



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104244804 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 24

(21) 申请号 201280070004. 6

(22) 申请日 2012. 12. 19

(30) 优先权数据

11194323. 9 2011. 12. 19 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/076193 2012. 12. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/092740 EN 2013. 06. 27

(71) 申请人 丹麦科技大学

地址 丹麦林比

申请人 腓特烈斯贝医院

(72) 发明人 拉尔斯·林德沃尔德

格雷格斯·赫尔曼

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 唐京桥 李春晖

(51) Int. Cl.

A61B 1/307(2006. 01)

A61B 1/06(2006. 01)

A61B 1/04(2006. 01)

权利要求书4页 说明书12页 附图7页

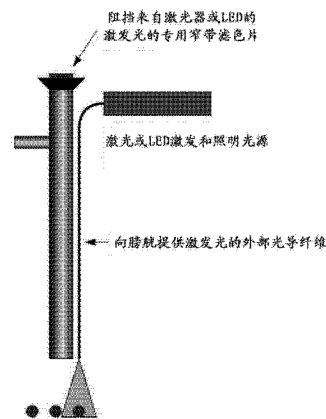
(54) 发明名称

用于内窥镜应用的照明系统

(57) 摘要

本发明涉及用于内窥镜应用的照明系统,包括:至少一个基本单色光源,其具有在 400nm 和 500nm 或 500nm 和 550nm 之间的预定中心波长;光学传输路径,其适于将从光源发出的光引导至内窥镜检查区域;以及光学带阻滤波器,其中,照明系统适于通过在周围组织中产生自体荧光来照明检查区域的至少一部分,并且带阻滤波器适于针对观察者衰减至少所述光源波长,并且其中,所述光源是照明系统中的单个光源。另一实施方式涉及用于检查包括组织的体腔的内窥镜,该内窥镜包括:光源,其包括具有在 400nm 和 550nm 之间的预定中心波长的基本单色光源;用于引导来自基本单色光源的光朝向组织的至少一部分的装置;以及至少一个带阻滤波器,其适于使至少所述中心波长衰减,其中,基本单色光源被配置成在被照射的组织中产生自体荧光使得被照射的组织是可观察的,并且其中,内窥镜被配置成通过所述带阻滤波器来显示被照射的组织的至少一部分。本文还公开了用于对膀胱癌的光动力诊断和/或治疗的系统。

CN 104244804 A



1. 一种用于检查包括组织的体腔的内窥镜,所述内窥镜包括:
  - 光源,其包括具有在 400nm 和 550nm 之间的预定中心波长的基本单色光源,
  - 用于引导来自所述基本单色光源的光朝向所述组织的至少一部分的装置,以及
  - 至少一个带阻滤波器,其适于使至少所述中心波长衰减,其中,所述基本单色光源被配置成在被照射的组织中产生自体荧光,使得所述被照射的组织是可观察的,以及  
其中,所述内窥镜被配置成通过所述带阻滤波器来显示所述被照射的组织的至少一部分。
2. 根据权利要求 1 所述的内窥镜,其中,所述预定中心波长在 450nm 和 550nm 之间,优选地在 500nm 和 550nm 之间。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的内窥镜,其中,所述基本单色光源位于所述内窥镜的远端。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的内窥镜,其中,所述基本单色光源位于所述内窥镜的近端或外部,用于引导光的所述装置还包括用于将光从所述光源引导至所述内窥镜的远端的光学传输路径。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的内窥镜,还包括至少一个相机和 / 或包括传感器元件阵列。
6. 根据权利要求 5 所述的内窥镜,其中,所述相机和 / 或所述传感器元件阵列位于所述内窥镜的远端。
7. 根据权利要求 5 所述的内窥镜,其中,所述相机和 / 或所述传感器元件阵列位于所述内窥镜的近端。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的内窥镜,其中,所述光源是激光器如光纤耦合激光器、光纤激光器、固态激光器、二极管泵浦固态激光器或半导体激光器或 LED,并且所述至少一个光源适于发出连续波 (CW) 光或脉冲光。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的内窥镜,其中,所述光源是 LED,并且其中,所述内窥镜还包括用于使所述 LED 的光谱输出变窄的带通滤波器。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的内窥镜,用于对膀胱癌和 / 或肾盂肿瘤或肾盂癌的光动力诊断,其中,所述光源适于激发外源性光敏剂的荧光。
11. 根据权利要求 10 所述的内窥镜,其中,所述外源性光敏剂在膀胱和 / 或肾盂中的癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中累积。
12. 根据前述权利要求 10 至 11 中任一项所述的内窥镜,其中,所述外源性光敏剂基于卟啉类化合物如血卟啉或原卟啉、如原卟啉 IX (PPIX),并且其中,所述外源性光敏剂借助于基于氨基乙酰丙酸己酯、5-氨基乙酰丙酸 (ALA 或 5-ALA)、己基乙酰丙酸 (HAL) 或甲基氨基乙酰丙酸 (MAL) 的光敏染料而被施用。
13. 根据权利要求 10 至 12 中任一项所述的内窥镜,其中,所述外源性光敏剂基于卤化咕吨染料,并且其中,所述外源性光敏剂借助于如曙红、孟加拉玫瑰红或赤藓红的光敏染料而被施用。
14. 一种用于内窥镜应用的照明系统,包括:
  - 基本单色光源,其具有在 400nm 和 500nm 或在 500nm 和 550nm 之间的预定中心波长,

- 光学传输路径,其适于将从所述光源发出的光引导至内窥镜检查区域,以及
- 至少一个光学带阻滤波器,

其中,所述照明系统适于通过在周围组织中产生自体荧光来照明所述检查区域的至少一部分,并且所述至少一个带阻滤波器适于针对观察者衰减至少所述光源波长,并且其中,所述光源是所述照明系统中的单个光源。

15. 根据权利要求 14 所述的照明系统,其中,所述至少一个光源是激光器如光纤耦合激光器、光纤激光器、固态激光器、二极管泵浦固态激光器或半导体激光器,并且所述至少一个光源适于发出连续波 (CW) 光或脉冲光。

16. 根据前述权利要求 14 至 15 中任一项所述的照明系统,其中,至少一个所述基本单色光源是所述照明系统中的唯一光源。

17. 根据前述权利要求 14 至 16 中任一项所述的照明系统,其中,不使用宽带光源来照明所述内窥镜检查区域。

18. 根据前述权利要求 14 至 17 中任一项所述的照明系统,不包括宽带光源。

19. 根据前述权利要求 14 至 18 中任一项所述的照明系统,其中,所述预定中心波长大于 300nm 如大于 310nm、如大于 320nm、如大于 330nm、如大于 340nm、如大于 350nm、如大于 360nm、如大于 370nm、如大于 380nm、如大于 390nm、如大于 400nm、如大于 410nm、如大于 420nm、如大于 430nm、如大于 440nm、如大于 450nm、如大于 460nm、如大于 470nm、如大于 480nm、如大于 490nm、如大于 490nm、如大于 500nm、如大于 510nm、如大于 520nm、如大于 530nm、如大于 540nm、如大于 550nm、如大于 560nm、如大于 570nm、如大于 580nm、如大于 590nm、如大于 600nm。

20. 根据前述权利要求 14 至 19 中任一项所述的照明系统,其中,所述预定中心波长在 300nm 和 400nm 之间如在 400nm 和 500nm 之间、如在 500nm 和 600nm 之间、如在 350nm 和 640nm 之间、如在 400nm 和 640nm 之间、如在 460nm 和 640nm 之间、如在 500nm 和 640nm 之间、如在 500nm 和 600nm 之间、如在 500nm 和 590nm 之间、如在 500nm 和 580nm 之间、如在 510nm 和 580nm 之间、如在 500nm 和 570nm 之间、如在 500nm 和 560nm 之间、如在 500nm 和 550nm 之间、如在 500nm 和 540nm 之间、如在 510nm 和 540nm 之间、如在 520nm 和 580nm 之间、如在 510nm 和 560nm 之间、如在 520nm 和 570nm 之间、如在 527nm 和 537nm 之间、如在 530nm 和 534nm 之间、如在 531nm 和 533nm 之间、如为 532nm。

21. 根据前述权利要求 14 至 20 中任一项所述的照明系统,其中,所述照明系统的所述预定中心波长在 450nm 和 550nm 之间,优选地在 500nm 和 550nm 之间。

22. 根据前述权利要求 14 至 21 中任一项所述的照明系统,其中,在周围组织中产生的自体荧光光谱包括可见光。

23. 根据前述权利要求 14 至 22 中任一项所述的照明系统,其中,所述光学传输包括在线或线缆中,所述线或线缆的直径小于 3mm,更优选地小于 2mm、更优选地小于 1.5mm、更优选地小于 1mm、更优选地小于 0.9mm、更优选地小于 0.8mm、更优选地小于 0.7mm、更优选地小于 0.6mm、更优选地小于 0.5mm、更优选地小于 0.4mm、更优选地小于 0.3mm、更优选地小于 0.25mm。

24. 根据前述权利要求 14 至 23 中任一项所述的照明系统,其中,所述带阻滤波器的拒斥频带包括所述光源波长,优选地所述带阻滤波器的所述拒斥频带以所述光源波长为中

心。

25. 根据前述权利要求 14 至 24 中任一项所述的照明系统,其中,所述滤波器的所述拒斥频带小于 20nm,更优选地小于 15nm、更优选地小于 12nm、更优选地小于 10nm、更优选地小于 8nm、更优选地小于 6nm、更优选地小于 4nm、更优选地小于 2nm。

26. 根据前述权利要求 14 至 25 中任一项所述的照明系统,其中,所述带阻滤波器是陷波滤波器,优选地为拉曼陷波滤波器。

27. 根据前述权利要求 14 至 26 中任一项所述的照明系统,其中,所述带阻滤波器适于使所述光源波长衰减大于 10dB,优选地衰减大于 20dB、优选地衰减大于 30dB、优选地衰减大于 40dB、优选地衰减大于 50dB、最优选地衰减大于 60dB。

28. 一种包括根据前述权利要求 14 至 27 中任一项所述的照明系统的内窥镜系统。

29. 一种包括内窥镜管并且包括根据前述权利要求 14 至 27 中任一项所述的照明系统的膀胱镜系统,其中,在所述内窥镜管中包括光学传输路径,所述内窥镜管还包括适于对检查区域进行成像的光学中继系统,其中,所述照明系统的预定中心波长大于 460nm 如大于 470nm、如大于 480nm、如大于 490nm、如大于 500nm、如大于 510nm 并且小于 580nm。

30. 一种用于对膀胱癌和 / 或肾盂肿瘤或肾盂癌的光动力诊断的膀胱镜系统,包括内窥镜管并且包括根据前述权利要求 14 至 27 中任一项所述的照明系统,其中,在所述内窥镜管中包括光学传输路径,所述内窥镜管还包括适于对检查区域进行成像的光学中继系统,其中,所述照明系统适于激发光敏化合物的荧光,并且其中,所述照明系统的预定中心波长大于 460nm、或大于 470nm、或大于 480nm、或大于 490nm、或大于 500nm、或大于 510nm 并且小于 580nm。

31. 根据权利要求 30 所述的膀胱镜系统,其中,所述光敏化合物在膀胱和 / 或肾盂中的癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中累积。

32. 根据前述权利要求 30 至 31 中任一项所述的膀胱镜系统,其中,所述照明系统的所述预定中心波长小于 580nm、或小于 570nm、或小于 560nm、或小于 550nm。

33. 根据前述权利要求 29 至 32 中任一项所述的膀胱镜系统,其中,所述照明系统的所述预定中心波长在 450nm 和 550nm 之间,优选地在 500nm 和 550nm 之间。

34. 根据前述权利要求 30 至 31 中任一项所述的膀胱镜系统,其中,所述光敏化合物选自卟啉类化合物组如血卟啉或原卟啉、如原卟啉 IX (PPIX), 并且其中,所述光敏化合物借助于基于氨基乙酰丙酸己酯、5-氨基乙酰丙酸 (ALA 或 5-ALA)、己基乙酰丙酸或甲基氨基乙酰丙酸 (MAL) 的光敏染料被递送至所述检查区域。

35. 一种用于为观察者照明受试者的体腔的内表面的至少一部分的方法,所述体腔包括组织,所述方法包括以下步骤:

- 将具有在 400nm 和 550nm 之间的预定中心波长的基本单色光提供至所述体腔,以及
- 通过使用所述单色光照射所述组织来在所述体腔内的所述组织的至少一部分中产生自体荧光,从而被照射的组织被所述自体荧光照亮。

36. 根据权利要求 35 所述的方法,其中,所述预定中心波长大于 410nm、或大于 420nm、或大于 430nm、或大于 440nm、或大于 450nm、或大于 460nm、或大于 470nm、或大于 480nm、或大于 490nm、或大于 500nm、或大于 510nm、或大于 520nm、或大于 530nm、或大于 540nm。

37. 根据权利要求 35 至 36 中任一项所述的方法,其中,所述预定中心波长小于 540nm、

或小于 530nm、或小于 520nm、或小于 510nm、或小于 500nm。

38. 根据权利要求 35 至 37 中任一项所述的方法,其中,所述预定中心波长在 450nm 和 550nm 之间,优选地在 500nm 和 550nm 之间。

39. 根据权利要求 35 至 37 中任一项所述的方法,还包括针对所述观察者光学上阻止所述基本单色光的步骤。

40. 根据权利要求 35 至 39 中任一项所述的方法,其中,所产生的自体荧光是使所述体腔可见的唯一光源。

41. 根据权利要求 35 至 40 中任一项所述的方法,其中,所产生的自体荧光使所述体腔针对所述观察者的目视检查是可观察的。

42. 根据权利要求 35 至 41 中任一项所述的方法,还包括将外源性光敏剂施用给所述受试者的步骤,所述光敏剂适于在癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中累积,并且所述光敏剂当受到所述单色光源照射时能够发出荧光。

43. 根据权利要求 35 至 42 中任一项所述的方法,其中,所述外源性光敏剂基于卟啉类化合物如血卟啉或原卟啉、如原卟啉 IX (PPIX),并且其中,所述外源性光敏剂借助于基于氨基乙酰丙酸己酯、5-氨基乙酰丙酸 (ALA 或 5-ALA)、己基乙酰丙酸 (HAL) 或甲基氨基乙酰丙酸 (MAL) 的光敏染料而被施用。

44. 根据权利要求 35 至 43 中任一项所述的方法,其中,所述外源性光敏剂基于卤化咕吨染料,并且其中,所述外源性光敏剂借助于如曙红、孟加拉玫瑰红或赤藓红的光敏染料而被施用。

45. 内窥镜在根据权利要求 35 至 42 中任一项所述的方法中的用途。

46. 一种根据前述权利要求 1 至 9 中任一项所述的内窥镜在受试者的体腔的照明中的应用。

47. 根据权利要求 46 所述的内窥镜的应用,其中,所述应用还包括检查所述体腔的步骤。

48. 根据权利要求 46 至 47 中任一项所述的内窥镜的应用,其中,所述体腔是膀胱和 / 或肾盂。

49. 根据权利要求 46 至 48 中任一项所述的内窥镜的应用,其中,所述应用还包括诊断膀胱癌和 / 或肾盂癌或肾盂肿瘤的步骤。

50. 根据权利要求 46 至 49 中任一项所述的内窥镜的应用,其中,所述应用还包括将外源性光敏剂施用给所述受试者的步骤,所述光敏剂适于在膀胱中的癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中累积,并且所述光敏剂当受到所述单色光源照射时适于发出荧光。

51. 根据权利要求 46 至 50 中任一项所述的内窥镜的应用,其中,所述外源性光敏剂基于卟啉类化合物如血卟啉或原卟啉、如原卟啉 IX (PPIX),并且其中,所述外源性光敏剂借助于基于氨基乙酰丙酸己酯、5-氨基乙酰丙酸 (ALA 或 5-ALA) 或甲基氨基乙酰丙酸 (MAL) 的光敏染料而被施用。

52. 根据权利要求 46 至 51 中任一项所述的内窥镜的应用,其中,所述外源性光敏剂基于卤化咕吨染料,并且其中,所述外源性光敏剂借助于如曙红、孟加拉玫瑰红或赤藓红的光敏染料而被施用。

## 用于内窥镜应用的照明系统

[0001] 本公开内容涉及用于检查体腔的内窥镜以及用于在医疗内窥镜应用中照明检查区域的系统。本公开内容还涉及用于照明体腔的内表面的至少一部分的方法。此外，本文中公开了用于对膀胱癌的光动力诊断和 / 或治疗的系统。

### 背景技术

[0002] 由于降低了与检查、诊断、治疗及手术相关的成本并且降低了对患者的风险、不舒适及损害，所以内窥镜检查在医学界正在获得越来越高的普及度。

[0003] 内窥镜通常包括：具有进入患者体内的远端以及朝向内窥镜的用户的近端的刚性管或柔性管。光递送系统通常被提供以照明要接受检查的体腔或器官或对象（检查区域）；光学中继系统或电中继系统，用于将图像递送给观察者；目镜和 / 或视频显示器，用于观察者查看检查区域；以及可选地一个或更多个另外的通道，以使得医疗器械或操作器能够进入。（一个或多个）光源通常在体外并且光通常通过管经由光纤系统而被引导。光学中继系统在刚性内窥镜的情况下可以是透镜系统，而在柔性内窥镜（纤维镜）的情况下可以是一束光纤。当然，内窥镜的横截面积应当最小。在内窥镜中，基于 CCD 的相机可以将光学图像转换成数字图像。可以将相机定位在内窥镜的近端。然而，在数字内窥镜中，可以将基于微型 CCD 的相机定位在内窥镜的远端，由此，在相机中形成的数字图像可以经由电连接被递送至近端，从而消除了对于用于将图像从远端递送至近端的光学中继系统的需要。

[0004] US 2007/285771、US 2011/017923 和 EP 2283766 描述了传统的内窥镜，其具有用于在组织中产生荧光的一个或更多个光源，该光源补充有用可见光为外科医生照亮组织的明亮的光照明光源。

[0005] US 6,665,556 公开了用于使用来自其的光谱翼发射来检查组织的设备（例如，内窥镜）。该文献公开了：使用波长为至少 600nm 的单色光源照射组织并且使用从组织发射的光谱翼发射来表征组织的状态。根据该文献，由可见光（具体地，至少 600nm）至红外光激发诱导的来自不同组织类型（例如癌症、癌前病变、正常组织、脂肪）的光谱翼发射是彼此可区分的并且可以用于表征状态未知的组织。

[0006] 在对例如膀胱的内窥镜检查中遇到的常见问题是尿液在 UV- 蓝色区域具有较强的吸收。用于光动力诊断或用于使恶性组织可视化的其它方法的许多市售单色光源发射在 UV 蓝色区域的光，并且因此在尿液中造成使恶性组织的敏化荧光混淆的强烈的绿色荧光。因为在检查期间尿液不断地进入膀胱，所以不能避免该问题，并且该问题阻碍了对膀胱癌的光动力诊断在门诊部 (OPD) 的应用。通常内窥镜使用两个波段，一个明亮的白光源用于使用白光来照明膀胱并且通过对白光源进行光学滤波而获得的窄带光用于激发光敏剂的荧光团。医生使用荧光来定位癌症前期组织并且切换至白光以便手术移除癌症前期组织。因此，医生必须在检查期间在两个光源之间进行切换。

[0007] 在基于对膀胱中的癌症前期组织的荧光标记和光动力诊断的诊断方法中遇到的另一问题是用于标记的荧光团的光漂白。光漂白主要由用于照明膀胱的明亮的蓝光源造成。结果是一些癌前病变组织可能未被医生检测到。

## 发明内容

[0008] 为了提供体内的目视检查,优选地使用明亮的白光,但是当白光源耦接至光纤束中并且被递送至内窥镜的远端时,可见光的光衰减是很大的。因此,典型的检查光源是大功率的白光源如消耗数百瓦特功率的氙气灯和金属卤化物灯。可以在内窥镜中使用具有高达8mm直径的粗液芯光纤来传输光,但是这样的液芯光纤非常昂贵并且极其脆弱。因此,本发明的一个目的是提供一种新型的内窥镜检查光源。这通过用于内窥镜应用的本照明系统来实现,包括:至少一个基本单色光源,其具有在400nm和500nm之间或500nm和550nm之间的预定中心波长;光学传输路径,其适于将从光源发出的光引导至内窥镜检查区域;以及光学带阻滤波器,其中,该照明系统适于通过在周围组织中产生自体荧光来照明检查区域的至少一部分,并且带阻滤波器适于针对观察者使至少所述光源波长衰减,并且其中,所述光源是照明系统中的单个光源。

[0009] 另一实施方式涉及用于检查包括组织的体腔的内窥镜,该内窥镜包括:具有在400nm和550nm之间的预定中心波长的基本单色光源的光源;用于引导来自基本单色光源的光朝向组织的至少一部分的装置;以及适于使至少所述中心波长衰减的至少一个带阻滤波器,其中,基本单色光源被配置成在被照射的组织中产生自体荧光,使得被照射的组织是可观察的,并且其中,内窥镜被配置成通过所述带阻滤波器来显示被照射的组织的至少一部分。

[0010] 又一实施方式涉及用于为观看者照明受试者的体腔的内表面的至少一部分和/或用于使受试者的体腔的内表面的至少一部分对于观察者可见的方法,体腔包括组织,该方法包括以下步骤:向体腔提供具有在400nm和550nm之间的预定中心波长的基本单色光;以及通过使用单色光照射所述组织来在体腔内的组织的至少一部分中产生自体荧光,从而被照射的组织被自体荧光照亮和/或从而使所述组织对于观察者是可见的。因为由所产生的自体荧光导致被照射的组织发出荧光,由此,例如使用成像装置如内窥镜使被照射的组织对于观察者是可见的。

[0011] 本公开内容的内窥镜、照明系统及方法都仅需要这一个光源,这是因为单色光源在体腔内产生足够的自体荧光以允许观察者例如医生能够查看被来自单色光源的光照射的组织,这是因为被照射的组织由被照射的组织中产生的自体荧光照亮,即组织发出荧光,由此组织变得可见。因此,优选地,基本单色光源是唯一光源。因此,优选地,不使用宽频带光源来照明内窥镜的检查区、体腔和组织,即优选地,在本公开的内窥镜或照明系统或方法中不使用白炽灯光源、不使用基于放电的光源、不使用白光源或不使用服从普朗克辐射定律的光源。

[0012] 本公开内容还涉及包括如本文中所公开的照明系统的内窥镜系统。

[0013] 发明人已经发现,由于被照射的组织发出荧光并且由此组织变得可见,所以单色光源(如激光器或LED源)和带阻滤波器——优选地窄带陷波滤波器——的组合允许外科医生使用周围(健康)组织的自体荧光作为正常检查光。在一个示例中使用532nm的激光,在另一示例中使用525nm的LED,使来自周围组织的自体荧光光谱为约550nm至700nm,即仅可见光谱中的绿色、黄色和红色部分,但是仍足以辨别组织的形态。使用单色光源来自健康组织的所产生的自体荧光作为正常检查光,允许外科医生不使用通常在许多内窥镜手术

中使用的粗大的液芯光导和消耗功率的金属卤化灯或放电灯如氙气灯。使用激光器或 LED 作为检查光源很大程度上降低了光传输路径的占用空间,这是因为可以经由直径为 0.5mm 的细光纤将激光递送至检查区域。并且还可以降低激发光源的功耗。

#### 附图说明

[0014] 将在下文中参照附图来更详细地描述本发明:

[0015] 图 1 示出了由蓝光激发的并且通过膀胱镜(现有技术)所观察的膀胱中三个恶性区域的红色 PPIX 荧光的图像,

[0016] 图 2 示出了使用 395nm 的激发光所测量的 PPIX 和尿液的荧光光谱,

[0017] 图 3a-b 示出了使用 532nm 的激发光所测量的 PPIX 和尿液的荧光光谱,

[0018] 图 4 示出了 PPIX 的吸收光谱;

[0019] 图 5 示出了使用 532nm 的激发光所测量的人类手指尖的荧光光谱,

[0020] 图 6a 示出了使用 532nm 的激发光所测量的 PVA 粉末的荧光光谱,

[0021] 图 6b 示出了使用 532nm 的激发光并且通过膀胱镜所观察的 PVA 粉末的荧光,

[0022] 图 7a 示出了使用 532nm 的激发光所测量的吸附在 PVA 上的 PPIX 的荧光光谱,

[0023] 图 7b 示出了使用 532nm 的激发光并且通过膀胱镜所观察的吸附在 PVA 上的 PPIX 的荧光,

[0024] 图 8 示出了在 10mm 的比色皿中所测量的尿液的 UV-VIS 吸收光谱,

[0025] 图 9 示出了 525nm 的 LED 在具有带通滤波器的情况下和没有带通滤波器的情况下的发射光谱,

[0026] 图 10 示出了与基于 LED 的光源的经过一定时间的恒定输出相比基于氙气的光源的相当大的损耗,以及

[0027] 图 11 示出了根据本公开内容的照明系统的实施方式。

[0028] 定义

[0029] 检查区域(或关注区域)是要接受内窥镜检查的区或区域如体腔。在膀胱检查的情况下,引导膀胱镜(通常是柔性的)通过尿道进入作为体腔的示例的膀胱。于是检查区域是膀胱的内部(或膀胱的内部的至少一部分)。

[0030] 荧光是由已经吸收了不同波长的光或其它电磁辐射的物质发出的光。荧光是发光的一种形式。在大部分情况下,与所吸收的辐射相比,所发出的光具有较长的波长(斯托克斯(Stokes)频移)并因此具有较低的能量。

[0031] 自体荧光是生物实体的原生荧光。细胞包含某些分子,当这些分子被适当波长的 UV/ 可视辐射激发时发出荧光。这个荧光发射产生于内源性荧光团,是细胞的固有性质并且被称为自体荧光,自体荧光与通过添加外源性标记物获得的荧光信号不同。自体荧光在荧光显微镜下可能是有问题的。将发光着色剂应用于样本以实现某些结构的可视化。然后自体荧光可能干扰对特定荧光信号的检测,尤其当关注的信号非常微弱时——这使得除了关注的结构之外的结构变得可见。因此,在大多数应用中,自体荧光是必须处理并且规避的疑难问题。然而,在少数情况下,自体荧光可以照射关注结构,或者用作有用的诊断指示物。例如,在不需要添加荧光标记物的情况下,细胞自体荧光可以用作细胞毒性的指示物。人类皮肤的自体荧光可以用于测量在若干人类疾病中较大量出现的晚期糖基化终产物(AGE)

的水平。

[0032] 光敏剂是能够改变物质或细胞的天然光物理性质和 / 或光化学性质的化合物。因此,光敏化作用是转换所吸收的光的能量的过程。光敏化过程中的第一个步骤是处于基态的光敏剂对可见光子的吸收并且使光敏剂跃迁至短暂激发单重态。单重态衰变回基态,致使以荧光的形式发出光。替选地,激发单重态可以经由系间窜越 (ISC) 将能量转移至三重态,在三重态中,激发态衰变回基态,伴随发射与单重态的波长相比较长的波长的光,也被称为磷光。这个过程的发生通常在时间标度上比荧光的时间长 3 个至 6 个数量级。在光动力治疗 (PDT) 的情况下,激发三重态的能量通常被转移给分子氧以生成单线态氧——一种非常有效的氧化剂和细胞毒素。外源性光敏剂是对于不是天然存在于人体或动物体内而是在检查前被添加至受试者的光敏剂的常用术语。一些外源性光敏剂可以在体内的癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中积累,并且因此可以用于对如癌症的光动力诊断 (PDD)。外源性光敏剂是用于诊断癌症的光动力诊断 (PDD) 和用于治疗癌症的光动力治疗 (PDT) 的关键组成部分。

[0033] 膀胱癌的光动力诊断

[0034] 在通过尿道进行膀胱的内窥镜检查期间识别和切除膀胱癌。2001 年研发了对膀胱癌 (BC) 的一种新型的光动力诊断 (PDD),其中,使用氨基乙酰丙酸己酯或 5-氨基乙酰丙酸 (5-ALA) 作为染料前体。在恶性细胞中氨基酸 5-ALA 被代谢成原卟啉 IX (PPIX),原卟啉 IX 当使用例如蓝光激发时发出约为 635nm 的荧光。在使用白光源作为检查光进行内窥镜检查过程中,当光偏移到蓝色激发光源时,恶性区域作为清晰的红色区域变得可见。PDD 在很大程度上改进了对膀胱癌的诊断并且由此改进了对膀胱癌的治疗。当使用 PPD 时,在肿瘤手术后一年内膀胱癌的复发率从 47% 降低至 30%。

[0035] 这个过程的问题是,膀胱中的黄色尿液也会被蓝光激发而产生强烈的绿色荧光。这混淆了荧光,并且膀胱内的可视性受到绿色荧光的严重影响,并且因此恶性组织的诊断受到严重影响。可以通过在检查前使用甘氨酸或生理盐水冲洗膀胱来缓解这个问题,但是随后的检查仍然是与时间的竞赛,这是因为在检查期间新的尿液可以在膀胱中累积,这可以使得难以识别所有的膀胱肿瘤。因此,本发明的另一目的是改进对膀胱癌和 / 或膀胱肿瘤的诊断。这个目的通过用于膀胱癌的光动力诊断的膀胱镜系统而实现,该膀胱镜系统包括:内窥镜管,其容纳适于将激发光和检查光引导至检查区域的至少一个光传输路径;以及光学中继系统,其适于对检查区域进行成像并且容纳适于使至少所述激发光衰减的光学带阻滤波器,其中,激发光适于激发光敏化合物的荧光,并且激发光源的波长大于 460nm,更优选地大于 500nm 并且小于 550nm。

[0036] 光敏化合物优选地在膀胱中的癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中累积。光敏化合物优选地选自卟啉类化合物如血卟啉或原卟啉,优选原卟啉 IX (PPIX)。光敏化合物优选地借助于基于乙酰丙酸的前体如氨基乙酰丙酸己酯 (如 **Hexvix®**)、5-氨基乙酰丙酸 (ALA 或 5-ALA) 或甲基氨基乙酰丙酸 (MAL 如 Metvix) 被递送至恶性细胞。乙酰丙酸在细胞中通过内在细胞血红素生物合成途径被代谢成光敏 PPIX。

[0037] 通常使用在 405nm 附近的 PPIX 最强吸收峰 (Soret 带,见图 4)。但是发明人已经发现,如果使用带阻滤波器从观察者的视线中去除激发光,如陷波滤波器可以包括在光学中继系统中或者在监测相机 (的 CCD) 或目镜的前面,则其它吸收峰之一 (Q 带,见图 4) 可

以用于激发 PPIX 的荧光。通过使用非蓝色激发光,避免了来自尿液的荧光。这使得外科医生在膀胱癌的治疗中使用内窥镜来通过光学装置改进对膀胱癌和原位癌的光动力诊断中的视觉对比度。当在检查期间患者在膀胱中累积尿液时这个改进尤其有利。此外,本发明将使得能够在门诊部进行对膀胱癌的光动力诊断,这会在很大程度上降低膀胱癌/肿瘤诊断和治疗的成本。本发明还改进手术室中对膀胱癌和肾盂的尿路上皮肿瘤的治疗并且降低复发的风险。在使用 PDD 识别出膀胱癌/肿瘤之后,必须去除膀胱癌/肿瘤。现今,通常使用白光检查源为外科医生提供可视性来提供具体的去除。然而,在白光下恶性区域不发出荧光并且在去除期间存在实际上没有去除所有肿瘤细胞的巨大风险。如上所述,在 PDD 中,用于标记的荧光团的光漂白是一个问题。由于光漂白主要是由白光源造成的,所以用于对体腔如膀胱进行照明的目前的明亮的白光源是严重的问题。因此,对膀胱癌的诊断不仅是与尿液的再次出现的竞赛,还是与由于光漂白导致的荧光团的消除的竞赛。后果是可能忽视一些肿瘤细胞。本发明使用单个光源作为激发光源和照明光源二者,这会使恶性区域在去除期间发出荧光,并且从而可以使外科医生可以更好地从事对肿瘤细胞的去除以确保将它们完全去除。同样重要的是,单色光源即绿光源以比传统的蓝光源显著低的速率使荧光团光漂白。本发明将可以使得能够将膀胱癌的治疗(即,肿瘤的去除)移至门诊部,即可以在门诊部将诊断和立即治疗结合成单个快速过程,因此可以改善患者的生活质量并且极大降低卫生保健系统和社会的成本。

[0038] 如果接受检查的患者患有膀胱感染,则由于来源于膀胱感染的细菌的荧光,当使用蓝光激发时来自尿液的绿色荧光更强。这使得更难以使用蓝光作为激发光源。如上所述,本照明系统可以包括在内窥镜系统中,尤其是当患者患有膀胱感染时,用于检查尿路和/或膀胱的膀胱镜系统中。因此本发明的另一实施方式涉及膀胱镜系统,该膀胱镜系统包括内窥镜管并且包括如本文中所描述的照明系统,其中,内窥镜管中包括光学传输路径,所述内窥镜管还包括适于对检查区域进行成像的光学中继系统,其中,照明系统的预定中心波长大于 460nm,如大于 470nm、如大于 480nm、如大于 490nm、如大于 500nm、如大于 510nm。照明系统的预定中心波长优选地小于 550nm。

[0039] 请注意如上所述,在现有的膀胱镜系统中可以包括非蓝色激发光源的使用。然而,如果对膀胱癌的光动力诊断与根据本公开内容的照明系统相结合会更好。因此,本发明的另一实施方式涉及用于膀胱癌的光动力诊断的膀胱镜系统,该膀胱镜系统包括内窥镜管并且包括上述照明系统,其中,内窥镜管中包括光学传输路径,所述内窥镜管还包括适于对检查区域进行成像的光学中继系统,其中,照明系统适于激发光敏化合物的荧光,以及其中,照明系统的预定中心波长大于 460nm,如大于 470nm、如大于 480nm、如大于 490nm、如大于 500nm、如大于 510nm。照明系统的预定中心波长优选地小于 550nm。本发明的另一实施方式涉及如本文中所描述的用于对膀胱癌和/或肾盂肿瘤或肾盂癌的光动力诊断的内窥镜,其中光源适于激发外源性光敏剂的荧光。因此单个光源用作在 PDD 中使用的对于外源性光敏剂的激发光源和由周围组织中所产生的自体荧光的检查光源二者。

### 具体实施方式

[0040] 如上所述,本公开内容涉及用于检查包括组织的体腔的内窥镜,该内窥镜包括:光源,其包括具有在 400nm 和 550nm 之间的预定中心波长的基本单色光源;用于引导来自基本

单色光源的光朝向组织的至少一部分的装置；以及至少一个带阻滤波器，其适于使至少所述中心波长衰减，其中，基本单色光源被配置成在被照射的组织中产生自体荧光使得被照射的组织是可观察的，以及其中，内窥镜被配置成通过所述带阻滤波器来显示被照射的组织至少一部分。

[0041] 本公开内容还涉及用于为观察者照明受试者的体腔的内表面的至少一部分的方法，体腔包括组织，该方法包括以下步骤：向体腔提供具有在 400nm 和 550nm 之间的预定中心波长的基本单色光，以及通过使用单色光照射所述组织来在体腔内的组织的至少一部分中产生自体荧光，从而被照射的组织被自体荧光照亮。

[0042] 在本发明的各种实施方式中，内窥镜是刚性的或柔性的。内窥镜可以是视频示波器、纤维内窥镜、视频内窥镜、膀胱镜，支气管镜、腹腔镜等。

[0043] 基本单色光源的中心波长的选择是本发明的一个关键方面。选择下限，使得避免吸收和可能来自体液的荧光。在膀胱中，可能出现的尿液可以造成中心波长的下限应当在 500nm 左右以避免尿液中的吸收和来自尿液的荧光。可以从如图 8 所示的尿液的吸收光谱看到这一点。然而，在其它体腔或其它检查区域中，中心波长的下限可以在 400nm 左右。选择中心波长的上限，使得所产生的自体荧光具有用于使被照射的组织可观察的合适的光谱。如从图 5 和图 6a 中所示的光谱看出，较高的中心波长使自体荧光光谱的可见部分降低，这使被照射的组织对于观察者更难以观察。因此，在一个实施方式中，选择了 550nm 的上限，从而仍提供来自被照射的组织的合适的自体荧光光谱，使得被照射的组织对于观察者是可见并且可观察的。

[0044] 根据本公开内容的照明系统可以包括在具有目镜的内窥镜中，带阻滤波器被布置在目镜的前面或者在光学中继系统中的某个位置，在内窥镜中经由监视器 / 显示器并且借助于相机来提供监视，带阻滤波器被布置在相机或相机的 CCD 的前面。根据本公开内容的照明系统可以包括在（数字）内窥镜中，其中成像装置（如 CCD）位于内窥镜的远端。然后带阻滤波器被布置在成像装置的前面。

[0045] 在本发明的优选实施方式中，由具有预定中心波长的至少一个基本单色光源来产生激发光。在本发明的一个实施方式中，光源是激光器如光纤耦合激光器、光纤激光器、固态激光器、二极管泵浦的固态激光器、发光二极管（LED）或半导体激光器。光源可以适于发出连续波（CW）光。

[0046] 激光源具有以下优势：激光源可以通过非常细的光纤从外部位置被引导至内窥镜的远端，从而使内窥镜的横截面积最小化。然后用于使光延伸出内窥镜的装置如扩散器可能是必须的，以提供从内窥镜延伸出的合适的光锥来照射在内窥镜中显示的组织。

[0047] LED 具有以下优势：因为来自 LED 的光可以通过目前引导来自当前使用的白光光源的光的现有的光学传输路径被引导，所以可以把 LED 向后装配在目前的内窥镜上。还可以提供适于安装在内窥镜的远端的微型 LED，以消除对于通过内窥镜用于照明光的光学传输路径的需要。

[0048] 基本单色光源可以具有在 1nm 和 50nm 之间的 FWHM 的发射光谱，从而约为从激光源到 LED。因此，在另一实施方式中，基本单色光源的发射光谱具有小于 50nm 的 FWHM、或小于 45nm、或小于 40nm、或小于 35nm、或小于 30nm、或小于 25nm、或小于 20nm、或小于 15nm、或小于 10nm、或小于 8nm、或小于 6nm、或小于 4nm、或小于 3nm、或小于 2nm、或小于 1nm。当使

用 LED 时,有利的是可以与带通滤波器组合以使光源的发射光谱变窄。这在图 9 中被例示,图 9 示出了以 525nm 为中心的未经滤波的 LED 的发射光谱以及具有带通滤波器的相同 LED 的发射光谱。未经滤波的 LED 的 FWHM 约为 40nm,然而 LED 的光谱实际上覆盖了从 450nm 至 600nm 的跨度。这可能是不期望的,是因为“蓝色”450nm 至 500nm 的范围由于来自如尿液的绿色荧光的激发可能是不想要的,并且“红色”550nm 至 600nm 的范围会使组织的原生荧光混淆。因此可以例如在光源与内窥镜之间的光学路径中插入带通滤波器。带通滤波器使 FWHM 降低至约 25nm,从而减少可以在例如尿液中引起荧光的较低波长的光,同时还减少可以被允许通过带阻滤波器的较长波长的光,亦即,该滤波器使来自癌变组织的期望的敏化荧光以及健康组织的原生自体荧光最大化。带通滤波器的另一优势是带通滤波器可以被设计成对于光源的带通滤波器和对于观察者的带阻滤波器适于紧密地相互匹配,但是优选地两个滤波器之间不存在交叠。

[0049] 用于引导来自基本单色光源的光朝向组织的至少一部分的装置在光源位于内窥镜的外部或位于内窥镜的远端处的情况下可以包括通过或沿着内窥镜的光学传输路径。用于引导光的这些装置可以包括光学器件,该光学器件适于使光朝向组织使得被照射的组织对应于内窥镜中所显示的组织。

[0050] 基本单色光源被配置成在被照射的组织中产生自体荧光,使得被照射的组织是可观察的,即,被照射的组织对于观察者是可见的,这是因为所产生的自体荧光优选地包括在可见光谱范围内的光。这通常被提供有来自光源的足够功率。对于 PDD 的市售的膀胱镜的测量已经示出:在连接至膀胱镜的远端的液芯光纤中的功率对于在 430nm 的蓝色激发光是在  $9\text{mW}/\text{cm}^2$  和  $150\text{mW}/\text{cm}^2$  之间,而对于中心波长在 550nm 的基于氙气的白色照明光在  $25\text{mW}/\text{cm}^2$  至  $300\text{mW}/\text{cm}^2$  之间。可以由在连接至膀胱镜的近端的光纤中所测量的中心波长为 525nm、功率为  $25\text{mW}/\text{cm}^2$  的基于 LED 的单个绿光源来代替蓝光源和白光源。这个单个绿光源提供足够的功率以激发 PDD 中的外源性光敏剂并且在被照射的组织中产生自体荧光使得被照射的组织在膀胱镜中是可观察的。通常用于使被照射的组织可观察的足够的自体荧光在大功率范围内产生。如果从内窥镜的远端里测量光源的功率,则足够的且合适的自体荧光将在从约  $1\text{mW}/\text{cm}^2$  至约  $1000\text{mW}/\text{cm}^2$  之间的功率范围内产生。所需的功率取决于内窥镜的配置。如果使用数码相机,则所需的功率取决于传感器的灵敏度。高灵敏度使功率需求降低。相机位于内窥镜的远端(即数字内窥镜)通常也使功率需求降低。因此,从内窥镜远端里测量的或从照明系统的光学传输路径里测量的基本单色光源的功率可以大于  $1\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $10\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $20\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $30\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $40\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $50\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $75\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $100\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $200\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $300\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $500\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或大于  $700\text{mW}/\text{cm}^2$ 。

[0051] 另外,从内窥镜远端里测量的或从照明系统的光学传输路径里测量的基本单色光源的功率可以小于  $1000\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $900\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $800\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $700\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $600\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $500\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $400\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $300\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $200\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $100\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $90\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $80\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $70\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $60\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $50\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $40\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $30\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $20\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $10\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $5\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $4\text{mW}/\text{cm}^2$ 、或小于  $2\text{mW}/\text{cm}^2$ 。

[0052] 在本发明的又一实施方式中,可以使用多于一个基本单色光源,每个基本单色光

源具有预定中心波长。然后每个光源可以产生来自周围组织的自体荧光光谱,所述自体荧光光谱可以进行组合,以提供与从单个光源提供的波段相比更宽的波段的检查光。然后所得的检查光可以是可以通过肉眼看到的可见光与提供进入组织的更大穿透深度并且可以通过数字成像装置如 CCD 观察并且在监视器中被转换为可见信号的红外光的组合。

[0053] 在膀胱癌和尿路肾盂癌 / 肿瘤诊断中使用非蓝色激发光存在其它优势。在照明时,所有光敏剂都被化学改性或甚至被降解。在光动力治疗 (PDT) 中形成了使细胞内分子氧化从而破坏细胞的活性氧族 (ROS)。在 PDD 中,在化学变化较不严重处发生光漂白。但是,可以通过降低荧光发射来识别光漂白。因此,在 PDD 检查期间,光敏剂被“耗尽”,结果是降低了荧光发射。因此,小的恶性区域可能不被识别,这是因为在光敏剂改性的同时荧光消失。事实证明,与使用较长波长的激发光的情况相比,当使用蓝光时光漂白显著地更高。在使用脉冲光的情况下,可以更进一步降低光敏剂的光漂白。外科医生在脉冲光下将仍然能够看到发出荧光的恶性区域,并且脉冲光的占空比低于 CW 光的占空比,因此会降低光漂白。因此,在本发明的另一实施方式中,光源可以适于发射脉冲光。并且因为自体荧光是几乎瞬时的现象,所以激发光源仍然可以用作检查光源。

[0054] 因此,在本发明的一个实施方式中,光源的占空比低于 100%,如低于 90%、如低于 80%、如低于 70%、如低于 60%、如低于 50%、如低于 40%、如低于 30%、如低于 20%、如低于 10%、如低于 5%、如低于 2%、如低于 1%。

[0055] 在本发明的一个实施方式中,光源的重复频率大于 1Hz,如大于 10Hz、如大于 100Hz、如大于 1kHz、如大于 10kHz、如大于 100kHz、如大于 1MHz、如大于 10MHz、如大于 100MHz、如大于 1GHz、如大于 10GHz、如大于 100GHz。

[0056] 在本发明的一个实施方式中,光源的脉冲宽度小于 1 秒 (s),如小于 0.1s、如小于 0.01s、如小于 1ms、如小于 0.1ms、如小于 0.01ms、如小于 1 $\mu$ s、如小于 0.1 $\mu$ s、如小于 0.01 $\mu$ s、如小于 1ns、如小于 0.1ns、如小于 0.01ns、如小于 1fs。

[0057] 在本发明的一个实施方式中,组织中所产生的自体荧光光谱包括可见光。因此,预定中心波长可以大于 300nm,如大于 310nm、如大于 320nm、如大于 330nm、如大于 340nm、如大于 350nm、如大于 360nm、如大于 370nm、如大于 380nm、如大于 390nm、如大于 400nm、如大于 410nm、如大于 420nm、如大于 430nm、如大于 440nm、如大于 450nm、如大于 460nm、如大于 470nm、如大于 480nm、如大于 490nm、如大于 500nm、如大于 510nm、如大于 520nm、如大于 530nm、如大于 540nm、如大于 550nm、如大于 560nm、如大于 570nm、如大于 580nm、如大于 590nm、如大于 600nm。

[0058] 在另一实施方式中,预定中心波长在 500nm 和 505nm 之间、或在 505nm 和 510nm 之间、或在 510nm 和 515nm 之间、或在 515nm 和 520nm 之间、或在 520nm 和 530nm 之间、或约为 525nm、或在 525nm 和 530nm 之间、或在 530nm 和 535nm 之间、或在 535nm 和 540nm 之间、或在 540nm 和 545nm 之间、或在 545nm 和 550nm 之间。

[0059] 预定中心波长可以在 300nm 和 400nm 之间,如在 400nm 和 500nm 之间、如在 500nm 和 600nm 之间、如在 350nm 和 640nm 之间、如在 500nm 和 640nm 之间、如在 500nm 和 600nm 之间、如在 500nm 和 590nm 之间、如在 500nm 和 580nm 之间、如在 510nm 和 580nm 之间、如在 500nm 和 570nm 之间、如在 500nm 和 560nm 之间、如在 500nm 和 550nm 之间、如在 500nm 和 540nm 之间、如在 510nm 和 540nm 之间、如在 520nm 和 580nm 之间、如在 510nm 和 560nm 之

间、如在 520nm 和 570nm 之间、如在 527nm 和 537nm 之间、如在 530nm 和 534nm 之间、如在 531nm 和 533nm 之间、如约为 532nm。使用蓝色激光,在组织中所获得的自体荧光包括较大部分的可见光谱,因此蓝色激光可以构成对波长的合适选择。然而,短波长光具有较少的进入组织的穿透深度。如果使用较长波长的激光,则进入组织的穿透深度较深。使用绿色激光可以构成良好的折中,以便在关注区域处产生合适的检查光。使用比绿光更长的波长导致自体荧光光谱将朝向红外移位,并且因此使所得的自体荧光光谱的可见部分最小化,亦即,外科医生将不能够用肉眼看到该光。但是普通的相机对近红外光是敏感的。

[0060] 光学传输路径优选地包括在某些类型的线或线缆中。在本发明的一个实施方式中,包括光学传输路径的线或线缆的直径小于 2mm,更优选地小于 1.5mm、更优选地小于 1mm、更优选地小于 0.9mm、更优选地小于 0.8mm、更优选地小于 0.7mm、更优选地小于 0.6mm、更优选地小于 0.5mm、更优选地小于 0.4mm、更优选地小于 0.3mm、更优选地小于 0.25mm。光学传输路径优选地包括至少一个光学波导如光纤、如单模光纤、或优选地多模光纤。

[0061] 带阻滤波器可以是窄带阻滤波器如陷波滤波器、优选地为拉曼 (Raman) 陷波滤波器,也被称为梳状滤波器。可以使用的窄带阻滤波器的另一示例是 Fabry-Pérot 标准具。在本发明的优选实施方式中,带阻滤波器的拒斥频带包括光源波长;优选地带阻滤波器的拒斥频带以中心光源波长为中心。滤波器的拒斥频带可以小于 20nm,更优选地小于 15nm、更优选地小于 12nm、更优选地小于 10nm、更优选地小于 8nm、更优选地小于 6nm、更优选地小于 4nm、更优选地小于 2nm。

[0062] 带阻滤波器还可以被设计使得带阻滤波器阻止低于单色光源的中心波长附近的波长并且允许高于该波长的波长通过。在图 9 所示出的使用 LED 光源的示例中,LED 光源具有 525nm 的中心波长并且配备有带通滤波器,带阻滤波器可以适于阻止低于大约 540nm 至 550nm 的波长并且允许高于该波长的波长通过,从而为观察者阻止单色光源但是允许所产生的自体荧光通过,使得被照射的组织对于观察者来说是可见的。

[0063] 带阻滤波器优选地适于使所述光源波长衰减大于 10dB,优选地衰减大于 20dB、优选地衰减大于 30dB、优选地衰减大于 40dB、优选地衰减大于 50dB、优选地衰减大于 60dB。

[0064] 本公开内容的另一实施方式包括用于去除癌变细胞和 / 或肿瘤的装置。当被目前公开的光源照射时,在癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中所积累的外源性光敏剂会引起荧光。可以通过外科手术装置和 / 或通过光学装置例如烧除发出荧光的区域的激光器或通过 PDT 装置来去除这些荧光区域。在光学解决方案的情况下,可以提供用于改变光源的输出功率的装置。

[0065] 照明体腔的方法和本文中的内窥镜的使用

[0066] 如前所述,一种用于为观察者照明受试者的体腔的内表面的至少一部分和 / 或使受试者的体腔的内表面的至少一部分对观察者来说可见的方法,体腔包括组织,该方法包括以下步骤:向体腔提供具有在 400nm 和 550nm 之间的预定中心波长的基本单色光,并且通过使用该单色光照射所述组织来在体腔内的组织的至少一部分中产生自体荧光,从而被照射的组织被自体荧光照亮和 / 或从而使所述组织对于观察者来说是可见的。例如使用成像装置如内窥镜从而使被照射的组织对于观察者来说是可见的,这是因为由于所产生的自体荧光导致被照射的组织发出荧光。本发明人出乎意料地发现,随着被照射的组织中产生自体荧光,基本单色光源足以作为体腔内的照明光源,这是因为被照射的组织因而变得对于

观察者是可观察的即可见的。亦即,所产生的自体荧光优选地照明体腔的表面的一部分,以用于观察者的目视检查。这消除了对于将宽带白光光源引导至体腔的需要。因此,基本单色光源优选地是照亮体腔内的组织的唯一光源。因此,所产生的自体荧光优选地是照亮体腔的唯一光源。优选地预定中心波长在 450nm 和 550nm 之间,更优选地在 500nm 和 550nm 之间。

[0067] 在另一实施方式中,预定中心波长大于 410nm、或大于 420nm、或大于 430nm、或大于 440nm、或大于 450nm、或大于 460nm、或大于 470nm、或大于 480nm、或大于 490nm、或大于 500nm、或大于 510nm、或大于 520nm、或大于 530nm、或大于 540nm。

[0068] 在另一实施方式中,预定中心波长小于 540nm、或小于 530nm、或小于 520nm、或小于 510nm、或小于 500nm。

[0069] 在另一实施方式中,预定中心波长在 500nm 和 505nm 之间,或在 505nm 和 510nm 之间、或在 510nm 和 515nm 之间、或在 515nm 和 520nm 之间、或在 520nm 和 530nm 之间、或约为 525nm、或在 525nm 和 530nm 之间、或在 530nm 和 535nm 之间、或在 535nm 和 540nm 之间、或在 540nm 和 545nm 之间、或在 545nm 和 550nm 之间。

[0070] 在另一实施方式中,例如借助于带阻滤波器为观察者光学上阻止基本单色光。

[0071] 另一实施方式包括对所述受试者施用外源性光敏剂的步骤,所述光敏剂适于在癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中积累,并且当受到所述单色光源照射时所述光敏剂能够发出荧光。因此单个单色光源提供光敏剂的荧光,并且同时由于在被照射的组织中所产生的自体荧光使被照射的组织对于观察者是可观察的。

[0072] 另一实施方式涉及内窥镜在上述方法中的用途。

[0073] 又一实施方式涉及如本文中所公开的用于在照明受试者的体腔的内表面的至少一部分中的内窥镜的使用。该使用还可以包括检查体腔的步骤,体腔例如是膀胱。该使用还可以包括例如借助于 PDD 来诊断膀胱癌的步骤。因此,该使用还可以包括向患者施用外源性光敏剂的步骤,所述光敏剂适于在膀胱中的癌症前期的、恶性的和 / 或快速生长的细胞中积累并且当被单色光源照射时所述光敏剂适于发出荧光。

[0074] 对膀胱癌的诊断和 / 或治疗的方法

[0075] 在另一实施方式中,本发明涉及用于对膀胱癌或肿瘤和 / 或尿路肾盂癌或肿瘤的光动力诊断的方法,该方法包括:

[0076] - 向检查区域输送光敏化合物,

[0077] - 借助于内窥镜将激发光引导至检查区域,其中,激发光适于激发光敏染料的荧光,并且激发光源的波长大于 460nm,如大于 470nm、如大于 480nm、如大于 490nm、如大于 500nm、如大于 510nm,以及

[0078] - 借助于所述内窥镜对检查区域进行成像,其中,为观察者阻止激发光的波长。

[0079] 在其它实施方式中,目前公开的方法可以包括如本文中所描述的特征中的任一项。

[0080] 附图的详细描述

[0081] 在通过尿道对膀胱的内窥镜检查期间识别并且切除膀胱癌和膀胱肿瘤。目前已知的膀胱癌的光动力诊断 (PDD) 利用恶性细胞中的 PPIX 的荧光,其中使用例如 **Hexvix®** 作为光敏剂的市售的前体。PPIX 在用蓝光激发时发出约 635nm 的荧光 (红光)。在使用内窥

镜检查期间,当使用蓝色激发光时,恶性区域作为清晰的红色区域变得可见。图 1 示出了通过蓝光激发的并且通过柔性的视频膀胱镜所观察的膀胱中的三个恶性区域 11 的红色 PPIX 荧光的图像。在黑白复制品中可能难以看到图 1 中的恶性区域。

[0082] 关于膀胱癌,本发明使膀胱镜的用户能够使用波长比蓝光更长的激光如绿光来激发在 PDD 中使用的染料而不激发尿液发出荧光。这已经使用 532nm 的激光和被称为拉曼 (Raman) 带阻滤波器或拉曼 (Raman) 陷波滤波器的非常窄的带阻滤波器进行了测试。该带阻滤波器也可以被称为梳状滤波器。这种具体的滤波器的特点是在非常窄的光谱带 (5nm 至 10nm) 内光的非常高的抑制比 (1:1,000,000)。对于实践应用,532nm 的激光器和相应的 532nm 的拉曼带阻滤波器是在市场上可买到的,但是本发明可以使用其它波长的光和滤波器来实施。

[0083] 图 2 示出了使用 395nm 的激发光和 Ocean Optics QE65000 光谱仪所测量的试管样本中的尿液 21 和 PPIX22 (0.6mg PPIX 溶解在 10ml 微孔水 (18.2M $\Omega$ /cm) 中) 的荧光光谱。图 3 示出了使用 532nm 的激发光和具有拉曼窄带 (< 10nm) 带阻滤波器 (OD6) 的 Ocean Optics QE65000 光谱仪所测量的尿液 21 和 PPIX22 (0.6mg PPIX 溶解在 10ml 微孔水 (18.2M $\Omega$ /cm) 中) 的荧光光谱。在图 3a 中使用了对数标尺,在图 3b 中使用了线性标尺。图 2 和图 3 中的光谱清晰地示出了当通过 532nm 的光激发时尿液的荧光比 PPIX 荧光弱大约 1000 倍,如所附光谱所示。因此,当使用绿光激发源时,避免了来自尿液的荧光,同时来自 PPIX 的荧光仍然明显。

[0084] 图 4 示出了作为在膀胱癌的 PPD 中所使用的正常吸收带的具有约 400nm 的强 Soret 带的 PPIX 的吸收光谱。然而,PPIX 还具有在约从 500nm 至 620nm 的 Q 带附近较弱的吸收尖峰。

[0085] 图 5 示出了使用 532nm 的激发光和具有拉曼窄带 (< 10nm) 带阻滤波器的 Ocean Optics QE65000 光谱仪所测量的人指尖的荧光光谱。皮肤的这个荧光光谱被记录以说明皮肤的自体荧光和 PPIX 的荧光的光谱分布是不同的,这可以通过比较图 3b 和图 5 而看到。如图 5 中所描绘的组织的自体荧光光谱可以在内窥镜检查期间用作激发光源,从而避免了普通内窥镜中的昂贵并且笨重的白光光源。在从约 550nm 至 700nm 的光谱中存在足够的可见光,以用作外科医生的肉眼可见的直接检查光。

[0086] 聚合物材料 PVA 当通过 532nm 的激光激发时已经被识别成模拟人类组织的自体荧光。从图 6a 可以看出这一点,图 6a 示出了使用 532nm 的激发光和具有拉曼窄带 (< 10nm) 带阻滤波器的 Ocean Optics QE65000 光谱仪所测量的 PVA 粉末的荧光光谱。比较图 5 (人类组织) 和图 6a (PVA 粉末) 中的光谱,它们示出高度的相似性。图 6b 示出了使用 532nm 的激发光并且通过膀胱镜所观察的 PVA 粉末的荧光。

[0087] 图 7a 示出了使用 532nm 的激发光和具有拉曼窄带 (< 10nm) 带阻滤波器的 Ocean Optics QE65000 光谱仪所测量的吸附在 PVA 上的 PPIX 的荧光光谱。图 7b 示出了使用 532nm 的激发光并且通过使用光纤将激光引导至观察区域的膀胱镜所观察的吸附在 PVA 上的 PPIX 的荧光。吸附有 PPIX 的区域 61 在膀胱镜下清晰地可见为红点 61 (在黑白复制品中为亮点)。结论是当在膀胱癌的 PDD 中使用染料时,其在恶性细胞中代谢成 PPIX,恶性区域会变得可见,当使用波长长于正常蓝光的光源时可以避免来自尿液的荧光。因此,通过本发明可以完全消除对于 PDD 在蓝光下的黄色尿液的问题。

[0088] 图 11 示出了目前公开的用于内窥镜应用的照明系统的示例实施方式。该示例实施方式示出了照明系统可以如何被包括在适于膀胱的检查的现有的市售内窥镜中的示例。经由在内窥镜中的通道——通常用于外科手术器械的通道——内被引导的光导纤维,将外部激光器或 LED 绿光源引导至内窥镜的远端。绿光从内窥镜的远端朝向膀胱中的组织发出。带阻滤波器位于内窥镜的近端,以用于阻止来自光源的绿色激发光。给患者施用的外源性光敏剂与绿光结合使恶性区域发出在内窥镜中可以显示为红点的荧光。绿光还在被照射的组织中产生自体荧光,从而使被照射的组织可见以在内窥镜中显示。因此,由于该单个绿光源,恶性区域与周围组织同时是可见的。从而单个绿光源代替了两个正常光源(即用于照明的白光和用于激发的蓝光),这还具有恶性区域和周围组织同时可见的优势。

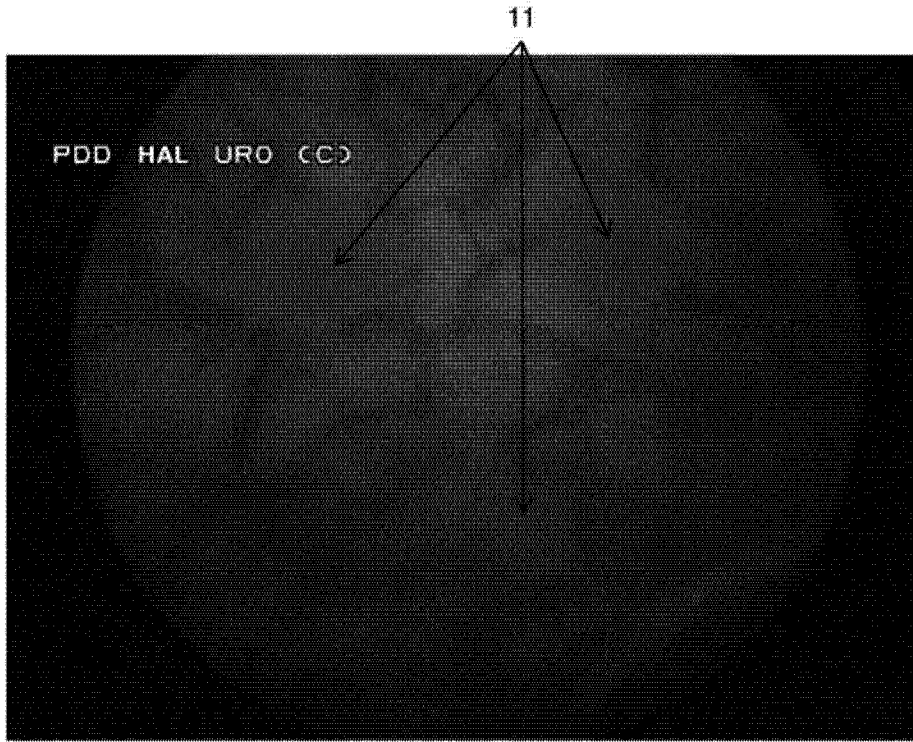


图 1

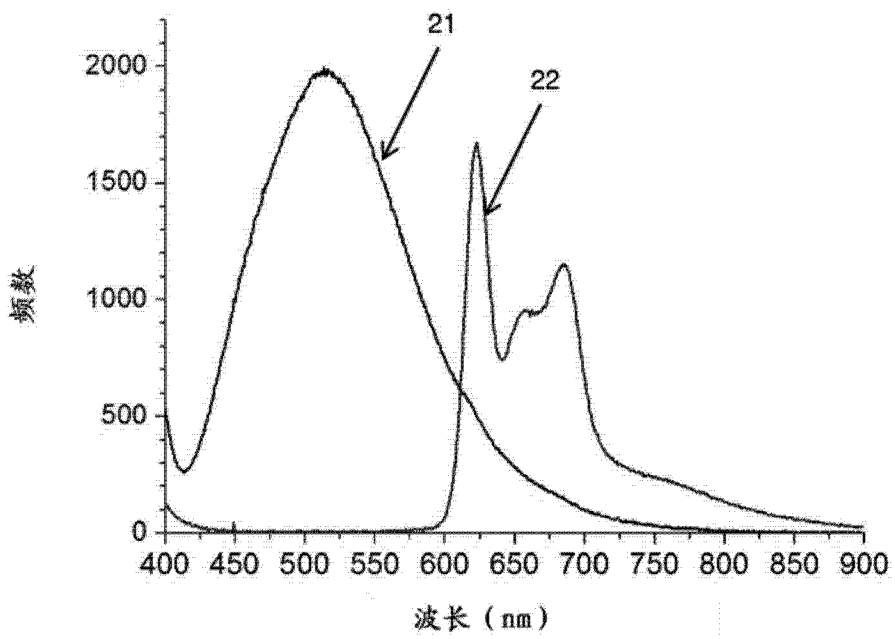


图 2

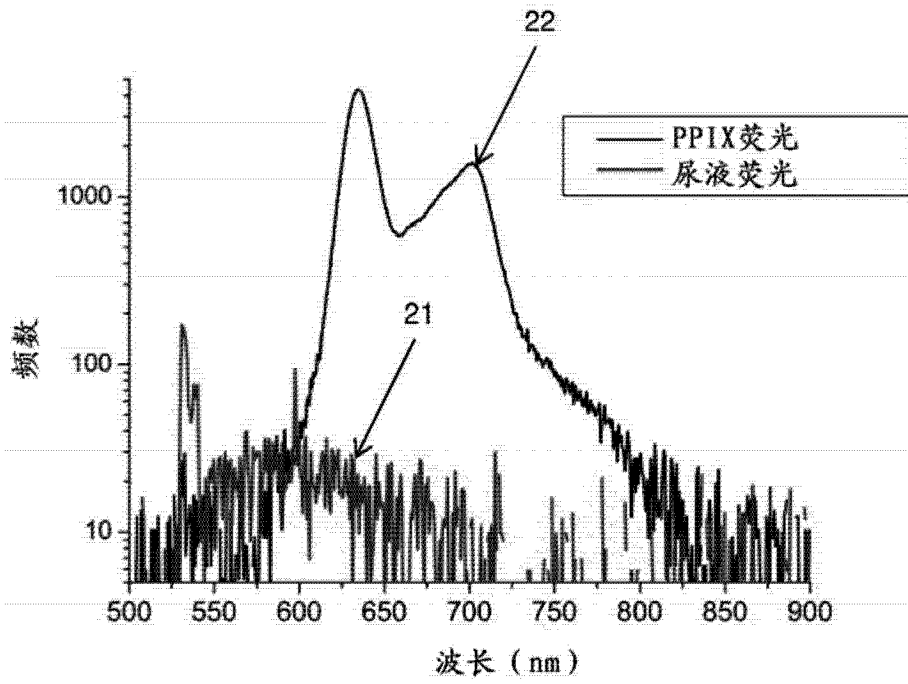


图 3a

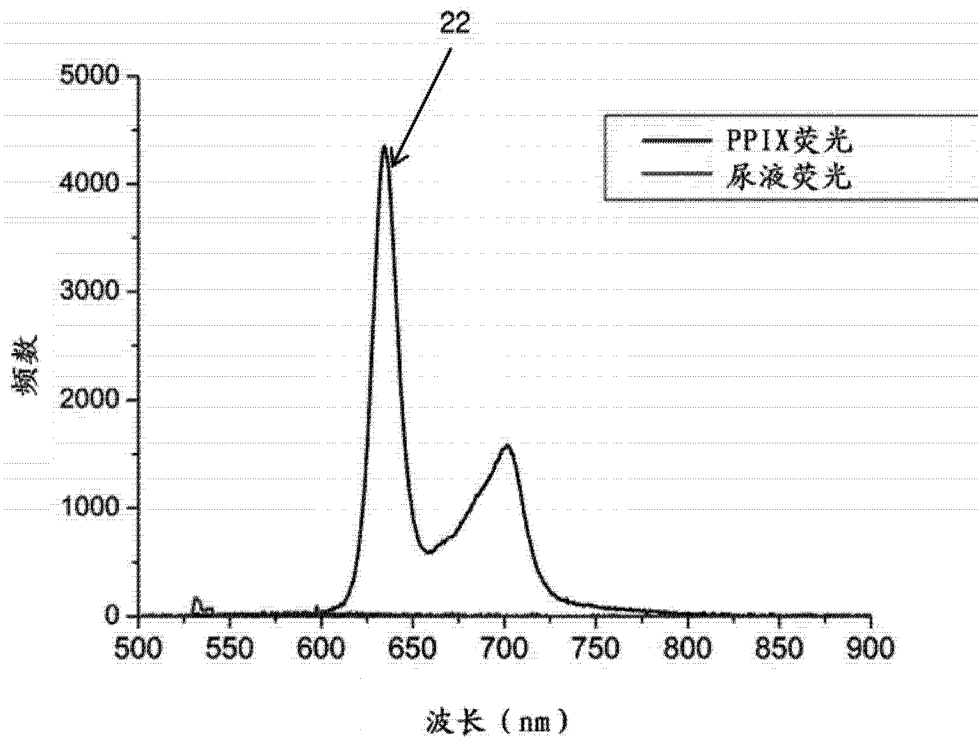


图 3b

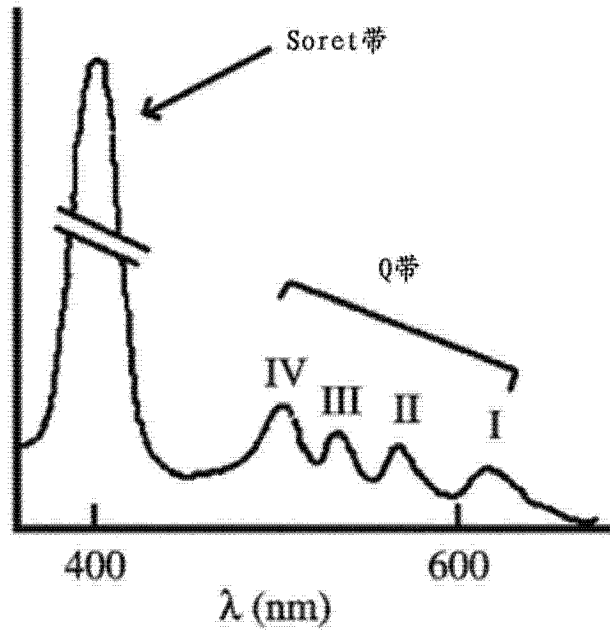


图 4

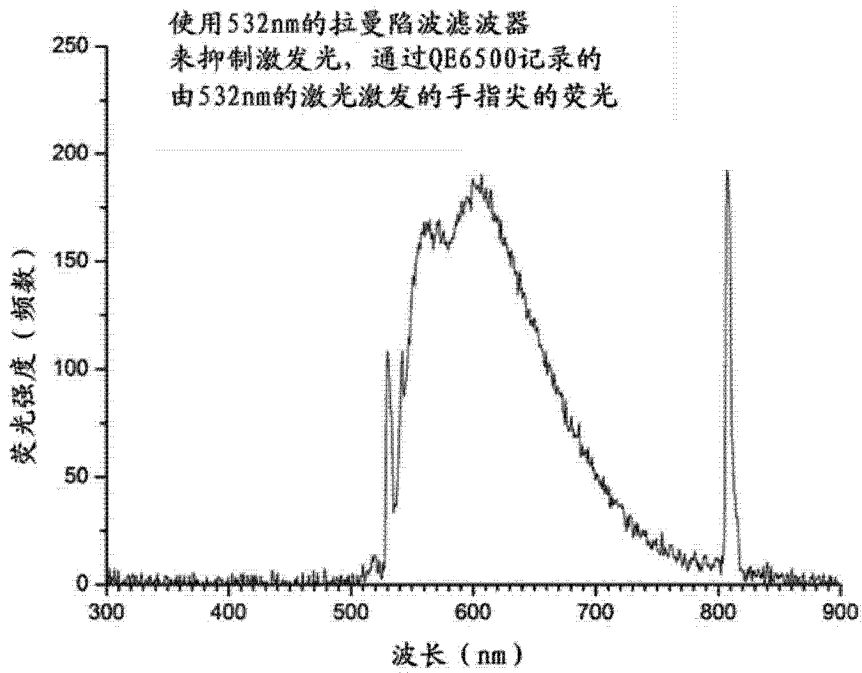


图 5

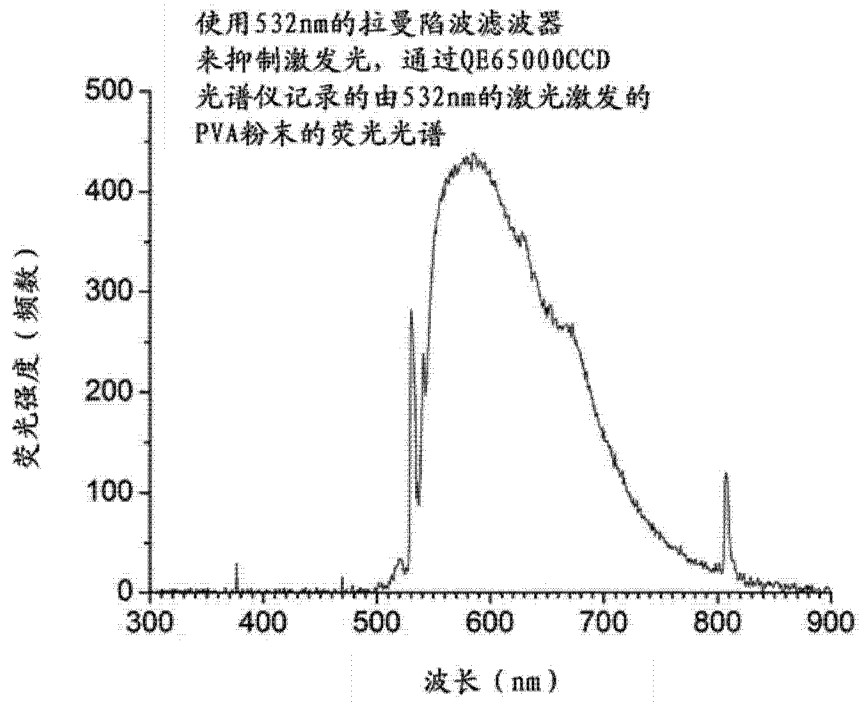


图 6a

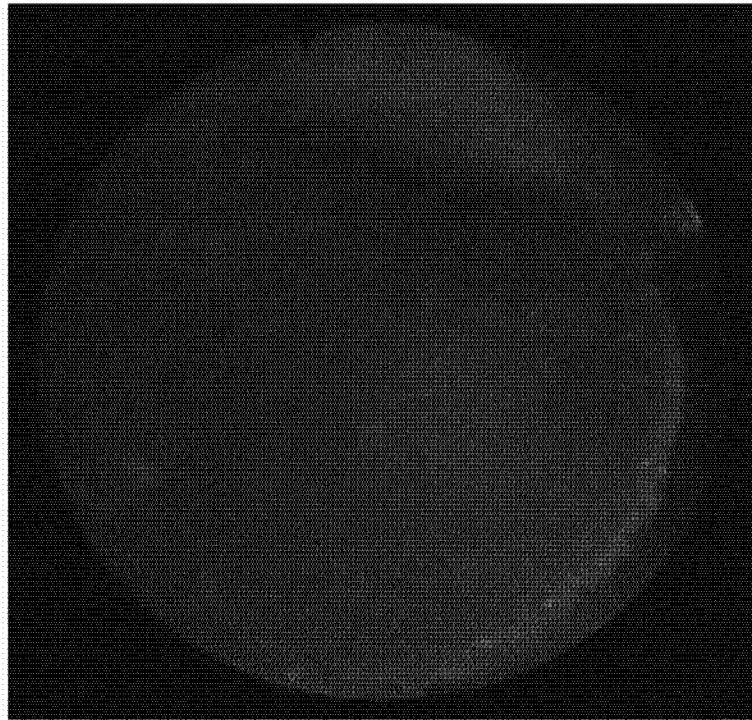


图 6b

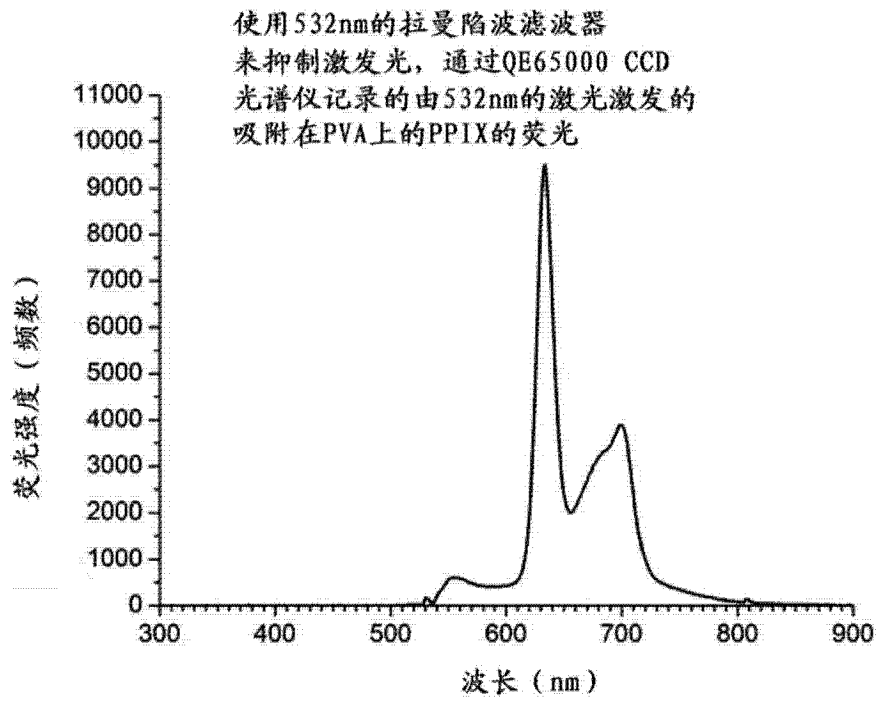


图 7a

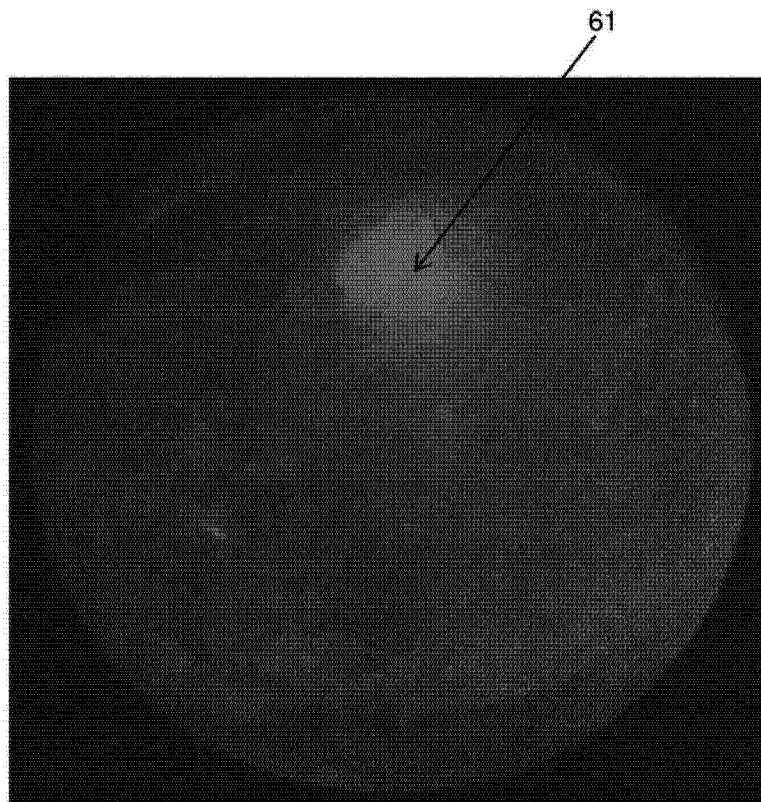


图 7b

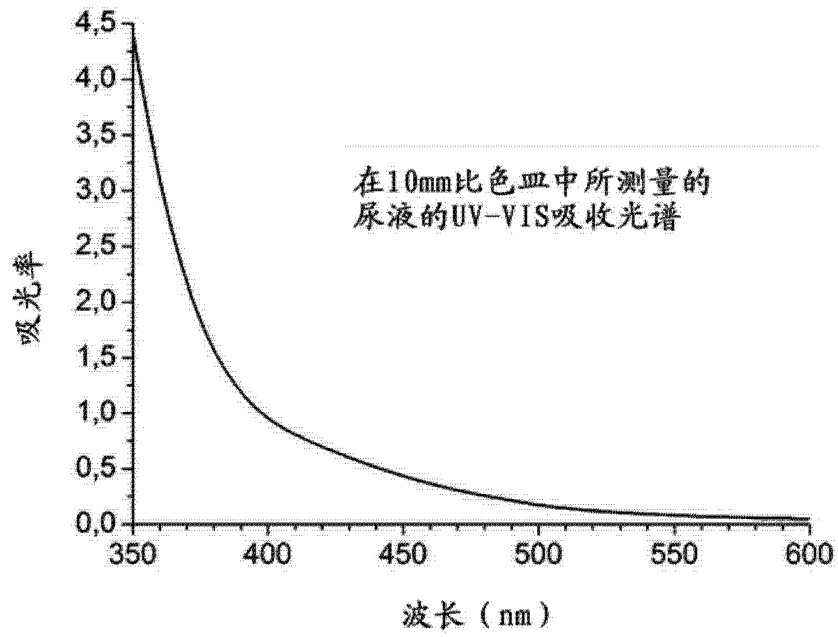


图 8

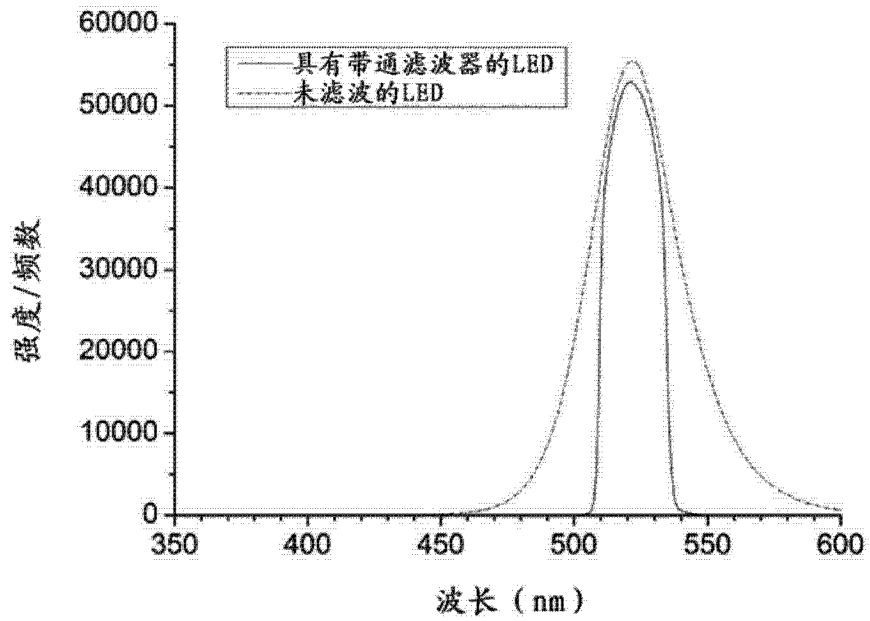


图 9

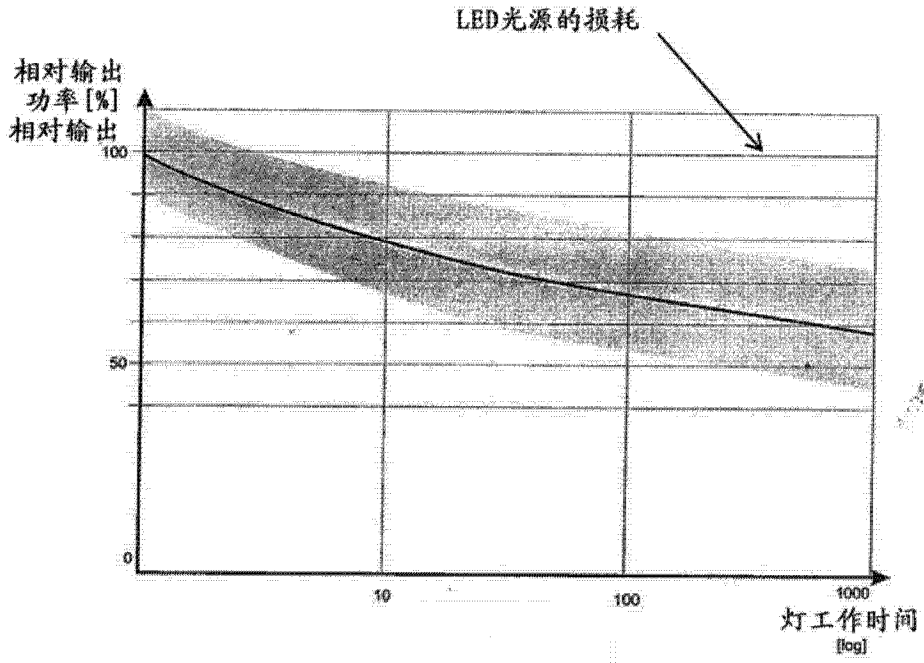


图 10

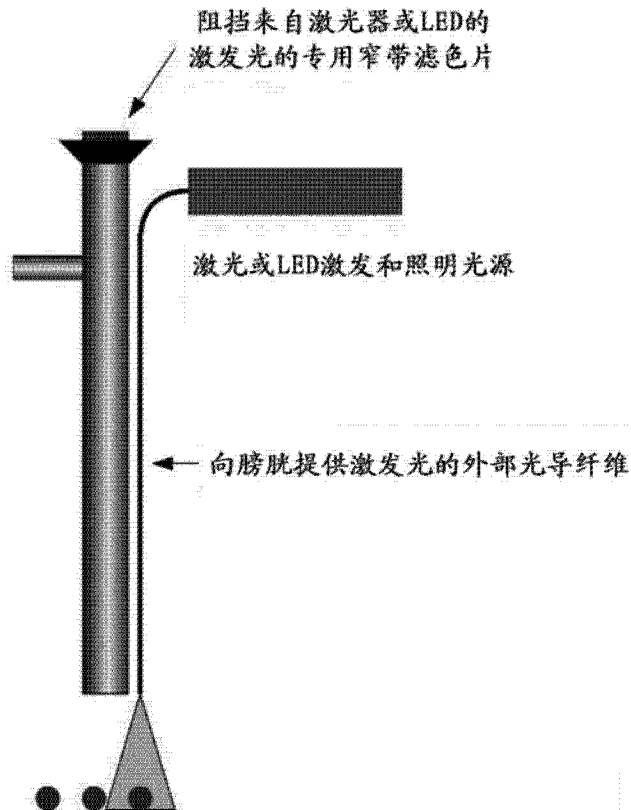


图 11

专利名称(译)	用于内窥镜应用的照明系统		
公开(公告)号	<a href="#">CN104244804A</a>	公开(公告)日	2014-12-24
申请号	CN201280070004.6	申请日	2012-12-19
[标]申请(专利权)人(译)	丹麦技术大学 腓特烈斯贝医院		
申请(专利权)人(译)	丹麦科技大学 腓特烈斯贝医院		
当前申请(专利权)人(译)	丹麦科技大学 腓特烈斯贝医院		
[标]发明人	拉尔斯林德沃尔德 格雷格斯赫尔曼		
发明人	拉尔斯·林德沃尔德 格雷格斯·赫尔曼		
IPC分类号	A61B1/307 A61B1/06 A61B1/04		
CPC分类号	A61B1/063 A61B1/00186 A61B1/04 A61B1/043 A61B5/0071 F21V9/08 G02B6/0008		
代理人(译)	李春晖		
优先权	2011194323 2011-12-19 EP		
其他公开文献	CN104244804B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及用于内窥镜应用的照明系统，包括：至少一个基本单色光源，其具有在400nm和500nm或500nm和550nm之间的预定中心波长；光学传输路径，其适于将从光源发出的光引导至内窥镜检查区域；以及光学带阻滤波器，其中，照明系统适于通过在周围组织中产生自体荧光来照明检查区域的至少一部分，并且带阻滤波器适于针对观察者衰减至少所述光源波长，并且其中，所述光源是照明系统中的单个光源。另一实施方式涉及用于检查包括组织的体腔的内窥镜，该内窥镜包括：光源，其包括具有在400nm和550nm之间的预定中心波长的基本单色光源；用于引导来自基本单色光源的光朝向组织的至少一部分的装置；以及至少一个带阻滤波器，其适于使至少所述中心波长衰减，其中，基本单色光源被配置成在被照射的组织中产生自体荧光使得被照射的组织是可观察的，并且其中，内窥镜被配置成通过所述带阻滤波器来显示被照射的组织的至少一部分。本文还公开了用于对膀胱癌的光动力诊断和/或治疗的系统。

