

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 8/00 (2006.01)

A61B 8/06 (2006.01)

A61B 8/08 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780045664.8

[43] 公开日 2010 年 1 月 13 日

[11] 公开号 CN 101626730A

[22] 申请日 2007.10.30

[21] 申请号 200780045664.8

[30] 优先权

[32] 2006.10.30 [33] US [31] 60/855,269

[86] 国际申请 PCT/CA2007/001937 2007.10.30

[87] 国际公布 WO2008/052328 英 2008.5.8

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.10

[71] 申请人 西乃山医院

地址 加拿大安大略

[72] 发明人 K·贾维

[74] 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

代理人 谢 静 杨 勇

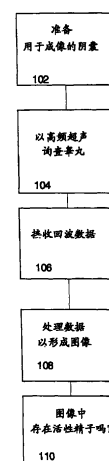
权利要求书 7 页 说明书 16 页 附图 9 页

[54] 发明名称

使用高频超声成像对活性精子的检测

[57] 摘要

本申请提供了使用高频超声成像来检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子的方法和系统。还提供了用于下列各用途的高频超声成像系统和方法：用于从睾丸中筛查活性精子的存在，用于预测对象中的输精管复通术的成功，用于识别对象中的输精管损伤区域，用于检测具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成，用于识别对象中的神经，以及用于识别对象的阴茎中的小血管解剖学结构。



1. 用于检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子的方法, 包括:
通过将具有至少大约 15 兆赫 (MHz) 频率的超声发射到睾丸之中来
经皮地询查对象的睾丸的至少一部分;

接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据;

处理该数据以形成图像; 并且

在图像中检测至少一个活性精子, 其中在图像中检测到的活性精子指征所述具有至少一个睾丸的对象中的活性精子。

2. 权利要求 1 的方法, 其中通过在图像中识别至少一个活性精子来检测精子。

3. 权利要求 1 的方法, 其中通过识别图像中的生精小管并测定其尺寸来在图像中检测精子, 其中被测生精小管的尺寸大于对照标准生精小管的尺寸指征在该对象中检测到活性精子。

4. 权利要求 1 的方法, 其中通过识别图像中的生精小管并测定其尺寸来在图像中检测精子, 其中具有大约 10 微米或更大直径的小管指征检测到活性精子。

5. 权利要求 4 的方法, 其中具有大约 20 微米或更大直径的小管指征检测到活性精子。

6. 权利要求 4 的方法, 其中具有大约 30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300 微米或介于其间或更大直径的小管, 指征检测到活性精子。

7. 权利要求 1 的方法, 其中所接收的数据包括多普勒数据, 并且其中, 多普勒数据指征的增加灌注, 指征检测到活性精子。

8. 权利要求 1 的方法，其中通过识别睾丸门内的流体的流动来在图像中检测精子。

9. 权利要求 1 的方法，还包括经皮地从该对象中移除被识别的活性精子。

10. 用于从睾丸中筛查活性精子的存在的方法，包括：

将具有至少 15 兆赫的频率的超声经皮地发射到睾丸之中；

接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据；

处理所接收到的超声以提供图像；

通过在图像中检测活性精子来指征活性精子的存在，以确定被筛查的睾丸中是否存在活性精子。

11. 权利要求 10 的方法，还包括经皮地采收被识别的精子。

12. 权利要求 10 的方法，其中，没有检测到活性精子指征被筛查的睾丸中没有活性精子。

13. 用于从睾丸中筛查活性精子的存在与否的方法，包括：

将具有至少 15 兆赫的频率的超声经皮地发射到睾丸之中；

接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据；

处理所接收到的超声以提供图像；

通过识别图像中的生精小管并测定其尺寸来确定被筛查的睾丸中是否存在活性精子，其中被测生精小管的尺寸大于对照标准生精小管的尺寸指征在该对象中检测到活性精子。

14. 权利要求 13 的方法，其中没有检测到活性精子指征被筛查的睾丸中没有活性精子。

15. 用于从睾丸中筛查活性精子的存在与否的方法，包括：

将具有至少 15 兆赫的频率的超声经皮地发射到睾丸之中；

接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据；

处理所接收到的超声以提供图像；

在超声图像中识别生精小管或其局部；并且

确定被识别的生精小管的管腔直径，其中被识别的生精小管的管腔直径大于对照标准生精小管的管腔直径指征在该睾丸中检测到活性精子。

16. 权利要求 15 的方法，其中被识别的生精小管的至少 20 微米的管腔直径指征睾丸中的包含活性精子的生精小管。

17. 权利要求 15 的方法，其中被识别的生精小管的介于大约 20 微米和大约 400 微米之间的管腔直径指征睾丸中的包含活性精子的生精小管。

18. 权利要求 15 的方法，其中被识别的生精小管的至少 30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300 微米的管腔直径，指征睾丸中的包含活性精子的生精小管。

19. 权利要求 15 的方法，其中被识别的生精小管的介于大约 100 微米和大约 200 微米之间的管腔直径指征睾丸中的包含活性精子的生精小管。

20. 权利要求 15 的方法，其中被识别的生精小管的至少 100 微米的管腔直径指征睾丸中的包含活性精子的生精小管。

21. 权利要求 15 的方法，其中被识别的生精小管的管腔直径大于对照标准生精小管的管腔直径指征在该睾丸中检测到活性精子，且进一步被用于指征包含该睾丸的对象中的显微解剖睾丸精子提取手术的可能成功。

22. 权利要求 15 的方法，其中被识别的生精小管的管腔直径小于或等于对照标准生精小管的管腔直径，指征在对象中未检测到活性精子，且进一步被用于指征该对象中的显微解剖睾丸精子提取手术的可能不成功。

23. 用于诊断阻塞性精子缺乏的方法，包括：

将具有至少 15 兆赫的频率的超声经皮地发射到睾丸之中；

接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据；

处理所接收到的超声以提供图像；

在超声图像中识别生精小管或其局部；并且

确定被识别的生精小管的管腔直径，其中被识别的生精小管的管腔直径大于对照标准生精小管的管腔直径指征阻塞性精子缺乏。

24. 权利要求 23 的方法，其中被识别的生精小管的至少 20 微米的管腔直径指征阻塞性精子缺乏。

25. 权利要求 23 的方法，其中被识别的生精小管的介于大约 20 微米和大约 400 微米之间的管腔直径指征阻塞性精子缺乏。

26. 权利要求 23 的方法，其中被识别的生精小管的至少 30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300 微米的管腔直径，指征阻塞性精子缺乏。

27. 权利要求 23 的方法，其中被识别的生精小管的介于大约 100 微米和大约 200 微米之间的管腔直径指征阻塞性精子缺乏。

28. 权利要求 23 的方法，其中被识别的生精小管的至少 100 微米的管腔直径指征阻塞性精子缺乏。

29. 用于检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子的系统，包括：

用于通过将具有至少大约 15 兆赫 (MHz) 频率的超声发射入睾丸来经皮地询查对象的睾丸的至少一部分的装置；

用于接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据的装置；

用于处理该数据以形成图像的装置；以及

用于在图像中检测至少一个活性精子的装置，其中在图像中检测到的活性精子指征所述具有至少一个睾丸的对象中的活性精子。

30. 权利要求 29 的系统，还包括用于在图像中识别至少一个活性精子的装置。

31. 权利要求 29 的系统，还包括通过识别图像中的生精小管并测定其尺寸来在图像中检测精子的装置，其中被测生精小管的尺寸大于对照标准生精小管的尺寸指征在该对象中检测到活性精子。

32. 预测对象中的输精管复通术的成功的方法，包括：

使用具有至少 15 兆赫 (MHz) 发射频率的超声来产生对象的输精管的至少一部分的经皮超声图像；并且

使用该超声图像来识别输精管损伤区域，与一个对照标准输精管相比，所述的输精管中的损伤的存在指征对象中输精管复通术成功的可能性减小。

33. 用于识别对象中的输精管的损伤区域的方法，包括：

使用具有至少 15 兆赫 (MHz) 发射频率的超声来产生对象的输精管的至少一部分的经皮超声图像；并且

使用该超声图像来识别输精管损伤区域。

34. 权利要求 33 的方法，其中通过识别小管阻塞区域来识别损伤区域。

35. 权利要求 34 的方法，其中通过对小管的扩张部分进行造影来识别阻塞区域，其中阻塞位于与小管的扩张部分最接近的位置。

36. 权利要求 35 的方法，其中通过识别图像中的小管并测定其尺寸来识别阻塞区域，其中具有大约 10 微米或更大直径的小管指征阻塞区域。

37. 权利要求 35 的方法，其中具有大约 20 微米或更大直径的小管指征阻塞区域。

38. 权利要求 35 的方法，其中具有大约 30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300 微米或介于其间或更大的直径的小管，指征阻塞区域。

39. 用于预测对象中的输精管复通术的成功的系统，包括：

用于使用具有至少 15 兆赫 (MHz) 发射频率的超声来产生对象的输精管的至少一部分的经皮超声图像的装置；

用于使用该超声图像来识别输精管损伤区域的装置，与一个对照标准输精管相比，所述的输精管中的损伤的存在指征对象中输精管复通术成功的可能性减小。

40. 用于识别对象中的输精管的损伤区域的系统，包括：

用于使用具有至少 15 兆赫 (MHz) 发射频率的超声来产生对象的输精管的至少一部分的经皮超声图像的装置；以及

用于使用该超声图像来识别输精管损伤区域的装置。

41. 用于检测具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成的方法，包括：

通过将具有至少大约 15 兆赫 (MHz) 频率的超声发射到对象的睾丸中来经皮地询查该睾丸的至少一部分；

接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据;
处理所接收到的数据以形成图像; 以及
检测图像中指征的肿瘤化, 其中在该图像中指征的检测到的肿瘤化, 指征所述具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成。

42. 权利要求 41 的方法, 其中与一个对照标准睾丸相比, 由所述的睾丸中脉管系统的改变指征所述检测到的肿瘤化。

43. 权利要求 42 的方法, 其中与一个对照标准睾丸相比, 所述的睾丸中脉管系统的增大指征睾丸中的肿瘤化。

44. 权利要求 41 的方法, 其中与一个对照标准生精小管相比, 由所述的生精小管结构的改变指征所述检测到的肿瘤化。

45. 用于识别对象中的神经的方法, 包括:

使用具有至少大约 15 兆赫 (MHz) 的发射频率的超声产生该对象的神经的至少一部分的超声图像; 并且

在该超声图像中确定神经的存在, 以识别该神经。

46. 用于识别对象的阴茎中的小血管解剖结构的方法, 包括:

使用具有至少大约 15 兆赫 (MHz) 的发射频率的超声, 对目标的阴茎的小脉管系统的至少一部分产生超声图像; 并且

在该图像中确定小血管的存在, 以识别对象的阴茎中的小血管解剖结构。

使用高频超声成像对活性精子的检测

相关申请的交叉引用

本申请要求提交于 2006 年 10 月 30 日的美国临时申请 No. 60/855,269 的权益, 该申请在此处以引用方式全部纳入本文。

发明内容

本申请提供了用于检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子的方法和系统。本申请也示例性地提供了用于下列各用途的方法和系统: 用于从睾丸中筛查活性精子的存在, 用于预测对象中的输精管复通术的成功, 用于识别对象中的输精管损伤区域, 用于检测具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成, 用于识别对象中的神经, 以及用于识别对象的阴茎中的小血管解剖学结构。

将参考附图和优选实施例的详细说明来讨论本发明的其他系统、方法、方面和优点。

附图说明

被纳入本申请中并且组成了本申请的一部分的附图, 示出了下述的几个方面, 并且和说明书一同用于解释本发明的原理。

图 1 是示出了用于检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子的示例性方法的方框流程图。

图 2 是示出了用于识别对象中的输精管损伤区域的示例性方法的方框流程图。

图 3 是示出了用于检测具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成的示例性方法的方框流程图。

图 4 是示出了用于识别对象中的神经的示例性方法的方框流程图。

图 5 是用于识别对象的阴茎中的小血管解剖学结构的示例性方法的方框流程图。

图 6 是使用此处描述的方法和系统产生的示例性超声图像。

图 7 是使用此处描述的方法和系统产生的示例性超声图像。

图 8 是使用此处描述的方法和系统产生的示例性超声图像。

图 9 是使用此处描述的方法和系统产生的示例性超声图像。

具体实施方式

通过参考下面的详细描述、实例、附图和权利要求，以及它们的前序和后继说明，可以更容易地理解本发明。然而，在公开和描述本系统和方法之前，应该理解，除非另有说明，本系统不限于所公开的设备、系统和/或方法，因为这些当然可以变化。也应理解，此处所用的命名法仅是为了描述特定方面的目的，而不意为限制。

对本发明的下列描述被作为对本发明当前所知的最优的实施例的启示性教导而提供。为此，相关领域技术人员将认识到并且理解对此处描述的本发明的各种不同方面可以做出许多改变，同时仍可获得本发明的有益结果。也显然，本发明的某些期望优点可以通过选择本发明的一些特性而不利用其他特性而达到。从而，本领域技术人员将认识到，对本发明的许多修改和适应均为可能且在某些情况下甚至是所期望的，并且属于本发明的一部分。从而，下列说明作为对本发明原理的例示而非限制而被提供。

如全文中所用，“一”、“一个”和“该”包括了多个指征物，除非上下文另有明确说明。因此，例如，引述“一个睾丸”也可以包括两个或多个这样的睾丸，除非上下文另有说明。

此处的范围可被表达为从“大约”一个特定值和/或到“大约”另一个特定值。当表达这样的范围时，另一方面包括了从这一个特定值和/或到另一个特定值。相似地，当值作为近似值表达时，通过使用先行词“大约”，应理解该特定值形成了另一方面。还应理解，这些范围的每个端点，无论是关联于另一端点还是独立于另一端点，都是有意义的。

如此处所用，“可选的”或“可选地”指征了随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生，而本说明书包括了所述事件或情况发生的情况和不发生的情况。

“对象”指的是个体。“对象”这个术语包括了小动物或实验用动物，也包括了包含人类的灵长类动物。实验用动物包括但不限于啮齿动物诸如小鼠或大鼠。“实验用动物”这个术语也和一些术语可替换地使用，这些术语诸如动物、小动物、小型实验用动物或对象，其中对象包括小鼠、大鼠、猫、狗、鱼、兔、豚鼠，啮齿动物等。“实验用动物”这个术语并不意味着特定的年龄或性别。因此，成年的或新生的动物，以及胎儿（包括胚胎），无论雄雌，均包括在内。“患者”这个术语包括了人类患者和兽医学概念上的患者。

大约 7.5 % 的男性是不育的，他们是胞浆内精子注射的候选者。胞浆内精子注射是一项新的过程（procedure），它使得在射精中没有精子、但是在睾丸中存有少量精子的男人的精子被提取并且在体外授精时或在胞浆内精子注射时直接注入其伴侣的卵子中。此过程通常导致怀孕。

在目前的临床过程下，对男性患者进行多次大型活组织检查，造成严重的结疤和断流。然而，在一个实施例中，本文描述的示例性方法利用高频超声识别生精小管。在某些实例中，已识别的较大的例如最大的一条或多条生精小管包含了活的精子。与目前的临床过程相反，可以使用非常小的活组织检查或通过超声引导下针吸来获取精子。

因此，本文提供了检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子的方法和系统。一种示例性方法可以包括，通过将具有至少 15 兆赫（MHz）频率的超声发射到对象的睾丸中，来经皮地（percutaneously）询查（interrogate）该睾丸的至少一部分。该示例性方法还可以包括接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据，处理所收到的数据以形成图像，并且在图像中检测至少一个活性精子。在图像中检测到的活性精子可以指征具有至少一个睾丸的对象中的活性精子。

还示例性地提供了，用于从睾丸中筛查活性精子的存在、用于预测对象中输精管复通术的成功、用于识别对象中输精管的损伤区域、用于检测具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成、用于识别对象中的神经、以及用于识别对象的阴茎中的小血管解剖结构的系统和方法。

在一方面，该系统和方法可被用于检测对象中的精子产生的存在和量化对象中的精子产生。这样的系统和方法可以是非侵入性的，并

且可以经皮地应用。高频经皮超声成像可以用于对运动精子和非运动精子进行直接造影。此外，本方法也可以通过间接指征(indirect indication)——例如通过检测睾丸中的生精小管的大小的不同——来实现。例如，直径最高达300微米的较大的小管可指征精子的存在。相似地，睾丸门内的流体运动可以指征精子的存在。而且，如多普勒超声所示的具有不同的血管灌注水平的区域可以指征精子的存在。例如，多普勒成像可以借助或不借助灌注剂而完成，而较高的灌注水平可以指征精子发生的区域，也可以指征精子的存在。

在又一方面，还提供了用于预测和/或用于增强输精管复通术的成功的方法和系统。在每年经历输精管结扎术的600,000多个男人中，有5-10%以后将会选择进行输精管复通术。输精管复通术是用手术显微镜执行的显微手术过程(micro-surgical procedure)，需要长达4小时的手术时间。该手术通常包括将输精管(运送精子的管道)重新连通，以重新允许精子通过。输精管复通术的成功率变化不定，当今通常大约50%导致怀孕。输精管复通术的失败通常由远离结扎位置处的输精管的损伤导致。此处描述的示例性方法利用高频超声以对输精管成像。例如，可以沿着输精管的整个长度，或其一部分，包括远离结扎位置的位置，对输精管成像，以对任何可潜在导致外科手术失败的损伤区域造影。当确定了损伤区域，这些区域可被修复以帮助保证手术成功。

在本发明的又一方面，所述系统和方法还可以被用于检测输精管和/或附睾中精子的存在和对精子进行量化。此外，所述方法和系统也可被用于识别附睾和输精管的阻塞区域/缺失。当前可得的用于在输精管和附睾中确定阻塞和精子存在的非侵入性方法是不可靠的。现在，这种诊断法是在手术期间使用手术显微镜执行的。所述方法和系统可被用于通过对阻塞直接造影或对与阻塞最贴近的扩张小管造影，以及对最贴近的小管中的精子造影，以识别阻塞区域。所述系统和方法允许在手术之前预测手术的可能最大受益者，并将手术准确地引导到阻塞区域。在接受输精管结扎术的男人中，高达40%在附睾中存在阻塞。当前，此诊断仅仅在手术期间进行。使用所述方法和系统在手术之前获知此情况允许了更为精确的预测。所述系统和方法也被用于引导手

术径路 (surgical approach)，这改善了手术的结果。

在一个示例性方面，所述系统和方法也可被用于检测睾丸癌。睾丸癌是男青年中最常见的瘤形成。可用于检测睾丸癌的非侵入性方法较为有限。所述系统和方法可用于通过对异常区域直接造影或通过检测癌症的间接指征，诸如，例如但不限于，脉管变化区域，生精小管结构变化的区域，以及诸如此类，来检测/诊断早期睾丸癌。

此外，例如但不限于，所述系统和方法可被用作对经皮和开放的手术过程的精确引导、对精子和组织的活组织检查和抽吸（既用于检查精子产生/存在也用于癌症诊断/检测）的精确引导，以及对将诊断剂或治疗剂精确滴注到特定的小结构（例如，小管内的治疗剂滴注）中的精确引导。使用所述方法和系统，治疗剂（例如，药物治疗、基因疗法、细胞移植）可被直接滴注到小管中。也可使用由所述方法和系统提供的精确引导来滴注用于最低限度侵入输精管结扎术的输精管阻塞剂。

在另一方面，所述方法和系统也被用于确定对象的阴茎或阴蒂中的小血管解剖结构。勃起机能障碍通常可缘于小血管机能障碍。不幸，用于确定阴茎中的小血管解剖结构的现有非侵入性方法很有限。因此，通过使用本发明的系统和方法的疗法（例如，跟踪新血管造影疗法）来诊断小血管疾病以及跟踪小血管改变，允许了对疗法进行监控和量身打造。

在又一方面，所述方法和系统也可在对前列腺/直肠/骨盆疾病的治疗/手术之前、之中和之后用于识别用于勃起的神经。所述方法和系统允许用于对这些神经进行精确电刺激，这可以确定神经的功能。此外，在对骨盆疾病的治疗中，神经会受到伤害。例如，接近 80%的人在根治性前列腺切除术 (radical prostatectomy) 之后具有勃起变化。利用本发明的所述方法和系统对这些用于勃起的神经进行精确识别——诸如例如但不限于借助或不借助电刺激对神经进行造影，允许了一种更强的能力：保护重要神经，或若保护神经会折损疗效则考虑神经移植。

如此处所用，高频超声指的是具有足够高频率以准确地分辨此处所述的所需的泌尿道结构的超声。在某些方面，这样的系统可以在大

约 15MHz 或更高的中心换能器频率发射超声。在示例性方面，可以在大约 15 MHz、20 MHz、25 MHz、30 MHz、35 MHz、40 MHz、45 MHz、50 MHz、55 MHz、60 MHz、65 MHz、70 MHz 或更高的频率，以及介于这些频率之间的频率，提供超声。所述系统和方法可以包括对介于大约 10MHz 和大约 80MHz 之间的带宽的使用。高频超声探针包括可被用于传送和接收超声的机械扇形扫描换能器或阵列换能器。

在操作中，超声图像通常由对多个脉冲回波事件的分析 and 合并而形成。通过使用单个脉冲回波事件——称为“A-扫描”或超声“线”——扫描在所需的成像区域内的区域，有效地形成了图像。每个脉冲回波事件需要一段最小时间，让声能传播到对象中并且回到换能器。通过以足够数量的扫描线“覆盖”期望的成像区域——被称为“绘入 (painting in)”所需的成像区域来完成图像，以使得可以显示对象的解剖结构的足够的细节。获得线的数量和次序可以由超声系统控制，该超声系统也将所获得的原始数据转化成图像。在称为“扫描转化”或图像构建的过程中使用硬件电子器件和软件指令的组合，呈现所获得的超声图像，以使得观看显示器的用户可以观看正在被成像的对象。

超声成像系统可以沿着多个不同方向发射脉冲能量，或超声束，从而得到诊断信息——诊断信息随着横穿身体的横向距离和进入身体的轴向距离而变化。此信息可以被显示为二维“B 扫描”图像。这样的二维指征法给出了平面视角，或“切”过身体并示出体内许多特性和特征的位置和相对方向。

如图 1 所示，在一个示例性方面，用于检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子的方法包括，在步骤 102 和 104，通过将具有至少大约 15 兆赫 (MHz) 频率的超声发射入睾丸以经皮地询查对象的睾丸的至少一部分。在 106 接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据，且在 108 处理该数据以形成图像。在 110，在图像中可以检测到至少一个活性精子。如上所述，在图像中检测到的活性精子指征了具有至少一个睾丸的对象中的活性精子。可选地，任何精子均可通过在图像中识别至少一个活性精子来检测到。可选地，也可以通过识别图中的生精小管并测定其尺寸来在图像中检测精子，其中被测生精小管的尺寸大于对照标准生精小管的尺寸指征在该对象中检测到了活性

精子。对图像上的任何部分的尺寸测定，可包括对跟踪和测量功能的使用，这些特性是超声成像系统的公共特性。这些特性可以是自动的、半自动的、或可以由超声系统的用户来实现。例如，这些特性可被用于确定小管的直径。

对照标准值可以来自同一对象，也可以来自另一对象。因此，“对照标准”既可以包括得自对照标准对象的小管直径的测量结果，也可以包括已知的标准。例如，可以确定标准生精小管直径，用于和测得的直径作比较。

从而，可以通过识别图像中的生精小管并测定其尺寸来在图像中检测精子，其中具有大约 10 微米或更大直径的小管指征检测到活性精子。具有大约 20 微米或更大直径的小管也指征检测到活性精子。此外，具有大约 30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300 微米或介于其间或更大直径的小管，指征检测到了活性精子。

所接收的数据也可以包括多普勒数据。多普勒数据指征的增加灌注，可以指征检测到了活性精子。也可以通过识别睾丸门(testicle hilum)内的流体的流动，来在图像中检测精子。

多普勒超声成像方法和模型可被用于测量血流速度或血流运动。可以结合小管直径的测量结果来分析该速度或运动，以确定活性精子的存在。可以用同样的高频超声系统执行多普勒测量以产生直径测量结果。替代地，一个独立的、高频或临床频率超声系统可被用于执行血流速度测量。

可以通过查看多个临时地不同的图像帧来对运动进行造影。这样的图像帧可以作为电影环(cine loop)以顺序方式查看。已经利用所述系统和方法识别的精子可以从对象中移除。

还提供了用于从睾丸中筛查活性精子的存在的方法，其包括将具有至少 15 兆赫的频率的超声经皮地发射到睾丸之中。接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据。所接收到的超声被处理以提供图像。可以通过在图像中检测活性精子来指征活性精子的存在，以确定被筛查的睾丸中的活性精子的存在。在某些方面，没有检测到活性

精子，这指征了被筛查的睾丸中没有活性精子。如上所述，荧光屏检查筛查可以包括，通过识别图像中的生精小管并测定其尺寸，来确定被筛查的睾丸中是否存在活性精子。被测生精小管的尺寸大于对照标准生精小管的尺寸指征在该对象中检测到了活性精子。

在另一方面，预测对象中的输精管复通术的成功的方法包括：使用具有至少 15 兆赫 (MHz) 发射频率的超声以产生对象的输精管的至少一部分的经皮超声图像。可以使用超声图像来识别输精管损伤区域。与对照标准输精管相比所研究的输精管中存在损伤，指征该对象中输精管复通术成功的可能性减小。如上所述，对照标准值可以来自同一对象，或者来自另一对象。

在一个实施例中，且如图 2 所示，用于识别对象中的输精管的损伤区域的方法包括，在步骤 202、204、206 和 208，使用具有至少 15 兆赫的发射频率的超声来产生对象的输精管的至少一部分的经皮超声图像，并且在步骤 210 使用该超声图像来识别输精管损伤区域。损伤区域可以通过识别小管阻塞区域而识别。可选地，通过对小管的扩张部分进行造影以识别阻塞区域，其中阻塞位于与小管的扩张部分最贴近处。可以通过识别图像中的生精小管并测定其尺寸来识别阻塞区域，其中具有大约 10 微米或更大直径的小管指征阻塞区域。在某些方面，具有大约 20 微米或更大直径的小管指征阻塞区域。在其他方面，具有大约 30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290 或 300 微米或介于其间或更大直径的小管，指征阻塞区域。

在又一个实施例中，且如图 3 所示，用于检测具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成的方法包括：在步骤 304，通过将具有至少 15 兆赫 (MHz) 频率的超声发射到对象的睾丸中，以经皮地询查该睾丸的至少一部分，并且在步骤 306 接收由所发射超声与睾丸的相互作用产生的回波数据。在步骤 308，所接收的数据可被处理以形成图像。在步骤 310 通过分析图像可以检测肿瘤化 (neoplastic change)，其中在该图像中检测到的肿瘤化指征了具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成。例如，与对照标准睾丸相比，由所研究的睾丸中脉管系统的改变指征的变化可以指征肿瘤化。与对照标准睾丸相比，所研究的睾丸中脉管系统的

增大,或与对照标准生精小管相比,所研究的生精小管结构中的改变,也可以指征肿瘤化。

在另一个实施例中,如图4所示,识别对象中的神经的方法包括:在步骤402、404、406,使用具有至少大约15兆赫(MHz)的发射频率的超声来产生该对象的神经的至少一部分的超声图像,并且在步骤408使用该超声图像来识别该神经。

在另一实施例中,用于在对象的阴茎中识别小血管解剖结构的方法包括:在步骤502、504、506,使用具有至少大约15兆赫(MHz)的发射频率的超声,对对象的阴茎的小脉管系统的至少一部分产生超声图像,并在步骤508使用该超声图像来识别所述小脉管系统。

结合所描述的每个方法,可以向对象递送超声造影剂,并可以执行对包括所给超声造影剂的所述泌尿道结构的成像。

用在所公开方法中的造影剂可以包括由白蛋白、脂质或聚合物组成的柔性或刚性的薄外壳,其封闭了一种气体诸如氮气或全氟碳。典型气体的其他实例包括:空气、氧气、二氧化碳、氢气、氧化亚氮、惰性气体、四氟化硫、烃及卤代烃、全氟丁烷、全氟丙烷、和六氟化硫。脂质体或其他微泡也可被指定来封装气体或能够形成气体的物质。

对照造影剂的给药可以使用许多种剂型(dosage form)以多种方式实现。例如,可将造影剂直接注入所述泌尿道结构。一种优选给药途径可以是血管内给药(intravascularly)。对于血管内给药,造影剂可以由静脉注入,也可以由动脉注入。待给的有用剂量和给药模式可以根据对象的年龄和体重以及意欲施行的特定诊断应用而变化。在一方面,剂量水平开始可较低,然后增加直到达到期望的造影增强作用为止。造影剂可以以水悬浮液(aqueous suspension)的形式给药,诸如在水中或盐溶液(例如磷酸盐缓冲盐水)中给药,在此方面,水可以是无菌的,而盐溶液可以是高渗盐溶液(例如,大约0.3%到大约0.5%的NaCl),虽然如有需要盐溶液可以是等渗的。可选地,如有需要,该溶液也可被缓冲,以提供pH 6.8至pH 7.4的pH值范围。此外,在介质中可以包括右旋糖。

可以使用能供应具有足以准确分辨待成像所需结构的中心频率的超声的超声扫描设备,来应用、发射和接收用于所公开方法的所需的

超声。例如，可以使用具有至少 15MHz 到最高实用频率的中心发射频率的系统，在一些示例性方面，可以供应具有大约 15 MHz、20 MHz、25 MHz、30 MHz、35 MHz、40 MHz、45 MHz、50 MHz、55 MHz、60 MHz、65 MHz、70 MHz 或更高以及介于其间的中心频率的超声。因此，可以使用能够在大约 15MHz 或更高频率下运行的超声系统或设备。这些系统可以达到介于大约 10MHz 和大约 80MHz 之间的带宽。

一个这样的示例性系统是 VisualSonics™ (加拿大多伦多) UBM 系统模型 VS40 VEV0™ 660。另一个示例性系统是 VisualSonics™ (加拿大多伦多) VEV0™ 770 型。

另一个这样的示例性系统可具有美国专利申请 No. 10/683,890、美国专利申请公开 20040122319——现为美国专利 No. 7,255,678 中描述的组件和功能，所述文件在此以援引方式纳入本文。

已经预料到，任何能利用高频超声产生超声图像的系统均可被使用。因此，可以用能够在超声束沿路径扫过时转化 (translate) 超声束的机械扫描超声系统来实现所述方法。所述方法也可以使用基于阵列的系统来实现，在该系统中，通过对沿着换能器元件的超声束作电操舵 (electrical steering) 来转化超声束。本领域技术人员将易于理解，从上述两个类型的系统转化的波束均可用在所描述的方法中，而对所采用的系统的类型没有任何限制。因此，系统的类型不意为对所述系统的任何在限制任何所述方法，因为阵列和机械扫描系统也可以互换使用，以执行所述方法。

在各种不同的实施例中，用于检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子、用于从睾丸中筛查活性精子的存在、用于预测对象中的输精管复通术的成功、用于识别对象中的输精管损伤区域、用于检测具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成、用于识别对象中的神经、以及用于识别对象的阴茎中的小血管解剖学结构的本发明的系统，可以包括：用于通过将具有至少大约 15 兆赫 (MHz) 的频率的超声发射到睾丸中或所关心的结构中以询查感兴趣的对象的睾丸或泌尿道结构的至少一部分的装置，和用于接收由所发送超声与睾丸或所关心的结构的相互作用产生的回波数据的装置。

这样的装置可以包括超声成像探针，该探针包括机械扫描换能器

或阵列换能器。该探针/换能器可以可操作地连接到处理系统或装置，以便处理所接收的数据以形成图像。该处理装置或另外的处理装置可以显示该图像，且该图像中的至少一个活性精子或结构性特征可被检测。例如，在图像中检测到的活性精子可以指征具有至少一个睾丸的对象中的活性精子。该处理过程可以包括将测量数据与对照标准自动比较，如上所述。

示例性超声系统可以包括这样的软件，其用于产生超声图像、分析血流数据、获取和分析尺寸测量结果、以及识别组成该图像的结构和特征。这样的软件可以包括用于实现逻辑功能的可执行指令的有序列表，且可以被嵌入任何计算机可读介质中，以为指令执行系统、仪器或设备所用或与它们关联使用，所述指令执行系统、仪器或设备诸如：基于计算机的系统；包含处理器的系统；或其他可以从指令执行系统、仪器或设备取出指令并且执行这些指令的系统。

例如，对照标准值可以以计算机可读代码或介质的形式存储在超声系统中，或者可以相似地存储在独立的计算设备中。超声系统或计算设备的软件可以将测得的小管直径和对照标准值进行比较，并且可以确定是否存在小管扩张。从而，该系统可以包括计算机可读代码，以及用于从所捕获的图像中确定小管扩张的处理器。

在本文件的语境中，“计算机可读介质”可以是任何能够容纳、存储、通信、传播或运送用于为指令执行系统、仪器或设备所用或与它们关联使用的程序的装置。计算机可读介质可以是，例如但不限于，电子的、磁的、光学的、电磁的、红外的或半导体系统、仪器、设备或传播介质。

计算机可读介质的更多具体实例（非穷举性列表）将包括下列：具有一根或多根导线的电连接（电子的），便携计算机磁盘（磁的），随机存取存储器（RAM），只读存储器（ROM），可擦除可编程只读存储器（EPROM 或闪存）（磁的），光纤（光学的），以及便携压缩光盘只读存储器（CDROM）（光学的）。请注意，计算机可读介质甚至可以是纸件或其他适于在其上印刷该程序的介质，因为该程序可以例如通过对纸件或其他介质光学扫描而以电子方式捕获，然后如有必要则编译、解释或以适当方式处理，然后存储在计算机存储器中。

示例性成像系统可以包括内存(memory)，内存可以包含由超声系统获得的图像数据。计算机可读存储介质可被连接到处理器，为的是向该处理器提供指令以构建和/或配置处理器，以执行和该超声系统的运行有关的步骤或算法——包括和泌尿道结构测量或血流速度分析有关的算法。

计算机可读介质可以包括硬件和/或软件，诸如，仅以举例方式，磁盘、磁带、光学可读介质诸如CDROM、以及半导体存储器诸如PCMCIA卡。在每种情况下，该介质均可以采取便携物品诸如小型磁盘、软盘、磁带的形式，或者采取相对大或不可移动的物品诸如装设在支持系统中的硬盘、固态存储卡、或RAM的形式。应注意，上列示例性介质既可以单独使用也可以组合使用。

实例

提出下列实例是为了将关于此处要求保护的组分、物品、设备、系统和/或方法是如何制造和评估的完整的公开内容和说明提供给本领域普通技术人员，并且意为完全示例性的并且不意为限制组分、物品、设备、系统和/或方法的范围。已经致力于保证数字（例如，量、温度等等）的准确性，但仍需考虑某些误差和偏差。除非另有说明，部分是以重量计算的部分，温度以℃为单位或处于环境温度，而压力处于或接近于大气压力。

实例 1:

从阴囊除去毛发，然后在覆于睾丸之上的阴囊上放置温暖的凝胶。超声扫描始于将探针置于覆于睾丸之上的阴囊的有凝胶的区域上。使用高频超声对睾丸和附睾进行询查。

在电影环中定位生精小管，且识别并捕获最大或最明显的小管。最大的生精小管被成像和测量且存储为图像或电影环。

图 8 是小鼠睾丸被定位在纵轴方向的图像。该图像是使用 VisualSonics Inc. RMV™ 704 (40 MHz) 探针创建的。

图 7 示出了在示例性超声图像中对附睾的头部的识别。该图像是使用 VisualSonics Inc. RMV™ 704 (40 MHz) 探针创建的。睾丸被定位在纵轴方向，且探针贴近地沿着睾丸移动，以定位附睾头部。使用

该图像，可以识别精子，也可以识别阻塞和损伤区域。识别附睾中的精子可以指征活性精子的存在，活性精子的数量可以被确定。

图 9 示出了在睾丸中指征了生精小管的高频超声图像。VisualSonics Inc. RMV™ 708 (55MHz) 探针被用于产生该图像。睾丸被定位在纵轴方向，而生精小管是通过定位穿过睾丸的线性的管——这些管就是生精小管——而在图像中被识别的。可以在生精小管中识别精子，然后可例如用针将它们提取。

图 6 是以 VisualSonics Inc. RMV™ 704 (40 MHz) 探针创建的老鼠体内附睾尾部的图像。睾丸被定位在纵轴方向，且然后探针被横向地移到睾丸。通过确定始于睾丸附近、位于睾丸侧向且沿着睾丸的整个长度延伸的结构，附睾结构可被识别。在附睾结构中，精子可被识别，损伤也可被识别。

实例 2:

从阴囊除去毛发，然后在覆于睾丸之上的阴囊上放置温暖的凝胶。超声扫描始于将探针置于覆于睾丸之上的阴囊的有凝胶的区域上。使用高频超声对睾丸和附睾进行询查。输精管被识别，且施行结扎术处的缝合线(suture)/夹子(clip)被定位。

实例 3:

高分辨率微超声 (Vevo) 被用于为人类睾丸创建正常(对照标准)参数。Vevo 系统能够检测下至 $30\mu\text{m}$ 或 10^{-6}m 的空间差异。该系统被用于评估睾丸小管 ($200\mu\text{m}$) 和精子 ($50\mu\text{m}$)，这不可能使用标准超声。

二十名能生育的(先前证明了亲子关系)、年龄 18 岁和以上的、没有重大内外科病史且没有睾丸损伤史或先天性畸形的男性对象被评估。高分辨率超声被用于确定生精小管尺寸，包括小管和管腔的直径(均值和标准差)。生精小管流体流和精子运动也被评估。被评估的其他特性包括：血管分布 (vascular distribution)——动脉流 (arterial flow)、抵抗指数 (resistive index)、静脉回流分布 (venous drainage distribution)；睾丸网 (retes testis)——尺寸、流体流、精子运动；输出小管——直径、流体流、精子运动；以及附睾——小管和管腔的直径、流体流、头部体部和尾部中的精子运动。输精管也被评估，包括小管和管腔直径，曲部和直部的流体流和

精子。

正常人类睾丸的确定尺度是大约 4 至 5cm 长, 2.5 至 3cm 宽。利用高频超声将个体生精小管的直径确定为大约 180 至 280 微米。具有正常精子发生 (spermatogenesis) 的每个生精小管都覆有 (lined with) 一层包括支持细胞 (Sertoli cells) 和处于不同发展阶段的生殖细胞的生精上皮, 且这些生精小管被确定为大约 60 至 80 μm 。测得的管腔直径是大约 20 至 160 μm 。

高频超声被用于区分患有阻塞性精子缺乏 (OA) 和非阻塞性精子缺乏 (NOA) 的患者。具有唯支持细胞 (SCO) 症状或早期成熟停止 (MA) 的 NOA 患者都具有萎缩的小管或不具有明显管腔的纤维化小管。临床上, 这些患者具有较小的睾丸, 且在血清 (serum) 中具有较高的促卵泡激素 (FSH) 等级。然而, 难于依靠物理检查和血清促性腺激素来区分患有 OA 的患者与患有晚期成熟停止 (MA) 或精子发生过少 (hypospermatogenesis) 的患者。

当前, 需要用侵入性的睾丸活组织检查来对 OA 或 NOA 作出诊断。虽然对于患有晚期 MA 或精子发生过少的患者, 管直径可能和 OA 患者相等, 但是在 OA 患者的生精小管中, 由于来自阻塞的反压力, 管腔直径也可以增加, 此外, 在 OA 睾丸中的睾丸或附睾中, 可以有跃变点 (point of transition), 其在 NOA 睾丸中非显而易见。

五十名 18 岁和更年长的患有精子缺乏 (射精中没有精子) 的男性患者被评估。使用高频超声, NOA (晚期 MA 和精子发生过少) 和 OA 睾丸生精小管的直径被确定为与正常对照标准 (180 至 280 微米) 相近。OA 组的管腔直径大于对照标准组 (100 至 200 微米), 从而可被用于区分 OA 与 NOA。

实例 4:

高频超声被用于为正在经受显微解剖睾丸精子提取 (micro-TESE) 的、患有非阻塞性精子缺乏 (NOA) 的患者创建预测参数。Micro-TESE 是使用显微镜以在睾丸中定位可能包含成熟精子的生精小管的手术过程。该手术在全身麻醉 (general anesthesia) 下进行, 且可能耗费 2-3 小时。使用此技术取出活性精子的成功率是大约 50%, 且当前没有预测工具以识别哪些患者将会失败。

非侵入性的基于超声的工具被用于测量生精小管的尺寸，且可选地，用于对精子运动造影。以超声预定正常小管的位置，也可以引导外科医师找到定位活性精子的“最佳”位置以缩短手术时间。

患有非阻塞性精子缺乏的 18 岁或以上的对象被评估。通过前述两种睾丸活组织检查术之一，或者临床检验具有高 FSH 的小睾丸，来诊断患有 NOA 的对象。预定将为精子卵浆内注射术 (ICSI) 的目的而经历显微解剖睾丸精子提取 (micro-TESE) 的患者，被使用高频超声成像来评估。在没有活性精子的睾丸中，在整个睾丸内生精小管都显得缩窄 (直径 20-50 微米)。在含有成熟精子的睾丸中，存在扩大的小管的斑 (patch) 或岛，其直径在 150 至 280 微米范围变动，其近于或略小于正常对照直径。

本发明的前文描述，是以当前已知最优实施例的方式作为以本发明的启示性教导而被提供的。为此，相关领域技术人员将认识到并且理解，对本发明的各个不同方面将可作出许多改变，同时仍然保留本发明的有益结果。也显而易见，本发明的期望的某些益处可以通过选择本发明的某些特性而不利用其他特性而获得。相应的结构、材料、行为、以及下列权利要求中的所有装置的等价物或步骤和功能要素，均意为包括用于执行特别要求的功能及其他所要求保护的要素的任何结构、材料或行为。

除非另有明确说明，此处所提出的任何方法均不应被理解为其步骤以特定顺序执行。从而，当方法或权利要求事实上未叙述由其步骤遵循的顺序或在权利要求书或说明书中未明确指出其步骤应限于某特定顺序时，在任何方面均不应认为暗示了顺序。这对于任何不言自明的解释基础均成立，所述解释基础包括：关于步骤或操作流程的安排的逻辑问题；得自语法组织或标点的明确含义；以及在说明书中描述的实施例的数量或类型。上述流程图中的框图可以用上述所示顺序执行、脱离所示顺序执行、或基本平行地执行。

在准备本申请的过程中，参考了各种不同的出版物。这些出版物的公开内容的全部在此处以援引方式纳入本申请，以更完整地描述本发明所属领域的现有技术。

从而，本领域技术人员将意识到，有可能对本发明作出许多修改

和适应，且在某些情况下是需要的，这些修改和适应也属于本发明的一部分。在考虑此处公开的本说明书和对本发明的实践之后，本发明的其他实施例对于本领域技术人员将为显然。因此，前述说明作为本发明的原理的例示而非限制而被提供。此处的说明书和实例都应被视为仅是示例性的，而本发明的真实范围和精神由下列权利要求所指示。

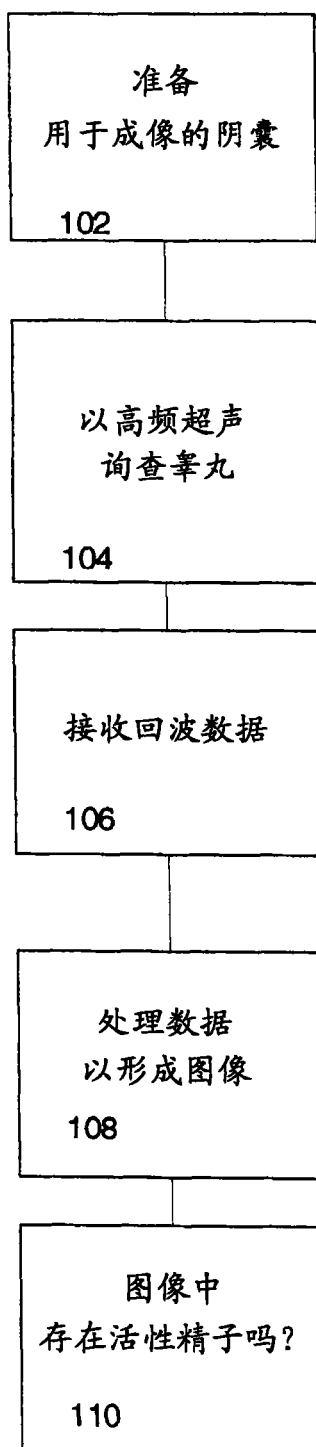


图 1

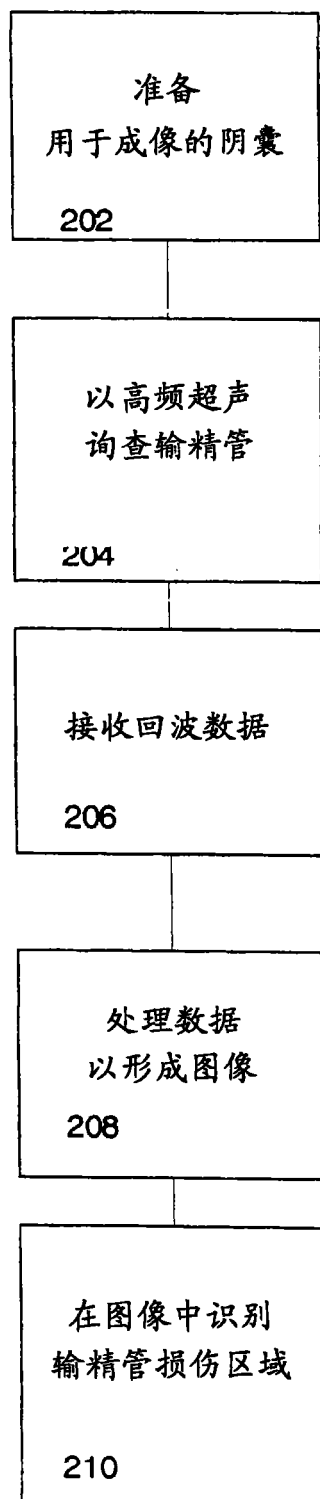


图 2

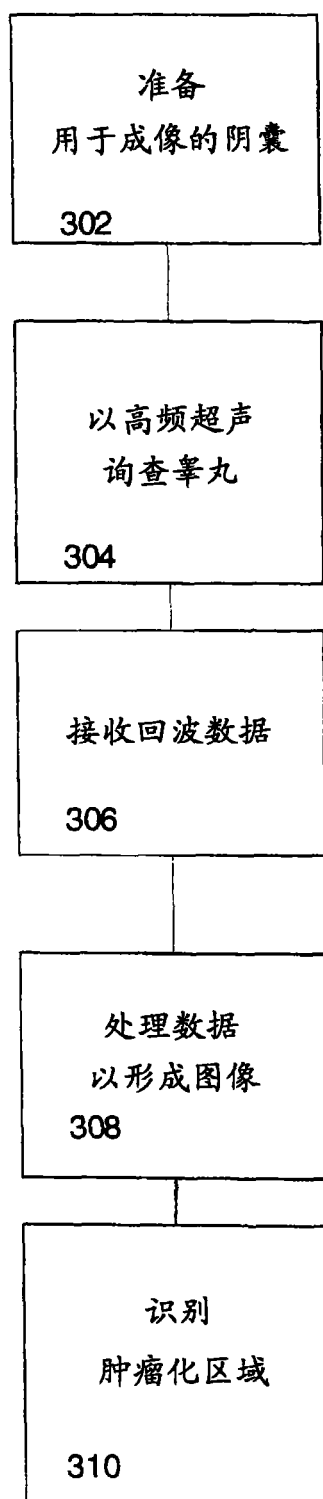


图 3

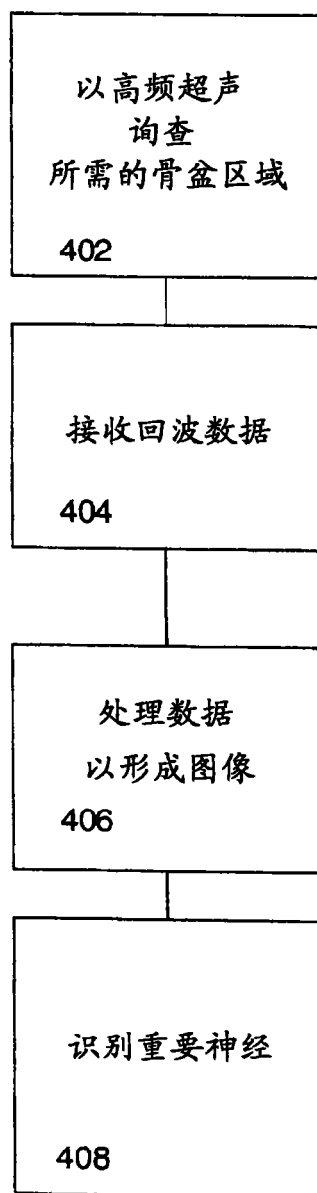


图 4

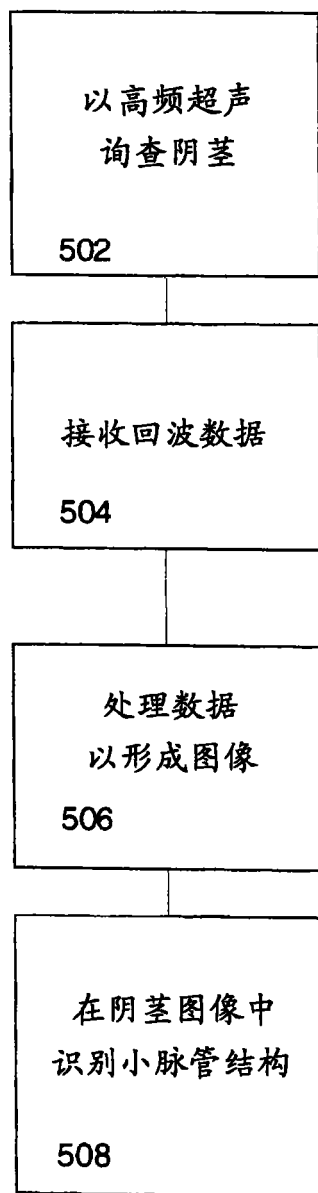


图 5

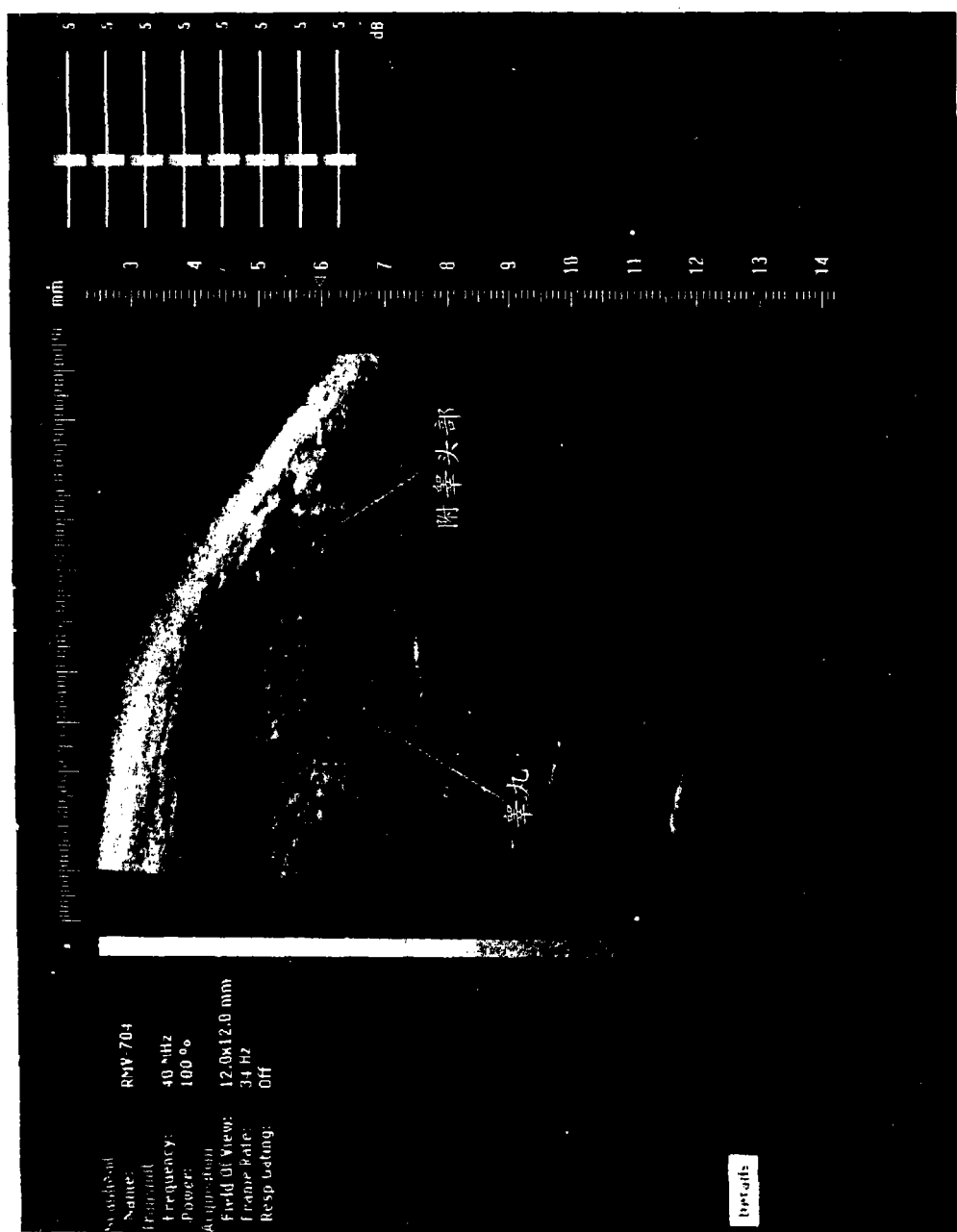


图 7

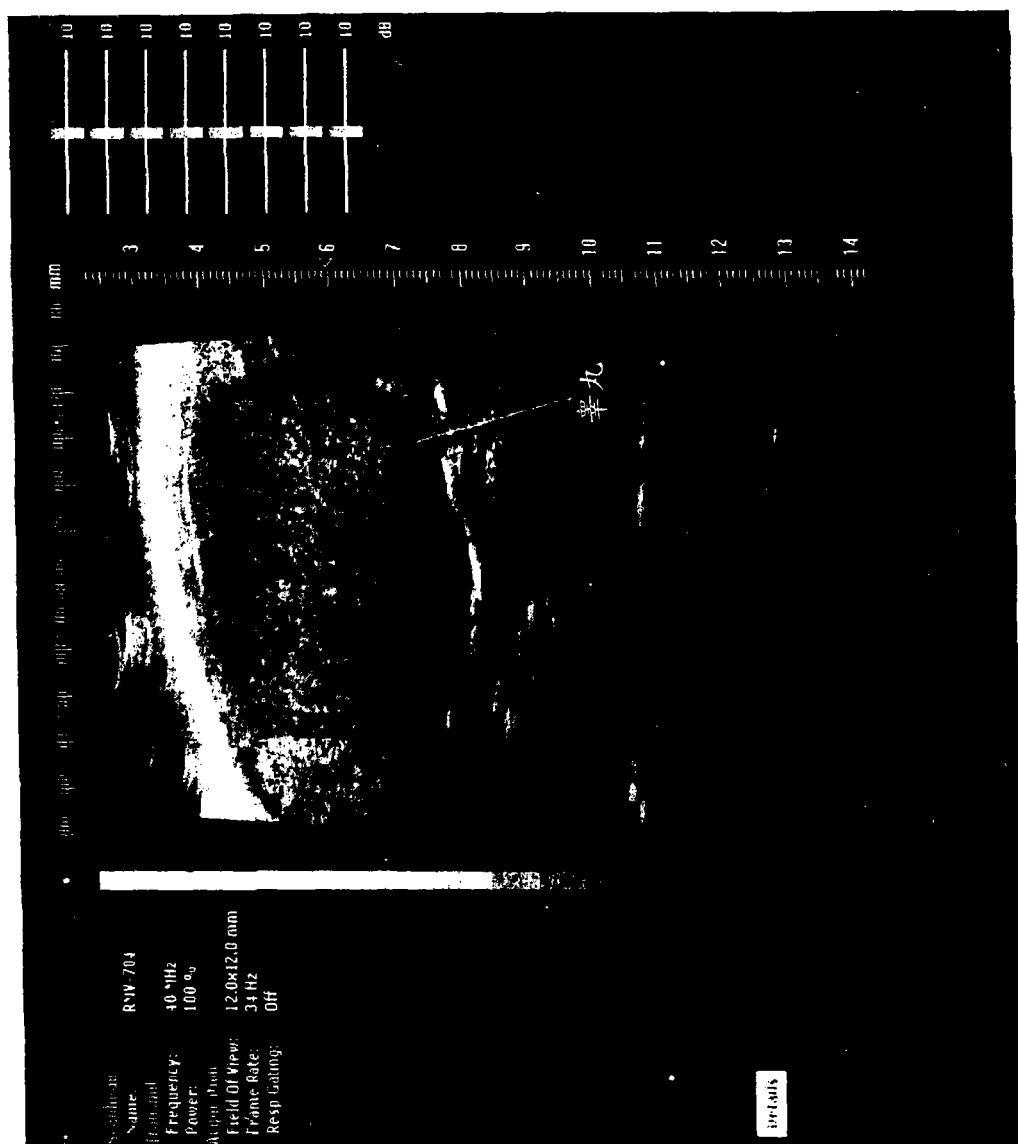


图 8

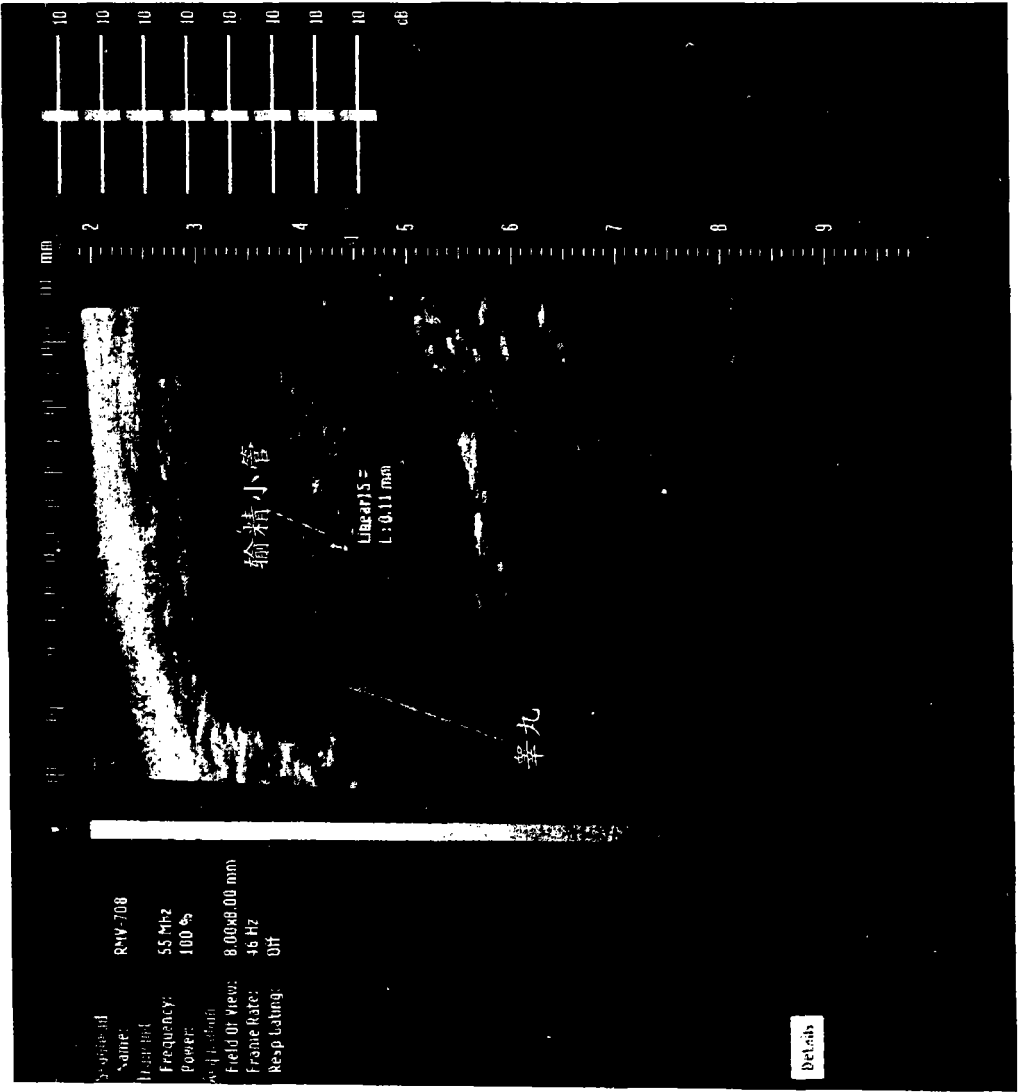


图 9

专利名称(译)	使用高频超声成像对活性精子的检测		
公开(公告)号	CN101626730A	公开(公告)日	2010-01-13
申请号	CN200780045664.8	申请日	2007-10-30
[标]发明人	K·贾维		
发明人	K·贾维		
IPC分类号	A61B8/00 A61B8/06 A61B8/08		
CPC分类号	A61B8/488 A61B8/14 A61B8/06 A61B8/5223 A61B8/00 A61B8/486 A61B8/481 A61B8/0891 G16H50/30		
代理人(译)	谢静 杨勇		
优先权	60/855269 2006-10-30 US		
其他公开文献	CN101626730B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本申请提供了使用高频超声成像来检测具有至少一个睾丸的对象中的活性精子的方法和系统。还提供了用于下列各用途的高频超声成像系统和方法：用于从睾丸中筛查活性精子的存在，用于预测对象中的输精管复通术的成功，用于识别对象中的输精管损伤区域，用于检测具有至少一个睾丸的对象中的瘤形成，用于识别对象中的神经，以及用于识别对象的阴茎中的小血管解剖学结构。

