

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910095991.5

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101485558A

[22] 申请日 2009.2.27

[21] 申请号 200910095991.5

[71] 申请人 浙江工商大学

地址 310018 浙江省杭州市下沙高教园区学
正街18号

[72] 发明人 凌云 邢建国 朱安定 赵文敏

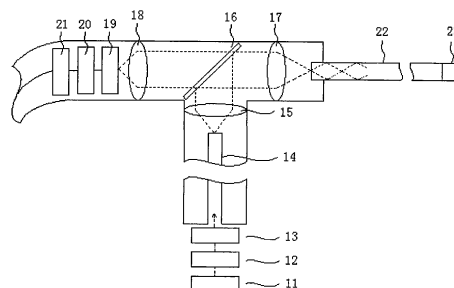
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

[54] 发明名称

一种单光纤多光子荧光扫描内窥镜

[57] 摘要

本发明涉及一种单光纤多光子荧光扫描内窥镜，应用于人体各种粘膜癌症的早期筛选和诊断。采用在内窥镜系统中搭载单根单模光纤进入人体，将体外的超短脉冲激光引入体内靶细胞，采用声光偏转器对激光在两个正交方向上进行偏转，采用压电晶体微调透镜组的焦距，从而调节荧光激发深度，采用多光子荧光成像机制消除了共聚焦针孔，降低了制造声光偏转扫描前端的工艺难度，同时也克服了采用微机械实现偏转扫描的器件的机械惯性，便于整个扫描成像末端一体化成型，以及小型化。本发明提供的系统可以在常规内窥镜检查中，对疑似癌症细胞进行低成本的细胞形态学分析。



- 1、一种单光纤多光子荧光扫描内窥镜，包括钛蓝宝石激光器、电光调制器、色散补偿单元、单根单模光纤、分光镜、光电感应器、A/D转换器、编码器，以及声光偏转扫描前端。
- 2、根据权利要求1所述的单光纤多光子扫描内窥镜，其特征在于所述声光偏转扫描前端实现激发激光的二维偏转，所述声光偏转扫描前端包括 x 方向声光偏转器晶体、y 方向声光偏转器晶体、电声换能器、聚光镜和物镜组成的透镜组，以及 z 轴方向压电晶体。
- 3、根据权利要求1所述的单光纤多光子扫描内窥镜，其特征在于通过置于体外的所述钛蓝宝石激光器、电光调制器以及色散补偿单元，产生超短脉冲激光，作为荧光染色剂的激发光源，利用多光子荧光激发原理，进行粘膜浅层细胞在体成像。
- 4、根据权利要求1所述的单光纤多光子扫描内窥镜，其特征在于通过所述单根单模光纤将激发激光引入体内，所述单根单模光纤可以搭载于内窥镜系统进入体内。
- 5、根据权利要求2所述的单光纤多光子扫描内窥镜，其特征在于通过所述 x 方向声光偏转晶体和 y 方向声光偏转晶体实现入射激光的二维偏转扫描。
- 6、根据权利要求2所述的单光纤多光子扫描内窥镜，其特征在于通过所述 z 轴方向压电晶体实现微调聚光镜和物镜组成的透镜组的焦距，实现粘膜浅层不同深度细胞的荧光激发。
- 7、根据权利要求2所述的单光纤多光子扫描内窥镜，其特征在于在接收散射荧光时，所述 x 方向声光偏转晶体和 y 方向声光偏转晶体停止偏转驱动，从而使散射荧光直接耦合进入单根单模光纤。
- 8、根据权利要求2所述的单光纤多光子扫描内窥镜，其特征在于所述 z 轴方向压电晶体在接收散射荧光时，仍然保持原有焦距，从而使得不同深度的散射荧光按照原有放大光路收集返回。
- 9、根据权利要求1所述的单光纤多光子扫描内窥镜，其特征在于通过所述光电传感器和 A/D 转换器将荧光信号转变成电信号，所述编码器综合偏转控制信号，产生二维图像信号，进而实现组织细胞三维重建。

一种单光纤多光子荧光扫描内窥镜

技术领域

本发明涉及一种光学系统，特别涉及一种应用于人体各种粘膜癌症的早期筛选和诊断技术领域的光学系统。

背景技术

当前癌症诊断的金标准还是病变组织细胞的病理切片，诊断医生使用显微镜对病理切片进行放大观察，获得组织细胞的形态学特征变化，以此确定病理切片中是否含有癌变细胞。

病理切片的方法虽然对于中晚期癌症的确诊有着重要意义，但是该方法有创，诊断周期长，在获取组织细胞过程中还有可能造成癌细胞的人为扩散；另一方面，癌症的早期发现可以大大提高癌症的治愈率和延长癌症患者的生存期。

对于一些粘膜癌症，内窥镜检查往往只能发现中晚期癌症，所以搭载于内窥镜系统的活体细胞形态检测的光学系统成为当前国内外研究的热点。

如采用共聚焦成像原理的内窥式激光共聚焦显微镜。Benjamin Abrat 和 Andrew Masters 在技术报告“Endoscopic Confocal Microscopy Moves into the Clinic” (Biophotonics International/November 2006) 中提出一种采用光纤束将体外偏转扫描的激光引入体内，并对一定深度的组织细胞进行共聚焦成像的方法。由于激光共聚焦的方法多采用高能短波 UV 激光，荧光染色剂激发时间较长，所以高能激光长时间照射荧光染色剂，产生“光毒”或者“光漂白”作用，增加了成像时间，降低了图像质量。

美国专利 6975898 公开了采用单光纤将激发激光引入体内，采用压电晶体振动光纤末端，以此实现扫描机制，而荧光染色剂受激之后的散射荧光则通过另外的经 RGB 三色滤光后的光电传感器通道采集的成像方法和装置。该装置可以引入多光子激光，相对于激光共聚焦显微镜来说，由于多光子荧光技术采用两个或多个相同波长的光子连续激发荧光染色剂，激发激光采用波长较长的近红外线光子，近红外线光子较不容易被组织细胞吸收及散射，激发强度随到焦平面的距离的平方变化，激发几率随到焦平面的距离的四次方衰减，荧光染色剂的激发被限制在焦点附近很小的范围内，所以不需要共聚焦针孔，提高了荧光检测效率，具有很好的“层析”能力。由于多光子荧光技术扫描速度较快，多应用于神经细胞等变化较快细胞的活体检测。

在内窥镜系统中搭载多光子荧光成像装置可以在常规内窥镜检查或者治疗时，附带对一定深度的疑似癌变组织细胞进行在体活细胞荧光成像。当前的文

献和专利记载的多光子扫描机制和方法都采用微机械机构，或者压电晶体驱动光纤末端，沿一定的横轴和纵轴方向扫描目标区域，由于机械振动为非线性振动，并且结构复杂，制作成本高，而且存在机械惯性，不利于扫描速度的提高，而人体脏器时刻存在蠕动，造成图像的运动模糊。

发明内容

本发明提供了一种用于粘膜癌症早期筛选的，应用多光子荧光成像原理的内窥镜系统；本发明采用目前多用于神经细胞快速成像的多光子荧光成像机制，提高了成像速度，减少了运动模糊。

本发明采用搭载于内窥镜系统的单根单模光纤将超短脉冲激光引入体内靶细胞，其特点在于采用声光偏转器在光纤出射端对激光在两个正交方向上进行偏转；相对于目前微机械的扫描机构，声光偏转器的驱动更加简单，克服了扫描器件的机械惯性，便于整个扫描成像末端一体化成形，更加小型化，便于和光纤耦合，并搭载于内窥镜系统进入人体。

本发明采用压电晶体微调声光偏转扫描前端透镜组的焦距，从而调节荧光激发深度，结合计算机三维重建技术，可以快速建立组织细胞三维模型，便于对靶细胞与周边细胞进行比对。

本发明装置操作简单，使用便捷，可在常规内窥镜检查时，对靶细胞感兴趣区域进行附带细胞形态学检查，从而弥补常规内窥镜检查只能发现粘膜表层病变，无法深入粘膜浅层组织细胞的缺点，以此提高早期粘膜癌症的检出率。

本发明的技术方案为：单光纤多光子荧光扫描内窥镜，包括钛蓝宝石激光器、电光调制器、色散补偿单元、单根单模光纤、分光镜、光电感应器、A/D转换器、编码器，以及声光偏转扫描前端。

所述钛蓝宝石激光器输出一定波长和强度的激光，作为多光子荧光染色剂的激发光源；所述电光调制器将钛蓝宝石激光器输出的激光调制成具有一定时间脉宽的超短脉冲激光；所述色散补偿单元用于抵消声光偏转器造成的时间和空间上的色散。以上三个部件为激光发生装置，都置于体外。

所述单根单模光纤，引入所产生的调制后的超短脉冲激光；所述分光镜将激光扩束后反射，经透镜聚焦后引入另一根单根单模光纤，该光纤和声光偏转扫描前端直接耦合，搭载于内窥镜管道，进入体内。

所述声光偏转扫描前端包括，x方向声光偏转器晶体、y方向声光偏转器晶体、电声换能器、聚光镜和物镜组成的透镜组，以及z轴方向压电晶体。

所述x方向声光偏转器晶体和y方向声光偏转器晶体在所述电声换能器的驱动下，对激光进行两个正交方向上的偏转；根据不同的扫描方式和顺序，分

别驱动 x 方向和 y 方向的电声换能器，产生不同频率的声波，以此实现对激光的偏转；偏转之后的激光经过透镜组聚焦后照射在焦点附近的吸收了荧光染色剂的靶细胞上；靶细胞的荧光染色剂吸收了两个或多个一定波长的激光光子后，激发出荧光光子。

所述 z 轴方向压电晶体微调声光偏转扫描前端的透镜组之间的距离，以此微调焦距，使激光达到不同深度的靶细胞。

所述光电感应器接收经过透镜组和分光镜聚焦的散射的荧光光子，并输出电信号；所述的 A/D 转换器将接收到的模拟信号转化为数字信号；所述编码器将数字信号和偏转控制信号综合起来，形成二维的光强信号，这些信号最终由计算机重建为二维图像；综合 z 轴方向焦距调节控制信号，以及计算机三维重建技术，可以将不同深度的二维图像重建为三维细胞模型。上述信号处理和图像重建部件都置于体外。

本发明的有益效果在于：本发明采用单根单模光纤将体外调制激光引入体内靶细胞，并采用声光偏转器实现激光的两个正交方向上的偏转；声光偏转器取代微机械偏转装置，使扫描偏转前端更加小型化，一体化，驱动方式更加简单，并消除了机械惯性，提高了扫描速度，降低了人体脏器蠕动造成的运动模糊；由于癌变细胞和正常细胞对荧光染色剂的吸收特性不同，通过对人体脏器粘膜浅层不同深度细胞的荧光成像，可以捕获早期癌变细胞，从而实现粘膜癌症的早期筛选；所以，本发明提供的装置大大提高了早期癌变细胞的检出率，并大大降低了检测成本。

附图说明

图 1 是本发明单光纤多光子荧光扫描内窥镜的系统光路图；

图 2 是本发明单光纤多光子荧光扫描内窥镜的声光偏转扫描前端结构图。

具体实施方式

如图 1 所示单光纤多光子荧光扫描内窥镜的系统光路图，本发明采用钛蓝宝石激光器 11 作为激发光源，输出中心波长为 800nm，带宽 10nm 的激光；经过电光调制器 12，产生超短脉冲激光；由于激光经过声光偏转器会产生时间和空间色散，所以在激光的入射端加装色散补偿单元 13；所产生的激发激光经过单根单模光纤 14，透镜 15，由分光镜 16 反射，经过透镜 17 聚焦后，耦合输入单根单模光纤 22，单根单模光纤 22 搭载于内窥镜管道内进入体内，光纤直径大约 0.5mm，可以直接穿入内窥镜预留的管道内；单根单模光纤 22 的前端为声光偏转扫描前端 23。

如图 2 所示单光纤多光子荧光扫描内窥镜的声光偏转扫描前端结构图，声光偏转扫描前端 23 包括，x 方向声光偏转器晶体 31、y 方向声光偏转器晶体 32、电声换能器 30、聚光镜 33 和物镜 34 组成的透镜组，以及 z 轴方向压电晶体 37。

所述的电声换能器 30 由频率源（未在图中给出）和功率放大器（未在图中给出）产生的一定频率正弦信号驱动，产生同频率的声波；所述 x 方向声光偏转器晶体 31 和 y 方向声光偏转器晶体 32 正交方向前后依次排列；由于声波为疏密波，会造成声光晶体沿声波传播方向上密度的周期性分布，从而造成声光晶体折射率的周期性分布，相当于光栅，其光栅常量等于声波的波长，入射光通过晶体发生衍射，当入射光的入射角满足布拉格条件时，输出光的能量几乎完全集中于第一衍射级，改变声波的频率即改变声光晶体光栅的光栅常量，也即改变了第一衍射级相对于入射角的夹角，从而实现了对激光的偏转，前后正交排列的 x 方向声光偏转晶体 31 和 y 方向声光偏转晶体 32 实现了对激光的二维偏转，可以通过 x 方向和 y 方向的不同的偏转控制信号的组合，实现不同的二维偏转顺序。

所述聚光镜 33 和物镜 34 组成透镜组，对偏转之后的激光进行聚焦，聚焦之后的激光的主要能量照射在焦点靶细胞 36 上，由于多光子激发吸收了荧光染色剂的细胞被局限在焦点附近很小的一个空间内，所以不需要制作精度很高的共聚焦针孔，降低了制造声光偏转扫描前端 23 的工艺难度。

所述 z 轴方向压电晶体 37 微调聚光镜 33 和物镜 34 之间的距离，从而微调透镜组的焦距，使焦平面 35 在 z 轴方向发生 1mm 以内的移动，从而实现了对粘膜表层 1mm 深度以内的浅层细胞进行荧光扫描。

所述焦点靶细胞 36 吸收了荧光染色剂之后受到超短脉冲激光的照射，散射出荧光，经过聚光镜 33 和物镜 34 组成的透镜组、声光偏转器，以及单根单模光纤 22，透镜 17 组成的光路送回；在接收散射荧光时，偏转控制信号停止驱动电声换能器 30，散射荧光通过 y 方向声光偏转晶体 32 以及 x 方向声光偏转晶体 31，不发生偏转直接耦合进入单根单模光纤 22。

所述分光镜 16 和透镜 18，将接收到的散射荧光聚焦到光电感应器 19，由高速 A/D 转换器 20 转换成数字信号，再经过编码器 21 将偏转控制信号和光电数字信号综合起来，在时序上整合成二维扫描图像格式信号，传入计算机（未在图中给出）显示及处理。

所述 z 轴方向压电晶体 37 在接收散射荧光时，保持透镜组焦距不变，使得从受激发的荧光染色剂散射出的荧光仍然按照原先焦距的光路送回，从而减少了荧光能量的损耗；而在扫描不同深度细胞时，驱动 z 轴方向压电晶体 37 微调透镜组的焦距；不同深度细胞的二维图像最终可在计算机中进行三维重建。

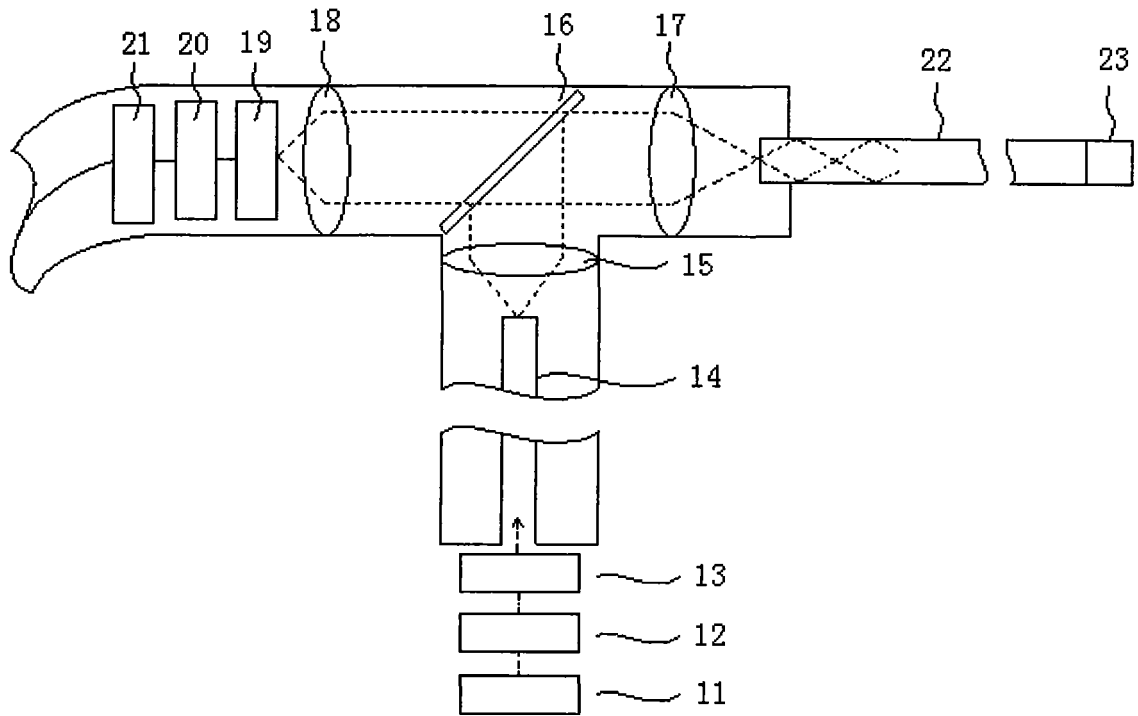


图 1

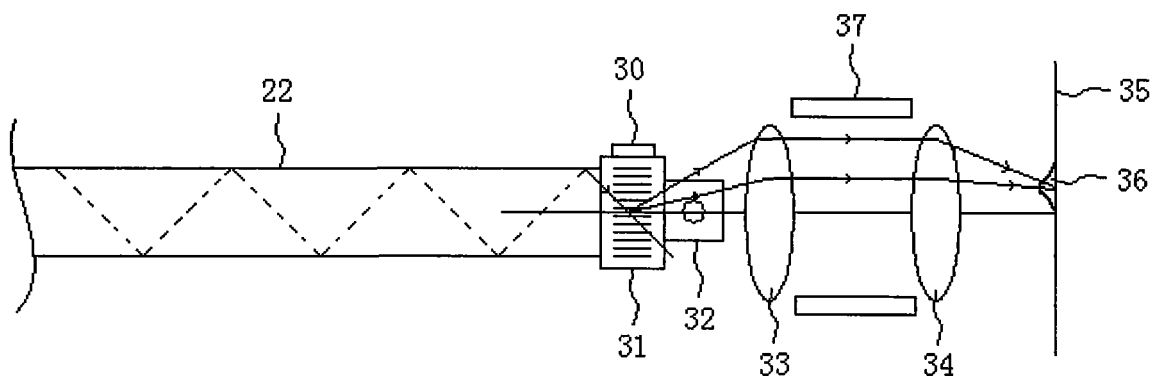


图 2

专利名称(译)	一种单光纤多光子荧光扫描内窥镜		
公开(公告)号	CN101485558A	公开(公告)日	2009-07-22
申请号	CN200910095991.5	申请日	2009-02-27
[标]申请(专利权)人(译)	浙江工商大学		
申请(专利权)人(译)	浙江工商大学		
当前申请(专利权)人(译)	浙江工商大学		
[标]发明人	凌云 邢建国 朱安定 赵文敏		
发明人	凌云 邢建国 朱安定 赵文敏		
IPC分类号	A61B1/07		
CPC分类号	A61B5/0071 A61B5/0084		
其他公开文献	CN101485558B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种单光纤多光子荧光扫描内窥镜，应用于人体各种粘膜癌症的早期筛选和诊断。采用在内窥镜系统中搭载单根单模光纤进入人体，将体外的超短脉冲激光引入体内靶细胞，采用声光偏转器对激光在两个正交方向上进行偏转，采用压电晶体微调透镜组的焦距，从而调节荧光激发深度，采用多光子荧光成像机制消除了共聚焦针孔，降低了制造声光偏转扫描前端的工艺难度，同时也克服了采用微机械实现偏转扫描的器件的机械惯性，便于整个扫描成像末端一体化成型，以及小型化。本发明提供的系统可以在常规内窥镜检查中，对疑似癌症细胞进行低成本的细胞形态学分析。

