处理装置 5 中， γ 光经闪烁晶体材料 51 转换为可见光，再经位置灵敏型光电倍增管 52 转化为电信号。放大和符合单元 53 首先对电信号进行 A/D 转换和放大，然后通过符合电路系统对不同探测处输出的脉冲信号到达时间作符合运算，最后输出信号经适当调理后由采集系统送入计算机 1 处理。计算机 1 输入信号为来自经过 PET 成像检测及处理装置 5 的放大与符合单元 53 的输出信号和来自 CCD 器件 322 的输出信号，计算机 1 输出信号是控制旋转电机的转动控制及切换信号，对 PET 放大与符合单元 53 和对 CCD 器件 322 的控制，以及根据重建方法得到数字图像信号。本实施例中闪烁晶体采用 $1.9 \times 1.9 \times 10 \text{ mm}$ 的 LYSO (lutetium-yttrium oxyorthosilicate, 硅酸镨:钇) 晶体，光电倍增管采用滨松 R8520 的位置灵敏型光电倍增管。

在光学和核素信号检测基础上，本发明可完成活体小动物多模态数据处理、重建和融合，并实现三维可视化，计算机软件完成设备控制、数据采集与分析以及图像恢复与重建。

由于本发明采用了分空间、连续旋转被测小动物的信号采集模式，所以具有可拓展性。如将 PET 成像检测及处理装置 5 所占的空间替换为 X 光发射与探测装置，经过重建，可同步得到被测小动物的 X-CT 图像；将小动物周围的 360 度测量空间平均分成 6 块，X 光发射与探测装置、荧光成像与检测装置和 PET 成像检测及处理装置各占相对的两个 60 度的测量空间，即可实现 X-CT、诱发荧光断层成像和 PET 成像融合的三模成像系统，可同时得到小动物的高分辨率解剖结构信息和与细胞分子相关的功能信息。

本发明可以与相关仪器建立一个小动物在体分子影像学研究、医疗应用和药物筛选等一体化系统集成的通用检测技术平台，在此基础上开展生理数据处理、图像重建、图像融合与三维可视化等方面的工作，为小动物在体的肿瘤定位、癌细胞扩散等实际应用研究奠定基础。

尽管为说明目的公开了本发明的具体实施例和附图，其目的在于帮助理解本发明的内容并据以实施，但是本领域的技术人员可以理解：在不脱离本发明及所附的权利要求的精神和范围内，各种替换、变化和修改都是可能的。因此，本发明不应局限于最佳实施例和附图所公开的内容，本发明要求保护的范围以权利要求书界定的范围为准。

权 利 要 求

1、一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像系统，其特征在于：它包括计算机、小动物旋转平台装置和荧光成像激发与检测装置；所述小动物旋转平台
5 装置包括小动物悬挂支架和连接支架的旋转电机；所述荧光成像激发与检测装置包括荧光成像激发模块和荧光成像检测模块，所述荧光成像激发模块包括激发光源和聚焦与扫描控制单元，所述荧光成像检测模块包括带通滤光片和 CCD 器件；所述 CCD 器件通过一接口控制器连接所述计算机，所述旋转电机通过 RS232 接口连接到所述计算机；所述计算机输入信号为来自所述 CCD 器件的输出信号，所述
10 计算机输出信号是控制所述旋转电机的转动控制及切换信号，控制所述 CCD 器件。

2、如权利要求 1 所述的一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像系统，其特征在于：在所述荧光成像激发模块同侧加设一小动物轮廓获取装置。

3、如权利要求 1 或 2 所述的一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像系统，其特征在于：将环绕悬吊小动物 360 度的检测空间分隔为四块，所述荧光成
15 像激发模块与检测模块占其中相对的两个分检测空间，并在所述荧光成像检测模块的所述滤光片前加设铅玻璃，在另外的两个检测空间上加设 PET 成像检测与处理装置，构成 PET 与荧光断层成像双模系统；将所述 PET 成像检测及处理装置所占的空间替换为 X 光发射与探测装置，构成 X-CT 和诱发荧光断层成像双模成像系统；将检测空间分成 6 块，所述 X 光发射与探测装置、所述荧光成像与检测装置
20 和所述 PET 成像检测及处理装置各占相对的两个 60 度的测量空间，可实现 X-CT、诱发荧光断层成像和 PET 成像融合的三模成像系统。

4、一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像方法，其特征在于：它包括如下具体步骤：

- (1) 将特定的荧光标记物注入活体小动物体内用以标记细胞或组织；
- 25 (2) 将小动物麻醉后通过夹具竖直悬挂于所述小动物旋转平台；
- (3) 所述旋转电机控制所述小动物旋转平台绕竖直方向连续匀速旋转，荧光成像检测模块连续采集信号，并将采集到的原始数据送入计算机；
- (4) 采集完一周数据后，根据检测视场大小和成像要求，旋转电机控制小动物沿旋转轴线上下移动。

5、如权利要求 4 所述的一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像方法，
30 其特征在于：图像重建时对数据混叠现象进行如下修正：

- (1) 对所述 CCD 器件采集到的每帧图像，重建时将所述激发光源为位置固定

的点光源，其位置为实际照射到小动物表面的激发光斑在曝光时间内所产生的位移的中心；

(2) 与小动物各个体位相对应的每帧图像数据，重建时只取其相对于小动物旋转轴线的中间 90 度范围的数据。

- 5 6、如权利要求 4 或 5 所述的一种连续动态采集式小动物诱发荧光分子成像方法，其特征在于：所述荧光成像激发与检测装置为一个非接触式的、360 度全景检测的系统，它采集数据的具体步骤包括：所述荧光成像激光模块中的所述激发光源发出的激光经所述聚焦与扫描控制单元后，照射到活体小动物的表面后再进入小动物体内；活体小动物体内标记特定分子或细胞的荧光探针受激发光激发后发出荧光，从小动物表面穿透出的荧光到达所述荧光成像检测模块，经过所述带通
10 滤光片后，到达所述 CCD 器件，所述 CCD 器件采集到的信号输入到所述计算机。

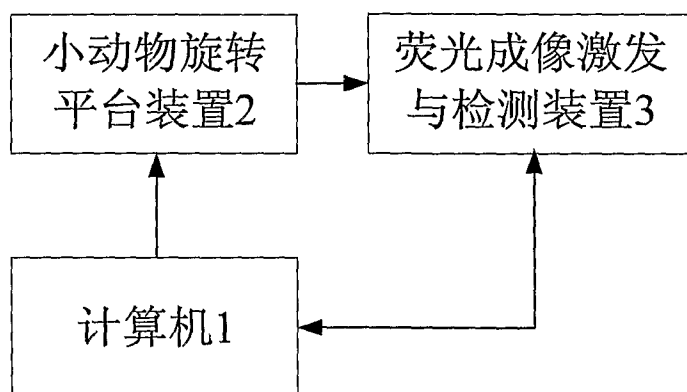


图 1

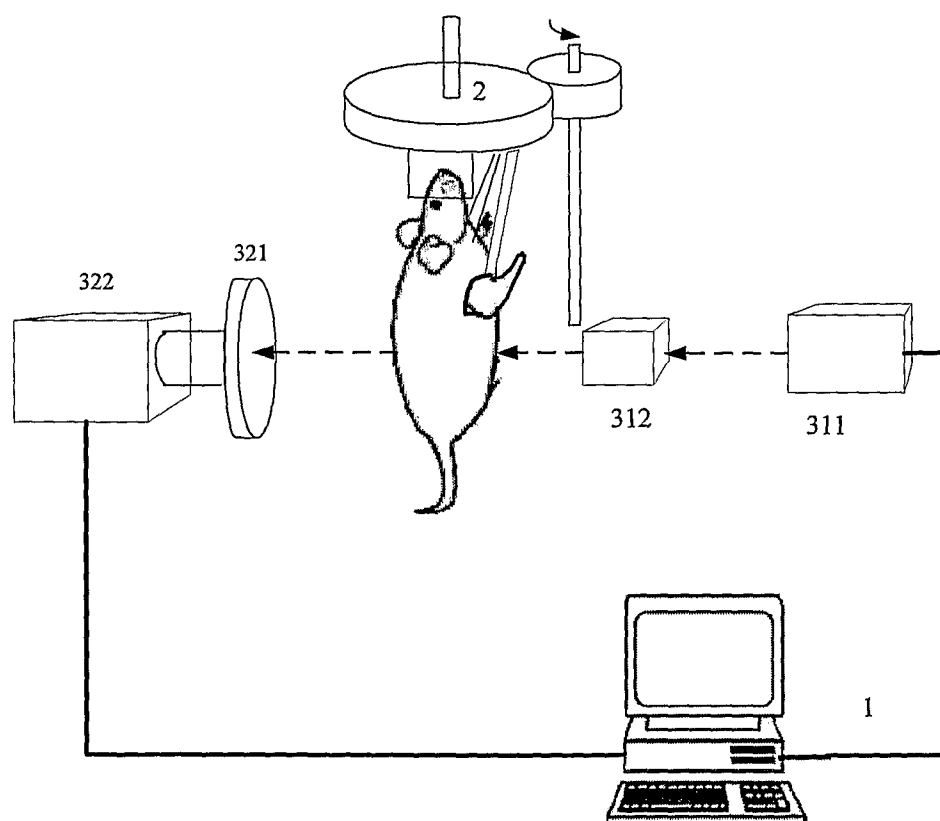


图 2

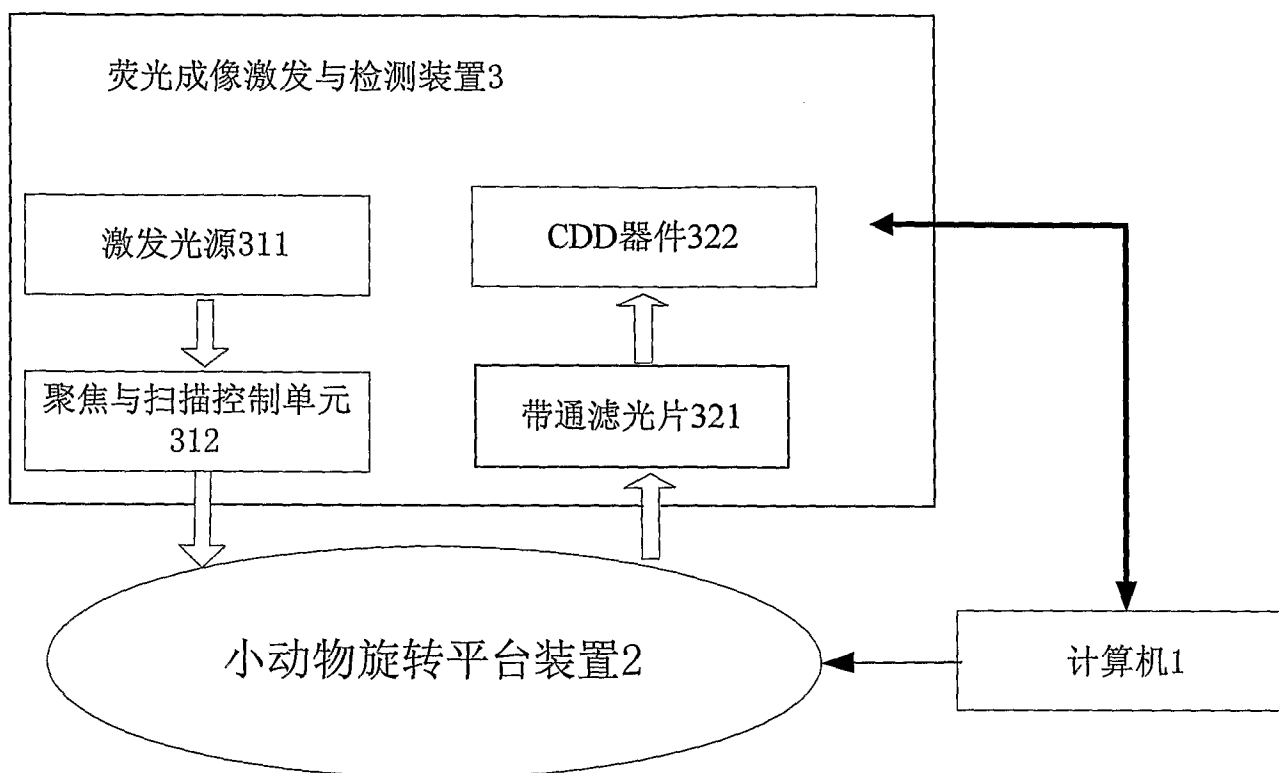


图 3

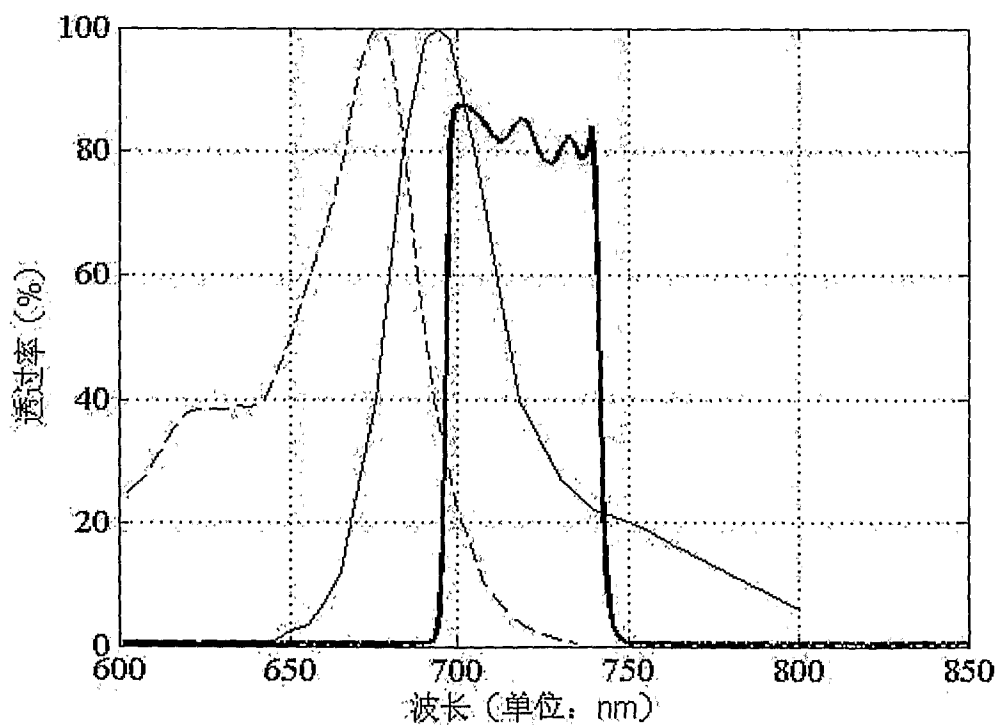


图 4

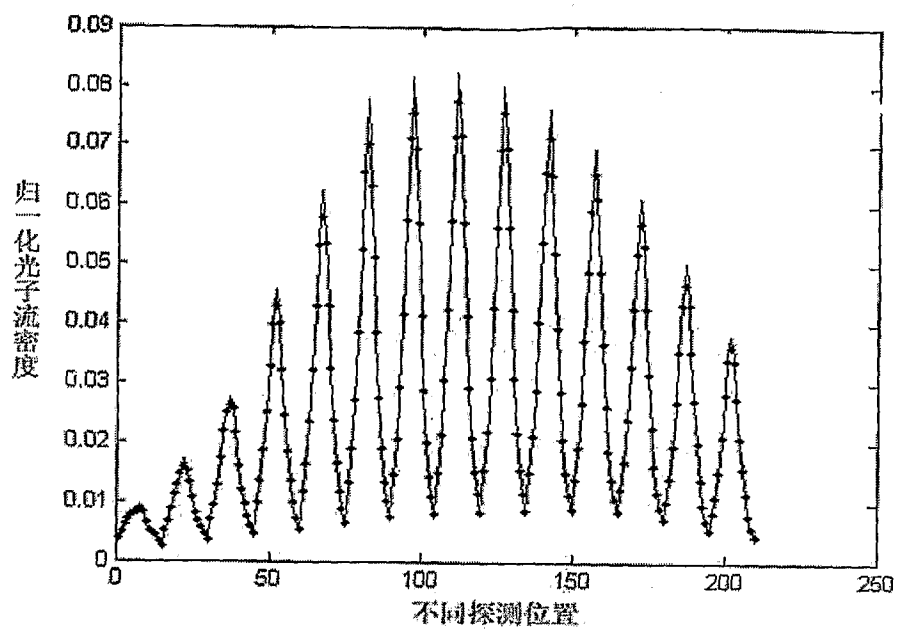


图 5

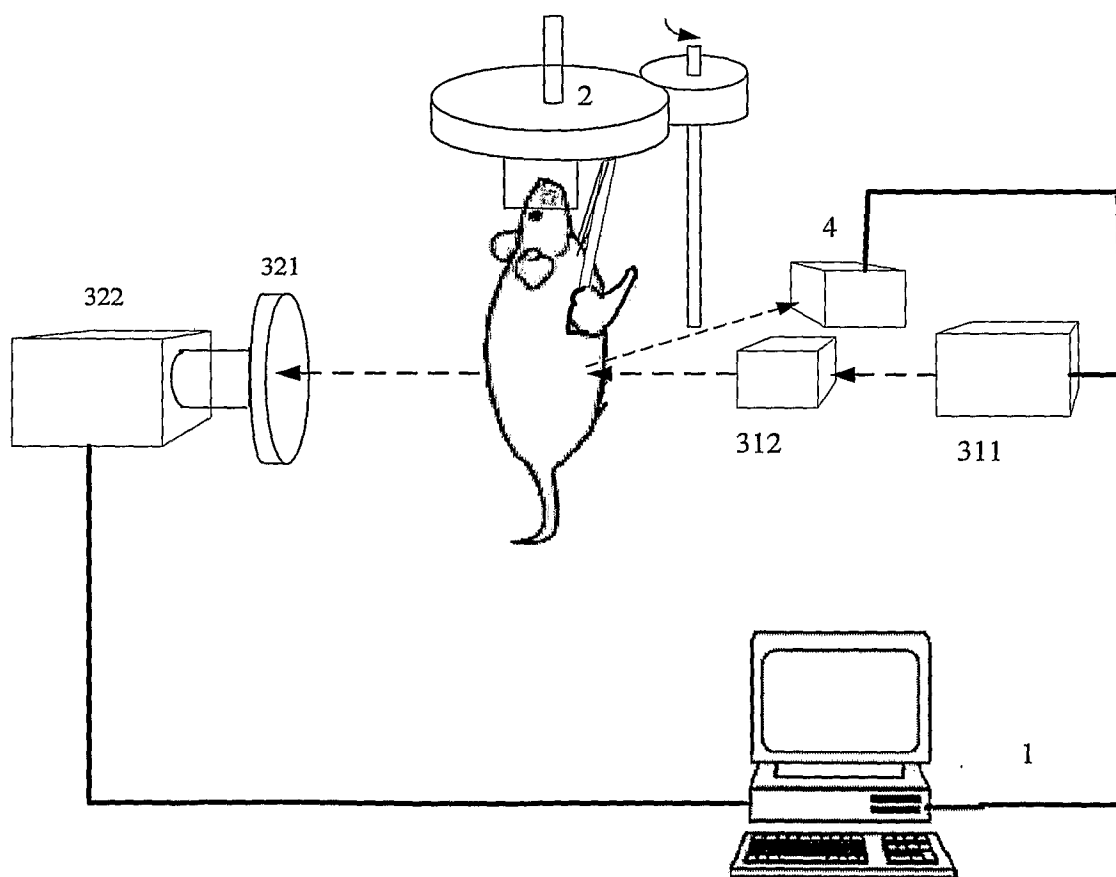


图 6

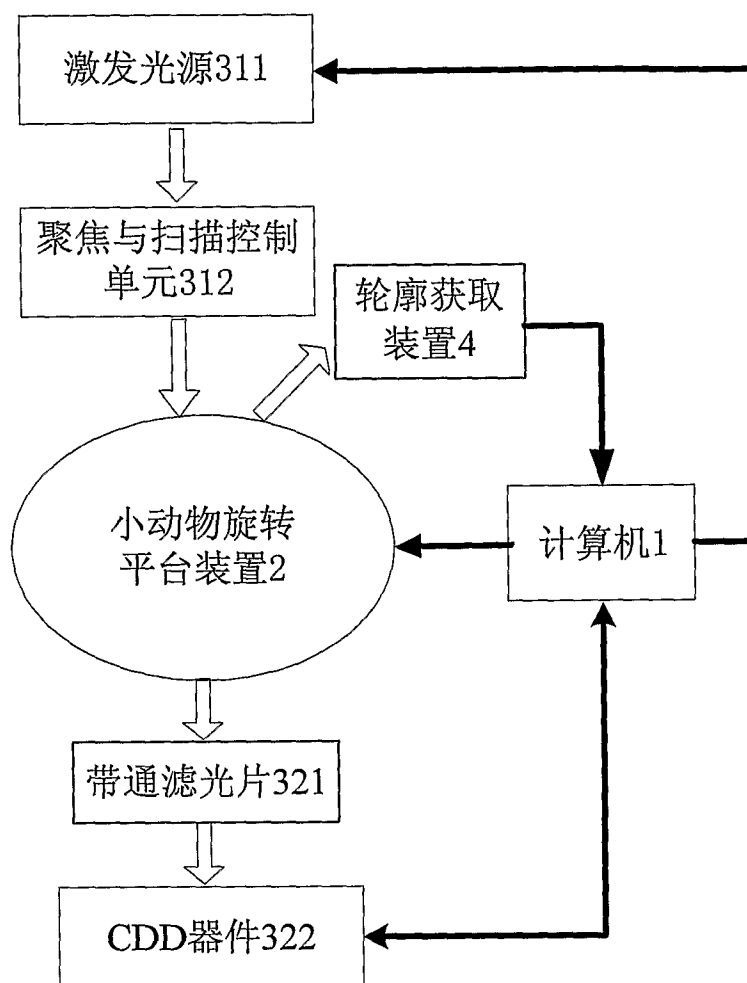


图 7

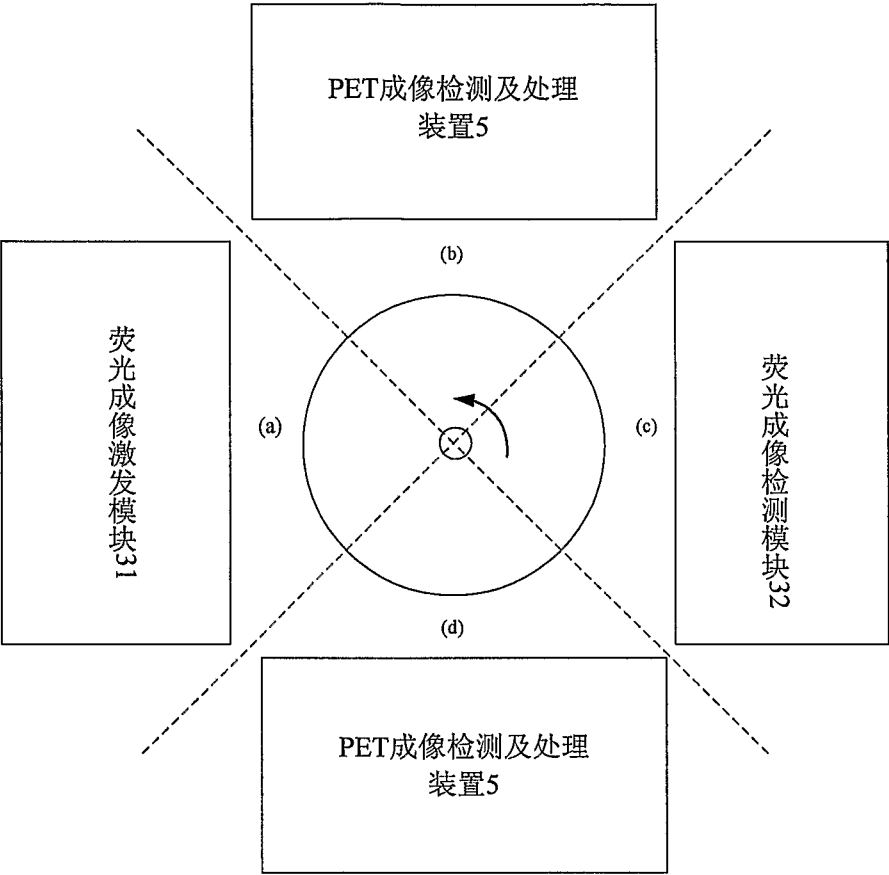


图 8

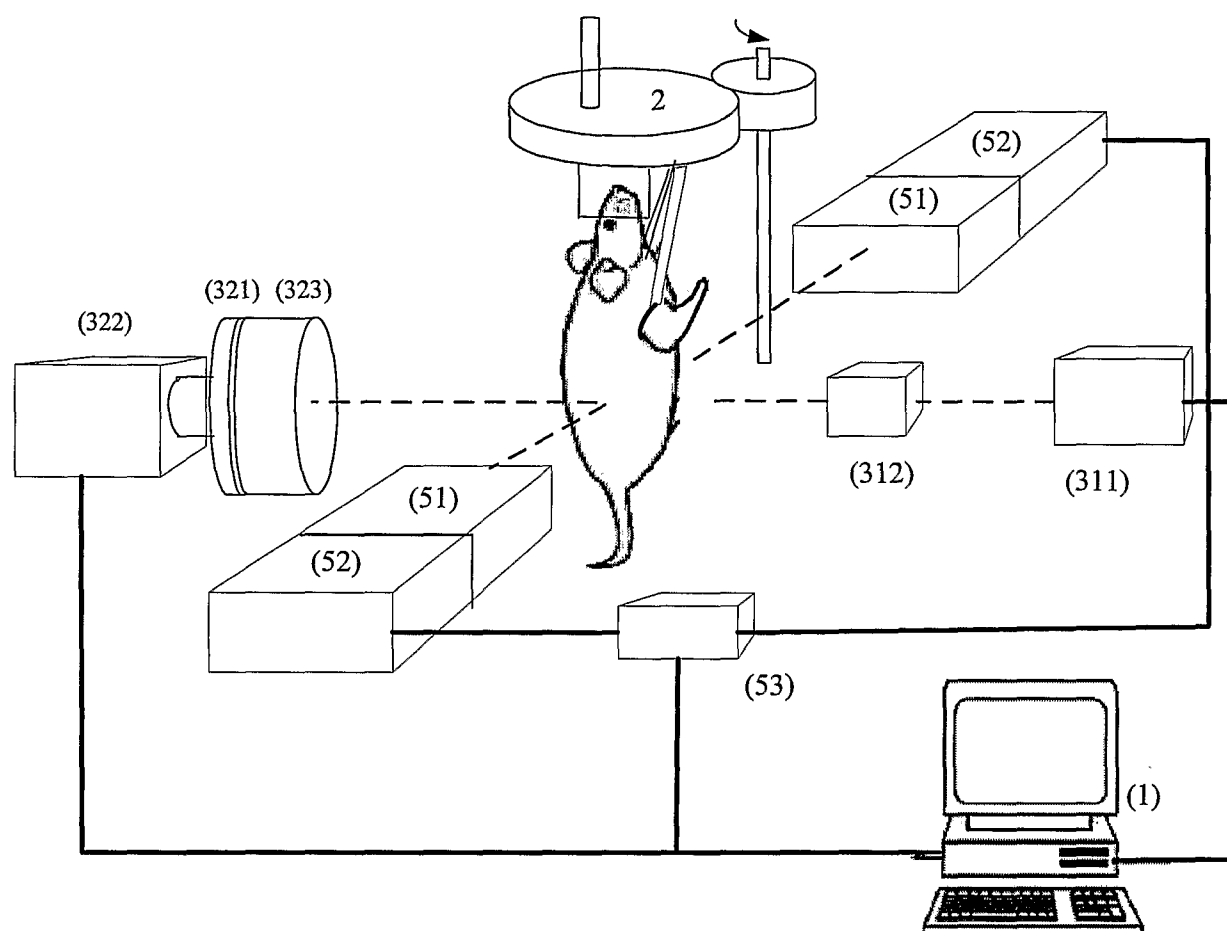


图 9

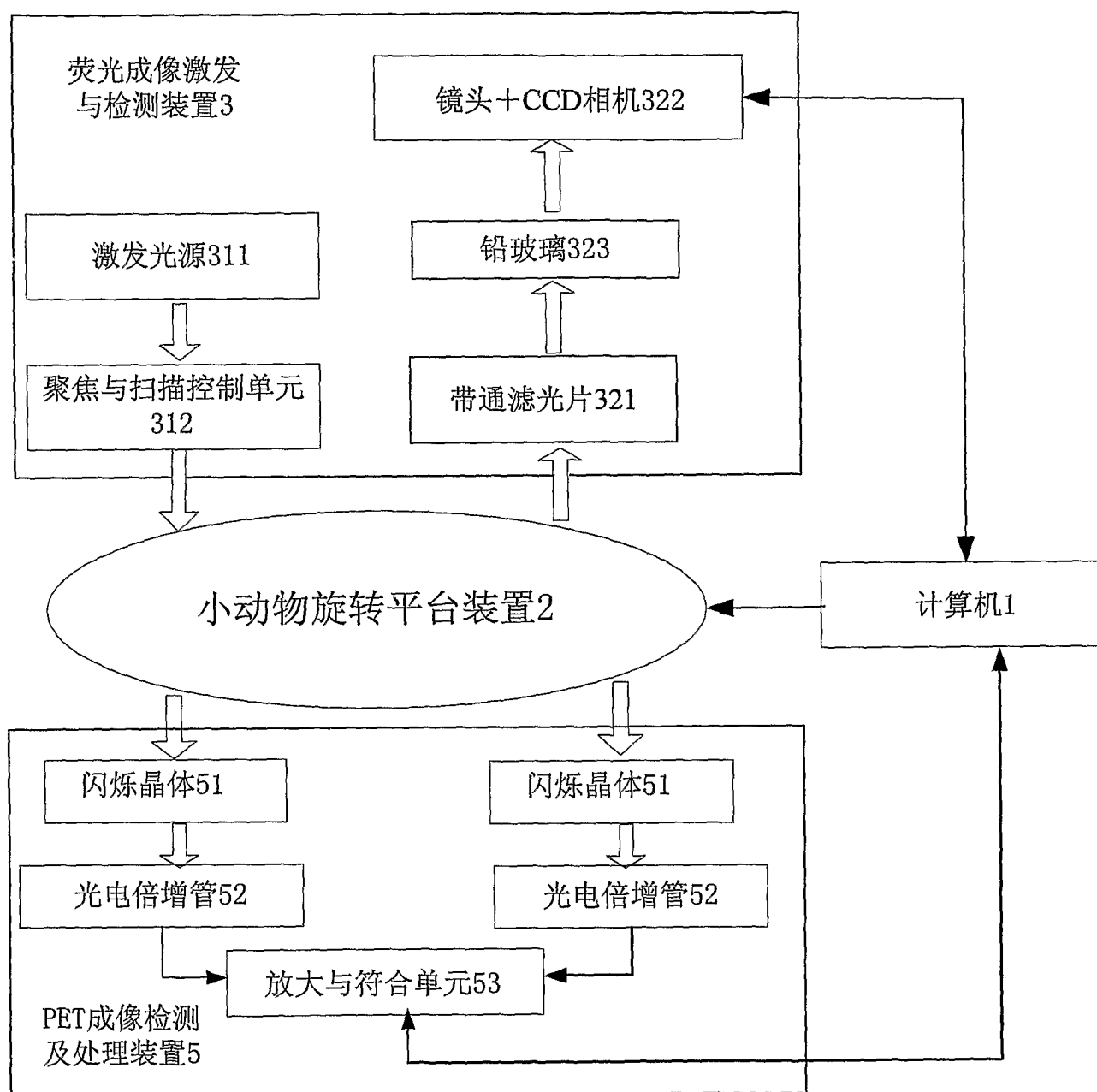


图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/002114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61B5, A61B6, G01N21, G06T5, G06T7

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI,EPODOC,PAJ,CNPAT,CNKI rotat+, revolv+, revolut+, fluor+, autofluor+, imag+, animal, mouse, mice, rat?, rabbit?

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO2005/043138A1 (ART ADVANCED RES TECHNOLOGIES INC) 12 May 2005 (12.05.2005) , the whole document	1-3
A	US6615063B1 (GEN HOSPITAL CORP) 02 Sep. 2003(02.09.2003) , the whole document	1-3
A	CN1735802 A (ART ADVANCED RES TECHNOLOGIES INC) 15 Feb.2006 (15.02.2006) , the whole document	1-3
A	US6833915B2 (SIEMENS AG) 21 Dec. 2004 (21.12.2004) , the whole document	1-3
A	CN1773258A (UNIV HUAZHONG SCI & TECHNOLOG) 17 May 2006 (17.05.2006) , the whole document	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 Mar. 2008 (28.03.2008)	Date of mailing of the international search report 17 Apr. 2008 (17.04.2008)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer XU,Min Telephone No. (86-10)62085623

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/002114

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 4-6 relate to an imaging method for small animal induced fluorescence molecule imaging, which includes following steps : injecting the fluorescence marker into the small animal in vivo, and anesthetizing the small animal and suspending it on the small animal rotary platform. So claims 4-6 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery under PCT Rule 39.1 (iv).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2007/002114

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2005/043138A1	12.05.2005	EP1682878A1	26.07.2006
		CA2544283A	12.05.2005
		US2007158585A1	12.07.2007
US6615063B1	02.09.2003	WO0241760A2	30.05.2002
		AU2867302A	03.06.2002
		EP1349490A2	08.10.2003
		US2004015062A1	22.01.2004
		JP2004514150T	13.05.2004
		CA2428462A	30.05.2002
CN1735802A	15.02.2006	US2004089817A1	13.05.2004
		US6992762B2	31.01.2006
		CA2505677A	27.05.2004
		WO2004044562A	27.05.2004
		AU2003283106A	03.06.2004
		EP1563281A	17.08.2005
		JP2006505804T	16.02.2006
		INKOLNP200500920E	30.06.2004
US6833915B2	21.12.2004	DE10132808A1	23.01.2003
		US2003035104A1	20.02.2003
		DE10132808B4	28.07.2005
CN1773258A	17.05.2006	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2007/002114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/00 (2006.01) i

G01N21/64 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2007/002114

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61B5, A61B6, G01N21, G06T5, G06T7

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,PAJ,CNPAT,CNKI 荧光, 旋转, 转动, 图像, 图象, 成像, 成象, 动物, 鼠, 兔
rotat+, revolv+, revolut+, roll+, fluor+, autofluor+, imag+, animal, mouse, mice, rat?, rabbit?

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO2005/043138A1 (ART ADVANCED RES TECHNOLOGIES INC) 12.5 月 2005 (12.05.2005), 全文	1-3
A	US6615063B1 (GEN HOSPITAL CORP) 02.9 月 2003 (02.09.2003), 全文	1-3
A	CN1735802 A (阿特艾得凡科技研究公司) 15.2 月 2006 (15.02.2006), 全文	1-3
A	US6833915B2 (SIEMENS AG) 21.12 月 2004 (21.12.2004), 全文	1-3
A	CN1773258A (华中科技大学) 17.5 月 2006 (17.05.2006), 全文	1-3

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了
理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的
发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

28.3 月 2008 (28.03.2008)

国际检索报告邮寄日期

17.4 月 2008 (17.04.2008)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

许敏

电话号码: (86-10) 62085623

第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☒ 权利要求: 4-6

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

权利要求4-6涉及一种小动物诱发荧光分子成像方法, 其包括将荧光标记物注入活体小动物体内以及将小动物麻醉后悬挂在小动物旋转平台上的步骤, 权利要求4-6属于PCT细则39.1(iv)规定的对人体或动物体进行的外科手术方法。

2. ☐ 权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:

3. ☐ 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/002114

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2005/043138A1	12. 05. 2005	EP1682878A1	26. 07. 2006
		CA2544283A	12. 05. 2005
		US2007158585A1	12. 07. 2007
US6615063B1	02. 09. 2003	W00241760A2	30. 05. 2002
		AU2867302A	03. 06. 2002
		EP1349490A2	08. 10. 2003
		US2004015062A1	22. 01. 2004
		JP2004514150T	13. 05. 2004
		CA2428462A	30. 05. 2002
CN1735802A	15. 02. 2006	US2004089817A1	13. 05. 2004
		US6992762B2	31. 01. 2006
		CA2505677A	27. 05. 2004
		W02004044562A	27. 05. 2004
		AU2003283106A	03. 06. 2004
		EP1563281A	17. 08. 2005
		JP2006505804T	16. 02. 2006
		INKOLNP200500920E	30. 06. 2004
US6833915B2	21. 12. 2004	DE10132808A1	23. 01. 2003
		US2003035104A1	20. 02. 2003
		DE10132808B4	28. 07. 2005
CN1773258A	17. 05. 2006	无	

A. 主题的分类

A61B5/00 (2006.01) i

G01N21/64 (2006.01) i