



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103799961 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201410087600. 6

审查员 贾斌

(22) 申请日 2014. 03. 11

(73) 专利权人 洪德飞

地址 310014 浙江省杭州市杭州下城区上塘
路 158 号浙江省人民医院肝胆胰外科

专利权人 王立强 王知非

(72) 发明人 洪德飞 王立强 王知非

(74) 专利代理机构 北京北新智诚知识产权代理
有限公司 11100

代理人 胡福恒

(51) Int. Cl.

A61B 1/313(2006. 01)

A61B 1/05(2006. 01)

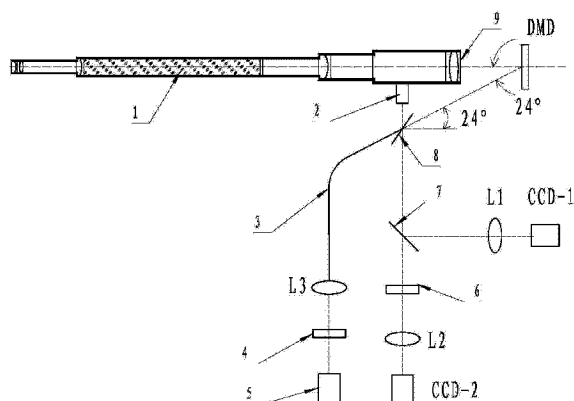
权利要求书2页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

小动物腹腔镜活体光学分子成像系统及方法

(57) 摘要

一种小动物腹腔镜活体光学分子成像系统，它包括有包括氙灯、可编程对比度调制扫描器、成像系统一、成像系统二、内窥成像光学系统、滤色转盘一、滤色转盘二、二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二、导光光纤束，在氙灯的前部设置滤色转盘一，滤色转盘一的前端设有耦合系统三，该耦合系统三的前端设有导光光纤束，该导光光纤束前端设有二色镜转盘一，该导光光纤束正前端以 24° 的角度对着到可编程对比度调制扫描器的数字显微镜器件，该可编程对比度调制扫描器设置在内窥成像光学系统的正后方；它还包括：荧光成像方法和白光成像方法；本发明可获得成像速度接近视频的高实时性图像，有效消除了由于体内器官运动带来的图像模糊，也很好地消除了背景杂散光。



1. 一种小动物腹腔镜活体光学分子成像系统,它包括有氙灯、可编程对比度调制扫描器 (DMD)、成像系统一 (CCD-1)、成像系统二 (CCD-2)、内窥成像光学系统、滤色转盘一、滤色转盘二、二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二、导光光纤束,其特征在于:在氙灯的前部设置滤色转盘一,滤色转盘一的前端设有耦合系统三 (L3),该耦合系统三 (L3) 的前端设有导光光纤束,该导光光纤束前端设有二色棱镜转盘一,该导光光纤束正前端以 24° 的角度对着到可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件,该可编程对比度调制扫描器 (DMD) 设置在内窥成像光学系统的正后方;

在成像系统二的前部设置耦合系统二 (L2),该耦合系统二 (L2) 的前部设置有滤色转盘二,该滤色转盘二的前部设置二色棱镜转盘二,该二色棱镜转盘二的前部设有二色棱镜转盘一,该二色棱镜转盘一的前端设置光纤接口,该光纤接口与内窥成像光学系统的外径包覆光纤连通;在二色棱镜转盘二的一侧设置有耦合系统一 (L1),该耦合系统一 (L1) 的后部设置有成像系统一。

2. 根据权利要求 1 所述的小动物腹腔镜活体光学分子成像系统,其特征在于:所述的滤色转盘一、滤色转盘二、二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二结构相同,包括有转盘支架,转盘中心轴;滤色转盘一、滤色转盘二分别在转盘支架上设有至少两个滤色片,该两个滤色片设置在转盘中心轴四周的转盘支架上,其中滤色片一不起滤色作用,即让光全部通过;其它滤色片为具有不同的透过波长的滤色片,实现透过所需波长的光信号而过滤掉其他不必要的信号波长的功能;

二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二分别在转盘支架上设有一个反射镜一和至少一个具有透过不同波长的二色镜,实现让所需的波长光信号透射而其他光信号反射的功能。

3. 一种小动物腹腔镜活体光学分子成像方法,其特征在于:它包括权利要求 1 或 2 所述的小动物腹腔镜活体光学分子成像系统;还包括以下步骤:

荧光成像方法:

(1) 氙灯发出的光通过滤色转盘一的具有不同的透过波长的滤色片后,只剩下波长为 λ_{ex} 的光,通过耦合系统三 (L3) 耦合进入导光光纤束到达二色棱镜转盘一;

(2) 光到达二色棱镜转盘一后,经过透射透过具有不同波长的二色镜,以 24° 的角度入射到可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件,DMD 由计算机编程控制 24° 角度,调制地将光反射到内窥成像光学系统的后孔径内;

(3) 进入内窥成像光学系统的光最终入射到样本上面,激发样本上面的荧光染料,获得波长为 λ_{em} 的荧光信号;

(4) 荧光信号再由内窥成像光学系统收集,到达可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件,被 ON 状态的数字微镜反射,到达二色棱镜转盘一;

(5) 光经过二色棱镜转盘一反射到达二色棱镜转盘二,透射后到达滤色转盘二;

(6) 透射过滤色转盘二的光经过耦合系统二 (L2) 成像在成像系统二 (CCD-2) 上;

上述成像系统二 (CCD-2) 获得一幅对比度调制扫描的栅格图像;然后再次使可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件的所有数字微反射镜均处于 ON 状态,且占空比为 100%,形成均匀照明的光斑,获得第二幅荧光图像;通过图像融合算法,获得经过荧光染料处理的体内组织的图像。

4. 一种小动物腹腔镜活体光学分子成像方法,其特征在于:它包括权利要求 1 或 2 所

述的小动物腹腔镜活体光学分子成像系统 ;还包括以下步骤 :

白光成像方法 :

(1) 氙灯发出的光通过滤色转盘一并没有受到滤色的作用,即产生的白光全部耦合进入导光光纤束到达二色棱镜转盘一 ;

(2) 光到达二色棱镜转盘一后,经过反射,进入与内窥成像光学系统外径光纤连接的光纤接口,耦合进光纤中 ;

(3) 耦合进光纤中的白光通过光纤的传输照射到样本上面,反射出带有样本图像信息的光信号 ;

(4) 反射的光再由内窥成像光学系统收集,到达可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件器件,被 ON 状态的数字微镜反射,到达二色镜转盘一 ;

(5) 光信号经过二色棱镜转盘一反射到达二色棱镜转盘二 ;

(6) 光信号经过二色棱镜转盘二反射经过耦合系统一成像在成像系统一 (CCD-1) 上 ;
上述成像系统一获得白光照射下的样本彩色图像。

小动物腹腔镜活体光学分子成像系统及方法

技术领域

[0001] 本发明涉及光学分子成像技术领域,属于一种小动物腹腔镜活体光学分子成像系统及方法。

背景技术

[0002] 目前的所有光学活体成像设备都是在体外进行成像,但很多成像目标,例如很多原位移植瘤,都是在腹腔或者胸腔内,由于外面有胸壁和腹壁组织,所以无论何种探针和标记技术,光学信号(500 - 800nm)都会被组织吸收和散射,大约每穿过 1cm 的组织后会衰减约 10 倍。因此在深部组织的发光信号到体外就会变弱。虽然现有的小动物整体成像设备也在不断推出新型号,以便更好收集捕捉到并清晰成像,最大程度消除背景噪声,还有尝试过在光学成像中还有基于荧光时长的成像,例如通过频域(frequency domain, FD) 或者时域(time-domain, TD) 成像,其优势在于它不依赖于荧光团的浓度,可以提供一种根据荧光化学特性来测量荧光的方法。但由于频率要求等问题,该系统很难用于小动物成像,其他的光学成像设备包括激光共聚焦成像,光学相干层析成像等,有的也与内镜结合,虽然能很好成像组织结构,但工作距离短,而且都是仅仅能于对皮肤等浅表组织(300 μ m-500 μ m) 深度的成像,无法对腹腔内实质脏器及深部组织成像。因此目前设备都无法解决在整体成像上光信号难以穿透腹壁胸壁组织并被吸收散射的问题,使体内的模型的成像会受到严重影响,成为体内深部组织光学分子成像无法逾越的障碍,这也是目前小动物活体光学成像的最难以解决的问题,也成为光学成像作为分子成像中一种成像模式的弱点,影响了其在生物医学领域的应用。另外,目前国际上商品化的整体成像设备都是采用传像光纤束,其最大优点是可实现小尺寸、长工作距离的激光共聚焦内窥镜,但光纤束固有的缺点限制了此类技术的发展。首先是光纤束的芯径像素化结构严重降低了图像的径向分辨率,必须采用复杂的处理算法,才能较好地提高图像分辨率。其次是芯径之间薄的覆层会导致共聚焦扫描和成像时相邻像素之间存在信号串扰,降低了图像对比度。最后,光纤束在使用过程中断丝率会逐步增加,而且无法修复,导致视野黑点越来越多,而且目前设备多采用单根光纤结合末梢 MEMS 扫描机构实现图像中继,为了获得小尺寸的内窥镜探头尺寸,末梢 MEMS 器件的尺寸必须设计很小,而且工艺难度较大。因为采用单根光纤则必须在内窥镜探头末端集成 MEMS 扫描器,当扫描性能较好时导致末端尺寸较大,而较小尺寸的 MEMS 扫描器性能较差。另一个主要问题是成像的速度较低(帧频低于 10f/s),实时性不够。因为体内器官无法固定,且随着小动物的呼吸及心跳会产生运动,由此带来的运动模糊降低了图像质量,影响了疾病的可靠诊断。

[0003] 激光共聚焦内窥术是最新发展起来的一项技术,可在腔镜下全肝成像过程中进行组织的成像,无需取样实现病理学诊断。通过静脉注射荧光素作为对比剂,采用蓝激光激发,观察上皮组织的细胞形态。但现有技术尚需改进,以便利于肝病诊断。首先是光纤束作为传像系统,最高密度为 3 万根光纤像素,清晰度不够,且信号之间存在串扰,降低了图像对比度。其次是成像速度较慢,为 1-2fps,在体诊断时运动模糊严重影响图像质量。最后,小

动物肝脏对蓝光散射严重,导致成像深度不够,且图像的清晰度和对比度也进一步降低。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种小动物腹腔镜活体光学分子成像系统及方法,它弥补上述三个缺点,首先是设计光组组合传像系统,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;其次是采用 DMD 器件实现可编程对比度扫描功能,通过一次对比度调制的随机栅格扫描成像与一次宽场照明成像,结合图像融合算法,实时重建出体内器官图像,成像速度达到 15fps 以上,消除由于小动物呼吸,心跳等变化而引起的图像运动模糊,以及消除背景荧光的干扰,包括有自发荧光和焦面外荧光,并且获得深度信息的荧光情况。

[0005] 为实现上述目的,本实用新型采取以下技术方案:

[0006] 一种小动物腹腔镜活体光学分子成像系统,它包括有氙灯、可编程对比度调制扫描器(DMD)、成像系统一(CCD-1)、成像系统二(CCD-2)、内窥成像光学系统、滤色转盘一、滤色转盘二、二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二、导光光纤束,其特征在于:在氙灯的前部设置滤色转盘一,滤色转盘一的前端设有耦合系统三(L3),该耦合系统三(L3)的前端设有导光光纤束,该导光光纤束前端设有二色棱镜转盘一,该导光光纤束正前端以 24° 的角度对着到可编程对比度调制扫描器(DMD)的数字微镜器件,该可编程对比度调制扫描器(DMD)设置在内窥成像光学系统的正后方;

[0007] 在成像系统二的前部设置耦合系统二(L2),该耦合系统二(L2)的前部设置有滤色转盘二,该滤色转盘二的前部设置二色棱镜转盘二,该二色棱镜转盘二的前部设有二色棱镜转盘一,该二色棱镜转盘一的前端设置光纤接口,该光纤接口与内窥成像光学系统的外径包覆光纤连通;在二色棱镜转盘二的一侧设置有耦合系统一(L1),该耦合系统一(L1)的后部设置有成像系统一。

[0008] 所述的滤色转盘一、滤色转盘二、二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二结构相同,包括有转盘支架,转盘中心轴;滤色转盘一、滤色转盘二分别在转盘支架上设有至少两个滤色片,该两个滤色片设置在转盘中心轴四周的转盘支架上,其中滤色片一不起滤色作用,即让光全部通过;其它滤色片为具有不同的透过波长的滤色片,实现透过所需波长的光信号而过滤掉其他不必要的信号波长的功能;

[0009] 二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二分别在转盘支架上设有一个反射镜一和至少一个具有透过不同波长的二色镜,实现让所需的波长光信号透射而其他光信号反射的功能。

[0010] 一种小动物腹腔镜活体光学分子成像方法,采用上述所述的小动物腹腔镜活体光学分子成像系统;还包括以下步骤:

[0011] 荧光成像方法:

[0012] (1) 氙灯发出的光通过滤色转盘一的具有不同的透过波长的滤色片后,只剩下波长为 λ_{ex} 的光,通过耦合系统三(L3)耦合进入导光光纤束到达二色棱镜转盘一;

[0013] (2) 光到达二色棱镜转盘一后,经过透射透过具有不同波长的二色镜,以 24° 的角度入射到可编程对比度调制扫描器(DMD)的数字微镜器件,DMD由计算机编程控制 24° 角度,调制地将光反射到内窥成像光学系统的后孔径内;

[0014] (3) 进入内窥成像光学系统的光最终入射到样本上面,激发样本上面的荧光染料,获得波长为 λ_{em} 的荧光信号;

[0015] (4) 荧光信号再由内窥成像光学系统收集,到达可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件,被 ON 状态的数字微镜反射,到达二色镜转盘一;

[0016] (5) 光经过二色镜转盘一反射到达二色镜转盘二,透射后到达滤色转盘二。

[0017] (6) 透射过滤色转盘二的光经过耦合系统二 (L2) 成像在成像系统二 (CCD-2) 上;

[0018] 上述成像系统二 (CCD-2) 获得一幅对比度调制扫描的栅格图像;然后再次使可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件的所有数字微反射镜均处于 ON 状态,且占空比为 100%,形成均匀照明的光斑,获得第二幅荧光图像;通过图像融合算法,获得经过荧光染料处理的体内组织的图像。

[0019] 一种小动物腹腔镜活体光学分子成像方法,采用上述所述的小动物腹腔镜活体光学分子成像系统;还包括以下步骤:

[0020] 白光成像方法:

[0021] (1) 氙灯发出的光通过滤色转盘一并没有受到滤色的作用,即产生的白光全部耦合进入导光光纤束到达二色棱镜转盘一;

[0022] (2) 光到达二色棱镜转盘一后,经过反射,进入与内窥成像光学系统外径光纤连接的光纤接口,耦合进光纤中;

[0023] (3) 耦合进光纤中的白光通过光纤的传输照射到样本上面,反射出带有样本图像信息的光信号;

[0024] (4) 反射的光再由内窥成像光学系统收集,到达可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件,被 ON 状态的数字微镜反射,到达二色镜转盘一;

[0025] (5) 光信号经过二色棱镜转盘一反射到达二色棱镜转盘二;

[0026] (6) 光信号经过二色棱镜转盘二反射经过耦合系统一成像在成像系统一 (CCD-1) 上;

[0027] 上述成像系统一获得白光照射下的样本彩色图像。

[0028] 本实用新型的有益效果是:

[0029] 1、将腹腔镜技术与小动物活体光学分子成像技术相结合,解决了目前小动物活体分子成像实验设备无法对腹腔内或者胸腔内病灶很好成像的瓶颈问题。

[0030] 2、采用可编程对比度调制扫描器 (DMD) 实现可编程对比度扫描功能,通过一次对比度调制的随机栅格扫描成像与一次宽场照明成像,结合图像融合算法,实时重建出体内器官的图像,成像速度达到 15fps 以上,消除由于呼吸,心跳等变化而引起的图像运动模糊,以及消除背景荧光的干扰,包括有自发荧光和焦面外荧光,并且获得深度信息的荧光情况。

附图说明

[0031] 图 1 是本发明的成像系统结构示意图。

[0032] 图 2 是本发明实施例 1 的滤色转盘或二色棱镜转盘的结构示意图。

[0033] 图 3 是本发明实施例 2 的滤色转盘或二色棱镜转盘的结构示意图。

[0034] 图 4 是本发明实施例 3 的滤色转盘或二色棱镜转盘的结构示意图。

[0035] 图 5 是本发明实施例 4 的滤色转盘或二色棱镜转盘的结构示意图。

[0036] 图 6 是本发明实施例 5 的滤色转盘或二色棱镜转盘的结构示意图。

[0037] 附图标号:1、内窥成像光学系统;2、光纤接口;3、导光光纤束;4、滤色转盘一;5、氙灯;6、滤色转盘二;7、二色棱镜转盘二;8、二色棱镜转盘一;9、内窥成像光学系统的正后方;10、转盘支架;11、转轴;12、滤色片一或反射镜一;DMD、可编程对比度调制扫描器;CCD-1、成像系统一;CCD-2、成像系统二;L1、耦合系统一;L1、耦合系统二;L3、耦合系统三。

具体实施方式

[0038] 参见图 1 所示:一种小动物腹腔镜活体光学分子成像系统,它包括有包括氙灯、可编程对比度调制扫描器(DMD)、成像系统一(CCD-1)、成像系统二(CCD-2)、内窥成像光学系统、滤色转盘一、滤色转盘二、二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二、导光光纤束,其特征在于:在氙灯的前部设置滤色转盘一,滤色转盘一的前端设有耦合系统三(L3),该耦合系统三(L3)的前端设有导光光纤束,该导光光纤束前端设有二色棱镜转盘一,该导光光纤束正前端以 24° 的角度对着到可编程对比度调制扫描器(DMD)的数字微镜器件,该可编程对比度调制扫描器(DMD)设置在内窥成像光学系统的正后方;

[0039] 在成像系统二的前部设置耦合系统二(L2),该耦合系统二(L2)的前部设置有滤色转盘二,该滤色转盘二的前部设置二色棱镜转盘二,该二色棱镜转盘二的前部设有二色棱镜转盘一,该二色棱镜转盘一的前端设置光纤接口,该光纤接口与内窥成像光学系统的外径包覆光纤连通;在二色棱镜转盘二的一侧设置有耦合系统一(L1),该耦合系统一(L1)的后部设置有成像系统一。

[0040] 所述的滤色转盘一、滤色转盘二、二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二结构相同,包括有转盘支架,转盘中心轴;滤色转盘一、滤色转盘二分别在转盘支架上设有至少两个滤色片,该两个滤色片设置在转盘中心轴四周的转盘支架上,其中滤色片一不起滤色作用,即让光全部通过;其它滤色片为具有不同的透过波长的滤色片,实现透过所需波长的光信号而过滤掉其他不必要的信号波长的功能;

[0041] 二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二分别在转盘支架上设有一个反射镜一和至少一个具有透过不同波长的二色镜,实现让所需的波长光信号透射而其他光信号反射的功能。

[0042] 一种小动物腹腔镜活体光学分子成像方法,采用上述所述的小动物腹腔镜活体光学分子成像系统;在荧光成像过程中,转动滤色转盘一、滤色转盘二至相应波长对应的滤色片,可以分别让波长为 λ_{ex} 的光(由所选荧光染料所需要的激发光)和波长为 λ_{em} 的荧光信号(由所选荧光染料受激发后产生)通过。另外,转动二色棱镜转盘一和二色棱镜转盘二至适当位置,分别让波长为 λ_{ex} 和 λ_{em} 的光透射,其他光信号反射。直接控制激发光源的照射能量,它有利于成像系统根据每一种荧光物质、或实验样本种类及其部位作针对性的调节,在同一样本中对不同荧光团的数量比较就会很容易实现。软件控制的转盘支架 10 和转轴 11 转动,提供在一个测读次序中激发光和发射光滤光片的快速转换。透射区域大小为 $20\text{cm} \times 20\text{cm}$ 。

[0043] 包括以下步骤:

[0044] 荧光成像方法:

[0045] (1) 氙灯发出的光通过滤色转盘一的具有不同的透过波长的滤色片后,只剩下波

长为 λ_{ex} 的光,通过耦合系统三 (L3) 耦合进入导光光纤束到达二色棱镜转盘一;

[0046] (2) 光到达二色棱镜转盘一后,经过透射透过具有不同波长的二色镜,以 24° 的角度入射到可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件, DMD 由计算机编程控制 24° 角度,调制地将光反射到内窥成像光学系统的后孔径内;

[0047] (3) 进入内窥成像光学系统的光最终入射到样本上面 (在小动物腹腔内的样本上面涂上相应的波长的染料),激发样本上面的荧光染料,获得波长为 λ_{em} 的荧光信号;

[0048] (4) 荧光信号再由内窥成像光学系统收集,到达可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件,被 ON 状态的数字微镜反射,到达二色镜转盘一;

[0049] (5) 光经过二色镜转盘一反射到达二色镜转盘二,透射后到达滤色转盘二。

[0050] (6) 透射过滤色转盘二的光经过耦合系统二 (L2) 成像在成像系统二 (CCD-2) 上;

[0051] 上述成像系统二 (CCD-2) 获得一幅对比度调制扫描的栅格图像;然后再次使可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件的所有数字微反射镜均处于 ON 状态,且占空比为 100%,形成均匀照明的光斑,获得第二幅荧光图像;通过图像融合算法,获得经过荧光染料处理的体内组织的图像。

[0052] 一种小动物腹腔镜活体光学分子成像方法,采用上述所述的小动物腹腔镜活体光学分子成像系统;在白光成像过程中,调节滤色转盘一和滤色转盘二,旋转 to 滤色片一,不起滤色作用让光全部通过。同时二色棱镜转盘一和二色棱镜转盘二转换到反射镜功能。

[0053] 包括以下步骤:

[0054] 白光成像方法:

[0055] (1) 氙灯发出的光通过滤色转盘一并没有受到滤色的作用,即产生的白光全部耦合进入导光光纤束到达二色棱镜转盘一;

[0056] (2) 光到达二色棱镜转盘一后,经过反射,进入与内窥成像光学系统外径光纤连接的光纤接口,耦合进光纤中;

[0057] (3) 耦合进光纤中的白光通过光纤的传输照射到样本上面,反射出带有样本图像信息的光信号;

[0058] (4) 反射的光再由内窥成像光学系统收集,到达可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件,被 ON 状态的数字微镜反射,到达二色镜转盘一;

[0059] (5) 光信号经过二色棱镜转盘一反射到达二色棱镜转盘二;

[0060] (6) 光信号经过二色棱镜转盘二反射经过耦合系统一成像在成像系统一 (CCD-1) 上;

[0061] 上述成像系统一获得白光照射下的样本彩色图像。

[0062] 内窥成像光学系统为外径 5mm,长度 150mm 的硬性内镜探头,同时外径包覆有光纤束进行白光的传输。

[0063] 滤色转盘是一个改进的可调滤色片。如图 2、图 3、图 4、图 5、图 6 所示,以图 5 为例,它包含有 5 个 (或其他数量) 滤色片,转动转盘选择不同的滤色片对通过的光信号进行处理。其中滤色片一不起滤色作用,即让光全部通过。滤色片二至五为具有不同的透过波长的滤色片,实现透过所需波长的光信号而过滤掉其他不必要的信号波长的功能 (所需波长为表 1)。

[0064] 表 1. 常用光学分子成像激发光及发射光波长

[0065]

染料	激发光 (nm)	发射光 (nm)
GFP(绿色荧光蛋白)	480	520
DsRed/REP(红色荧光蛋白)	530	600
Cy5	630	680
Cy5. 5	630	700
Cy7	700	780
Bioluminescence(生物发光)	无需	460-630
ICG(吲哚菁绿)	765	835

[0066] 二色棱镜转盘可以通过调节实现反射镜和二色镜的功能转换,结构和滤色转盘类似,以图 5 为例。一为反射镜一,二至五为具有不同透过波长的二色镜,实现让所需的波长光信号透射而其他光信号反射的功能。

[0067] 可编程对比度调制扫描器 (DMD) 的数字微镜器件由尺寸为 $13\ \mu\text{m}$ 的 1024×768 个微反射镜阵列构成,每个微反射镜的 ON-OFF 状态 (形成随机栅格) 及占空比 (形成对比度调制) 可编程控制,这样实现对比度调制的随机照明栅格结构。仅处于 ON 状态的微反射镜 (亮像素) 将激光反射到内窥成像光学系统的孔径内,处于 OFF 状态的微反射镜 (暗像素) 将激光反射至消光部件。

[0068] 内窥成像光学系统可获得高性能图像。大视场、大数值孔径、长距离图像中继传输是内窥成像光学系统的主要性能要求,在满足上述要求的同时,还要求内窥镜探头的外径尺寸尽可能小。本项目将内窥成像光学系统的初始结构分为两组结构,第一组结构为前段由透镜胶合组成的高分辨率大视场成像物镜,实现体外激光扫描的一致性,保证全视场的均匀成像;第二组结构用于传像,仅用 2 个胶合镜组,实现 150mm 的长距离的图像中继,不仅加工生产方便,而且光线经过的折反射次数少,清晰度高。利用光组组合构建的内窥成像光学系统,解决了使用光纤束时分辨力低,相邻芯径光线串扰,以及光纤芯材料自体荧光导致的附加背景杂散光等问题。在光学设计中,这两组组光学系统的像差综合考虑,在整个内窥镜范围内进行像差校正,而基于光纤的传像系统 (无论是传像光纤束还是单根光纤) 均无法补偿物镜的残留像差。因此,此内窥成像光学系统可获得更佳的成像质量。

[0069] 高分辨率大视场成像物镜和 DMD 可编程扫描器配合使用,将不同入射角度的激光束耦合进体内,形成对体内组织不同位置的扫描照明,并激发扫描位置处的荧光标记物,将荧光信号耦合至体外 CCD 探测器。准直后的平行激光光束入射到 DMD 可编程扫描器后被偏转,DMD 不同位置处的光线最终入射到目标物体不同的位置,实现激光扫描角度与体内成像位置的一一对应。高分辨率大视场成像物镜和 DMD 器件的配合使用实现了照明光路和成像光路的合二为一,并且 DMD 器件设置在体外,在获得高性能随机扫描的同时,不增大内窥镜探头的尺寸,与现有腹腔镜尺寸兼容。同时,高分辨率大视场成像物镜为远心光学结构,保

证了成像视场内均匀一致的图像分辨率和激光照度。

[0070] 图像中继由望远式棒状传像透镜实现,克服传像光纤束或光纤固有的缺点,能够获得高清晰度的扫描图像。该内窥成像光学系统有 80° 的视场角,并且具有物方 20 线对/mm 的分辨率。

[0071] 为了能够得到体内组织原始的彩色图像需要白光照明样本,但是如果直接使用光组组合传输白光,会有大量的损耗,使用光纤来传输白光可以很好地解决这个问题,于是在内窥成像系统的外径外包覆光纤,氙灯发出的白光由导光光纤传输到内窥成像光学系统外径上的光纤接口,进入包覆在内窥成像光学系统外径的光纤中,通过光纤传到的白光照射到样本表面,反射的白光信号再由内窥成像光学系统收集,最终到达彩色 CCD 探测器,获得样本的原始图像。

[0072] 如何实现快速扫描成像,消除运动模糊,并且消除背景杂散光,是内窥镜成像的另一个技术关键。因为内窥镜要能手持式操作,扫描系统必须体积小,重量轻,常规的 XY 二维扫描振镜很难满足要求,故采用 DMD 器件实现,且无运动部件,可靠性高。这里设计的 DMD 扫描方式为对比度调制的可编程随机栅格扫描,充分利用 DMD 器件的可编程性能。

[0073] 当编程设置 DMD 的像素阵列为对比度调制的随机栅格阵列时,入射到体内器官的激光分布也为随机栅格分布。由于光学系统点扩散函数 PSF(衍射效应)的作用,此时 CCD 获取的荧光信号在焦平面处的对比度最大,荧光强度的波动最剧烈,而在离焦时变模糊。因为点扩散函数在焦面位置最小,且栅格为随机分布,所以在一定照明条件下,焦面位置只会出现或没有栅格照明,而在离焦位置,由于点扩散函数覆盖的范围较大,栅格的随机分布并不会对探测到的荧光光强带来很大波动。因此,通过一定的算法可以提取出此照明条件下图像光强的波动信息,进而获得焦平面位置处的荧光信号,而过滤掉焦平面以外的背景荧光,达到较好的成像效果。

[0074] 首先,在随机栅格照明时,得到荧光图像:

$$[0075] \quad I_s(\vec{\rho}_d) = \iint PSF_{\text{det}}(\vec{\rho}_d - \vec{\rho}, z) O(\vec{\rho}, z) S(\vec{\rho}, z) d^2 \vec{\rho} dz \quad (1)$$

[0076] 在均匀照明时,得到荧光图像

$$[0077] \quad I_u(\vec{\rho}_d) = \iint PSF_{\text{det}}(\vec{\rho}_d - \vec{\rho}, z) O(\vec{\rho}, z) \langle S \rangle d^2 \vec{\rho} dz \quad (2)$$

[0078] 式(1)和式(2)中, $PSF_{\text{det}}(\vec{\rho}, z)$ 是内窥成像光学系统的三维点扩散函数, $O(\vec{\rho}, z)$ 是体内组织的三维分布, $S(\vec{\rho}, z)$ 是 DMD 随机栅格经内窥显微光学系统后的三维分布(当 DMD 为均匀照明时, $S(\vec{\rho}, z)$ 趋向于一个常数 $\langle S \rangle$)。

[0079] 式(2)是标准内窥术获得的荧光图像,因为能量守恒定律使得 $\int PSF_{\text{det}}(\vec{\rho}, z) d^2 \vec{\rho}$ 为一个常数,不随 z 的变化而变化。为获得有关于 z 轴的深度信息,我们考虑式(1)和式(2)的差分图像

$$[0080] \quad \delta I(\vec{\rho}_d) = I_s(\vec{\rho}_d) - I_u(\vec{\rho}_d) = \iint [PSF_{\text{det}}(\vec{\rho}_d - \vec{\rho}, z) \delta S(\vec{\rho}, z)] O(\vec{\rho}, z) d^2 \vec{\rho} dz \quad (3)$$

[0081] 这里, $\delta S(\vec{\rho}, z) = S(\vec{\rho}, z) - \langle S \rangle$, $[]$ 中的函数为离焦量的权重函数,此差分图像总体上随着离焦量 z 的增大而减小,当离焦量进一步增大时,趋向于 0。这里引入滤波函数

$W(\vec{\rho})$, 使差分图像随着离焦量 z 的增大而迅速减小到 0。

[0082] 定义式 (1) 中荧光图像的对比度为

[0083]

$$C_{\delta_s} = \frac{\sigma_{\delta_s}(z)}{\langle I_s \rangle} \quad (4)$$

[0084] 这里 $\sigma_{\delta_s}(z)$ 为荧光图像的标准差, $\langle I_s \rangle$ 为平均荧光图像强度。这个对比度仅和随机栅格的对比度相关, 而与体内组织无关。

[0085] 根据滤波函数 $W(\vec{\rho})$, 引入一个低通滤波器 LP 和一个高通滤波器 HP, 低通滤波器 LP 应用于 $C_{\delta_s} I_u$, 高通滤波器直接应用于 I_u , 得到

$$[0086] \quad I_{LP}(\vec{\rho}_d) = LP[C_{\delta_s}(\vec{\rho}_d) I_u(\vec{\rho}_d)]$$

$$[0087] \quad I_{HP}(\vec{\rho}_d) = HP[I_u(\vec{\rho}_d)]$$

[0088] 当离焦量 $z = 0$ 时 (即焦平面位置处), 定义一个比例参数 $\eta = C_{\delta_s}(0)^{-1}$, 使得最终的图像 $I_{SEC}(\vec{\rho}_d)$ 实现低频图像 $I_{LP}(\vec{\rho}_d)$ 与高频图像 $I_{HP}(\vec{\rho}_d)$ 的无缝融合。

[0089]

$$I_{SEC}(\vec{\rho}_d) = \eta I_{LP}(\vec{\rho}_d) + I_{HP}(\vec{\rho}_d) \quad (5)$$

[0090] 因为采用 DMD 可编程扫描器, 滤波函数 $W(\vec{\rho})$ 可直接在 DMD 器件上实现, 从而达到对比度调制的随机栅格扫描功能。通过一次随机栅格扫描和一次均匀扫描, 获得 $I_s(\vec{\rho}_d)$ 和 $I_u(\vec{\rho}_d)$ 后, 通过以下算法, 就可以重建出体内组织图像。

[0091] 首先: 根据式 (3) 获得差分荧光图像;

[0092] 第二步: 根据式 (4) 计算随机栅格扫描获得的荧光图像对比度;

[0093] 第三步: 根据式 (4) 在频域估计出比例参数 η ;

[0094] 第四步: 根据滤波函数 $W(\vec{\rho})$, 构造一个低通滤波函数 LP 和一个高通滤波函数 HP;

[0095] 第五步: 根据式 (5) 计算获得荧光图像 $I_{SEC}(\vec{\rho}_d)$ 。

[0096] 因为仅需 2 次扫描, DMD 器件的刷新率为 60fps, 其每个微反射镜的驱动脉宽及 ON 状态时间可实时编程控制, 同时采用 GPU 可显著提高数字图像处理的速度, 因此可获得成像速度接近视频的高实时性图像, 有效消除了由于体内器官运动带来的图像模糊, 也很好地消除了背景杂散光。

[0097] 本发明可获得成像速度接近视频的高实时性图像, 有效消除了由于体内器官运动带来的图像模糊, 也很好地消除了背景杂散光。

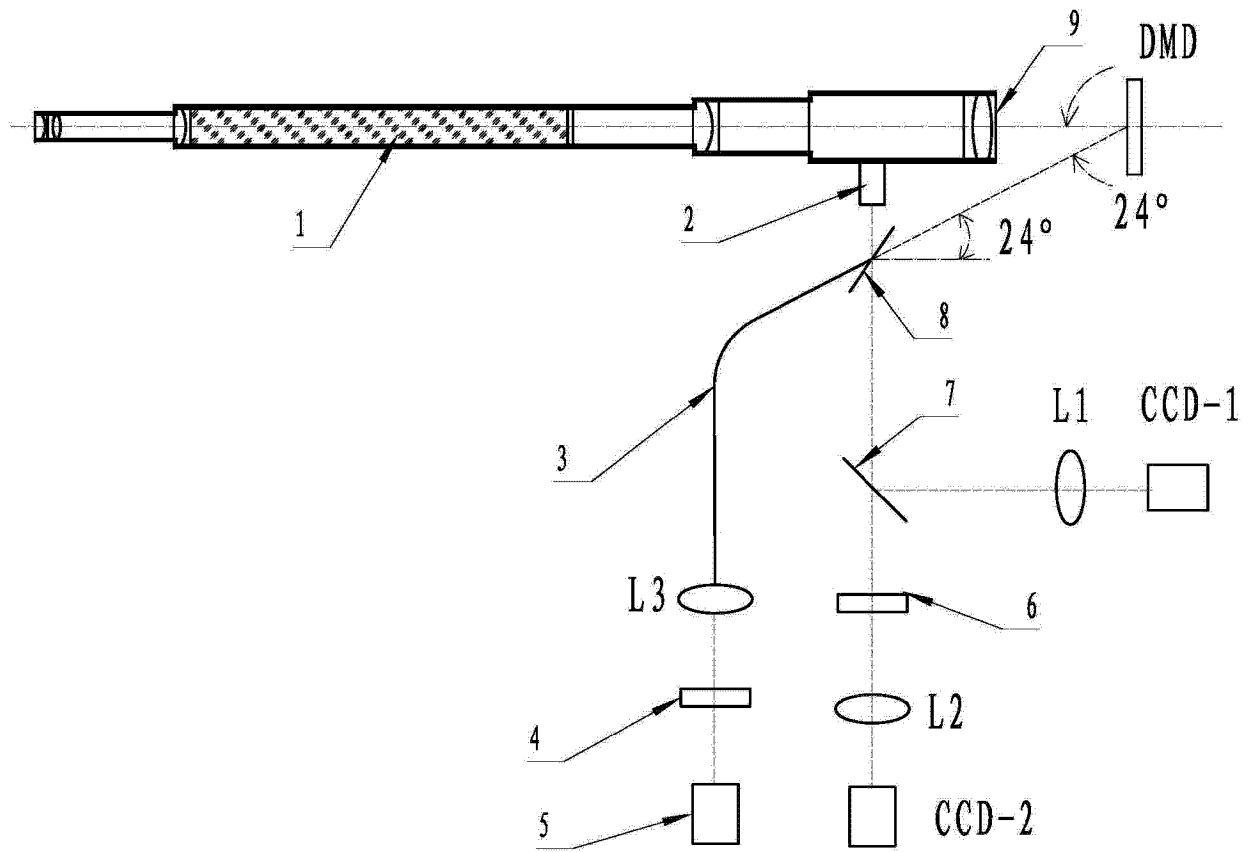


图 1

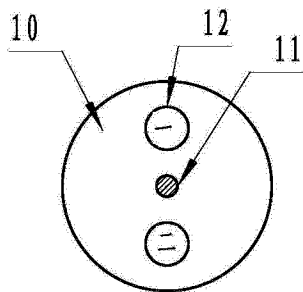


图 2

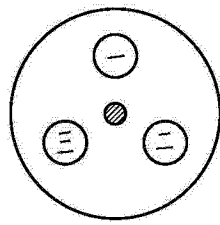


图 3

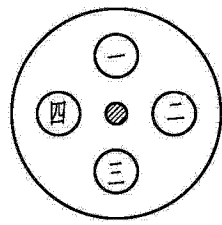


图 4

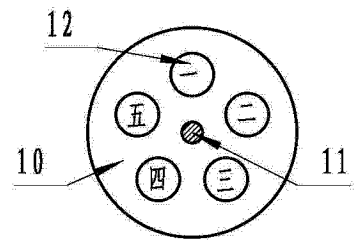


图 5

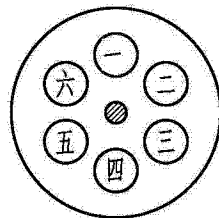


图 6

专利名称(译)	小动物腹腔镜活体光学分子成像系统及方法		
公开(公告)号	CN103799961B	公开(公告)日	2015-09-09
申请号	CN201410087600.6	申请日	2014-03-11
[标]申请(专利权)人(译)	洪德飞 王立强 王知非		
申请(专利权)人(译)	洪德飞 王立强 王知非		
当前申请(专利权)人(译)	洪德飞 王立强 王知非		
[标]发明人	洪德飞 王立强 王知非		
发明人	洪德飞 王立强 王知非		
IPC分类号	A61B1/313 A61B1/05		
代理人(译)	胡福恒		
审查员(译)	贾斌		
其他公开文献	CN103799961A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种小动物腹腔镜活体光学分子成像系统，它包括有包括氙灯、可编程对比度调制扫描器、成像系统一、成像系统二、内窥成像光学系统、滤色转盘一、滤色转盘二、二色棱镜转盘一、二色棱镜转盘二、导光光纤束，在氙灯的前部设置滤色转盘一，滤色转盘一的前端设有耦合系统三，该耦合系统三的前端设有导光光纤束，该导光光纤束前端设有二色棱镜转盘一，该导光光纤束正前端以 24° 的角度对着到可编程对比度调制扫描器的数字微镜器件，该可编程对比度调制扫描器设置在内窥成像光学系统的正后方；它还包括：荧光成像方法和白光成像方法；本发明可获得成像速度接近视频的高实时性图像，有效消除了由于体内器官运动带来的图像模糊，也很好地消除了背景杂散光。

