

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 1/07 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810163895.5

[43] 公开日 2009年6月10日

[11] 公开号 CN 101449963A

[22] 申请日 2008.12.29
[21] 申请号 200810163895.5
[71] 申请人 浙江大学
地址 310058 浙江省杭州市西湖区余杭塘路
388号
[72] 发明人 王立强 石岩 段会龙

[74] 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有限
公司
代理人 徐关寿

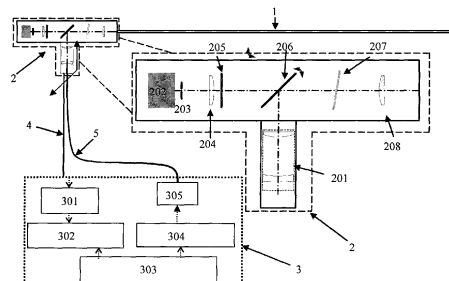
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

[54] 发明名称

激光共聚焦显微内窥镜

[57] 摘要

本发明公开一种新型的高分辨力激光共聚焦显微内窥镜，采用望远式传像系统代替光纤束或单根光纤，将激光耦合进体内组织，并将反射光或荧光信号耦合至体外探测器，在获得高分辨率和对比度荧光图像的同时，缩小内窥镜探头直径；共聚焦扫描机构设置在体外，在获得高性能共聚焦扫描的同时，不增大内窥镜探头的尺寸，并且与现有硬管内窥镜兼容，可实现高性能的体内组织病理学诊断。



1、激光共聚焦显微内窥镜，包括显微内窥镜探头、共聚焦扫描模块、电源与照明模块、电缆和导光束，其特征在于：所述的显微内窥镜探头包括望远式传像系统、显微物镜，共聚焦扫描模块包括激光扩束镜、光电探测器、共焦光阑、荧光会聚镜、荧光滤色片、二色镜、二维共聚焦扫描器、扫描物镜，电源与照明模块包括信号处理单元、图像工作站、电源、激光驱动器、激光器；显微内窥镜探头固定于共聚焦扫描模块；电源为激光驱动器和图像工作站供电，激光驱动器驱动激光器发出激光，经导光束传输至激光扩束镜，经扩束后的激光束由二色镜反射至二维共聚焦扫描器，二维共聚焦扫描器根据不同的控制信号将激光束以不同的角度反射至扫描物镜，透过扫描物镜的激光束由望远式传像系统传输至显微物镜，经显微物镜聚焦至体内组织的表面或内部，体内组织标记有荧光物质，在激光的激发下发射荧光信号，荧光信号被显微物镜收集，再由望远式传像系统输出，透过扫描物镜，经二维共聚焦扫描器反射，透过二色镜，经荧光滤色片滤波后，再由荧光会聚镜聚焦在开有小孔的共焦光阑处，体内组织仅在激光焦点处的荧光能穿过小孔到达光电探测器上，光电探测器将荧光信号转换为电信号，由电缆传输至信号处理单元，经信号处理单元处理后，再输入图像工作站进行图像重建、处理和分析。

2、如权利要求1所述的激光共聚焦显微内窥镜，其特征是：所述的望远式传像系统为一倍物像放大率的棒状镜系统。

3、如权利要求1所述的激光共聚焦显微内窥镜，其特征是：所述的二维共聚焦扫描器放置于体外，且为正交方向配置的两个一维扫描振镜；光电探测器为单像元探测器。

4、如权利要求3所述的激光共聚焦显微内窥镜，其特征是：所述的光电探测器采用雪崩光敏二极管、光电倍增管或光敏二极管。

5、如权利要求1所述的激光共聚焦显微内窥镜，其特征是：所述的二维共聚焦扫描器为空间光调制器，光电探测器为二维多像元阵列器件，此时空间光调制器实现共焦光阑的功能，即可省略共焦光阑。

6、如权利要求5所述的激光共聚焦显微内窥镜，其特征是：所述的空间光调制器采用数字微镜阵列，二维多像元阵列器件采用 CCD 或 CMOS 图像传感器。

7、如权利要求1所述的激光共聚焦显微内窥镜，其特征是：当体内组织标记有荧光物质时，二色镜为干涉滤色片，对激光波长反射，对荧光波长透射，当体内组织没有标记荧光物质时，二色镜为偏振滤色片，对某一偏振态的光束反射，对其正交的偏振态光束透射。

激光共聚焦显微内窥镜

技术领域

本发明属于医疗器械制造技术领域，特别涉及一种激光共聚焦显微内窥镜。

背景技术

医用内窥镜是体内病变探察诊断和微创手术的必备医疗设备，其广泛应用于临床医学的各个领域。内窥镜在宏观尺度上观察体内组织，识别可疑区域，必要时钳取可疑组织到体外进行组织病理学诊断，但这是一个带有创伤的过程，常伴随出血、感染、早期漏诊等现象，具有一定的风险性。而激光共聚焦显微内窥镜则无需取样活检即可实现体内器官的实时高分辨率组织病理学诊断，并可使用荧光对比剂，特异性强，其是早期病变无创诊断的重要器具，尤其对于常规内窥镜难以发现的癌变早期诊断具有重大意义。

目前的激光共聚焦显微内窥镜采用光纤束或单根光纤将激光和荧光信号分别导入体内和导出体外，光纤束允许将共聚焦扫描机构放置在体外，内窥镜探头可以细小，但图像清晰度受到光纤束本身栅格排列的严重影响，共聚焦图像的分辨力较低，而且由于相邻芯径的光线串扰，图像的对比度难以提高；单根光纤则要求共聚焦扫描机构必须放置在体内，虽然采用现有 MEMS 技术可以缩小扫描机构尺寸，但目前的技术下还无法兼顾小尺寸和大扫描范围；光纤束和单根光纤均无法校正内窥镜系统的像差。因此，此类显微内窥镜的光学设计，特别是微型显微物镜设计结构复杂。

发明内容

本发明提供了一种高分辨力的激光共聚焦显微内窥镜，本发明最大的优点是采用望远式棒状镜系统实现光束的耦合，不仅可以使高性能共聚焦扫描机构放置在体外，实现较小尺寸的内窥镜探头，而且克服了传像光纤束固有的缺点，可以获得高清晰度的共聚焦扫描图像。

本发明所采取的技术方案如下：激光共聚焦显微内窥镜，包括显微内窥镜探头、共聚焦扫描模块、电源与照明模块、电缆和导光束，显微内窥镜探头包括望远式传像系统、显微物镜，共聚焦扫描模块包括激光扩束镜、光电探测器、共焦光阑、荧光会聚镜、荧光滤色片、二色镜、二维共聚焦扫描器、扫描物镜，电源与照明模块包括信号处理单元、图像工作站、电源、激光驱动器、激光器；显微内窥镜探头固定于共聚焦扫描模块；电源为激光驱动器和图像工作站供电，激光驱动器驱动激光器发出激光，经导光束传输至激光扩束镜，经扩束后的激光束由二色镜反射至二维共聚焦扫描器，二维共聚焦扫描器根据不同的控制信号将激光束以不同的角度反射至扫描物镜，透过扫描物镜的激光束由望远式传像系统传输至显微物镜，

经显微物镜聚焦至体内组织的表面或内部，体内组织标记有荧光物质，在激光的激发下发射荧光信号，荧光信号被显微物镜收集，再由望远式传像系统输出，透过扫描物镜，经二维共聚焦扫描器反射，透过二色镜，经荧光滤色片滤波后，再由荧光会聚镜聚焦在开有小孔的共焦光阑处，体内组织仅在激光焦点处的荧光能穿过小孔到达光电探测器上，光电探测器将荧光信号转换为电信号，由电缆传输至信号处理单元，经信号处理单元处理后，再输入图像工作站进行图像重建、处理和分析。

所述的激光共聚焦显微内窥镜，望远式传像系统为一倍物像放大率的棒状镜系统。

所述的激光共聚焦显微内窥镜，二维共聚焦扫描器放置于体外，且为正交方向配置的两个一维扫描振镜；光电探测器为单像元探测器。

所述的激光共聚焦显微内窥镜，光电探测器采用雪崩光敏二极管、光电倍增管或光敏二极管。

所述的激光共聚焦显微内窥镜，二维共聚焦扫描器为空间光调制器，光电探测器为二维多像元阵列器件，此时空间光调制器实现共焦光阑的功能，即可省略共焦光阑。

所述的激光共聚焦显微内窥镜，空间光调制器采用数字微镜阵列，二维多像元阵列器件采用 CCD 或 CMOS 图像传感器。

所述的激光共聚焦显微内窥镜，当体内组织标记有荧光物质时，二色镜为干涉滤色片，对激光波长反射，对荧光波长透射，当体内组织没有标记荧光物质时，二色镜为偏振滤色片，对某一偏振态的光束反射，对其正交的偏振态光束透射。

本发明激光共聚焦显微内窥镜采用望远式传像系统代替光纤束或单根光纤，将激光耦合进体内组织，并将荧光信号耦合至体外探测器，实现高清晰度成像，图像分辨率接近衍射极限，相邻像素无信号串扰，图像对比度高，而且共聚焦扫描机构设置于体外，在获得高性能共聚焦扫描的同时，不增大内窥镜探头的尺寸，与目前的硬性内窥镜相兼容。同时，采用望远式传像系统，可以在整个内窥镜探头长度内进行像差校正，显微物镜的残留像差可由传像系统补偿，两者结合起来可获得更佳的成像质量。

本发明的激光共聚焦显微内窥镜主要由显微内窥镜探头、小型共聚焦扫描模块和电源及照明模块等组成，显微内窥镜探头包括显微物镜和望远式传像系统，显微物镜的外径在 1~10mm 左右，望远式传像系统的工作长度为 100~500mm 左右。为准确获取体内组织细胞的三维形态，显微物镜的分辨率接近衍射极限。望远式传像系统设计为一倍物像放大率的棒状镜系统，在全视场内扫描激光束的光斑直径接近衍射极限，减小场曲和像散等像差，最大程度的保证光能传输效率，提高图像清晰度。显微物镜与望远式传像系统通过优化的光学设计，实现残留像差的互相抵消，获得最优性能的显微内窥镜光学系统。

小型共聚焦扫描模块的径向 XY 扫描由二维扫描振镜实现，轴向 Z 扫描由精密注水机构

实现。因为扫描振镜无运动导轨，平面反射镜的转动惯量非常小，因此具有体积小、扫描速度快、震动小、重复精度高的优点。轴向 Z 扫描由水压实现，在体内组织与显微物镜之间灌注不同体积的水，不仅可以调节物距，实现轴向移动，而且水增大了物镜的数值孔径，提高了成像分辨率和荧光收集效率。各种光学元器件如激光扩束系统、扫描振镜、光电探测器等部件的尺寸都很小，可集成在一个小体积的操作部件内，满足手持或采用机械手装置灵活操作。电源及照明模块分别通过电源信号线和导光束与小型共聚焦扫描模块连接，为其提供必要的电能和控制信号。

电源及照明模块主要包括电源、激光器和控制电路，完成激光共聚焦显微内窥镜的供电，激光照明及控制操作。控制操作包括二维扫描振镜的驱动控制，Z 轴注水机构驱动，光电探测器增益的自动控制和激光器输出功率的调节等。

附图说明

图 1 是本发明的结构示意图。

图 2 是本发明的显微内窥镜探头的放大图。

图 3 是本发明的望远式传像系统的一种结构示意图。

图 4 是本发明的二维扫描振镜的结构示意图。

图 5 是本发明的空间光调制器的结构示意图。

图 6 是本发明空间光调制器实现共焦光阑的功能效果图。

具体实施方式

下面结合附图对本发明作详细说明。

如图 1、2 所示，本发明激光共聚焦显微内窥镜包括显微内窥镜探头 1、共聚焦扫描模块 2、电源与照明模块 3、电缆 4 和导光束 5，显微内窥镜探头 1 包括望远式传像系统 101、显微物镜 102、扫描腔 103，共聚焦扫描模块 2 包括激光扩束镜 201、光电探测器 202、共焦光阑 203、荧光会聚镜 204、荧光滤色片 205、二色镜 206、二维共聚焦扫描器 207、扫描物镜 208，电源与照明模块 3 包括信号处理单元 301、图像工作站 302、电源 303、激光驱动器 304、激光器 305。

显微内窥镜探头 1 固定于小型共聚焦扫描模块 2 上。电源 303 分别给激光驱动器 304 和图像工作站 302 提供电能，激光驱动器 304 驱动激光器 305 发出激光，经导光束 5 传输至激光扩束镜 201。经扩束后的激光束由二色镜 206 反射至二维（XY 方向）共聚焦扫描器 207，二维共聚焦扫描器 207 根据不同的控制信号将激光束以不同的角度反射至扫描物镜 208，透

过扫描物镜 208 的激光束由望远式传像系统 101 传输至显微物镜 102，经显微物镜 102 聚焦至体内组织 6 的表面或内部。体内组织 6 标记有荧光物质，在激光的激发下发射荧光信号，荧光信号被显微物镜 102 收集，再由望远式传像系统 101 输出，透过扫描物镜 208，经二维共聚焦扫描器 207 反射，再透过二色镜 206，经荧光滤色片 205 滤波后，再由荧光会聚镜 204 聚焦在开有小孔的共焦光阑 203 处，体内组织 6 仅在激光焦点处的荧光能穿过小孔到达光电探测器 202 上。光电探测器 202 将荧光信号转换为电信号，由电缆 4 传输至信号处理单元 301，经信号处理单元 301 处理后，再输入图像工作站 302 进行图像重建、处理和分析。

激光束沿体内组织 6 的 Z 方向扫描由水压控制实现，通过在显微物镜 102 第一和第二片镜片之间的扫描腔 103 灌注不同体积的水，使紧贴显微物镜 102 第一片镜片的上皮组织 6 相对显微物镜 102 的焦平面做 Z 向移动，显微物镜 102 装配在内窥镜探头 1 的末端，第一镜片与镜筒之间动密封。初始时，扫描腔 103 内的水最少，第一镜片和上皮组织距离物镜的第二镜片最近，Z 轴扫描时，控制阀打开，通过微注射器将水注入扫描腔 103，随着扫描腔 103 中水体积的增加，第一镜片和上皮组织 6 会向远离微型物镜 102 的方向移动，位移量与注入的水量成比例，形成 Z 轴扫描。这种扫描方式的优点是占用空间小，几乎不增大内窥镜探头 1 的尺寸，上皮组织 6 与内窥镜探头 1 位置固定，无运动模糊，同时水和显微物镜 102 的第一镜片与上皮组织 6 紧贴，增大了显微物镜 102 的数值孔径，并且上皮组织受第一镜片定形作用，具有一定弯曲，光学设计容易校正像面弯曲，从而提高分辨率，获得高荧光收集效率。

图 3 是望远式传像系统 101 的一种结构示意图，为一倍物像放大率的棒状镜系统。

图 4 是本发明采用二维扫描振镜时的构成示意图，其工作原理如下所述：激光器 305 发射出来的光束经激光扩束镜 201 后，形成光斑形状和发散角符合一定要求的光束，透过二色镜 206（激光反射，荧光透射）后，先后入射到 X 向振镜 207-1 和 Y 向振镜 207-2，将这两个扫描振镜按照一定的方式组合，通过控制信号驱动两个振镜的快速旋转摆动，就形成 XY 方向的扫描模式。此扫描模式将激光束以不同的角度反射至扫描物镜 208，透过扫描物镜 208 的激光束由望远式传像系统 101 传输至显微物镜 102，经显微物镜 102 聚焦至体内组织 6 的表面或内部。体内组织 6 标记有荧光物质，在激光的激发下发射荧光信号，荧光信号被显微物镜 102 收集，再由望远式传像系统 101 输出，透过扫描物镜 208 后，经振镜 207-2 和 207-1 的依次反射后，再透过二色镜 206，经荧光滤色片 205 滤波后，再由荧光会聚镜 204 聚焦在开有小孔的共焦光阑 203 处，体内组织 6 仅在激光焦点处的荧光能穿过小孔到达光电探测器 202 上，而其它部分的荧光或杂散光将被共焦光阑 203 阻挡，不能到达光电探测器 202，大大减小了背景荧光和杂散光，提高了荧光图像的信噪比。

虽然，逐点进行激光共聚焦扫描的速度较多点扫描或线扫描慢，但激光能量最集中，在相同激发功率密度下对激光功率的要求最小，系统可选择微小功率的固体激光器，体积小、

功耗低、寿命长。而且没有多点扫描时不同扫描点之间的信号串扰，或线扫描时一个方向共焦性能的丧失，因此获得的共聚焦荧光图像分辨率和信噪比均最优。

图 5 是本发明采用空间光调制器进行共聚焦扫描时的结构示意图。此时，XY 方向的二维共聚焦扫描器为空间光调制器 207，如美国 TI 公司的数字微镜器件 DMD。DMD 由尺寸为 $13\ \mu\text{m}$ （甚至更小）的 1024×768 （甚至更多）个微反射镜阵列构成，仅处于 ON 状态的微镜将激光反射到扫描物镜 208 的孔径内，处于 OFF 状态的微镜将激光反射出扫描物镜 208，依次逐点或以某一模式使微镜处于 ON 状态，就形成 XY 方向的扫描模式。此扫描模式由扫描物镜 208 耦合进内窥镜探头 1。扫描获得的荧光信号由内窥镜探头 1 收集，通过扫描物镜 208 后到达 DMD 器件 207，被 ON 状态的微镜反射，到达二色镜 206 和荧光滤色片 205，经过荧光会聚镜 204 后，最终成像在二维光电探测器（如 CCD 器件）202 上。

DMD 器件 207 实现 XY 方向的二维扫描，这里设计为等间距栅格扫描，因为 DMD 器件 207 的可编程性能，因此栅格模式可随时自由调整，图 6 所示为栅格周期为 6 的扫描模式。若白色方块代表 DMD 器件 207 上的 ON 状态微镜，黑色方块代表 DMD 器件 207 上的 OFF 状态微镜，则每次扫描的共焦模式为整幅图像的 $1/36$ ，完成固定 Z 轴的一整幅图像需更替 DMD 器件 207 的状态 36 次。每个 ON 状态微镜同时起到光源及探测器前的共焦小孔作用，若离焦图像平均分布在 DMD 器件 207 上，仅 $1/36$ 的背景亮度被收集到二维光电探测器 202 上，而焦面上的荧光被 100% 收集到二维光电探测器 202 上。DMD 器件 207 的刷新率可高达数万帧/秒，因此，可获得快速的共聚焦内窥图像。

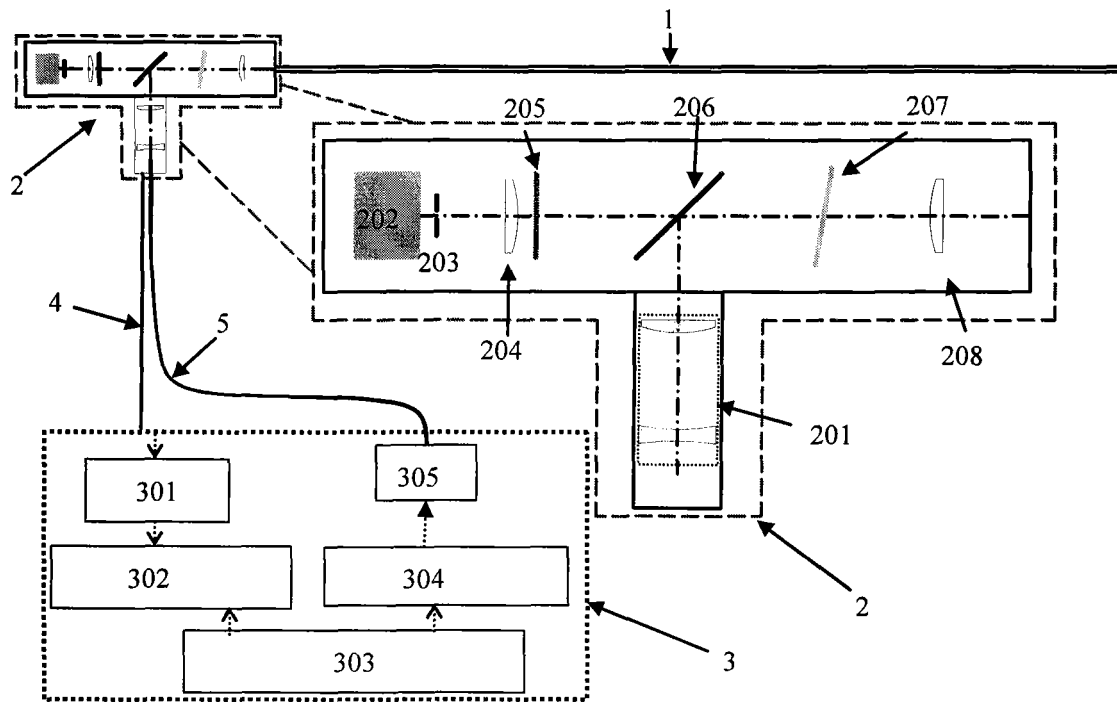


图 1

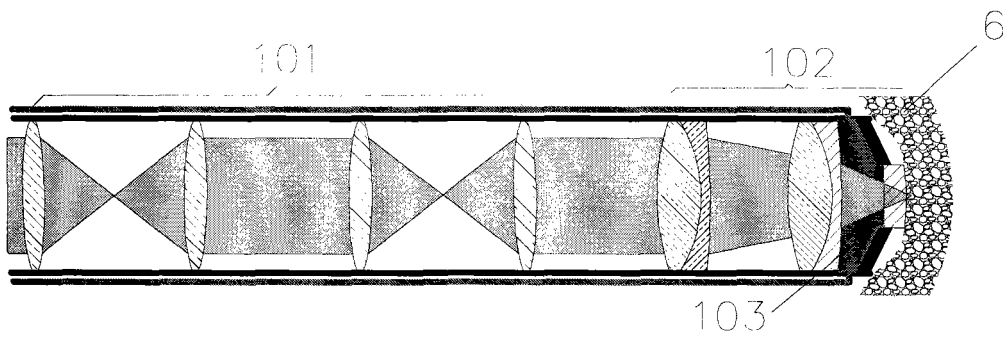


图 2



图 3

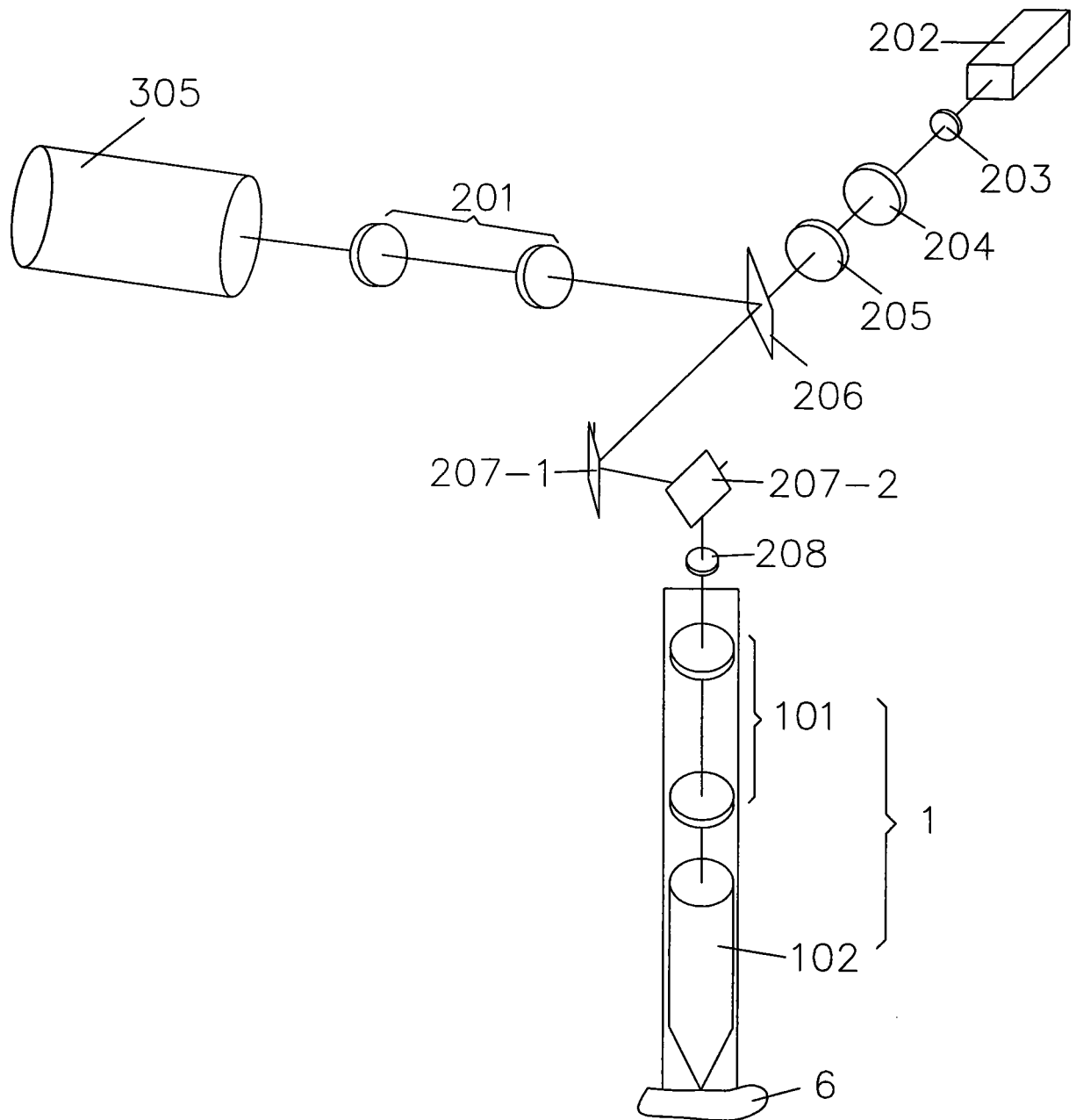


图4

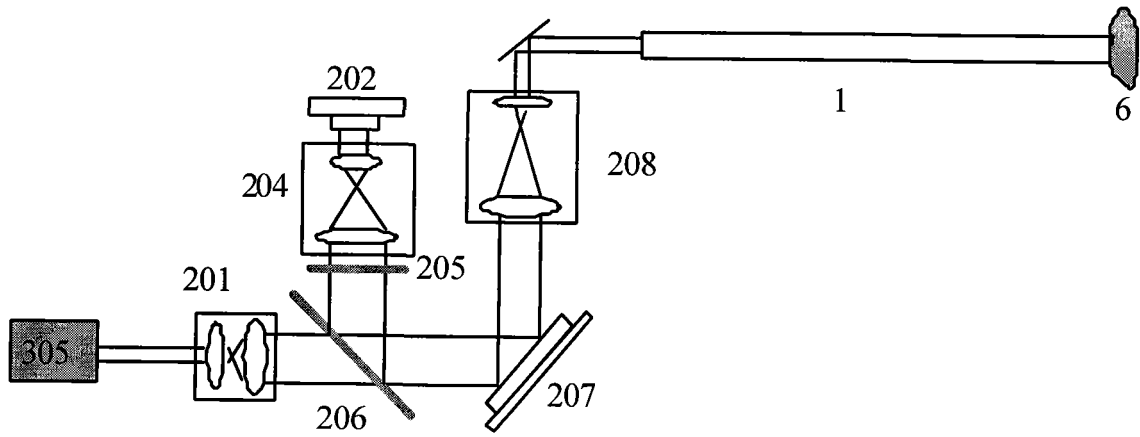


图 5

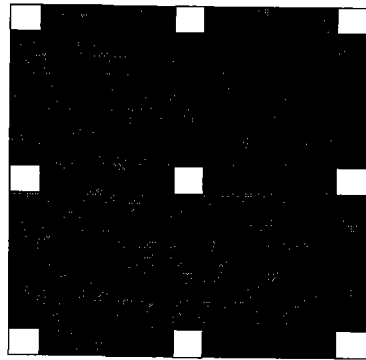


图 6

专利名称(译)	激光共聚焦显微内窥镜		
公开(公告)号	CN101449963A	公开(公告)日	2009-06-10
申请号	CN200810163895.5	申请日	2008-12-29
[标]申请(专利权)人(译)	浙江大学		
申请(专利权)人(译)	浙江大学		
当前申请(专利权)人(译)	浙江大学		
[标]发明人	王立强 石岩 段会龙		
发明人	王立强 石岩 段会龙		
IPC分类号	A61B1/07 G01N21/64		
其他公开文献	CN101449963B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开一种新型的高分辨力激光共聚焦显微内窥镜，采用望远式传像系统代替光纤束或单根光纤，将激光耦合进体内组织，并将反射光或荧光信号耦合至体外探测器，在获得高分辨率和对比度荧光图像的同时，缩小内窥镜探头直径；共聚焦扫描机构设置在体外，在获得高性能共聚焦扫描的同时，不增大内窥镜探头的尺寸，并且与现有硬管内窥镜兼容，可实现高性能的体内组织病理学诊断。

