



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104394754 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 04

(21) 申请号 201380029848. 0

(22) 申请日 2013. 04. 16

(30) 优先权数据

61/635, 074 2012. 04. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 12. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/036840 2013. 04. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/158683 EN 2013. 10. 24

(71) 申请人 昂科福禄尔有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 乔治·A·路易肯

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

A61B 1/06(2006. 01)

A61B 1/05(2006. 01)

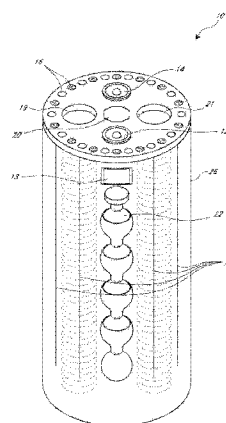
权利要求书2页 说明书15页 附图2页

(54) 发明名称

用于人和动物的病变组织可视化的发光二极管
管内窥镜装置

(57) 摘要

描述了用于成像并处理器官和组织的方法和
内窥镜装置。本文描述的内窥镜装置包括柔性内
窥镜、刚性内窥镜以及胶囊内窥镜。所述内窥镜装
置可以包括一个或多个相机和一个或多个光源。
在一些实施方案中, 该内窥镜包括至少一个白光
相机、至少一个蓝光相机、至少一个白色光源以及
至少一个蓝色光源。在一些实施方案中, 发荧光的
靶向构建体可以被注射至对象中并结合至肿瘤或
病变组织和 / 或由肿瘤或病变组织吸收。通过使
用具有至少一个在 400nm 至约 510nm 范围的激发
波长的光照射该对象的体内部分, 病变组织能够
通过观察从所述发荧光的靶向构建体发出的荧光
被识别。



1. 一种内窥镜装置,包括:
至少一个白色光源;
至少一个蓝色光源,其发射出波长范围在 400nm 至 510nm 的光;
第一相机;以及
第一滤光器,其能够过滤波长小于 515nm 的光。
2. 如权利要求 1 所述的内窥镜装置,其中,所述内窥镜装置为柔性或刚性内窥镜。
3. 如权利要求 1 所述的内窥镜装置,其中,所述内窥镜装置为胶囊内窥镜。
4. 如权利要求 1 所述的内窥镜装置,其中,所述蓝色光源发射出波长范围在 470nm 至 495nm 的光。
5. 如权利要求 1 所述的内窥镜装置,还包括第二相机,其中所述第一滤光器被置于所述第二相机之上以使得波长小于 515nm 的光从所述第二相机的视野中被过滤。
6. 如权利要求 5 所述的内窥镜装置,还包括第三相机、第四相机以及第二滤光器,所述第二滤光器被置于所述第四相机之上以使得波长小于 515nm 的光从所述第四相机的视野中被过滤,其中,所述第一相机和所述第三相机一起使用时能够产生三维图像,且所述第二相机和所述第四相机一起使用时能够产生三维图像。
7. 如权利要求 1 所述的内窥镜装置,还包括位于所述内窥镜装置远端的辐射检测装置。
8. 如权利要求 6 所述的内窥镜装置,其中,所述辐射检测装置是微型盖革计数器。
9. 如权利要求 1 所述的内窥镜装置,还包括地理定位引导芯片。
10. 一种检测有需要的对象的病变组织的方法,包括:
向对象给予诊断上有效量的靶向构建体,其中,所述靶向构建体能够与对象的病变组织特异性结合和 / 或由对象的病变组织吸收;
使用具有至少一个在约 400nm 至约 510nm 范围的激发波长的光照射所述对象的身体部分,其中,所述靶向构建体响应所述至少一个激发波长而发荧光;
通过第一相机观察从所述靶向构建体发出的荧光;以及
确定所述病变组织的位置和 / 或表面区域。
11. 如权利要求 10 所述的方法,其中,所述靶向构建体选自:抗肿瘤抗原抗体、亲肿瘤性化合物以及生物相容性发荧光部分。
12. 如权利要求 11 所述的方法,其中,所述靶向构建体是选自以下的抗肿瘤抗原抗体:FAB 片段、双特异性抗体、双体以及抗体片段。
13. 如权利要求 11 所述的方法,其中,所述靶向构建体是选自以下的亲肿瘤性化合物:脱氧葡萄糖、蛋氨酸、生长激素抑制素、叶酸、激素、激素受体配体。
14. 如权利要求 10 所述的方法,其中,所述靶向构建体选自:荧光素、异硫氰酸荧光素和俄勒冈绿 488 荧光团。
15. 如权利要求 10 所述的方法,其中,所述病变组织为癌变组织。
16. 如权利要求 15 所述的方法,其中,所述癌变组织为来自结肠癌的癌变组织。
17. 如权利要求 15 所述的方法,其中,所述癌变组织为来自乳腺癌的癌变组织。
18. 如权利要求 10 所述的方法,其中,将滤光器置于所述第一相机之上并且所述滤光器能够过滤波长小于 515nm 的光。

-
19. 如权利要求 10 所述的方法,还包括通过第二相机观察所述身体部分。
 20. 如权利要求 10 所述的方法,还包括使用地理定位引导芯片观察所述病变组织的地理位置。

用于人和动物的病变组织可视化的发光二极管内窥镜装置

[0001] 发明背景

技术领域

[0002] 本发明涉及用于观察患者内部器官或体腔的状态的配备数字图像捕捉器的内窥镜装置。

发明内容

[0003] 本文公开了一种内窥镜装置。在一个实施方案中,该内窥镜装置包括至少一个白色光源、发射出波长范围在 400nm 至 510nm 的光的至少一个蓝色光源、第一相机以及能够过滤波长小于 515nm 的光的第一滤光器。

[0004] 本文还公开一种检测有需要的对象的病变组织的方法。在一个实施方案中,该方法包括:向对象给予诊断上有效量的靶向构建体(targeting construct),其中,该靶向构建体能够与对象的病变组织特异性结合和/或由对象的病变组织吸收,以及使用具有至少一个在约 400nm 至约 510nm 范围的激发波长的光照射对象的身体部分,其中,所述靶向构建体响应至少一个激发波长而发荧光。在一个实施方案中,所述方法还包括通过第一相机观察从所述靶向构建体发出的荧光,以及确定所述病变组织的位置和/或表面区域。

附图说明

[0005] 图 1 示出内窥镜装置的实施方案。

[0006] 图 2 示出胶囊内窥镜装置的实施方案。

具体实施方式

[0007] 如本文所使用,术语“单克隆抗体”包括但不限于,完全人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、完整抗体、部分抗体、Fab 片段抗体、双特异性抗体、双体(diabodies)、抗体片段等。

[0008] 如本文所使用,术语“荧光团”意为具有在可见光范围的激发光谱(401–510nm)并具有在可见光范围的发射光谱(515–600nm)的任何无毒物质,例如荧光素和类荧光素衍生物、抗生素(即四环素)、奎宁以及量子点。

[0009] 如本文所使用,术语“病变组织”包括但不限于,癌症、内分泌腺瘤、具有全身影响的良性肿瘤。

[0010] 在一些实施方案中,公开了一种方法,其包括(1)诊断有可能切除并且可用外科方法治愈的癌症;(2)识别在肿瘤或其他病变细胞上或内部的表面或内部抗原;(3)注射荧光团标记的和化疗标记的或化疗/放射性同位素标记的抗肿瘤抗原 MAbs;(4)外科切除所有明显荧光性肿瘤组织(在注射 MAbs 之后的 1–5 日);以及(5)辅助治疗,包括通过附着的荧光团标记加上化疗或化疗/放射性同位素标记的 MAbs 杀灭用显微镜可见的(以及不可见的)剩余癌细胞。

[0011] 本文公开了用于观察患者(人或动物)内部器官或体腔的状态的配备数字图像捕

捉器的内窥镜装置,以允许通过组织荧光精确地定位和识别并切除病变组织。内窥镜装置包括柔性内窥镜(在诸如光纤的结肠镜、气管镜、阴道镜等中为柔性的),刚性内窥镜(即腹腔镜、乙状结肠镜、胸腔镜、阴道镜、膀胱镜等)以及胶囊内窥镜(即PillCam®或Olympus胶囊内窥镜)。另外,内窥镜装置可以具有安装在内窥镜装置的远观察端(或插入体腔中的一端)的数字图像捕捉装置。病变组织可以包括(任何器官的)癌症、炎症、机能亢进组织(即甲状旁腺腺瘤、垂体腺瘤、肾上腺腺瘤、胰岛瘤以及甲状腺结节等)。可以通过荧光团标记的肿瘤或组织靶向的单克隆抗体(MAb或FlutaMab)或荧光团标记的组织或亲肿瘤性化合物(TAC)的可视化,进行病变组织的内窥镜检测。这些荧光团标记的MAb或TAc可在接受检查之前的一日或多日注射进待检查的人对象或动物中,以允许荧光团标记的靶向构建体与肿瘤或病变组织结合(参考George A. Luiken的先前专利)。此外,有时这些荧光团标记的MAb或TAC也可以具有附着的双能量发射放射性同位素(γ 和 β 发射体,例如碘-131和镓-177),或短范围靶向的 α 治疗(TAT)或 α 放射免疫治疗(例如铅-212)。短距离的高能 α 发射能够通过使用荧光团标记的MAb或荧光团标记的TAC递送而被直接地靶向病变组织或肿瘤组织或细胞的微观集群。在一些实施方案中,除了与用于照射关注的病变组织的白色LED光源之外,内窥镜装置可以使用蓝色LED激发光(400–510nm)源,所述白色LED光源与用于阻挡蓝色激发光但允许绿色荧光性发射光的515nm滤光器连接。在一个实施方案中,内窥镜装置在其远检测端包含辐射检测装置。还可以包含使用GPS类型参考引导的对关注的病变组织的对象内部地理再定位和数据无线传输。

[0012] 图1示出内窥镜装置10的实施方案。在一些实施方案中,内窥镜装置10包括一个或多个成像装置12和14,其可以被置于内窥镜装置10的远端。在一些实施方案中,所述成像装置是一个或多个白光相机12和一个或多个蓝光相机14。在一个实施方案中,内窥镜装置10包括能够向使用者显示三维图像的两个白光相机12和两个蓝光相机14。在一些实施方案中,内窥镜装置10还包括也可以位于内窥镜装置10的远端的一个或多个光源16。在一个实施方案中,内窥镜装置10包括蓝色和白色LED光源的环。在一个实施方案中,蓝色和白色LED源的环在蓝色LED光和白色LED光之间交替。在一个实施方案中,内窥镜装置10包括一个或多个滤光器。例如,内窥镜装置10可以包括可以位于一个或多个蓝光相机14之上的黄色滤光器。在一些实施方案中,内窥镜装置10还包括也可以位于内窥镜装置10的远端附近的辐射检测装置18(例如盖革计数器)。在一些实施方案中,内窥镜装置10还可以包括一个或多个管19。所述一个或多个管19可以用于多个目的。例如,管19可以用作通道以收集样本以进行活体组织检查或放置附加的小型后视相机。在一些实施方案中,内窥镜装置10可以包括定位装置20。例如,该定位装置20可以包括能够提供外科轨迹(surgical trajectory)和径路信息的地理定位(GPS类型)引导芯片。在一个实施方案中,定位装置20位于内窥镜装置10的远端附近。在一些实施方案中,内窥镜装置10也可以包括一个或多个通道21。所述一个或多个通道21可以用于多个目的,例如流体进入和抽吸。

[0013] 在一些实施方案中,内窥镜装置10可以包括结构装置22。例如,内窥镜装置10可以包括如图1所示的提供柔性结构的塑料联锁单元。所述内窥镜装置还可以包括能够设置为与内窥镜装置10的任何部件电通信的一条或多条线24。例如,线可以与外部观察装置和一个或多个成像装置12和14电通信。线24还可以用于围绕内窥镜缠绕成匝。内窥镜装

置 10 还可以包括覆盖内部部件（例如定位装置 20、结构装置 22 和 / 或线 24）的外壁 26。

[0014] 图 2 示出了胶囊内窥镜装置 30 的实施方案。在一些实施方案中，胶囊内窥镜装置 30 可以包括一个或多个成像装置 32。在一些实施方案中，胶囊内窥镜装置 30 还包括一个或多个光源 34。例如，胶囊内窥镜装置 30 可以包括一个或多个蓝色 LED 和白色 LED 光源 34。在一些实施方案中，胶囊内窥镜装置 30 包括一个或多个透镜 36 和一个或多个支架 38。在一些实施方案中，透镜 36 包括一个或多个滤光器。例如，透镜 36 可以包括黄色滤光器。在一些实施方案中，胶囊内窥镜装置 30 可以包括为一个或多个成像装置 32 提供清楚观看路径的一个或多个光学圆顶 40。

[0015] 在一些实施方案中，胶囊内窥镜装置 30 还包括也可以位于内窥镜装置 10 远端的辐射检测装置 42（例如盖革计数器）。在一些实施方案中，胶囊内窥镜装置 30 还包括能够传输数据的天线 44、一个或多个电池 46 和 / 或传输器 48。

[0016] 在一些实施方案中，所述内窥镜装置可以在观察端配备用于使用白光和蓝色 LED（400–510nm，优选为 470–495nm）光对组织成像的数字图像捕捉装置（相机）。

[0017] 多重的数字相机（2 个或更多）可以用于在两个方向和三维（3-D）上观看。

[0018] 数字相机可以是针对小直径范围的小型标准手机或微数字相机类型或极其小的类型（Nano-Eye®）。

[0019] 数字相机中的一个可以配备有黄色滤光器（515nm）或相似的阻挡滤光器以排除从蓝色 LED 光源（400–510nm）发出的蓝光和从观察到的荧光团标记的病变组织发出的发射光。

[0020] 在体腔或器官中的病变组织或肿瘤组织可能能够在可视的范围内，通过使用荧光性 - 靶向构建体（荧光标记的单细胞克隆抗体（MAb）或荧光标记的亲肿瘤性（avid）或亲组织性化合物（TAC））（上述荧光团具有激发光谱（400–510nm）和发射光谱（515–600nm））很好地被定位和识别。

[0021] 此外，每个内窥镜装置的近端还可以安装有微辐射检测装置（微型盖革计数器），以检测在体内位点的肿瘤组织（通过放射性同位素示踪的组织靶向构建体使其成为可能）。

[0022] 在内窥镜装置的远端或观察端的激发光可以是极其小的白色 LED 和蓝色 LED（发光二极管）（400–510nm），其能够提供足够的光以观察内部器官并提供足够的光以激发适当的荧光团。

[0023] 所使用的荧光团可以是那些具有在蓝色光范围（400–510nm）中的激发光谱并具有在可见光范围（515–600nm）中的发射光谱的荧光团。

[0024] 蓝色激发（400–510nm）光可以通过使用安装在相机上的 515nm 滤光器阻挡在视野之外，该相机用于检测荧光团标记的组织。

[0025] 此外，可将荧光团标记的亲肿瘤性或亲组织性构建体（MAb 或 TAC）与具有双能量发射能力（ β 和 γ 发射体）的放射性同位素结合，以用于外部和内部（内窥镜的）的核扫描和当需要时对病变组织提供治疗的射线。

[0026] 内窥镜装置还可以在远端或观察端附近设置有能够检测从放射性同位素发出的辐射的辐射检测装置（即微盖革计数器）（上述放射性同位素附着至荧光团标记的肿瘤靶向构建体）。

[0027] 所述内窥镜装置可以与当前使用的标准型外部操作、刚性或柔性内窥镜（即结肠镜、气管镜、胃镜、膀胱镜、关节镜、阴道镜等）或当前可使用的胶囊内窥镜（即 **PillCam®**）相似。

[0028] 所述内窥镜装置还可以具有在受检查的体腔或器官的外部进行数据捕捉的无线传输能力（使用白色和 / 或蓝色 LED (400–510nm) 光的图像捕捉、辐射检测以及检测到的图像或辐射的 GPS 类型定位能力）。如果以后需要时，这可以提供在体腔内重定位目标区域的能力。

[0029] 将放射性同位素结合至荧光团标记的肿瘤靶向构建体，能够提供用于在有需要的人或动物对象中精确地识别病变或肿瘤组织的两种同步的方法。其允许使用外部核扫描设备在任何外科手术过程之前准确定位和识别肿瘤组织，并且允许在开放性外科手术过程或内窥镜的过程期间通过内窥镜检测放射性同位素和附着至肿瘤靶向的荧光构建体的荧光进行定位。

[0030] 如果被检查的对象在检查过程期间的任何时候应该需要开放式手术，则使用具有在可见光范围内的激发光谱 (400–510nm) 和发射光谱 (515–600nm) 的荧光团能够允许直接观察病变组织（不需要捕捉装置即例如 CCD 的帮助）。例如，这可能发生在如果接受使用结肠镜进行结肠癌切除术的患者具有比最初预想更扩散的疾病从而需要切开切口以完成手术过程时。

[0031] 用于内窥镜装置（柔性、刚性或胶囊）的白色和蓝色 LED 的电源能够由来自外部电源的电线或通过内嵌在内窥镜装置的远端的电池提供。

[0032] 图像捕捉和数字数据（具有白色和蓝色 LED 照射的图像、辐射检测以及地理定位）的记录能够被无线地提供至标准智能手机、平板装置（即 iPad、三星平板、Kindle 等）、笔记本电脑或台式电脑或电视。

[0033] 至智能手机、平板（即 iPad）、笔记本电脑或台式电脑以及至远程位置的图像捕捉流，能够由电话服务供应商提供。

[0034] 每个相机可以能够与鱼镜头附件接以提供 180 度的视野观察。

[0035] 在手术过程之前将无线定位装置设置于身体的固定位置（骨盆联合、上横骨、骶骨、前髂骨或 C7 脊椎突）上，其可以用于为有问题的病变组织的精确的内部过程地理定位（GPS 类型）提供参考。

[0036] 对于内窥镜装置，相机的语言激活，蓝色或白色光 LED 激活以及 GPS 激活都是可使用的。

[0037] 当被辐照或照射紫外光 (UV)、可见光或近红外光 (NIR) 时，很多固体和流体物质自然地发出荧光辐射。但是，该辐射可能落入低强度的宽波长范围中。在许多情况下，观察可以被从在受检查的组织中存在的许多不同化合物同时放射的自然荧光（自发荧光）部分地遮蔽。为了观察期望的荧光区域，成像装置如显微镜、内窥镜以及电荷耦合装置 (CCD) 可以装有针对所选波长带的滤光器，以筛除从被观察的对象发出的非期望的荧光。

[0038] 肿瘤和健康组织都可能自然地发荧光（自发荧光），虽然经常处于不同的波长。因此，当光激活 (UV、可见光或 NIR) 荧光被用于以健康组织为背景检测肿瘤时，识别肿瘤组织可能困难。不同于身体的大部分其他细胞，肿瘤细胞可具有聚集并保持血卟啉衍生物染料的天生能力。基于这个发现，开发出这样的技术，其中，血卟啉衍生物荧光染料被给予，并允

许集中于待检查的肿瘤中, 与健康的背景组织相比增加来自肿瘤的荧光。血卟啉染料在 610-700nm 的荧光光谱 (易检测的光谱) 中发荧光。但是, 来自健康细胞的天然荧光可能比来自染料的荧光更强烈, 并具有更宽的荧光光谱。因此, 将荧光染料应用于肿瘤诊断中没有获得完全的成功。本文公开了荧光素、荧光素类型衍生物以及具有 400-510nm 的激发范围和 515-550nm 的发射范围的荧光团的应用, 其通过提供亮绿色并区别于正常组织的肿瘤荧光而避开上述问题。

[0039] 在如美国专利第 4, 821, 117 号公开的内窥镜系统中, 具有异常或病变组织如癌症的身体部分, 可以通过对比由可见光照射内部器官产生的图像与由荧光产生的图像来识别。为有助于可视化所获得的图像, 内窥镜系统可以利用衔接至光纤观察镜的静物相机或摄像机, 该光纤观察镜具有用于将光线从外部辐照源导向内部器官的光导纤维, 以及用于将受影响区域的荧光图像传输至用于观察的监视器的另一个光导纤维。使用 TV 相机通过可见光和荧光独立获得的对象的图像, 可以存储在存储器中, 并能够同时显示在电视监视器中, 以在视觉上将身体部分的受影响区域区别于健康的背景组织。

[0040] 在如美国专利第 4, 786, 813 号中描述的另一个类型的过程中, 分光系统将通过光学系统的荧光辐射分为至少三个部分, 每束光线形成与所接收的波长区域中每一个对应的各自对象图像。检测器针对与对象上单个点对应的每个图像点产生累积加权信号。根据对象上不同点的加权信号值, 产生具有改善的对比度的对象图像。该技术用于帮助将来自受影响组织的荧光区别于由正常组织产生的荧光。

[0041] 美国专利第 4, 719, 508 号公开了使用内窥镜拍摄器的方法, 其中, 内窥镜包括用于连续生成供应至第一帧存储器和第二帧存储器的图像信号的图像传感器, 其中, 该第一帧存储器用于存取图像信号, 第二帧存储器用于交织并存储从第一帧存储器连续读取的图像信号。所存储并交织的图像信号被传送至用于显示的 TV 监视器, 以有助于可视化被影响的身体部分。本文中, 处理了由白光和蓝光产生的图像, 并能够指向具有存储或再处理图像需要的外部智能手机、平板装置、笔记本电脑、台式电脑或电视以流形式无线发送。不需要 CCD 捕捉装置。此外, 如果受检查的对象在任何时候都不需要进行开放体腔的外科手术, 由于荧光团标记的肿瘤靶向构建体能够通过提供白色和蓝色 LED 光 (400-510nm) 的简单的头上或手持发光装置直接地观察, 因此不需要 CCD 以继续观察病变身体部分。该直接观察能力存在于整个过程持续期间。

[0042] 这些依赖于目标区域的图像的摄像处理 (即通过 TV 监视器) 的现有内窥镜系统, 历来都依赖于愈发复杂和昂贵的设备, 并用构建诊断图像 (即非直接观察) 的图像处理代替没有图像处理的受影响身体部分的直接观察, 如通过任何类型的相机或图像处理装置。这些现有系统的主要不足是, 它们都需要专门的操作员培训和专门技能, 昂贵、复杂并技术成熟的设备, 而且在社区医疗设施中可能并非普遍可获得。另外, 这些现有系统可能增加完成外科手术过程所需的时间, 从而增加病人处于麻醉的时间以及随后来自麻醉的危险。最后, 如果该技术在手术过程期间任何时间失败, 那么相对于使用白光进行直接可视化的就没有优点, 并且没法获得有问题的病变部分的荧光。

[0043] 这些现有的内窥镜系统不旨在与激光光源一起使用, 且不涉及使用由肿瘤或病变组织吸收的荧光团, 使用所述荧光团的目的是通过使用当由激光激发时会产生热量的荧光团或化合物来破坏病变组织。上述方法具有两个主要缺点。无法诊断除肿瘤以外的疾病

状态,并且激光可视化必须在给予荧光染料之后延迟两日或更长以允许染料从正常细胞清除。

[0044] 已经开发出用于肿瘤及其他病变组织的诊断和治疗的对于肿瘤以及病变组织和正常组织有特异性的单克隆抗体和其他亲组织性和亲肿瘤性化合物。亲肿瘤性部分不成比例的被吸收(并且,或者任选地由肿瘤细胞代谢)。几种公知的亲肿瘤性化合物为在肿瘤细胞的糖酵解中起作用的脱氧葡萄糖,在肿瘤细胞特别是内分泌肿瘤中结合至生长抑素受体和/或由生长抑素受体吸收的生长抑素,以及能够用作众多组织中新陈代谢的底物但是由某些恶性组织优先吸收的蛋氨酸、组氨酸和叶酸。在这类研究中,脱氧葡萄糖被用作放射性标记的部分如氟脱氧葡萄糖(^{18}F -脱氧葡萄糖),以用于检测各种类型的肿瘤。一个实例是正电子发射断层摄影(PET)扫描。人们认为,肿瘤细胞经历葡萄糖消耗与无氧糖酵解所必须依赖的葡萄糖传送之间的这种不匹配,从而提高肿瘤组织中放射性标记的浓度。还可能由于存在对天然葡萄糖或其类似物具有异常亲和力的己糖激酶同工酶,导致在恶性肿瘤中脱氧葡萄糖的浓度提高(A. Gjedde, Chapter 6: "Glucose Metabolism," Principles of Nuclear Medicine(第六章:“葡萄糖代谢,”核医学的原理), 2nd Ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa., 54-69 页)。同样地,由于肿瘤组织中蛋氨酸和生长抑素的浓度,放射性标记的蛋氨酸和生长抑素及其片段或类似物能够在本领域中被用于多种肿瘤类型的非侵入性成像。一种这类过程被称为生长抑素受体闪烁显像(SRS)。

[0045] 由于观察由放射性同位素提供的图像所需的设备,闪烁显像技术在外科手术过程期间难以应用。能够通过诸如 **NeoProbe®** 和 **LymphoSeek®** 系统来克服该问题。但是,在外科医生已经切开切口或进入体腔时,实时“看见”病变组织的轮廓而不需要耗时、昂贵的图像处理设备可能是有用的。另外,即便使用最好的外科技术,然而众所周知,在外科切除恶性组织之后剩余的微观细胞集群可能并频繁地被留下。当肿瘤组织在被检测的组织表面下,并通过蓝色激发光(400-510nm)可能不易看见时,本文描述的闪烁显像技术可辅助性地用于病变组织的定位和检测,并且能够提供使用肿瘤荧光的优点。此外,连接至肿瘤靶向构建体的放射性同位素允许在使用白光和蓝光照射检查组织之前进行手术前的核扫描,以提供关于肿瘤组织定位的其他参考信息。如果使用双发射(γ 和 β)发射器则还使得能够治疗病变组织。

[0046] 具有提供白光和蓝光(400-510nm)光源的光纤内窥镜装置能够用于可视化众多推定的疾病部位的位点,而无需使用图像处理设备。其中实时可视化使用内窥镜装置(柔性、刚性或胶囊)以及机器人装置,直接可视化(与由图像处理设备产生的图像相反)提供的额外优点是所需设备的使用比较简单,没有发生故障的倾向,并且比处理图像或由所述图像产生摄影显示所需的设备便宜,而且在图像处理中不花费额外时间。另外,在本领域中需要在外科手术过程期间识别病变或异常组织的方法,以使得当外科医生“看见”病变或异常组织的轮廓时能够对被识别组织的进行立即切除或活组织检查。

[0047] 光纤和刚性内窥镜以及胶囊内窥镜能够用于各种过程,包括结肠镜检查、上消化道内镜检查、支气管镜检查、胸腔镜检查、血管镜检查、阴道镜检查、膀胱镜检查、喉镜检查、池体(cisternal)内窥镜检查、关节镜检查以及腹腔镜检查。光纤内窥镜检查能够提供内部身体部分的实时准确的可视化,并能够使用来自身体外部的光源的白光,该白光通过一束玻璃纤维以照射内部器官,并通过第二束纤维将正在被可视化的内部器官可视化(见

图)。当视野用蓝色(400–510nm)激发光照射并且使用在观察装置之上的滤光器(515nm)滤出蓝色激发光并允许荧光发射光(在本文示例中的绿色荧光)的可视化时,该相同的光纤和刚性内窥镜设备可以用于在内窥镜检查或机器人手术期间可视化荧光标记的病变组织。

[0048] 内窥镜系统可以利用光纤以提供传送光(通过光纤束)的方法并提供可视化内部器官(通过用于观察的单独光纤束)的方法。本文公开的内窥镜不利用光纤,而是使用安装在内窥镜或胶囊内窥镜远(内部的)观察端的相机。通过用于在内窥镜远观察端照明的高亮度微型LED(用于正常可视化的白色LED和用于荧光团标记的病变组织可视化的蓝色LED(400–510nm))提供光。当还使用近红外光(NIR)源时,其将需要使用捕捉装置(即CCD)。在内窥镜远观察端的LED光源需要用于明亮照射的最低能量,并能够在具有简单的外部电池条件下运行。内窥镜的镀层外壳可以用于保护将相机与外部观察装置连接的线,这显著降低玻璃纤维的重量,减少成本并简化技术。

[0049] 能够通过安装在显微镜的远观察端的一个或多个微相机(这些相机可以是数字相机、类似智能手机中的相机,或者也可以来自于Nano-eye®相机)在内窥镜的远端观察内部器官和任何病变组织。一个相机可以用于使用白光观察内部器官,当使用蓝色LED光(400–510nm)时可使用第二相机观察内部器官。使用蓝光(400–510nm)观察的相机可以在相机镜片上具有黄色滤光器(515nm),以消除蓝色激发光从而允许来自荧光团标记的构建体的发射光清晰可视化,所述荧光团标记的构建体与待识别的病变组织结合。另外的相机也可以用于以3D成像(两个使用白色LED照射,并且一个使用蓝色LED(400–510nm)照射)。

[0050] 观察相机可以通过在内窥镜镀层中的线连接,或可以与位于正在被检查的对象之外的观察装置无线地连接。所利用的外部观察和图像捕捉装置可以是简单的智能手机(即iPhone、安卓或谷歌手机等),平板装置(即iPad、三星平板、Kindle等),笔记本电脑或台式电脑或电视监视器。

[0051] 外部观察装置可以通过wi-fi连接被无线地连接,并且由手机连接或用于成像处理和图像的实时流的卫星连接将图像传输至远处。

[0052] 无线定位设备可以在上述过程之前放置在身体上的位置,以提供有问题的病变组织的地理定位(GPS类型)参照。这些位置可以包括前髌嵴、后髌嵴、骶骨、尾骨、趾骨支、上横骨以及C7颈椎等。

[0053] 所述内窥镜装置能够适于通过当前在光纤内窥镜中使用的机制在内部器官中操作并导航。外部操作控制可以与光纤内窥镜(Olympus, Storz, Fuji Pentax, Stryker)中通常存在的操作控制相似。

[0054] 本文描述的设备和方法可以与荧光团标记的单克隆抗体(MAb)或荧光团标记的亲组织性化合物(TAC)一起使用(见G. Luiken的专利),并通过提供用于在有需要的对象中体内识别病变组织的简单、电池供电、低成本的内窥镜方法克服内窥镜和肿瘤成像领域中的许多这些问题。同样地,本文公开一种内窥镜的方法,其用于使用肿瘤特异性或组织特异性荧光靶向构建体(其由在可见光范围(即400–510nm,优选为470–495nm)中的光激发)在内部或外部身体部分以视觉检测肿瘤组织、病变组织或正常组织,以允许所有上述被定位组织的更准确识别和可能的切除,并用于通过使用远端相机观察的刚性、柔性、胶囊或机器人内窥镜识别所述荧光标记的组织,并不需要光纤也不需要图像捕捉装置(即CCD),而

是通过智能手机、平板装置或相似的图像捕捉装置通过有线连接或无线地进行图像传输。

[0055] 在一个实施方案中,该方法包括使用具有至少一个在 400nm–510nm 范围的激发波长的光,对包含肿瘤组织或病变组织或正常组织的对象的活体部分进行照射。荧光靶向构建体可以预先地注射至对象中,并能够与正在被检查的身体部分中的肿瘤组织或病变组织结合和/或由正在被检查的身体部分中的肿瘤组织或病变组织吸收。通过观察从荧光靶向构建体发出的荧光能够识别病变组织。

[0056] 荧光靶向构建体可以包括与白蛋白连接的荧光团标记的抗体(部分抗体、Fab 片段、双体)或荧光团标记的亲肿瘤性部分或荧光团标记的组织化合物,且上述构建体也可以使用放射性同位素(该放射性同位素是双发射同位素并能够具有治疗潜力且通过外部核成像和内部(内窥镜的)检测是可检测的)标记。荧光团标记的抗体或荧光团标记的亲肿瘤性部分响应通过使用 LED(400nm–510nm) 给予至对象的激发波长,所述放射性同位素能够由安装在刚性、柔性、胶囊或机器人内窥镜装置的远观察端或检测端的外部辐射扫描器(即 PET 扫描)、辐射检测装置来检测。

[0057] 在另一个实施方案中,本文公开用于在对有需要的对象进行外科手术期间利用诊断过程的方法。在实施方案中,包含病变组织的对象的活体部分(例如,组织或器官),能够通过具有至少一个在约 400nm–510nm 范围的激发波长的光来照射。所述靶向构建体可以被预先给予至对象,并可以特定地与身体部分中的病变组织或器官结合和/或由该病变组织或器官吸收。所述靶向构建体响应至少一个激发波长而发荧光,并能够直接地观察以确定对象中病变组织的位置和/或表面区域。由于能够通过内窥镜直接地观察荧光并且只限于病变组织,因此所有或者至少一部分病变组织能够被清除。所述靶向构建体包括荧光团标记的抗体或荧光团标记的亲肿瘤性部分。

[0058] 另外,在一个实施方案中,荧光团标记的亲肿瘤性部分可以另外具有连接的放射性同位素(具有用于扫描检测和用于治疗的双能量发射)。将放射性同位素结合至荧光团标记的肿瘤靶向构建体的效用使得能够通过使用放射性同位素检测装置进行附加的检测,并向在使用肿瘤荧光团完成首次手术时未清除的小而远的微观转移癌细胞提供“辅助性”放射治疗。本质上,使用诱导的肿瘤荧光(使用荧光团标记的 MAbs 或荧光团标记的亲肿瘤性化合物(TAC))能够清除主要肿瘤的主体部分。通过在身体中远处位点的放射性同位素示踪的和荧光团标记的 MAbs 能够破坏微观的转移。

[0059] 在另一个实施方案中,数字内窥镜可以在其远观察端嵌入小盖革计数器,所述盖革计数器可通过在内窥镜镀层中的电缆连接或可以将数据无线地传输至外部源。

[0060] 本文公开了用于在有需要的对象中体内识别和外科手术治疗病变组织的内窥镜装置。该装置可以包括用于使用具有至少一个在 400nm–510nm 范围的激发波长的光对包含病变组织的对象的体内部分进行照射的装置。所述内窥镜装置可以用于将从在身体中的病变组织发出的荧光可视化。所述病变组织已经连接有荧光靶向构建体,该荧光靶向构建体可以被给予(通常通过静脉内注射)至对象,并且可以与在身体部分中的病变组织结合和/或由该病变组织吸收。

[0061] 用于照射的光可以从位于内窥镜远端非常小的白色和微型白色 LED 以及蓝色 LED(400nm–510nm) 发出。因此,激发光可以包括照射周围组织并激发来自荧光靶向构建体的荧光的光的至少一个波长。该激发光可以是单色的或多色的。

[0062] 在一个实施方案中,可以使用在内窥镜远端的两个或四个观察相机以观察正在被检查的器官。一个相机(无滤光器)可以用于通过白色光照射观察被检查时的器官,第二相机(具有黄色(515nm)滤光器)可以用于观察通过蓝色 LED 光照射(400nm-510nm)的正在被检查的器官。为了补偿待作为蓝色被看见的正常组织背景的倾向,并为了使荧光团靶向构建体的期望的可视化模糊,可以使用黄色滤光器(515nm)以筛除在激发光中约 515nm 以下的波长,从而排除蓝色激发波长。如应用于本文描述的方法,术语“直接观察”包含滤光器的使用。使用一个或多个滤光器以在所选择的波长带中筛除光的波长,或筛除了期望的波长带之外的波长在本领域是公知的。另外,使用额外的相机可以通过使用白光和蓝光(400nm-510nm)提供在 3D 下观察病变或肿瘤组织的能力。

[0063] 在 401nm-510nm 波长范围的光容易被吸收进组织。因此,通过内窥镜将光递送至内部位置,可把病变组织(和被结合的靶向构建体)“暴露”于激发光。本文描述的方法特别适合位于对象中内部位点如在自然体腔、中空器官或外科方法造成的开口内的病变组织的体内检测,其中病变组织“一目了然”(即暴露于人眼),以便于活组织检测过程或外科手术切除。由于通过本文描述的诊断过程可以确定肿瘤组织的精确位置和/或表面区域,因此本文描述的方法对于随着手术进行需要实时“看见”待切除的病变组织或块体的轮廓、尺寸等的外科医生是有价值的指导。

[0064] 如果推定的病变位点是天然的体腔或通过手术产生的内部位点,则内窥镜装置可以用于将激发光传送至该位点,并用于接收从体腔内该位点发出的荧光,以及用于帮助将从病变组织发出的荧光可视化。例如,在内窥镜装置远端中的相机可以用于将被检测的荧光聚焦。如本文中所使用,由于所使用的光可能不包括如在近红外线范围中那样需要图像捕捉装置(即 CCD)的光的波长,因此上述使用内窥镜可视化的荧光被称为由从业者“直接观察”,并且靶向构建体所结合的或在其中被吸收的组织或器官对于内窥镜来说必定“一目了然”。可选地,如上所述,激发光可以由任何传统装置(例如手持 LED 或固定光源)传送至包含如本文描述的给予的靶向构建体的体腔或外科手术开口中,并且如此产生的荧光图像可通过在内窥镜远端的相机由观察者的眼睛直接地可视化。如果在接受的过程(即结肠镜检查、阴道镜检查、膀胱镜检查、胃镜检查、胸腔镜检查等)期间的任何时间变得需要,则可以在图像处理装置如 CCD 相机(由于未使用近红外光)、光子收集装置等的帮助下观察由本文描述的方法产生的荧光。

[0065] 在一个实施方案中,通过外科手术开口可以同时地观察病变或异常组织或器官,以便于活组织检查的过程或外科手术切除。由于通过本文描述的诊断过程可容易地确定病变组织或器官的位置和/或表面区域,因此该方法对于随着手术例如切除的进行需要知道块体的准确轮廓、尺寸等的外科医生是有价值的指导。

[0066] 因此,本实施方案包括在对有需要的对象进行手术期间利用诊断过程的方法,该方法通过使用具有至少一个在约 400nm-510nm 范围的激发波长的光照射包含病变组织的对象的体内部分;通过相机直接地观察从被给予至对象的靶向构建体发出的荧光,所述靶向构建体已经特异性结合至身体部分中的病变组织或由该病变组织吸收,其中所述靶向构建体响应所述至少一个激发波长而发荧光;确定在对象中的病变组织的位置和/或表面区域;以及清除肿瘤组织的所有或至少一部分。

[0067] 在一个实施方案中,单一类型的荧光部分依赖于生成从被辐照的身体部分发出

(即来自结合至病变组织或由病变组织吸收的荧光靶向构建体)的荧光。由于某些类型的健康组织自然地发荧光,因此在这种情况下重要的是,为具有主要激发波长的靶向构建体选择荧光部分,该主要激发波长不包含在光的可见范围的足够波长,该波长使得周围的健康组织可见从而抑制病变组织的分辨率。因此,在本实施方案中使用的光源能够发出在约 400nm-510nm 范围的光。因此,本文描述的方法可涉及病变组织与荧光靶向构建体的接触。

[0068] 示例性荧光靶向构建体包括:抗肿瘤抗原抗体(例如 FAB 片段、双特异性抗体、双体或抗体片段)或亲肿瘤性化合物(例如脱氧葡萄糖、蛋氨酸、生长激素抑制素、叶酸、激素、激素受体配体)以及生物相容性发荧光部分。如本文所使用,术语“荧光团标记的抗体”和“荧光团标记的亲肿瘤性化合物”分别是指对被给予至有需要的对象的特定激发波长响应的荧光靶向构建体。可以通过本领域技术人员熟知的充分描述的连接子将荧光团与靶向分子结合。

[0069] 靶向构建体的发荧光部分可以是生物相容性的(例如适于体内给予)并响应如本文描述的激发光而发荧光的任何化学或蛋白质部分。由于靶向配体被给予至活体组织,因此在给予的剂量下生物相容性包括如果全身性地给予则对于个体基本没有实质毒性效果,而如果局部地给予则对于靶标组织没有实质毒性效果。可以使用的荧光团的非限制性实例包括:荧光素、荧光素衍生物、四环素、奎宁、光神霉素、俄勒冈绿、级联蓝(cascade blue)等及它们中两个或多个的混合物。具有相似激发和发射光谱并具有相似安全特性的分子可以如所开发的那样使用。

[0070] 以下的表 1 中示出响应在 400nm-510nm 范围的激发波长而发荧光的荧光化合物的其他非限制性实例:

[0071] 表 1

[0072]

化合物	激发范围 (nm)	发射范围 (nm)
吖啶红	455-600	560-680
吖啶黄	470	550
吖啶黄素	436	520
AFA (吖啶黄素福尔根 SITSA)	355-425	460
Alexa Fluor	470-490	520
ACMA	430	474
碱性橙(Astrazon Orange)	470	540
碱性黄(Astrazon Yellow)	450	480
疟涤平	436	490
金胺	460	550
金磷(Auorophosphine)	450-490	515
金磷 G	450	580
硫酸黄连素	430	550
BOBO-1, BO-PRO-1	462	481
BOPRO1	462	481
亮磺基-黄素FF	430	520
钙黄绿素	494	517
荧光增白剂	440	500-520
级联蓝 (cascadeblue)	400	425
儿茶酚胺	410	470
阿的平	450-490	515
沉香硫化氢 O	460	575
DiA	456	590
Di-8-ANEPPS	488	605

[0073]

DiO [DiOC18(3)]	484	501
联苯亮黄素7GFF	430	520
吡啶橙 (euchrysin)	430	540
荧光素	494	518
异硫氰酸荧光素 (FITC)	490	525
Fluo 3	485	503
FM1-43	479	598
Fura红 (低[Ca ²⁺])	472	657
Fura红 (高[Ca ²⁺])	436	637
Genacryl亮黄10GF	430	485
Genacryl粉3G	470	583
Genacryl黄SGF	430	475
吉草酸(Gloxalic acid)	405	460
3-羟基芘-5,-8,10-三磺酸	403	513
7-羟基-4-甲基香豆素	360	455
5-羟色胺 (5-HT)	380-415	520-530
荧光黄CH	425	528
荧光黄VS	430	535
LysoSensor Green DND-153, DND-189	442	505
Maxilon亮黄素10 GFF	450	495
Maxilon亮黄素8 GFF	460	495
Mitotracker Green FM	490	516
光神霉素	450	570
NBD	465	535
NBD 胺	450	530
Nitrobenzoxadidole	460-470	510-650
Nylosan亮黄素E8G	460	510
俄勒冈绿 488 荧光团	496	524
磷3R	465	565
芥子阿的平	423	503
罗丹明110	496	520
罗丹明5 GLD	470	565
Rhdol绿荧光团	499	525
塞福隆(Sevron)橙	440	530
塞福隆黄 L	430	490
SITS (樱草灵)	395-425	450
磺基罗丹明 G Extra	470	570
SYTO绿荧光核酸染色剂	494	515

[0074]

硫磺素 S	430	550
硫磺素 5	430	550
Thiozol橙	453	480
萤光素钠 B	420	520
YOYO-1, YOYO-PRO-1	491	509

[0075] 由于生物相容性荧光团的荧光性能对于本领域的技术人员是公知的,或可以由本领域的技术人员容易地确定,因此熟练的从业者能够容易地选择有用的荧光团或有用的荧光团组合,并将激发光的波长与荧光团匹配。由于已经在人体内安全地使用多年,因此荧光素的毒性最低,但是其他有用荧光团的毒性能够使用在本领域公知的动物研究确定。

[0076] 可以选择靶向构建体(例如靶向构建体的配体部分)以特异性与关注靶组织结合或由该靶组织吸收,例如,结合至包含在细胞内或细胞上的表征靶组织中疾病或异常状态的抗原或其他表面特征。如在其他诊断试验中,期望靶向构建体选择性结合至靶组织或由该靶组织吸收,或结合至与疾病或异常状态关联的抗原;但是,如果在视野中,相对于健康的组织,在靶组织中抗原的浓度或靶向构建体对于靶组织的亲和力足够大,则可以使用包含也结合至健康的组织或细胞结构或者由其吸收的配体部分的靶向构建体,以使得由于与来自视野中健康组织或结构的任何荧光不同,因此代表靶组织的荧光图像能够被清楚地可视化。例如,结肠癌经常由癌胚抗原(CEA)的存在表征,但是该抗原也与健康个体中的某些组织关联。但是,在癌变的结肠组织中的CEA浓度通常比健康组织中的浓度大,因此可以使用抗癌胚抗原抗体作为配体部分。在另一个实例中,脱氧葡萄糖由健康组织不同程度地吸收并利用,但是在健康组织(除了某些熟知的器官如心脏等)中脱氧葡萄糖的新陈代谢基本上低于其在肿瘤组织中的新陈代谢。大量肿瘤定向的MAb被充分描述,包括抗-CA15-3、CA19-9、CEACAM6、EpCam、FOLR1、MAGE、CA125、PSMA、TTF1、VEGF、HER2、HER3等,以命名一些并且每年还开发出许多其他这样的MAb。因此在身体中的脱氧葡萄糖消耗的已知模式可以用于帮助确定这样的区域,在该区域中脱氧葡萄糖出人意料地高吸收标志着肿瘤细胞的出现。在为有问题的病变组织提供地理定位(GPS类型)参考的过程之前,无线定位装置可以设置在身体上的位置。这些位置可以包括前髌嵴、后髌嵴、骶骨、尾骨、耻骨支、上横骨、C7颈椎等。作为另一个说明性实例,乳腺癌的特征在于,产生了通过针对CA15-3、CA19-9、CEA或HER2/neu的单克隆抗体来识别的癌变组织。由于许多靶向构建体浸透细胞膜,因此考虑了靶组织可以由产生表面抗原(其结合配体是已知的)或细胞内标记(即抗原)的细胞表征。能够由本文描述的方法确定的代表性疾病状态包括各种情况,如不同类型的肿瘤,细菌、真菌、病毒性感染等。如本文所使用,“异常组织”包括癌前状态、癌症、坏死或缺血性组织和与结缔组织疾病关联的组织,以及自身免疫性疾病等。另外,适于本文描述的诊断或检查方法的靶组织类型的实例包括乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、皮肤癌、胃癌、小肠癌、睾丸癌、头颈癌、甲状腺癌、胆囊癌、脑癌、内分泌组织癌等以及它们中两个或多个的任意组合。

[0077] 以下的表2中示出用于一些普通恶性肿瘤的抗原的代表性实例和在其中通常发现上述抗原的身体位置。用于这些抗原的靶向配体如抗体在本领域中是已知的。

[0078] 表2

[0079]

肿瘤抗原	位置或肿瘤类型
CEA (癌胚抗原)	结肠、乳房、肺、胰腺、头与颈、甲状腺髓质
CEACAM6	胰腺、结肠、乳腺、胃、食道
PSA (前列腺特异抗原)	前列腺癌
PSMA (前列腺特异膜抗原)	前列腺癌
CA-125	卵巢癌、乳房、结肠、肺
CA 15-3	乳腺癌、肺、结肠、胰腺
CA 19-9	胰腺癌
HER2/neu	乳腺癌
TTF1	肺癌
α -胎蛋白	睾丸癌、肝癌
β -HCG	睾丸癌、绒毛膜癌

[0080]

MUC-1	乳腺癌、结肠、肺
MUC-2	结肠直肠癌、结肠、肺
TAG 72	乳腺癌、结肠癌以及结肠直肠癌
雌激素受体	乳腺癌、子宫癌
孕酮受体	乳腺癌、子宫癌
AR (雄激素受体)	前列腺癌
EGFr (表皮生长因子受体)	膀胱癌
IGFr (类胰岛素生长因子)	肉瘤

[0081] 在一个实施方案中,靶向构建体的配体部分可以是蛋白质或多肽,诸如抗体或其生物学上的活性片段,优选为单克隆抗体。补充的荧光素靶向构建体也可以是或者包括用荧光团标记的单克隆或多克隆抗体。如本文所使用,术语“抗体”包括完整分子和其功能性片段,诸如能够结合表位决定簇的 Fab、F(ab')₂ 和 Fv。这些功能性抗体片段保持一些选择性地与它们各自的抗原或受体结合的能力,并被定义如下:(1) Fab, 含有抗体分子的单价抗原结合的片段,其可通过使用酶木瓜蛋白酶消化全抗体以得到完整轻链和一条重链的一部分来产生;(2) Fab', 抗体分子的片段,其能够通过使用胃蛋白酶处理全抗体后进行还原,以得到完整轻链和一条重链的一部分来获得;每个抗体分子获得两个 Fab' 片段;(3) (Fab')₂, 抗体的片段,其能够通过使用酶胃蛋白酶处理全抗体而不进行随后的还原来获得;(4) Fv, 被定义为含有表达为两条链的轻链可变区域和重链可变区域的基因工程化片段;以及 (5) 单链抗体 (“SCA”), 其为含有轻链可变区域和重链可变区域的基因工程化分子,由合适的多肽连接子连接为基因融合的单链分子。(6) 双体;(7) 多机能的抗体。

[0082] 制备这些片段的方法在本领域中是公知的(例如参见 Harlow&Lane, Antibodies:A

Laboratory Manual (抗体:实验室手册), Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1988)。

[0083] 有多种方法可用于制备单克隆抗体(参见 Of mice and men:hybridoma and recombinant antibodies. (人鼠之间:杂交瘤和重组抗体) Immunol Today, Little M, Kipriyanov SM, Le Gall F, Moldenhauer G., Aug ;21(8):364-70, 2000), 并且包括从兔子杂交瘤制备完整的人单克隆抗体, 例如, 在 Pytela 等人的美国专利第 7, 429, 487 号和美国专利第 8, 062, 867 号中。

[0084] 在一个实施方案中, 在荧光靶向构建物中的配体部分可选自特异性与受体结合和/或由肿瘤细胞优先吸收的许多生物相容性亲肿瘤性部分, 并且可以被用作靶向构建物中的配体部分。可以由肿瘤细胞“吸收”的亲肿瘤性部分可以通过表面、核受体(例如激素受体)、孔、在细胞脂质双分子层中的亲水性“窗口”等进入细胞。

[0085] 这类亲肿瘤性部分的示例是生长激素抑制素、生长激素抑制素受体结合肽、脱氧葡萄糖、蛋氨酸、组氨酸、叶酸等。

[0086] 特异性与受体结合和/或由肿瘤细胞优先吸收的生物相容性亲肿瘤性化合物的其他实例包括哺乳动物激素尤其是性激素、神经递质以及由肿瘤细胞表达以互相通讯并由肿瘤细胞优先吸收的化合物, 诸如由染色体畸变(如在克隆中的转移或倒位)产生的新分泌的蛋白质构建体。

[0087] 如果将连接子部分连接至配体部分基本上不阻止靶向构建体与靶组织(例如细胞上的受体)结合和/或由肿瘤细胞吸收, 那么使用本领域目前已知的用于连接两个部分的任何方法, 可将对在 400nm-510nm 范围的激发波长敏感的荧光部分连接至在靶向构建体中用作配体部分的亲肿瘤性化合物。本领域的技术人员应知道如何选择满足上述要求的配体/连接子对(L. J. Hofland et al, Proc. Assoc. Am. Physicians 111:63-9, 1999)。

[0088] 能够通过本领域技术人员已知的任何途径给予靶向构建物和补充的靶向构建物, 例如通过静脉内、关节内、池体内、眼内、心室内、鞘内、肌肉内、腹腔内地、皮内、腔内注射等以及通过上述两个或多个的任何组合。

[0089] 能够以“诊断上有效量”给予所述靶向构建体。如本文中所使用, “诊断上有效量”是指有助于直接可视化位于对象中接受调查的身体部分中的任何靶组织所需靶向构建体的量。如本文中所使用, 术语“对象”是指任何哺乳动物, 诸如家养宠物、家养的或动物园的动物, 但是优选为人。当然, 对于诊断应用有效的量将取决于待调查的身体部分的位置和尺寸, 靶向构建体对于靶组织的亲和力, 靶组织的类型以及给予途径。

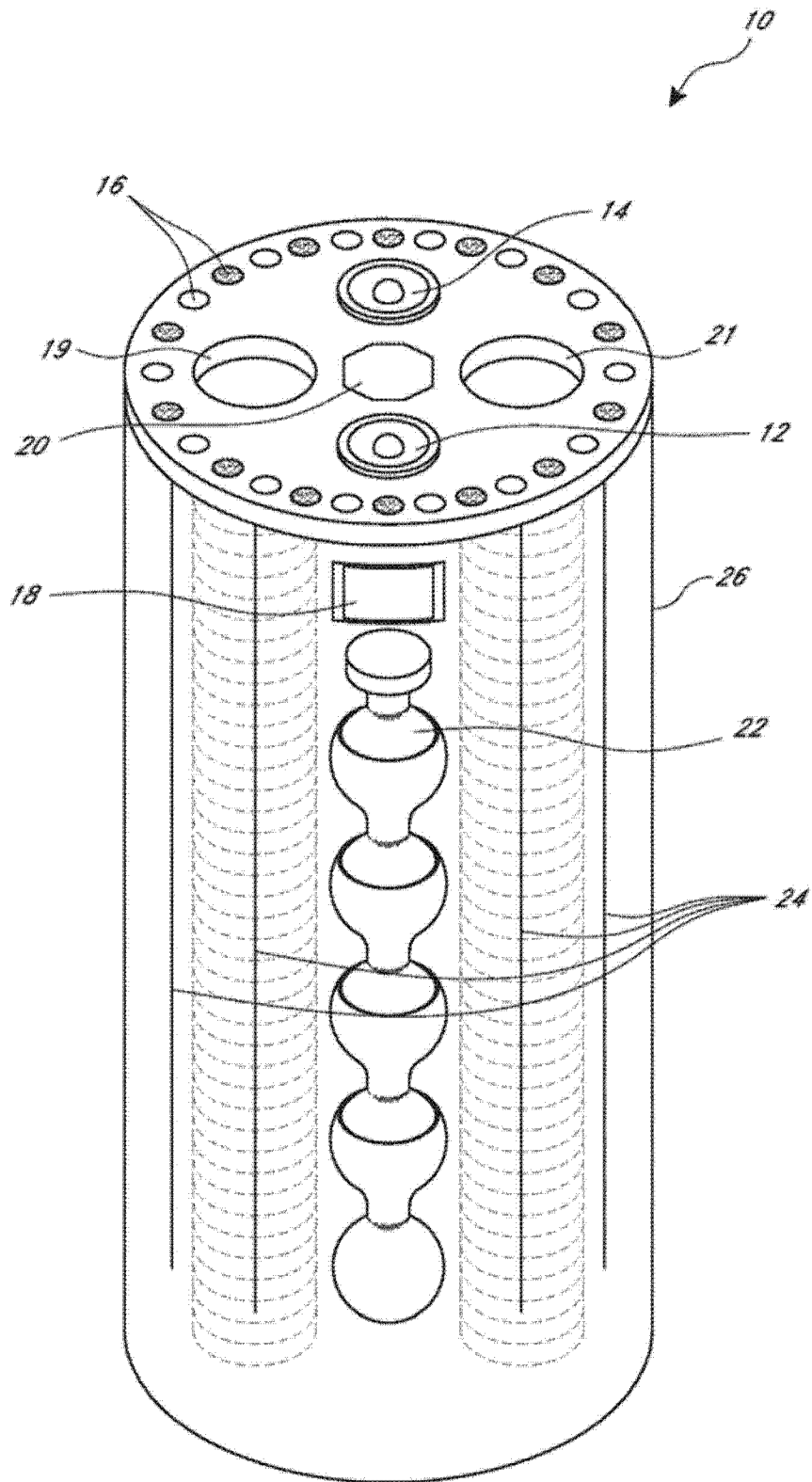


图 1

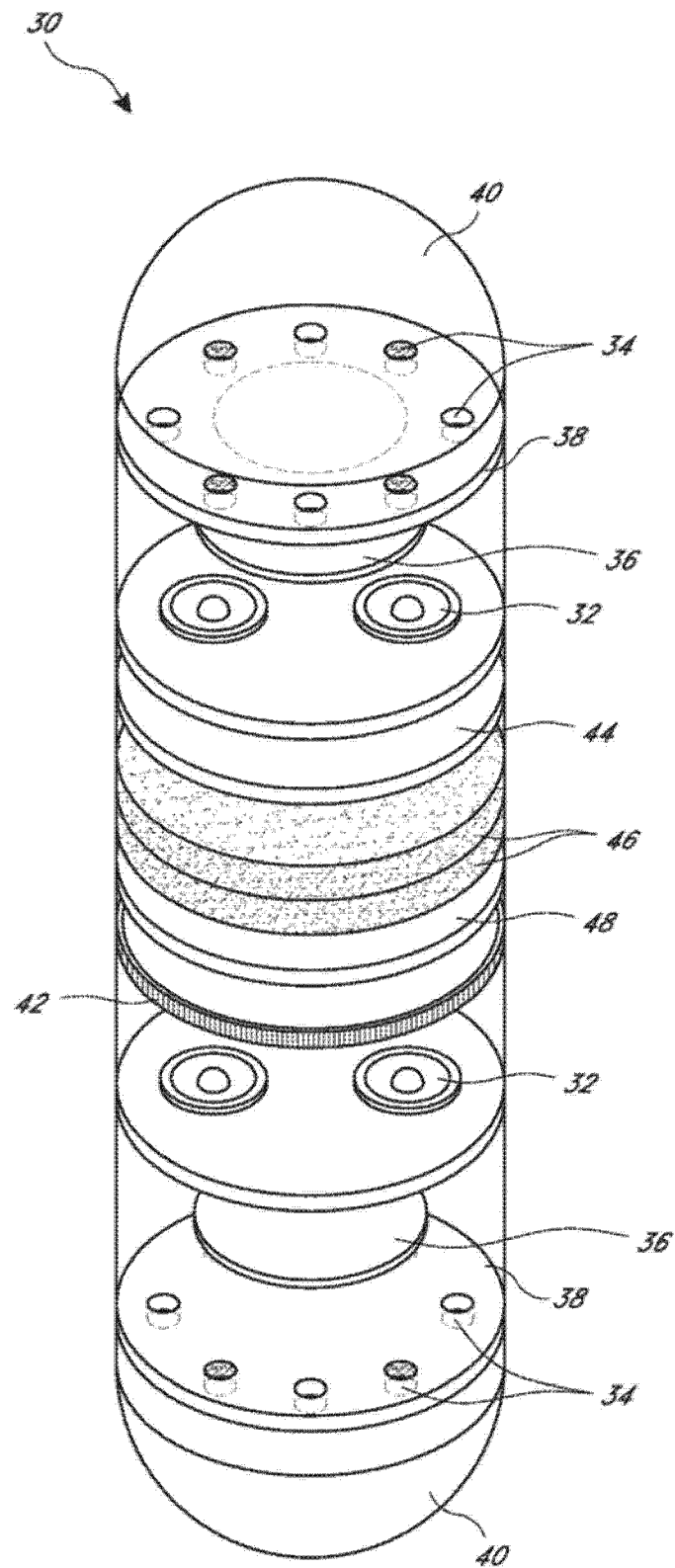


图 2

专利名称(译)	用于人和动物的病变组织可视化的发光二极管内窥镜装置		
公开(公告)号	CN104394754A	公开(公告)日	2015-03-04
申请号	CN201380029848.0	申请日	2013-04-16
[标]发明人	乔治A路易肯		
发明人	乔治·A·路易肯		
IPC分类号	A61B1/06 A61B1/05		
CPC分类号	A61B5/0071 A61B1/041 A61B1/00186 A61B1/043 A61B1/0684 A61B1/00193 A61B1/0638 A61B1/005 A61B1/05 A61B1/0646 A61B5/0084 A61B5/1112 A61K49/0043 A61K49/0052 A61K49/0056 A61K49/0058 G01T1/18		
代理人(译)	洪欣		
优先权	61/635074 2012-04-18 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

描述了用于成像并处理器官和组织的方法和内窥镜装置。本文描述的内窥镜装置包括柔性内窥镜、刚性内窥镜以及胶囊内窥镜。所述内窥镜装置可以包括一个或多个相机和一个或多个光源。在一些实施方案中，该内窥镜包括至少一个白光相机、至少一个蓝光相机、至少一个白色光源以及至少一个蓝色光源。在一些实施方案中，发荧光的靶向构建体可以被注射至对象中并结合至肿瘤或病变组织和/或由肿瘤或病变组织吸收。通过使用具有至少一个在400nm至约510nm范围的激发波长的光照射该对象的体内部分，病变组织能够通过观察从所述发荧光的靶向构建体发出的荧光被识别。

