



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102917756 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 06

(21) 申请号 201180026211. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 05. 24

A61N 7/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

G01N 29/34 (2006. 01)

10164111. 6 2010. 05. 27 EP

A61B 8/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 11. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2011/052255 2011. 05. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02011/148314 EN 2011. 12. 01

(71) 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 C. M. 范希施 A. 科勒斯恩臣科

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘鹏 汪扬

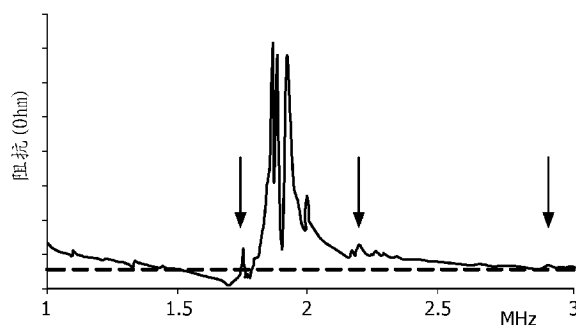
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54) 发明名称

用于选择性地生成超声波和热的超声换能器

(57) 摘要

为了提供用于超声的应用装置、适用于平缓地和快速地加热样品(20)并节省成本和空间,提出了:一种能够在多个频率处被驱动的超声换能器(10),所述多个频率包括用于高效产生超声波的主频率和至少一个可替换的频率,在所述至少一个可替换的频率处几乎没有超声被生成;一种用于样品分析的系统,该系统包括这种超声换能器(10);以及一种用于控制这种超声换能器(10)的方法,其中该超声换能器(10)在主频率处被驱动以用于生成超声波或者在样品(20)要被加热的情况下在所述可替换的频率处被驱动以用于在超声换能器(10)中生成热。



1. 一种操作超声换能器或用于样品分析的方法,包括:

控制能够在包括主频率和至少一个可替换的频率的至少两个频率处操作的所述超声换能器(10),其中所述超声换能器(10):

如果超声波要被耦合到样品(20)中,在所述主频率处操作用于生成超声波;以及

如果所述样品(20)要被加热,在所述可替换的频率之一处操作用于在超声换能器(10)中生成热。

2. 根据权利要求1的方法,其中所述主频率和可替换的频率是超声换能器(10)的共振频率。

3. 根据权利要求1或2的方法,其中与当在所述主频率处驱动超声换能器(10)相比,当在所述可替换的频率中至少一个处驱动超声换能器(10)时生成更小的超声强度。

4. 根据前述权利要求之一的方法,其中当在所述可替换的频率的至少一个处驱动超声换能器(10)时生成的超声强度不足以用于在样品(20)中生成空化。

5. 根据前述权利要求之一的方法,其中在所述主频率处生成的高强度超声波能够在样品(20)中创建空化。

6. 根据前述权利要求之一的方法,其中当在所述可替换的频率之一处驱动超声换能器(10)时,由于超声换能器(10)的电功率吸收而生成热。

7. 根据前述权利要求之一的方法,其中所述可替换的频率中至少一个在产生热方面比所述主频率更高效。

8. 根据前述权利要求之一的方法,其中适合用于加热的所述可替换的频率中至少一个高于所述主频率。

9. 根据前述权利要求之一的方法,其中监控和/或控制所述样品(20)的温度。

10. 根据前述权利要求之一的方法,其中所述超声换能器(10)能够在所述主频率中和在所述可替换的频率中至少一个中同时地和/或交替操作。

11. 用于选择性地生成超声波和热的超声换能器,其能够在多于一个频率处被操作,其中这些频率包括:

用于产生超声波的主频率;以及

用于在超声换能器(10)中生成热的至少一个可替换的频率。

12. 根据权利要求11的超声换能器,其中所述超声换能器(10)能够当其在所述主频率处被驱动时诱导样品(20)中的细菌和/或细胞裂解,并且当其在所述可替换的频率处被驱动时由于在所述超声换能器(10)中生成的热的传导而加热样品(20)。

13. 根据权利要求11或12的超声换能器,其中所述超声换能器(10)能够在至少两个频率处同时地和/或交替被驱动。

14. 根据权利要求11-13的超声换能器,其中所述超声换能器(10)包括至少两个元件,其中一个元件可在用于生成超声波的主频处操作并且另一个元件可在用于在所述超声换能器(10)生成热的所述可替换的频率的至少一个处操作。

15. 一种用于样品分析的系统,包括:

至少一个样品保持器(30);以及

至少一个根据权利要求12-14之一所述的超声换能器(10),

其中所述超声换能器(10)适于热传导地耦合到插在所述样品保持器(30)中的样品(20)。

用于选择性地生成超声波和热的超声换能器

技术领域

[0001] 本发明涉及超声换能器的领域,并且特别地涉及用于选择性地生成超声波和热以用在分析和/或诊断中的超声换能器。

背景技术

[0002] 很久以来,超声被用在医学治疗领域。近来,超声换能器、特别是高强度聚焦超声换能器已被用于诱导(induce)组织中的病变以用于治疗学的癌症治疗。组织病变或组织破坏是由高强度超声波的空化效应(cavitation effect)造成的。该空化效应与在其中液体的压力下降到低于其蒸汽的压力的区域中微观的蒸汽泡的形成有联系。当这些泡破裂时,能量被释放,导致邻近组织的破坏。

[0003] US5,601,526 描述了一种用于使用超声借助空化和热效应破坏组织来执行治疗的方法和设备。该文献涉及提供一种允许组织中的病变得得到治疗的解决方案,其严格地被限于治疗设备的聚焦点,并且限制或避免由于在聚焦点周围的热扩散引起的效应,其中空化现象被排他地限于焦点或聚焦区域。为此,两种类型的超声波被采用,一种主要在组织上产生热效应,另一种主要在组织上产生空化效应。在这里,组织中的加热是由于吸收通过摩擦阻尼的超声能量的缘故而发生的。

[0004] 同样,在分析和诊断中,越来越多地采用超声。例如,用于预防、早期诊断和治疗传染性疾病的对传染性病原体的检测基于对样品中的病毒或细胞的细胞内组分(component)的分析,例如核酸或特定分子。因此,在分析组分之前的处理步骤之一是细胞裂解(细胞破裂 breaking)。细胞裂解(lysis)可以借助在样品中生成空化的高强度聚焦超声波来诱导。当这些空化内爆(implosion)时,释放足够的能量来破坏细菌、病毒和细胞的膜并释放它们的细胞内组分。

[0005] 而且,利用细胞或小有机体的工作涉及环境条件(诸如温度)的全面控制。温度例如对细菌和细胞的新陈代谢和繁殖周期具有广泛影响。因此,对于大多数生物学应用,需要温度控制。但是,用于将更多组件(比如加热装置)添加到实验装置(setup)的空间是极其有限的,并且特别地,因为趋势是最小化样品体积以便节省材料成本并且使所述过程加速。因此,紧凑的装置设计是期望的。

[0006] 然而,当由于高强度聚焦超声波速的超声能量吸收而执行加热时,样品可能无意中受到影响,或者样品中的敏感组分(比如膜)可能受到样品中局部压力和/或温度峰值的损害。特别地,可能需要在超声治疗之前加热样品,而不将样品暴露于声学压力波之下以便得到简洁(neat)结果。因此,在诊断和分析中,经常需要加热样品而不潜在地操纵或损害它。因此,必须找到用于以受控方式平缓地加热样品同时节省成本、节省空间、容易控制且足够快的方法。

发明内容

[0007] 因此,本发明的目的是提供用于超声应用装置的加热装置,其能够平缓地且快速

加热样品并且是成本和空间节省的。

[0008] 该目的由独立权利要求的特征来解决。本发明的基本思想基于发现超声换能器可以在若干驱动频率处被驱动,通常这些频率中仅最低的一个高效地生成超声波。在其他频率处,几乎不发射超声强度;换能器本身反而加热。因此,提出使用超声换能器用于选择性地向样品提供超声和热。为此,使用可以在不同频率处操作的超声换能器。对于超声应用,超声换能器在主频率处操作,在主频率处非常高效地生成超声波。为了加热,超声换能器在可替换的频率处操作,在该频率处换能器加热。

[0009] 优选地,主频率和可替换的频率是超声换能器的共振频率或接近这些共振频率的频率。最高效地生成超声波的频率是主共振频率,而在其他共振频率处,发射小得多的超声能量。将共振频率用作驱动频率,所供应的电能被超声换能器最高效地变换。然而,使用确切的共振频率可能不总是有利的,而宁可使用接近它的频率。驱动超声换能器的频率可以是可借助控制单元调节的。于是,优选的是提供用户接口,使得用户可以选择某些频率并还可以调节其他实验参数,例如发射的超声波的强度、设定点温度或加热速率。

[0010] 在一个示例性实施例中,用于生成超声波的主频率低于用于加热的可替换的频率中的至少一个。特别地,主频率可以是超声换能器的最低的共振频率。优选的是,高强度超声波可以在主频率处生成。在一个实施例中,这些高强度超声波能够在样品中或在液体介质中创建空化。借助于空化,可以诱导细胞、细菌、病毒胶囊或膜区室(membrane compartment)的裂解。优选地,当超声换能器在主频率处被驱动时,该超声换能器仅生成足够高强度的超声波。可替代地,主频率可以表示生成最高强度超声波的频率。在另一个示例中,在所述可替换的频率中至少一个处发射的超声强度比在主频率处发射的超声强度低得多。通过这些手段,所述可替换的频率可以用于加热而不采用由声学压力波产生的应力。

[0011] 在一个实施例中,所述可替换的频率中的至少一个对加热而言比主频率更高效。由于在所述可替换的共振频率中的一个或多个处的超声换能器的电力吸收,可以在超声换能器中产生热。优选地,在所述可替换的频率中的至少一个处驱动超声换能器可以调节以用于加热,使得根本不生成超声波或者至少没有超声波能够创建空化效应。加热特性(例如温度增加的速率或最大温度)可以在超声换能器的所述可替换的频率之中变化。因此,优选地,用户可以在多个可替换的频率中选择适当的可替换的频率,例如取决于要达到的最大温度或取决于温度增加的期望速率。所述可替换的频率的加热特性可以存储在一些存储装置中并且可以被指示给用户。

[0012] 在另一个实施例中,超声换能器能够在至少两个频率处同时被驱动或者能够在各频率之间连续切换。因此,超声换能器可以在主频率以及在所述可替换的频率中的至少一个处被驱动,使得样品可被加热,同时诱导高强度超声波。因此,优选地是,主频率和适合用于加热的所述可替换的频率中的至少一个是相互独立地可驱动的。这就是说,驱动超声换能器的所有参数,例如强度、周期、间隔、幅度、聚焦点的坐标等,可以针对每个频率单独地被调节。可能地,这可以通过使用具有若干单独的压电元件或类似物的超声换能器来实现。

[0013] 在本发明的另一个实施例中,提出一种用于样品分析的系统。该系统优选地包括至少一个样品保持器(holder)和至少一个超声换能器,其中该超声换能器对应于上面提及的实施例中的任何一个。样品分析可以包括 DNA 诊断,传染性病原体的检测和 / 或传染性疾病的诊断和治疗。为此,该系统可以包括用于执行这些任务的所有常规组件,例如微控制

器或计算机、显示装置、分析装置、控制单元、显微镜等等。优选地，本发明的系统可以合并现有装置中，例如合并芯片上实验室(lab-on-a-chip)系统中。

[0014] 在优选实施例中，该系统还包括温度控制和/或温度感测装置。然而，取代温度感测装置，还可以使用能够基于声音速度测量结果来测量样品温度的超声换能器。而且，它对于采用用于温度控制的反馈循环也可能是有用的。此外，样品保持器优选地被设计成使得它能够在超声换能器与样品之间提供良好的热传导。就这一点而言，还可以采用导热膏(paste)或类似物。同时，当然应当提供良好的声学耦合。通过这些手段，可以确保所生成的超声波以及所生成的热可以耦合到样品中而没有相当多的损失。

[0015] 在本发明的另一个实施例中，提出一种用于控制超声换能器或样品分析的方法。该方法包括在用于高效地生成超声波的主频率处和/或在用于加热样品的至少一个可替换的频率处控制超声换能器的步骤。优选地，该方法用于根据上面描述的实施例之一操作超声换能器。在一个实施例中，当在所述可替换的频率中的至少一个处驱动超声换能器时，几乎不产生超声波。而且，加热应当是可与超声波生成可同时执行的。因此，应当可能同时在至少两个不同的频率处(即主频率和一个可替换的频率处)驱动超声换能器。此外，优选的是，控制和/或监控样品的温度。可能地，也实现用于控制样品的温度的反馈循环。

附图说明

[0016] 本发明的这些和其他方面将根据下文描述的且由附图图解说明的实施例而清楚明白并参考这些实施例而被阐明。

[0017] 图 1A 示出示例性超声换能器的示例性阻抗谱；

图 1B 显示由超声换能器依赖于驱动频率发射的超声强度；以及

图 2 是根据本发明的用于样品分析的系统示意图。

具体实施方式

[0018] 为了利用超声实现加热和治疗，使用可以在至少两个不同的频率处驱动的超声换能器。这些频率之一应当适合用于超声波的高效生成，而另一个频率应当导致加热超声换能器，而几乎不生成超声波。可以采用各种类型的超声换能器，比如压电超声换能器或电容性微机械超声换能器。优选地，采用能够将超声波束聚焦到样品中的小聚焦区域的高强度聚焦超声换能器(HIFU-换能器)。还优选的是，使用共振频率用于驱动超声换能器，以便确保输入电能到输出能量的有利的变换比(transformation ratio)。然而，在一些情况下，可能优选的是使用接近共振频率的频率、许多共振频率等等。因此，取代共振频率，也可以使用其他驱动频率。

[0019] 通常，超声换能器仅在其主共振频率处高效生成超声波。在其他可替换的共振频率处，生成小得多的超声波或不生成超声波。在图 1A 中，示出超声换能器的示例性阻抗谱。超声换能器具有若干共振频率，例如以集中于约 1.7MHz 处的共振频率以及集中于约 2.17MHz 和 2.86MHz 处的可替换的共振频率(箭头)。主共振频率是超声换能器的压电元件的基本振动模式。这些可替换的共振频率可以表示压电元件或更高谐波的弯曲模式。在这些频率处，超声换能器快速加热。

[0020] 在 1.9MHz 附近，阻抗增加且波动较大，如图 1A 所示。这是由于测量阻抗的方法和

电反射和共振的结果所引起的。由于高阻抗的缘故,许多电信号被反射回到放大器,从而导致在测量中的这种伪像(artifact)。

[0021] 在约 50 Ohm 的阻抗处(虚线),所有电气装备在没有电反射的情况下最佳地工作。当超声换能器的阻抗为 50 Ohm (例如在 1.52MHz 处)时,超声换能器不像在共振频率处那样快地加热,“证明”该加热归因于共振而非电功率。在 1.7MHz 处的主共振频率也处在 50 Ohm 处。

[0022] 而且,图 1B 示出超声换能器的发射的超声强度和驱动频率的示例性关系。因此,超声换能器主要在其主共振频率处(在该示例中在 1.7MHz 处)发射超声波。在所有其他频率处,发射小得多的超声强度,但是在超声换能器中所吸收的电能量仅被变换成热。

[0023] 根据本发明,超声换能器可以被控制以在生成超声的主频率处并在生成热的可替换的频率处操作。因此,该换能器可以选择性地用于将声学压力波施加到样品或者作为用于加热样品的加热板。通常,主频率低于大多数可替换的频率。如果使用共振频率,它甚至可能是最低的共振频率。在主频率处,超声换能器应当能够产生用于创建空化的高强度超声波,空化诱导样品中的细菌或细胞裂解。相反,通过在所述可替换的频率之一处驱动超声换能器而生成的超声强度应当低得多并且优选地不足以诱导空化效应。

[0024] 超声换能器的参数可以是可调节的。这可以由用户经由用户接口来执行或者由控制单元来预编程。特别地,可以调节聚焦点的坐标、强度、频率、幅度等。而且,可以选择应用具有可调节的脉宽、周期和间隔的超声脉冲。如果超声换能器在多于一个可替换的频率中是可驱动的,则所述可替换的频率在它们的加热特性方面关于超声生成、加热速度和可实现的最大温度是不同的。因此,所述可替换的频率应当是可根据不同应用的需求来选择的。

[0025] 在优选实施例中,超声换能器可以在两个不同的频率处同时和独立驱动。因此,加热和超声生成可以同时执行。例如,这可以利用包括至少两个超声生成元件(例如两个压电元件)的换能器来实现。这些元件中的一个可以至少在主频率处可操作并且能够生成超声波,而另一个可以在一个或多个用于生成热的可替换的频率处可操作。优选地,这些元件是可相互独立地调节的。

[0026] 在图 2 中,示出用于样品分析的系统的示例。该系统包括超声换能器 10 和用于保持样品 20 的样品保持器 30。该样品保持器 30 适于容纳包括在培养皿、试管、载玻片(slide)等中的样品 20。超声换能器 10 被布置成使得超声波以及热可以高效地耦合到样品 20 中。为了改进超声传导或热传导,可以使用导热膏或超声凝胶。

[0027] 在优选实施例中,系统进一步包括控制单元 40 和温度传感器 50。温度传感器 50 可以是任何类型的温度感测装置并且被布置成靠近样品 20 或在样品 20 内。为了进一步减小装置的尺寸,超声换能器 10 也可以能够测量样品温度。例如,这可以通过在液体样品中测量声音的速度来完成,因为流体中声音的速度强烈依赖于流体的温度。超声换能器 10 可以另外用于分析,例如用于确定样品 20 的密度或稠度(consistency)。而且,系统可以与显微镜 60 组合,以便使用荧光和 / 或反射光显微术来对样品 20 成像。

[0028] 优选地,可以在小于两分钟内将样品 20 从 20℃ 室温加热到 95℃。加热过程可以通过在至少一个选定的可替换的频率处控制加热循环、通过调节加热循环之间的间隔、循环周期或强度来调节。可能地,换能器 10 可以在用于加热的若干可替换的频率处同时驱动,

使得驱动频率的谱也可以被调节。加热过程可以由控制单元 40 基于由温度传感器 50 提供的数据来控制以用于在一种反馈循环中调控样品温度。

[0029] 该系统可以另外包括计算机或微控制器、显示装置、用于存储装置数据或测量数据的存储器、用户接口等等。该系统也可以集成在通用的分析或诊断系统中,例如集成在显微镜或其他成像装置中、芯片上实验室系统中或微流体系统中。

[0030] 通过将超声换能器不仅用于生成超声波而且用于其他功能、特别是用于加热,可以减少分析 / 诊断系统的装置和装置组件的数量,从而减少成本。

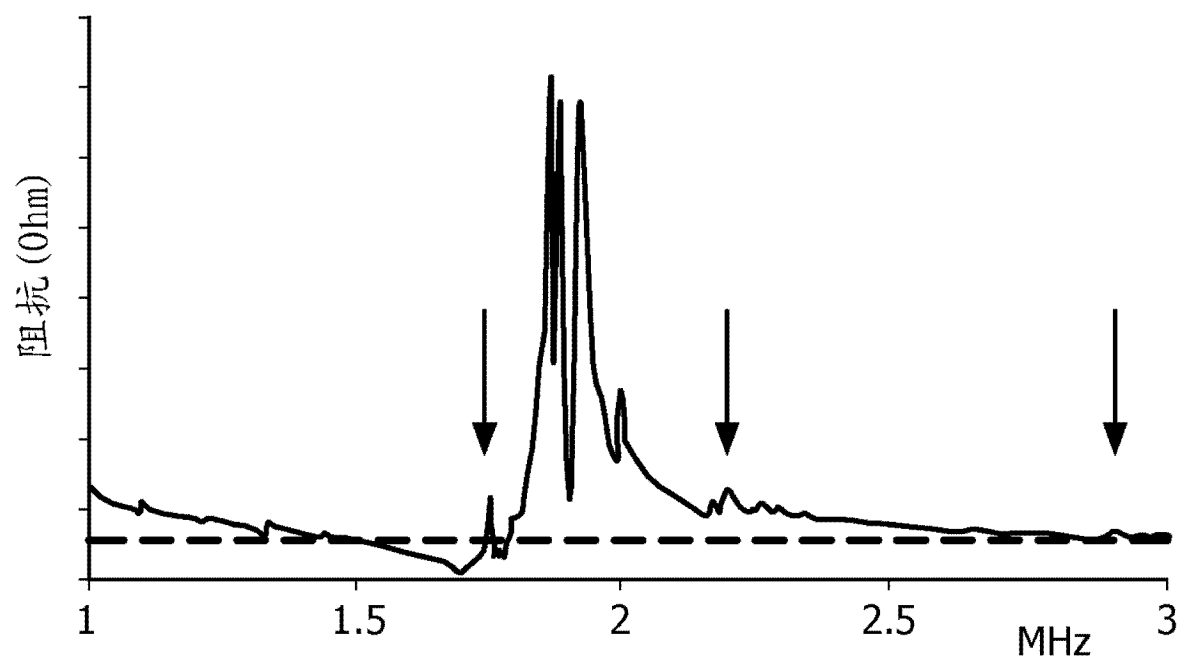


图 1A

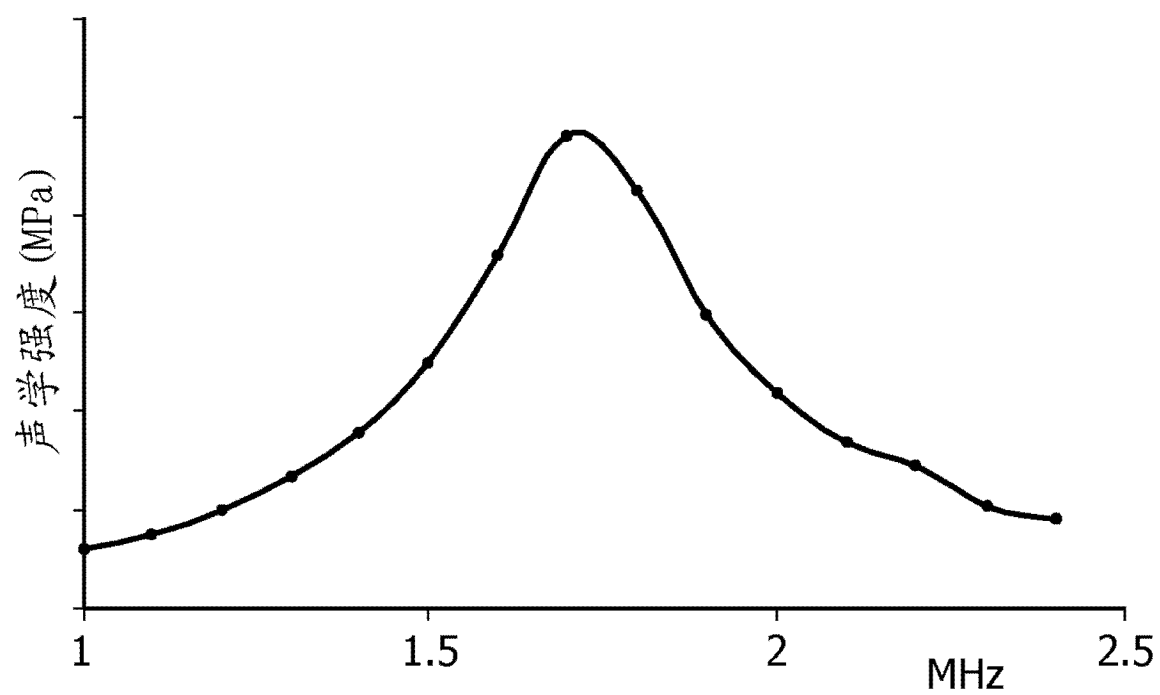


图 1B

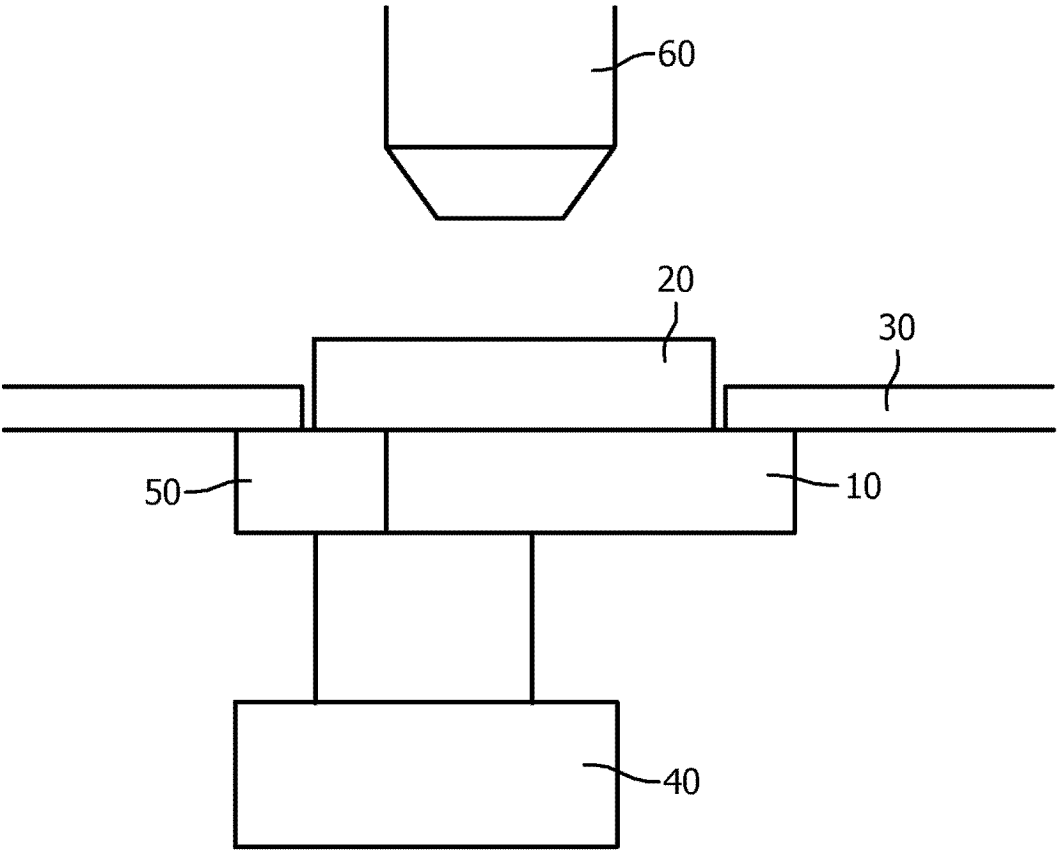


图 2

专利名称(译)	用于选择性地生成超声波和热的超声换能器		
公开(公告)号	CN102917756A	公开(公告)日	2013-02-06
申请号	CN201180026211.7	申请日	2011-05-24
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	C M 范希施 A 科勒斯恩臣科		
发明人	C.M.范希施 A.科勒斯恩臣科		
IPC分类号	A61N7/00 G01N29/34 A61B8/00		
CPC分类号	A61N7/022 A61N7/00 A61N7/02 G01N2291/02475 A61N2007/0073 A61B8/00 G01N29/348 G01N29/34 A61N2007/0039		
代理人(译)	刘鹏 汪扬		
优先权	2010164111 2010-05-27 EP		
其他公开文献	CN102917756B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

为了提供用于超声的应用装置、适用于平缓地和快速地加热样品 (20) 并节省成本和空间, 提出了: 一种能够在多个频率处被驱动的超声换能器 (10), 所述多个频率包括用于高效产生超声波的主频率和至少一个可替换的频率, 在所述至少一个可替换的频率处几乎没有超声被生成; 一种用于样品分析的系统, 该系统包括这种超声换能器 (10); 以及一种用于控制这种超声换能器 (10) 的方法, 其中该超声换能器 (10) 在主频率处被驱动以用于生成超声波或者在样品 (20) 要被加热的情况下在所述可替换的频率处被驱动以用于在超声换能器 (10) 中生成热。

