



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103989459 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201410217638. 0

G01N 21/64 (2006. 01)

(22) 申请日 2014. 05. 20

(71) 申请人 曾堃

地址 201702 上海市青浦区沪青平公路
1358 号康虹花园 212 号 309 室

申请人 颜国正

(72) 发明人 曾堃 颜国正 虞震芬 王志武
刘大生 姜萍萍

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 陆嘉

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

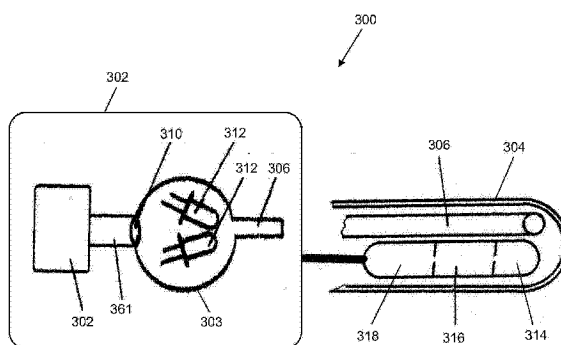
权利要求书3页 说明书14页 附图6页

(54) 发明名称

用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备
及内窥镜

(57) 摘要

本发明揭示了一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,该光学观测设备具有一容纳空间与一透明前端,该光学观测设备包括:光导纤维,由容纳空间延伸至透明前端;激光发射器,以脉冲方式发射波长为 $340\text{nm} \pm 20\text{nm}$, 能量为 $0.3 \sim 0.5\text{mJ}/\text{m}^2$ 的激光;聚焦装置,耦合至激光发射器的输出端,将激光聚焦至光导纤维的输入端;白色光发射器,发射白色光,白色光导入光导纤维的输入端,其中激光发射器与白色光发射器交替开启;图像传感器,获取由光导纤维的输出端发射的光线所照射的区域的图像,将光信号转换成电信号;高增益放大器,耦合到图像传感器,对图像传感器产生的电信号进行放大;编码及发射器,耦合到高增益放大器,对高增益放大器的输出进行编码并发射经编码的信号。



1. 一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,其特征在于,所述光学观测设备具有一容纳空间与一透明前端,该光学观测设备包括:

光导纤维,光导纤维的输入端延伸至所述容纳空间,光导纤维的输出端延伸至所述透明前端;

激光发射器,放置在所述容纳空间中,激光发射器以脉冲方式发射波长为 $340\text{nm} \pm 20\text{nm}$,能量为 $0.3 \sim 0.5\text{mJ/m}^2$ 的激光;

聚焦装置,放置在所述容纳空间中,聚焦装置耦合至激光发射器的输出端,将所述激光聚焦至所述光导纤维的输入端;

白色光发射器,放置在所述容纳空间中,白色光发射器发射白色光,所述白色光导入所述光导纤维的输入端,其中所述激光发射器与白色光发射器交替开启;

图像传感器,放置在所述透明前端,图像传感器获取由所述光导纤维的输出端发射的光线所照射的区域的图像,将光信号转换成电信号;

高增益放大器,耦合到所述图像传感器,对所述图像传感器产生的电信号进行放大;

编码及发射器,耦合到所述高增益放大器,对所述高增益放大器的输出进行编码并发射所述经编码的信号。

2. 如权利要求1所述的用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,其特征在于,所述编码及发射器发射的经编码的信号由一接收及解码器接收,经解码后提供给图像处理装置,图像处理装置还原出所述图像传感器获取的图像并显示该图像。

3. 如权利要求2所述的用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,其特征在于,所述激光发射器的额定输出能量 $>10\text{mJ}$ 、输出脉宽 $<5\text{ns}$ 、单脉冲功率 $>100\text{KW}$ 、重复频率 $1 \sim 50$ 次/s。

4. 如权利要求2所述的用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,其特征在于,所述白色光发射器是一个或数个LED,所述LED对准所述光导纤维的输入端,所述LED的光谱为日光光谱,色温为 $5000\text{K} \pm 400\text{K}$ 。

5. 如权利要求2所述的用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,其特征在于,所述光导纤维是适合于传输紫外光波段以及可见光波段的石英光导纤维或液体光导纤维;所述光导纤维在 $300\text{nm} \sim 700\text{nm}$ 波段范围内的光具有低衰减率。

6. 如权利要求2所述的用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,其特征在于,所述图像传感器使用石墨烯感光元件,能感知 $0.2\text{lux} \sim 0.6\text{lux}$ 强度的荧光。

7. 一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的方法,其特征在于,使用如权利要求1-7中任一项所述的光学观测设备,所述方法包括:

将光学观测设备的透明前端对准待检测组织;

关闭激光发射器,开启白色光发射器,光导纤维的输出端发射白色光照射待检测组织;

通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,在显示器上显示由白色光照射的待检测组织的图像,确定疑似组织区域;

关闭白色光发射器,开启激光发射器,光导纤维的输出端以脉冲方式发射激光照射所述的疑似组织区域;

通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,在显

示器上显示由激光照射后疑似组织区域的荧光图像；

依据荧光的色泽鉴别疑似区域是否与恶性肿瘤相关，其中：以正常组织 $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处能量峰值为基准，

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值为基准值的 100%、无其他峰值、荧光色泽为蓝白色鉴别为正常组织；

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值大于基准值的 60%、无其他峰值、荧光色泽为桔黄或者桔红色鉴别为良性病变组织；

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、在 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处和 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 存在峰值、荧光色泽为紫红色鉴别为恶性肿瘤组织；

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处存在峰值、荧光色泽为紫色鉴别为重度非典型增生组织；

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处存在峰值、荧光色泽为暗红色鉴别为重度非典型增生组织；

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、无其他峰值、荧光色泽为暗色鉴别为轻、中度非典型增生组织。

8. 一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的内窥镜，其特征在于，所述内窥镜的前端具有如权利要求 1-7 中任一项所述的光学观测设备。

9. 如权利要求 8 所述的用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的内窥镜，其特征在于，还包括一图像处理终端，所述图像处理终端包括接收及解码器、图像处理装置及显示器；

所述编码及发射器发射的经编码的信号由所述接收及解码器接收，经解码后提供给图像处理装置，图像处理装置还原出所述图像传感器获取的图像并由显示器显示该图像。

10. 一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的方法，其特征在于，使用如权利要求 9 所述的内窥镜，所述方法包括：

将内窥镜伸入人体中，内窥镜的前端抵达待检测组织的位置；

关闭激光发射器，开启白色光发射器，光导纤维的输出端发射白色光照射待检测组织；

通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置，在显示器上显示由白色光照射的待检测组织的图像，确定疑似组织区域；

关闭白色光发射器，开启激光发射器，光导纤维的输出端以脉冲方式发射激光照射所述的疑似组织区域；

通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置，在显示器上显示由激光照射后疑似组织区域的荧光图像；

依据荧光的色泽鉴别疑似区域是否与恶性肿瘤相关，其中：以正常组织 $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处能量峰值为基准，

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值为基准值的 100%、无其他峰值、荧光色泽为蓝白色鉴别为正常组织；

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值大于基准值的 60%、无其他峰值、荧光色泽为桔黄或者桔红色鉴别为良性病变组织；

$460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、在 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处和 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 存在峰

值、荧光色泽为紫红色鉴别为恶性肿瘤组织；

460nm $\pm$ 20nm 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 400nm $\pm$ 20nm 处存在峰值、荧光色泽为紫色鉴别为重度非典型增生组织；

460nm $\pm$ 20nm 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 670nm $\pm$ 20nm 处存在峰值、荧光色泽为暗红色鉴别为重度非典型增生组织；

460nm $\pm$ 20nm 处的峰值小于基准值的 40%、无其他峰值、荧光色泽为暗色鉴别为轻、中度非典型增生组织。

用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备及内窥镜

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械领域,更具体地说,涉及一种利用激光照射后激发的荧光对组织进行鉴别的设备。

背景技术

[0002] 肿瘤,尤其是恶性肿瘤已经成为人类健康的最大敌人,世界公认肿瘤难题是使“恶性肿瘤发病率、死亡率”下降。要解决此项难题,需要科学的指导思想和正确的策略。恶性肿瘤“三早”,即早期发现、早期诊断、早期治疗是一项科学正确的策略。它的初衷是希望恶性肿瘤得到主动预防和控制,而不是在恶性肿瘤发生后进行被动治疗。由于恶性肿瘤一旦形成之后就很难逆转,并且进展很快,同时在恶性肿瘤形成后对肿瘤的治疗过程中同时造成对于正常健康细胞的大量杀伤,极大地降低了治疗成功率和患者的生存质量。因此在恶性肿瘤形成之后的被动治疗效果十分有限,难以达成预期的效果。

[0003] 全世界癌症发病率居高不下的主要原因之一,是诊断医学有重大突破,尚停留在形态学的诊断方法。形态学的诊断方法主要的依据是医生的经验。虽然借助于使用现代技术的各种设备,比如内窥镜、激光共聚焦内窥镜(CLE)、X射线、钼靶、超声波成像(B超)、CT、核磁共振(MRI)等,但这些设备的作用仅仅是获得图像,但依据图像进行诊断的过程依旧是采用形态学的诊断方法,根据医生自身的临床经验,在观察了上述诊断仪器所提供的影像或者图像后,根据图像的形态,如隆起形、凹陷形、不规整颗粒、岛状粘膜等形态来进行诊断。对于已经形成的恶性肿瘤,其形态学的特征十分明显。但是在肿瘤的早期,尤其是恶性肿瘤病灶小于5mm时,其形态特征不明显,有些甚至与正常的健康组织看起来是一样的。此时,即使通过上述的仪器获得了清晰的图像,仅依靠医生的经验,从形态学的角度是无法进行诊断和识别的。从治疗的角度看,当恶性肿瘤病灶小于5mm时,属于微小型浸润恶性肿瘤或者处于癌前病变阶段,这些恶性肿瘤如果能得到及时的治疗将显著提高治愈率和生存率。对于其中三分之一可以靠干预使其逆转、三分之一可以根治恢复健康、三分之一可以通过治疗使其延长生命。

[0004] 目前主流的恶性肿瘤诊断仪器的发展方向,是以不断提高成像水平为目标,但是其诊断的原理和依据依旧是形态学原理,在获得高分辨率的图像之后,还是需要借助于医生的经验来做出判断。根据上面的分析,此类仪器确实能够提高中期以后的恶性肿瘤的诊断率,可以一定程度上延长恶性肿瘤患者的生命周期。但进入中期以后,恶性肿瘤已经难以逆转,很难治愈,所以这些仪器并不能有效达到降低“恶性肿瘤发病率和死亡率的目标”。

[0005] 以应用最为广泛的内窥镜为例,内窥镜由于可以进入人体内部并且不造成很大损伤,因此被广泛应用在诊断领域。内窥镜的发展应用已近半个世纪,技术十分成熟,并且在不断发展中,目前已经开发出放大内窥镜、超声内窥镜、最新的技术是激光共聚焦内窥镜(CLE)。激光共聚焦内窥镜(CLE)应用了最先进的共聚焦显微镜技术,采用段层切片技术。可以成像达到准细胞水平的图像(由于其是黑白影像,层次不够清晰,因此不能称之为细胞水平,仅仅是准细胞水平)。激光共聚焦内窥镜(CLE)的出现将内窥镜的成像水平提升

到一个新的标准,理论上应该使得肿瘤诊断的效率大幅度提升,但在实际应用中并非如此。即使借助于激光共聚焦内窥镜(CLE),医生依旧难以发现病灶小于5mm的恶性肿瘤。究其原因,还是激光共聚焦内窥镜(CLE)仅提供图像,而最终的判断还是由医生根据形态学的原理,根据自己的经验做出。此外,由于激光共聚焦内窥镜(CLE)的准细胞水平的成像能力,在提供高分辨率图像的同时,其成像面积很小,这就要求医生能够准确的选择检测点,而检测点的也是由医生凭经验做出,其依据是分辨率更低一些的图像,理论上还是形态学的判断结果。所以,由于现行的诊断方法主要停留在形态学水平,仅仅通过提升图像分辨率的方法无法有效检出处于癌前病变阶段的肿瘤,尤其是病灶小于5mm的恶性肿瘤。

发明内容

[0006] 本发明旨在提出一种能够鉴别处于癌前病变阶段的肿瘤,尤其是病灶小于5mm的恶性肿瘤的设备及方法。

[0007] 根据本发明的一实施例,提出一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,该光学观测设备具有一容纳空间与一透明前端,该光学观测设备包括:

[0008] 光导纤维,光导纤维的输入端延伸至容纳空间,光导纤维的输出端延伸至透明前端;

[0009] 激光发射器,放置在容纳空间中,激光发射器以脉冲方式发射波长为 $340\text{nm} \pm 20\text{nm}$,能量为 $0.3 \sim 0.5\text{mJ/m}^2$ 的激光;

[0010] 聚焦装置,放置在容纳空间中,聚焦装置耦合至激光发射器的输出端,将激光聚焦至光导纤维的输入端;

[0011] 白色光发射器,放置在容纳空间中,白色光发射器发射白色光,白色光导入光导纤维的输入端,其中激光发射器与白色光发射器交替开启;

[0012] 图像传感器,放置在透明前端,图像传感器获取由光导纤维的输出端发射的光线所照射的区域的图像,将光信号转换成电信号;

[0013] 高增益放大器,耦合到图像传感器,对图像传感器产生的电信号进行放大;

[0014] 编码及发射器,耦合到高增益放大器,对高增益放大器的输出进行编码并发射经编码的信号。

[0015] 在一个实施例中,编码及发射器发射的经编码的信号由一接收及解码器接收,经解码后提供给图像处理装置,图像处理装置还原出图像传感器获取的图像并显示该图像。

[0016] 在一个实施例中,激光发射器的额定输出能量 $>10\text{mJ}$ 、输出脉宽 $<5\text{ns}$ 、单脉冲功率 $>100\text{KW}$ 、重复频率 $1 \sim 50$ 次/s。

[0017] 在一个实施例中,白色光发射器是一个或数个LED,LED对准光导纤维的输入端,LED的光谱为日光光谱,色温为 $5000\text{K} \pm 400\text{K}$ 。

[0018] 在一个实施例中,光导纤维是适合于传输紫外光波段以及可见光波段的石英光导纤维或液体光导纤维。

[0019] 在一个实施例中,光导纤维在 $300\text{nm} \sim 700\text{nm}$ 波段范围内的光具有低衰减率。

[0020] 在一个实施例中,图像传感器使用石墨烯感光元件,能感知 $0.2\text{lux} \sim 0.6\text{lux}$ 强度的荧光。

[0021] 根据本发明的一实施例,提出一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的方法,使用前

述的光学观测设备,该方法包括:

[0022] 将光学观测设备的透明前端对准待检测组织;

[0023] 关闭激光发射器,开启白色光发射器,光导纤维的输出端发射白色光照射待检测组织;

[0024] 通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,在显示器上显示由白色光照射的待检测组织的图像,确定疑似组织区域;

[0025] 关闭白色光发射器,开启激光发射器,光导纤维的输出端以脉冲方式发射激光照射所述的疑似组织区域;

[0026] 通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,在显示器上显示由激光照射后疑似组织区域的荧光图像;

[0027] 依据荧光的色泽鉴别疑似区域是否与恶性肿瘤相关,其中:以正常组织 $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处能量峰值为基准,

[0028] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值为基准值的 100%、无其他峰值、荧光色泽为蓝白色鉴别为正常组织;

[0029] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值大于基准值的 60%、无其他峰值、荧光色泽为桔黄或者桔红色鉴别为良性病变组织;

[0030] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、在 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处和 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 存在峰值、荧光色泽为紫红色鉴别为恶性肿瘤组织;

[0031] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处存在峰值、荧光色泽为紫色鉴别为重度非典型增生组织;

[0032] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处存在峰值、荧光色泽为暗红色鉴别为重度非典型增生组织;

[0033] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、无其他峰值、荧光色泽为暗色鉴别为轻、中度非典型增生组织。

[0034] 根据本发明的一实施例,提出一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的内窥镜,该内窥镜的前端具有前述的光学观测设备。

[0035] 在一个实施例中,该内窥镜还包括一图像处理终端,该图像处理终端包括接收及解码器、图像处理装置及显示器;编码及发射器发射的经编码的信号由接收及解码器接收,经解码后提供给图像处理装置,图像处理装置还原出图像传感器获取的图像并由显示器显示该图像。

[0036] 根据本发明的一实施例,提出一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的方法,使用前述的内窥镜,该方法包括:

[0037] 将内窥镜伸入人体中,内窥镜的前端抵达待检测组织的位置;

[0038] 关闭激光发射器,开启白色光发射器,光导纤维的输出端发射白色光照射待检测组织;

[0039] 通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,在显示器上显示由白色光照射的待检测组织的图像,确定疑似组织区域;

[0040] 关闭白色光发射器,开启激光发射器,光导纤维的输出端以脉冲方式发射激光照射所述的疑似组织区域;

[0041] 通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置，在显示器上显示由激光照射后疑似组织区域的荧光图像；

[0042] 依据荧光的色泽鉴别疑似区域是否与恶性肿瘤相关，其中：以正常组织 $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处能量峰值为基准，

[0043] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值为基准值的 100%、无其他峰值、荧光色泽为蓝白色鉴别为正常组织；

[0044] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值大于基准值的 60%、无其他峰值、荧光色泽为桔黄或者桔红色鉴别为良性病变组织；

[0045] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、在 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处和 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 存在峰值、荧光色泽为紫红色鉴别为恶性肿瘤组织；

[0046] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处存在峰值、荧光色泽为紫色鉴别为重度非典型增生组织；

[0047] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处存在峰值、荧光色泽为暗红色鉴别为重度非典型增生组织；

[0048] $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于基准值的 40%、无其他峰值、荧光色泽为暗色鉴别为轻、中度非典型增生组织。

[0049] 本发明的光学观测设备、使用该光学观测设备的内窥镜以及相关的鉴别方法，能够对处于癌前病变阶段的肿瘤，尤其是病灶小于 5mm 的恶性肿瘤进行及时的鉴别。

附图说明

[0050] 本发明上述的以及其他的特征、性质和优势将通过下面结合附图和实施例的描述而变的更加明显，在附图中相同的附图标记始终表示相同的特征，其中：

[0051] 图 1A 揭示了恶性肿瘤（癌症）的防治概念示意图。

[0052] 图 1B 揭示了使用激发光源对人体组织（主要是上皮组织或粘膜）进行检测的示意图。

[0053] 图 2A 是正常组织的固有荧光光谱特征曲线。

[0054] 图 2B 是良性病变组织的固有荧光光谱特征曲线。

[0055] 图 2C 是癌组织的固有荧光光谱特征曲线。

[0056] 图 2D 是重度非典型增生组织的固有荧光光谱特征曲线。

[0057] 图 2E 是重度非典型增生组织的固有荧光光谱特征曲线。

[0058] 图 2F 是中度或者轻度非典型增生组织的固有荧光光谱特征曲线。

[0059] 图 3 揭示了根据本发明的一实施例的光学观测设备的结构示意图。

[0060] 图 4 揭示了根据本发明的一实施例的内窥镜的结构示意图。

具体实施方式

[0061] 人类肿瘤广义的分成两大类，即良性肿瘤以及恶性肿瘤。依据病理学分类，恶性肿瘤均来源于四大组织，即上皮组织、间叶组织、淋巴造血组织、神经组织。来源于上皮组织的恶性肿瘤，统称为癌。而癌的发生，发源地是在上皮层内部。上皮组织的厚度因各器官差异很大。约在 0.6mm 至 1.6mm 不等。但它们的共同点是在癌变的前期，也称为癌前病变，病变

发生在薄薄的上皮组织内。癌前病变按照病灶病理学分类为非典型增生。非典型增生分为三级。其病灶均保留在上皮层内。故学名为“上皮内瘤样病变”。如果能在癌前病变时期就及时发现,此类肿瘤有很大的希望能够治愈。癌前病变时期的病灶均小于5mm,如前文所述,是属于诊断和治疗恶性肿瘤的最佳时期,本发明的目的就是能够大幅度地提升处于癌前病变时期的恶性肿瘤的检出率。

[0062] 图 1A 揭示了恶性肿瘤(癌症)的防治概念示意图。如图所示,对于恶性肿瘤(癌症)的防治可以分为三个阶段,也称为三级防治:

[0063] 一级防治是指预防,主要针对外界环境,包括清理和减少病毒、大气有毒物,改良生活习惯,对遗传因素进行排查,减少由于地理因素造成的各类辐射等一级防治主要是针对引起基因突变的一些诱因进行防治。一级防治涉及因素太多,并且也不是所有的诱因都会引起基因突变,所以一级防治目前尚停留在概念阶段。

[0064] 二级防治是指对“癌前病变”阶段进行检测。如图 1A 所示,在发生基因突变之后,会历经非典型增生阶段和原位癌阶段,这两个阶段都是癌前病变阶段。此时尚未形成“浸润癌”,并且会有最长 5~6 年的潜伏期。此时是治疗恶性肿瘤的最佳时机,也是本发明的鉴别方法所针对的时期。如图 1A 所示,在原位癌演变成早期浸润之前,如果能够进行及时有效的阻断,将是预防及治疗癌症的最佳时机。

[0065] 三级防治是指对“癌”的治疗。在进入三级防治时期,癌症已经形成,为早期浸润或者浸润癌,此时的治疗就是目前采用的各种手段。但实际上进入此阶段后癌症已经处于不可逆转的状态。

[0066] 人类恶性肿瘤 85% 源于上皮组织,当然还有源于间叶组织、淋巴血液组织及神经组织。无论恶性肿瘤源于何类组织,其细胞恶变均需经历一段漫长的渐变过程。此过程称为癌前病变或称为非典型增生阶段,也称其为恶性肿瘤的潜伏期,潜伏期通常为 5~6 年。非典型增生阶段的患者并非是通常意义上的恶性肿瘤患者,非典型增生、原位癌在病理学被称异常增生。因为异常增生的病灶部位绝大部分是异形细胞及少量癌细胞。这种异常增生,恶变的可能性就大一些。恶性细胞形成过程并不是孤立的事件,有其特殊的生存环境与生存条件,没有宿主提供特殊环境与条件,恶性细胞也不可能生成。另外,从分子生物学角度分析,从正常细胞转化为恶性细胞要经历多个步骤,在此过程中其周边的生物化学环境已经起了质的变化,如基因突变,继而导致基因表达异常,而细胞中蛋白质和酶的变化,必然引起各种代谢比如卟啉代谢的变化,包括宿主产生的生长因子,激素和提供恶性细胞快速生长的血管分布组合。这些前期条件形成后。恶性细胞才有生存的条件。

[0067] 从电子水平研究生物学的领域为量子生物学,用量子力学为工具用于生物学上的研究,也即从电子水平研究亚分子生物学。由于分子生物学与量子生物学的进展,人类对自身的认识有了很大提高。人体是由蛋白质大分子为主的许多分子构成的。这当然会认为一切生物反应必然是分子反应。但申请人认为这些反应不应当仅仅为大分子反应,而应该有某些更小活性更大和更敏感的单位参加。这些单位只能是非定域的,具有高度反应活性的电子。这些单个电子很容易被激发和强烈地吸收光子,可呈现很强的色彩。有这种不配对电子的分子称为自由基,这种分子非常活泼,亦称电子非定域性,由此可能产生快速相互作用而具有重要的生物意义。除了共轭双键的 π 电子具有活动性外,产生电子的非定域性还有很多可能性。荧光在可见光波段所显示的颜色也是电子与光子相互作用的结果。当光

子进入某物质后,可能有两种情况发生:一种是进入物质后能量几乎不被吸收,另一种是能量被全部或部份吸收。后一种情况在吸收过程中,光能量被转移给分子。但是吸收本身是一种高度专一的现象,即一定的结构的分子只能吸收一定能量的光辐射,只要激发光能量足够强,这个受激分子即能获得较高的能量,并跃迁至高能级,通过内部转换过程,把部份能量转移给周围分子,而自己回到最低激发态,如果它不通过内部转换的方式来消耗能量而回到基态,而是通过发射相应的光子释放能量,那就是发射荧光。各种物种(包括恶性肿瘤所处的生物化学环境)分子结构以及所处的周边环境的不同,它们各自都有自己的特殊光谱频率,当某种特殊光频率照射该物质(包括人体组织)。图 1B 揭示了使用激发光源对人体组织(主要是上皮组织或粘膜)进行检测的示意图。其中激发光源 102 发出的激发光 104 通过光纤 106 照射到人体组织 108(主要是上皮组织或粘膜),在人体组织 108 内部发生电子跃迁,电子 110 跃迁过程中产生荧光,荧光由肉眼或者图像采集装置 112 进行采集。从上述荧光机理可知,荧光的产生是分子结构内量子态的变化引起的。不同的分子结构产生不同的荧光波长。虽然到目前为止,恶性肿瘤其周边生物化学的基本环境尚未搞清,但只要外界有足够能量的激发光去激发恶性肿瘤与正常组织,恶性肿瘤与正常组织各自吸收对应自己能够吸收的光量子,再将其吸收的光量子的能量通过释放荧光的形式回落于基态,此释放的荧光光谱中包含着大量恶性肿瘤与正常组织其周边生物化学信息,借此获得的荧光信息,能从中建立起鉴别恶性肿瘤、非典型增生、良性病变病灶的荧光光谱与荧光图像的诊断标准。

[0068] 这个荧光光谱的分布,直接反映分子结构内部的不同受激态的能量分布的变化。分子的光学性质是根据分子内的电子结构决定的,也是代表了各个分子的基本的,独立的结构形式。固有荧光光谱能够显示某个分子的特征,同理,用固有荧光光谱技术测量人体某一组织,必然也能显示人体组织的分子特征。当被测人体组织是恶性肿瘤组织、非典型增生组织、炎症、溃疡、正常组织。必然会显示各自特征的固有荧光光谱特征曲线和固有荧光光谱色泽图像。图 2A ~ 2F 揭示了不同人体组织的固有荧光光谱特征曲线和固有荧光光谱色泽图像。

[0069] 图 2A 是正常组织的固有荧光光谱特征曲线,固有荧光光谱色泽是蓝白色。

[0070] 图 2B 是良性病变组织的固有荧光光谱特征曲线,固有荧光光谱色泽是桔黄或桔红色。

[0071] 图 2C 是癌组织的固有荧光光谱特征曲线,固有荧光光谱色泽是紫红色。

[0072] 图 2D 是重度非典型增生组织的固有荧光光谱特征曲线,固有荧光光谱色泽是暗红色,该重度非典型增生组织有癌变可能。

[0073] 图 2E 是重度非典型增生组织的固有荧光光谱特征曲线,固有荧光光谱色泽是紫色,该重度非典型增生组织有癌变可能。

[0074] 图 2F 是中度或者轻度非典型增生组织的固有荧光光谱特征曲线,固有荧光光谱色泽是暗色,该中度或者轻度非典型增生组织有暂时没有癌变可能。

[0075] 这些固有荧光光谱曲线和固有荧光色泽图像都是真实反映人体组织周边的生物化学环境。人体组织已知可测得的生物分子荧光光谱,包括氨基酸骨胶原、结构蛋白酶和辅酶、脂肪和卟啉细胞代谢相关的辅酶、腺嘌呤二核苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸(NADH)和黄素单核苷酸、色氨酸、胶原蛋白、抗皮炎素、弹性蛋白、脂肠色素、吡啶黄素、卟啉等。这些分

子经特殊光激发后都会发射具有各自的固有荧光光谱,以示表达它们各自的特性。

[0076] 通过对于 1000 多例外科切除的离体标本的研究,包括胃癌、胃溃疡、结肠腺癌、子宫颈内膜癌等。对最佳激发光波长、能量与发射光的函数关系 (EEM excitation-emission matrices) 进行研究,即要探索用符合人体组织激发固有荧光的最有效的激发波长与能量。理论分析,要保证人体组织有效的固有荧光有足够的强度,应选用较长的波长及较低的能量。因为短波长与高能量容易损伤人体活组织以及使其光分解,即“漂白”。激发光到达组织的能量要求是根据实时检测的上皮组织厚度而确定不高于 $0.3 \sim 0.5 \text{mj/m}^2$ 。通过大量试验和分析,得出以下结论:

[0077] 1) 激发光波长

[0078] 通过试管内研究激发光对原卟啉 (protoporphyrins IX bisodium, PP) 和牛血清蛋白 (Bovine serum albumin, BSA) 复合物的发光特性。激发光分别选用如下波长: 337nm、365nm、405nm,经分析发现 337nm 和 365nm 作为人体组织的激发光所产生的固有荧光光谱相似,同样选 405nm 作为激发光明显在固有荧光光谱曲线上少了 420nm 左右的峰值。表 1 揭示了 PP、PP-BSA 和癌组织在不同激发光波长下展示出的荧光光谱特性。

[0079] 表 1

[0080]

对象	激发光波长 λ (nm)	荧光光谱峰值位 (nm)
PP	337	617、675
PP-BSA	337	422、635、675
癌组织	337	420、640、680
PP	365	613、682
PP-BSA	365	430、635、690
癌组织	365	640、690
PP	405	624、680
PP-BSA	405	630、680
癌组织	405	630、690

[0081]

[0082] 对于荧光光谱特性来说,特征峰值位的数量越多,检测的结果越准确,从峰值位的数量来看,显然 337nm 和 365nm 优于 405nm。于是,用于人体组织激发固有荧光的最佳激发光波长为 $340 \text{nm} \pm 20 \text{nm}$ 。

[0083] 2) 激发光工作形式

[0084] 脉冲式优于连续光。例如氮分子激光器即是脉冲式激发光,其平均功率不高,但其脉冲功率却非常高,有利于激发光通过上皮组织外层进入上皮组织内层,探索上皮组织内

层的生物化学的变化。在一个试验中证明,脉冲式激发光能够进入上皮组织内层,能够发现离正常粘膜表层下 3mm 出的特征信息,而使用连续光则无法穿透上皮组织,连续光的有效能量停留在上皮组织的外层,只能检测到上皮组织外层的固有荧光信息,因此检测能力不如脉冲式激发光。

[0085] 3) 激发光的发射强度

[0086] 在确定激发光波长为 $340\text{nm} \pm 20\text{nm}$, 到达组织的能量要求是不高于 $0.3 \sim 0.5\text{mj}/\text{m}^2$ 后, 激发光的发射强度也能基本确定在一定范围内, 随人体上皮组织的个体差异较大, 但激发光的发射强度总体范围在 $0.2\text{Lux} \sim 0.6\text{Lux}$ 。该强度就目视而言属于较低的强度, 可能会给检测造成一定的困难, 因此, 本发明在处理较弱强度的激发光方面做出了一定的设计, 这在后面会详细描述。

[0087] 4) 依据固有荧光图像法鉴别恶性肿瘤、良性病变、非典型增生及正常组织的基本原则:

[0088] 固有荧光图像法的诊断原则来源于固有荧光光谱法, 因为光谱法能记录被测组织全部并细致荧光信息, 为此试验和数据收集期间共检测了包括口腔、食管、胃、十二指肠、结肠、肛管直肠、子宫颈、子宫、阴道、外阴、鼻咽、支气管、皮肤等不同人体组织的上万例病例固有荧光光谱曲线, 其中包含了正常组织、良性病变、恶性肿瘤、非典型增生。经病理切片验证真伪并根据病理切片报告为依据, 不断修正固有荧光光谱法的诊断依据, 最终确定如下的诊断原则:

[0089] 结合前述的图 2A ~ 图 2F 所示的固有荧光光谱特征曲线。在各种组织的固有荧光光谱特征曲线中, 以下三个波长的位置能够被用作特征点来进行识别:

[0090] a) $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$, 所有被测组织必然会出现上述峰值, 以此波长位置的峰值作为鉴别诊断;

[0091] b) $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$, 不同的被测组织有所不同, 有的具有该峰值, 有的没有该峰值, 以此波长位置的峰值作为鉴别诊断;

[0092] c) $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$, 不同的被测组织有所不同, 有的具有该峰值, 有的没有该峰值, 以此波长位置的峰值作为鉴别诊断。

[0093] 在进行检测诊断时采用自身对比法, 先检测正常组织部位, 即远离怀疑是病灶位置的正常组织处, 首先以上述波长、上述强度的激发光进行照射, 并将检测所得的固有荧光光谱特征曲线在 $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处出现的峰值确定为 100%。比较上述的图 2A ~ 图 2F 可见, 正常组织应当仅在 $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处出现峰值。而其余各种病变 (包括良性病变和各个阶段的恶性肿瘤病变) 均会出现多个峰值, 并且在 $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值显著降低。

[0094] 然后再检测可疑组织:

[0095] 若其光谱曲线中 $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处的峰值小于正常组织峰值 50%, 则为恶性肿瘤组织 (可能是不同的病变阶段), 大于 50% 则为良性病变组织 (图 2B 所示)。

[0096] 若其光谱曲线中 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处出现峰值, 则判定该组织为恶性肿瘤组织或非典型增生组织;

[0097] 若其光谱曲线中 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 处出现峰值, 则同样判定该组织为恶性肿瘤组织或非典型增生组织。

[0098] 固有荧光光谱法所设计记录荧光光谱段为 $400\text{nm} \sim 700\text{nm}$, 全段为可见光波段, 可

记录经 $340\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 波长激发光激发上皮组织后所产生的上皮组织的生物化学反映。通过此固有荧光光谱特殊谱线的研究可探索其分子结构。当然固有荧光光谱曲线图也可表示为固有荧光色谱能量图。因 $400\text{nm} \sim 700\text{nm}$ 全光谱段均分布在可见光全波段,其波峰的强弱也代表了色泽的强弱,由于固有荧光图像法是落实在可见光波段,故不同的波长的峰值能够呈现出不同的色泽。医生可直接通过目示法直接根据病灶荧光色泽来鉴别病灶性质。继续回到图 2A ~ 图 2F。

[0099] 如图 2A,正常上皮组织的固有荧光色谱能量的特征为: 470nm (蓝色) 处具有能量很强的主峰, $500\text{nm} \sim 600\text{nm}$ (黄色、橙色) 处及 $400\text{nm} \sim 450\text{nm}$ (青色、紫色) 处为副峰。综合目视色泽为“蓝白色”。

[0100] 如图 2B,良性病变病灶的固有荧光色谱能量的特征为: 470nm (蓝色) 出具有主峰,但比正常上皮组织的 470nm 处的峰值小, $480\text{nm} \sim 580\text{nm}$ 处副峰比较明显,综合目视色泽译为“桔黄色或桔红色”。

[0101] 如图 2C,恶性肿瘤组织病灶固有荧光色谱能量的特征为: 470nm (兰色) 处主峰的能量大为降低,在 $500\text{nm} \sim 700\text{nm}$ 处保持一定能量,并出现 680nm (红色) 处的副峰和 420nm 处的副峰。综合目视色泽为“紫红色”。

[0102] 如图 2D,重度非典型增生—恶性肿瘤病灶的固有荧光色谱能量特征为: 470nm (兰色) 处主峰的能量大为降低,在 $500\text{nm} \sim 700\text{nm}$ 保持一定能量,出现 680nm (红色) 处副峰,但是没有 420nm 处的副峰。综合目视色泽“暗红色”。

[0103] 如图 2E,也是重度非典型增生—恶性肿瘤病灶,与图 2D 所示的重度非典型增生—恶性肿瘤病灶为不同的进展阶段。其固有荧光色谱能量特征为: 470nm (兰色) 处主峰的能量大为降低,在 $500\text{nm} \sim 700\text{nm}$ 保持一定能量,出现 420nm 处副峰,但是没有 680nm (红色) 处的副峰。综合目视色泽为“紫色”。

[0104] 如图 2F,轻中度非典型增生病灶的固有荧光色谱能量特征为: 470nm (兰色) 为主峰的能量大为降低,但 680nm (红色) 和 420nm 处均没有出现副峰。综合目视色泽为“暗色”。

[0105] 基于上述的光谱,更加精确的固有荧光光谱诊断标准如表 2 所示:其中主要参考三个波长附近的峰值能量: $460\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 、 $400\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 、 $670\text{nm} \pm 20\text{nm}$:

[0106] 表 2

[0107]

	460nm±20nm 处能量	400nm±20nm 处能量	670nm±20nm 处能量	被测组织 荧光色译
正常组 织	100%	无	无	兰白色
良性病 变组织	>60%	无	无	桔黄、桔 红色
恶性肿 瘤组织	<40%	有	有	紫红色
重度非 典型增 生->癌	<40%	有	无	紫色
重度非 典型增 生->癌	<40%	无	有	暗红色
轻、中度 非典型 增生	<40%	无	无	暗色

[0108] 上述出现的任何病灶都必然起源于上皮内,也即是任何上述病灶必然寄生在正常上皮组织上,而正常上皮组织的荧光固有光谱在 470nm 处具有能量很强的主峰,目视为很亮的“蓝白色”,而上述任何病灶,无论是良性病变、恶性肿瘤还是非典型增生,其荧光固有光谱中 470nm 处的峰值都被显著削弱。因此目视强度比“蓝白色”要低很多,至少要低 50%~70%。在快速检查的时候,激发光扫过各个组织,在正常组织蓝白色的背景下,各种上皮组织的病变病灶将会变得非常明显,因为桔黄 / 桔红色、紫红色、暗红色、紫色或者暗色与蓝白色的对比十分显著,医生很容易目视发现病灶区域。在仅需发现病灶区域,而不需要精确判断具体是什么病灶的情况下,可以不适用自身对比法,直接按照色泽即可初步判断是否存在病灶。

[0109] 光学观测设备

[0110] 如上所述的,到达组织的能量要求是不高于 $0.3 \sim 0.5 \text{ mJ/m}^2$,因此激发光的发射强度也能基本确定在一定范围内,随人体上皮组织的个体差异较大,但激发光的发射强度总体范围在 $0.2 \text{ Lux} \sim 0.6 \text{ Lux}$ 。 $0.2 \text{ Lux} \sim 0.6 \text{ Lux}$ 就目视而言是较弱的强度,但目视可以识别。在具体应用中,由于要深入人体内部进行检测和观测,因此还需要借助于类似内窥镜的设

备。在借助于内窥镜等设备时,实际上观察到的图像是通过成像设备成像后的图像,而不是人眼直接观察。 $0.2\text{Lux} \sim 0.6\text{Lux}$ 的强度对于多数成像设备,比如摄像头来说过于微弱,使得成像设备无法捕捉并且呈现这些荧光。另一方面,即使采用诸如 CCD 这样的成像设备捕捉到了这些荧光,对于内窥镜来说,由于其伸入人体内部,有时长度达到 4 米,要将 CCD 获得的电信号通过 4 米长的传输线路传输到外界的成像设备,在此过程中信号会历经衰减。对于 $0.2\text{Lux} \sim 0.6\text{Lux}$ 强度的荧光来说,其电信号也比较微弱,在传输过程中的衰减会使得信号严重失真,导致成像时造成偏差或者无法成像。考虑到实际应用中成像设备对于光强度的要求,本发明提出一种光学观测设备。

[0111] 参考图 3 所示,本发明提出一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备,该光学观测设备 300 具有一容纳空间 302 与一透明前端 304,该光学观测设备包括:光导纤维 306、激光发射器 308、聚焦装置 310、白色光发射器 312、图像传感器 314、高增益放大器 316 和编码及发射器 318。

[0112] 光导纤维 306 的输入端延伸至容纳空间 302,光导纤维 306 的输出端延伸至透明前端 304。由于光导纤维 306 需要传送 $340\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 波段的激光,还需要传送白色光(日光光谱),因此光导纤维 306 需要在这些波段中具有低的衰减率。在一个实施例中,光导纤维 306 是适合于传输紫外光波段以及可见光波段的石英光导纤维或液体光导纤维。在一个实施例中,光导纤维在 $300\text{nm} \sim 700\text{nm}$ 波段范围内的光具有低衰减率。

[0113] 激光发射器 308 放置在容纳空间 302 中,激光发射器 308 以脉冲方式发射波长为 $340\text{nm} \pm 20\text{nm}$,能量为 $0.3 \sim 0.5\text{mJ}/\text{m}^2$ 的激光。在一个实施例中,激光发射器 308 的额定输出能量 $>10\text{mJ}$ 、输出脉宽 $<5\text{ns}$ 、单脉冲功率 $>100\text{KW}$ 、重复频率 $1 \sim 50$ 次/s。

[0114] 聚焦装置 310 放置在容纳空间 302 中,聚焦装置 310 耦合至激光发射器 308 的输出端,聚焦装置 310 将激光发射器 308 发射的激光聚焦至光导纤维 306 的输入端。在图 3 所示的实施例中,在容纳空间 302 中设置了一个容器 303,该容器 303 用于放置白色光发射器 312。激光发射器 308 的输出端首先耦合到一端光导纤维 361 的输入端,在一个实施例中,光导纤维 316 与光导纤维 306 是同样的材质。在一个实施例中,光导纤维 316 可以仅针对 $340\text{nm} \pm 20\text{nm}$ 波段的激光具有低的衰减率。光导纤维 361 的输出端连接到容器 303,在光导纤维 361 的输出端设置聚焦装置 310,聚焦镜,聚焦装置 310 的聚焦方向对准光导纤维 306 的输入端。聚焦装置 310 将激光发射器 308 发射的激光聚焦至光导纤维 306 中。

[0115] 白色光发射器 312 放置在容纳空间 302 中,在图示的实施例中,白色光发射器 312 放置在容器 303 中。白色光发射器 312 是一个或数个 LED,LED 对准光导纤维 306 的输入端,LED 的光谱为日光光谱,色温为 $5000\text{K} \pm 400\text{K}$ 。在图示的实施例中,两个 LED(白色光发射器 312)被放置在容器 303 中,并且呈一定的角度,该角度使得 LED 对准光导纤维 306 的输入端。白色光发射器 312 发射白色光(或者日光),白色光导入光导纤维 306 的输入端。在实际的使用过程中,激光发射器 308 与白色光发射器 312 是交替开启。白色光发射器发射的白色光用于初步观察的筛选,激光发射器发射的激光用于激发荧光进行鉴别。由于激发的荧光强度较低,而白色光强度较高,为了不影响对于荧光的观察,在使用激光激发荧光时需要关闭白色光发射器。

[0116] 图像传感器 314,图像传感器 314 放置在透明前端 304。图像传感器 314 获取由光导纤维 306 的输出端发射的光线所照射的区域的图像。图像传感器 314 将光信号转换成电

信号。在一个实施例中,由于激发所产生的荧光强度较低,在 $0.2\text{lux} \sim 0.6\text{lux}$,因此图像传感器 314 使用石墨烯感光元件,能感知 $0.2\text{lux} \sim 0.6\text{lux}$ 强度的荧光。

[0117] 高增益放大器 316 耦合到图像传感器 314,高增益放大器 316 对图像传感器 314 产生的电信号进行放大。

[0118] 编码及发射器 318 耦合到高增益放大器 316,对高增益放大器 316 的输出进行编码并发射经编码的信号。在该实施例中,图像传感器 314、高增益放大器 316 和编码及发射器 318 被放置在一起,都位于透明前端 304 中,这样,图像传感器 314、高增益放大器 316 和编码及发射器 318 之间的信号传输的损耗能够被降低甚至避免。图像传感器 314 所获取的信号经过增益放大和编码之后,以经编码的方式被发射。根据现有的技术水平,对于经编码的图像信号的传输,无论以有线或者无线的方式进行传输,都能达到比较远的距离,并且在传输过程中只有很小的损耗,在接收端依旧能够被还原成清晰的图像。本发明的光学观测设备的一个重要的特点就是在获取图像之后首先对其进行编码,之后以编码后的信号的方式进行传输,改变了现有技术中通常采用的后端编码的方式,避免了由图像传感器产生的电信号在传输过程中的损耗。需要说明的是,此处的图像传感器 314、高增益放大器 316 和编码及发射器 318 均为市售设备,可以根据具体的参数要求从市场上采购获得,此处仅强调其参数要求。

[0119] 编码及发射器 318 发射的经编码的信号由一接收及解码器接收(图中未示出)。接收及解码器对经编码的信号进行解码后提供给图像处理装置(图中未示出),图像处理装置还原出图像传感器获取的图像并显示该图像。图像信号的编码及解码过程可以采用现有的图像处理及传输技术实现,此处不做赘述。

[0120] 内窥镜

[0121] 图 4 揭示了根据本发明的一实施例的内窥镜的结构示意图。如图 4 所示,本发明还提出一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的内窥镜。该内窥镜 400 的前端具有前述的光学观测设备 300。更进一步地说,在内窥镜 400 的形成了容纳空间 302 与透明前端 304。该内窥镜 400 还包括一图像处理终端 402。在图示的实施例中,图像处理终端 402 形成在内窥镜的后端。图像处理终端 402 包括接收及解码器、图像处理装置及显示器。编码及发射器发射的经编码的信号由接收及解码器接收,经解码后提供给图像处理装置,图像处理装置还原出图像传感器获取的图像并由显示器显示该图像。编码、传输、解码和还原图像的过程都可以使用现有技术实现,此处不做赘述。当图像处理终端 402 被集成在内窥镜的后端时,编码及发射器以及接收及解码器之间的信号传输可以采用有线的方式,比如通过电缆或者光纤传输。

[0122] 在其他的实施例中,图像处理终端 402 也可以与内窥镜的本体分离,图像处理终端可以是独立的装置,这样设置的好处是可以安装更大的显示器。如果采用分离设置的方式,编码及发射器以及接收及解码器之间的信号传输可以采用无线的方式。

[0123] 或者,可以设置两个图像处理终端,即在内窥镜的后端安装一个图像处理终端并配备较小的显示器,供操作的医生直接观测,在分离的位置再设置一个图像处理终端并配备较大的显示器,供其他医生观测。

[0124] 鉴别方法

[0125] 本发明还揭示一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的方法,使用前述的内窥镜,该

方法包括：

[0126] 校准激光发射器，要保证临床应用首先要对激发光的输出能量、输出频率进行校准，以保证临床应用时抵达被测组织的激光能量在 $0.3 \sim 0.5 \text{ mJ/m}^2$ 内的需求。校准激光发射器的步骤包括开启激光器、调正激光器以单脉冲输出状态，插入激光能量计检测激光器的输出能量，校准其输出能量至 2 mJ ，工作频率设定为 50 次/s 。

[0127] 将内窥镜伸入人体中，内窥镜的前端抵达待检测组织的位置。

[0128] 关闭激光发射器，开启白色光发射器，光导纤维的输出端发射白色光照射待检测组织。

[0129] 通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置，在显示器上显示由白色光照射的待检测组织的图像，确定疑似组织区域。在白光照射下，通过图像处理终端的显示器观察组织大体形态的变化，这个步骤中还是依据形态学对组织进行初步的判断。并且确定被怀疑有病灶存在的疑似组织区域。

[0130] 关闭白色光发射器，开启激光发射器，光导纤维的输出端以脉冲方式发射激光照射所述的疑似组织区域。

[0131] 通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置，在显示器上显示由激光照射后疑似组织区域的荧光图像。

[0132] 依据荧光的色泽鉴别疑似区域是否与恶性肿瘤相关，其中：以正常组织 $460 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处能量峰值为基准，

[0133] $460 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处的峰值为基准值的 100% 、无其他峰值、荧光色泽为蓝白色鉴别为正常组织；

[0134] $460 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处的峰值大于基准值的 60% 、无其他峰值、荧光色泽为桔黄或者桔红色鉴别为良性病变组织；

[0135] $460 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处的峰值小于基准值的 40% 、在 $400 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处和 $670 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 存在峰值、荧光色泽为紫红色鉴别为恶性肿瘤组织；

[0136] $460 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处的峰值小于基准值的 40% 、另外在 $400 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处存在峰值、荧光色泽为紫色鉴别为重度非典型增生组织；

[0137] $460 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处的峰值小于基准值的 40% 、另外在 $670 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处存在峰值、荧光色泽为暗红色鉴别为重度非典型增生组织；

[0138] $460 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ 处的峰值小于基准值的 40% 、无其他峰值、荧光色泽为暗色鉴别为轻、中度非典型增生组织。

[0139] 在使用激光发射器对疑似组织区域进行照射的时候，为了避免现有的基于形态学的鉴别方式的缺陷，可以适当扩大照射的范围。即对疑似组织周边的区域也进行激光照射。这些区域很有可能是处于癌前病变状态，通过传统的形态学判断容易将其鉴别为正常组织，而通过激光照射可以根据其荧光光谱判断其是否属于非典型增生。

[0140] 对于被荧光鉴别为恶性肿瘤、重度非典型增生、中轻度非典型增生的组织，进行生理切片以进行更准确的病理学诊断。

[0141] 本发明还揭示了一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的方法，使用前述的光学观测设备，而不是内窥镜。该光学观测设备的应用领域可以比内窥镜更加广泛。在一些容易直接进行观察的组织，比如口腔、宫颈、肛管直肠等，可以直接使用光学观测设备进行照射。或

者,在进行手术的过程中,对于能够直接观察的组织也可以使用光学观测设备进行直接照射和观测。前面也提到,0.2Lux ~ 0.6Lux 就目视而言虽然是较弱的强度,但目视可以识别。所以,在直接观察的场合,也可以不使用成像设备而直接通过目视对荧光进行观察。

[0142] 该方法包括:

[0143] 将光学观测设备的透明前端对准待检测组织。

[0144] 关闭激光发射器,开启白色光发射器,光导纤维的输出端发射白色光照射待检测组织。

[0145] 通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,在显示器上显示由白色光照射的待检测组织的图像,确定疑似组织区域;在合适的时候,也可以不通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,而是直接目视观察。

[0146] 关闭白色光发射器,开启激光发射器,光导纤维的输出端以脉冲方式发射激光照射所述的疑似组织区域。

[0147] 通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,在显示器上显示由激光照射后疑似组织区域的荧光图像。在合适的时候,也可以不通过图像传感器、高增益放大器、编码及发射器、接收及解码器和图像处理装置,而是直接目视观察荧光图像。

[0148] 依据荧光的色泽鉴别疑似区域是否与恶性肿瘤相关,其中:以正常组织 460nm±20nm 处能量峰值为基准,

[0149] 460nm±20nm 处的峰值为基准值的 100%、无其他峰值、荧光色泽为蓝白色鉴别为正常组织;

[0150] 460nm±20nm 处的峰值大于基准值的 60%、无其他峰值、荧光色泽为桔黄或者桔红色鉴别为良性病变组织;

[0151] 460nm±20nm 处的峰值小于基准值的 40%、在 400nm±20nm 处和 670nm±20nm 存在峰值、荧光色泽为紫红色鉴别为恶性肿瘤组织;

[0152] 460nm±20nm 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 400nm±20nm 处存在峰值、荧光色泽为紫色鉴别为重度非典型增生组织;

[0153] 460nm±20nm 处的峰值小于基准值的 40%、另外在 670nm±20nm 处存在峰值、荧光色泽为暗红色鉴别为重度非典型增生组织;

[0154] 460nm±20nm 处的峰值小于基准值的 40%、无其他峰值、荧光色泽为暗色鉴别为轻、中度非典型增生组织。

[0155] 本发明的光学观测设备、使用该光学观测设备的内窥镜以及相关的鉴别方法,能够对处于癌前病变阶段的肿瘤,尤其是病灶小于 5mm 的恶性肿瘤,即形成过程中的恶性肿瘤进行及时的鉴别。

[0156] 上述实施例是提供给熟悉本领域内的人员来实现或使用本发明的,熟悉本领域的人员可在不脱离本发明的发明思想的情况下,对上述实施例做出种种修改或变化,因而本发明的保护范围并不被上述实施例所限,而应该是符合权利要求书提到的创新性特征的最大范围。

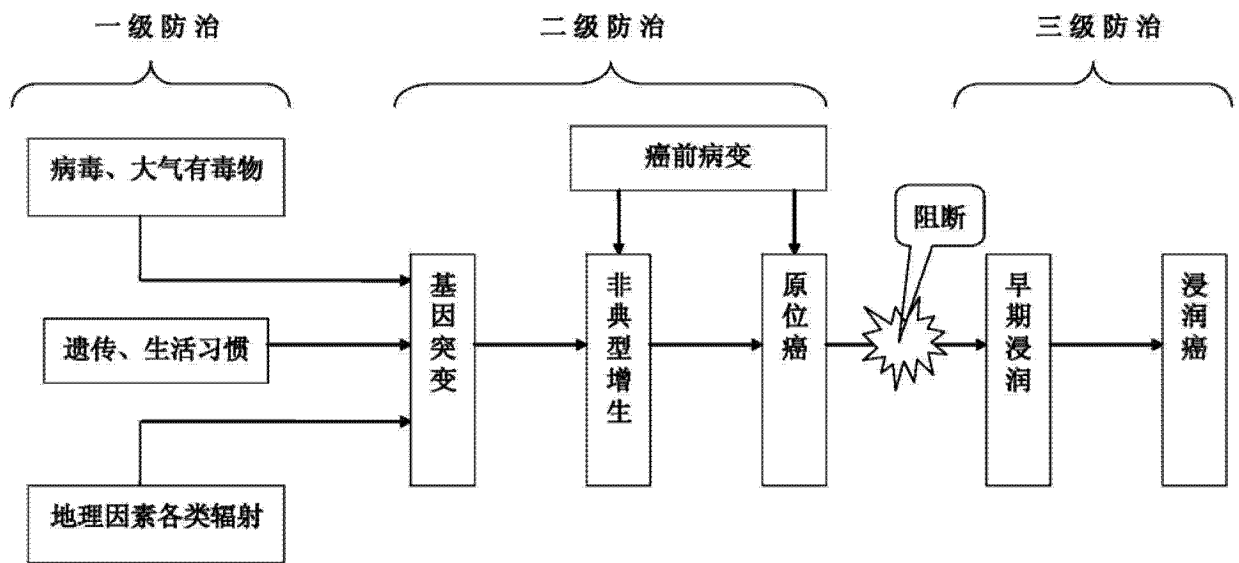


图 1A

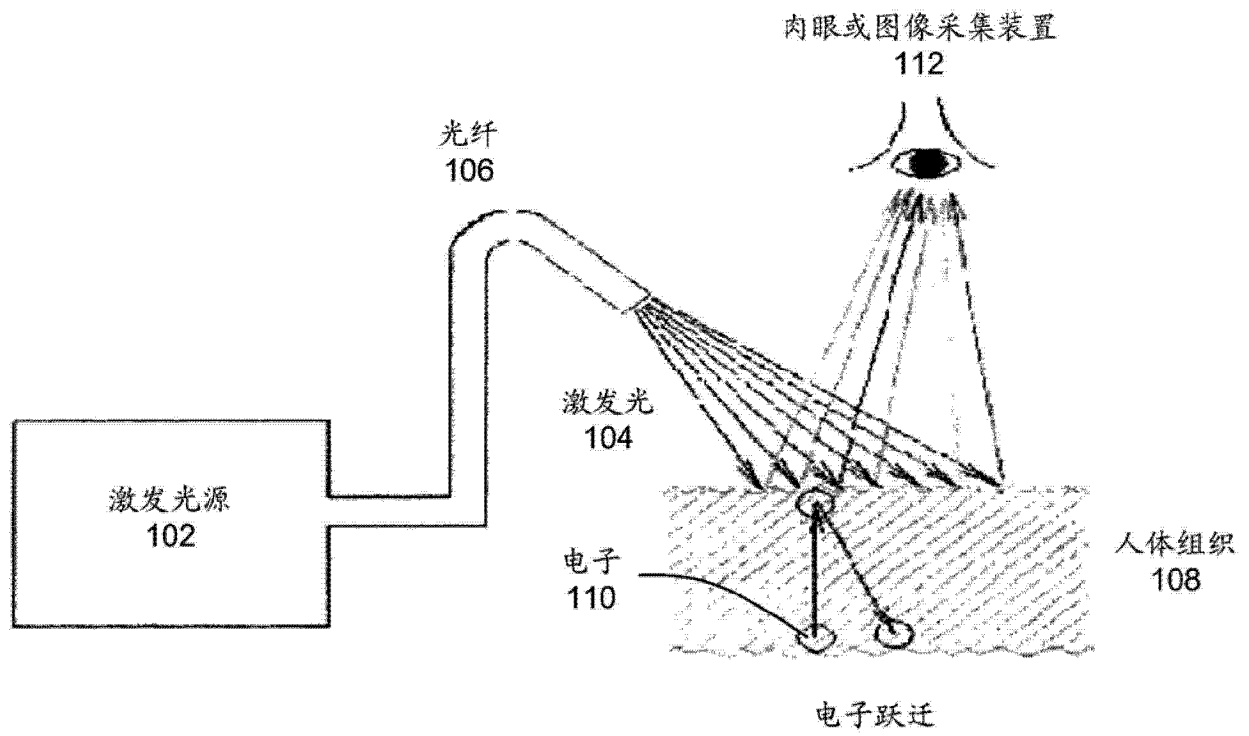


图 1B

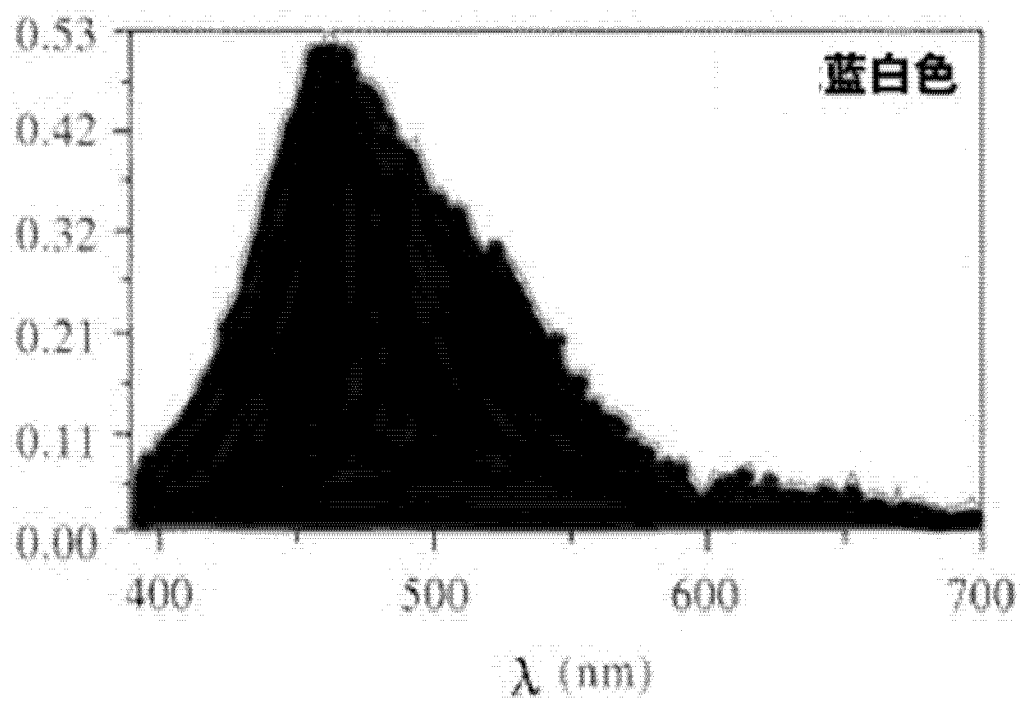


图 2A

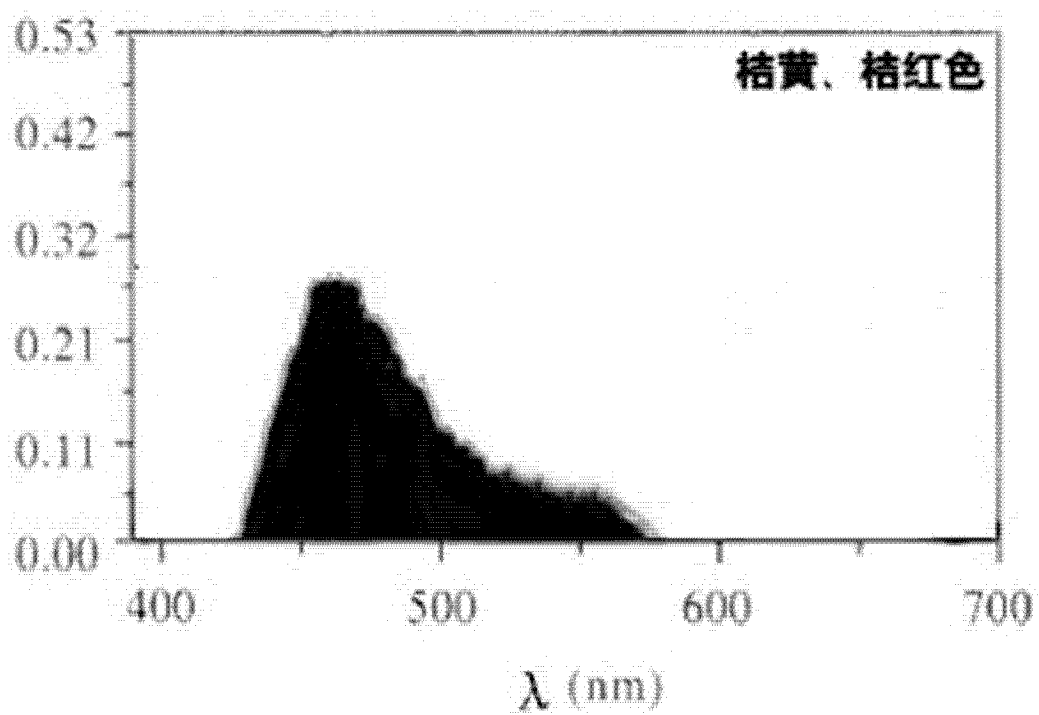


图 2B

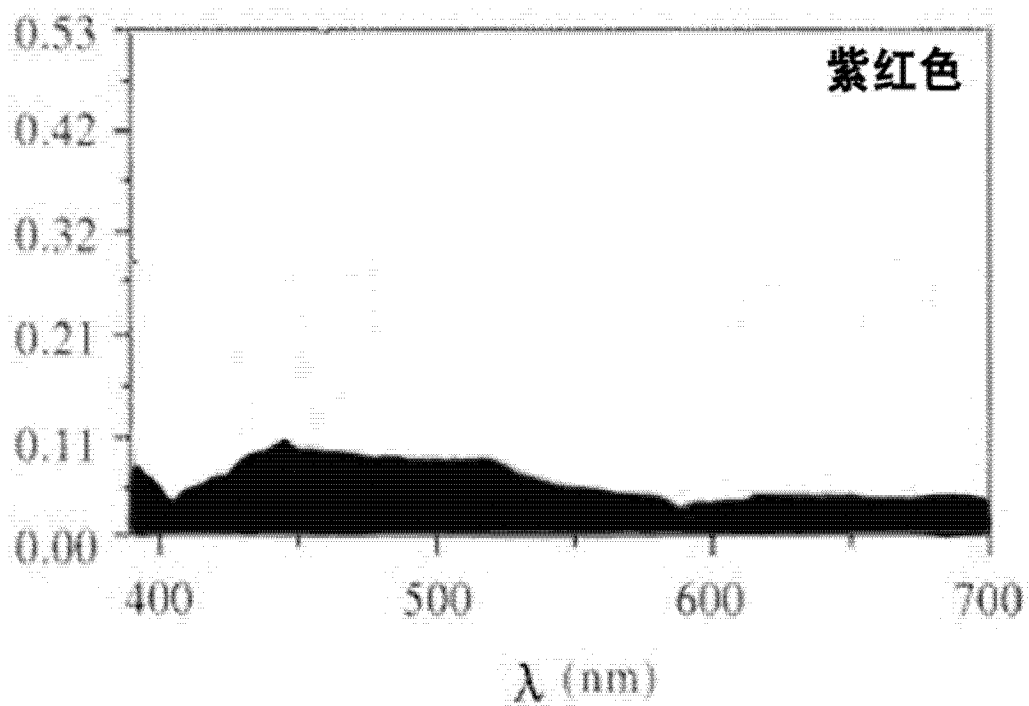


图 2C

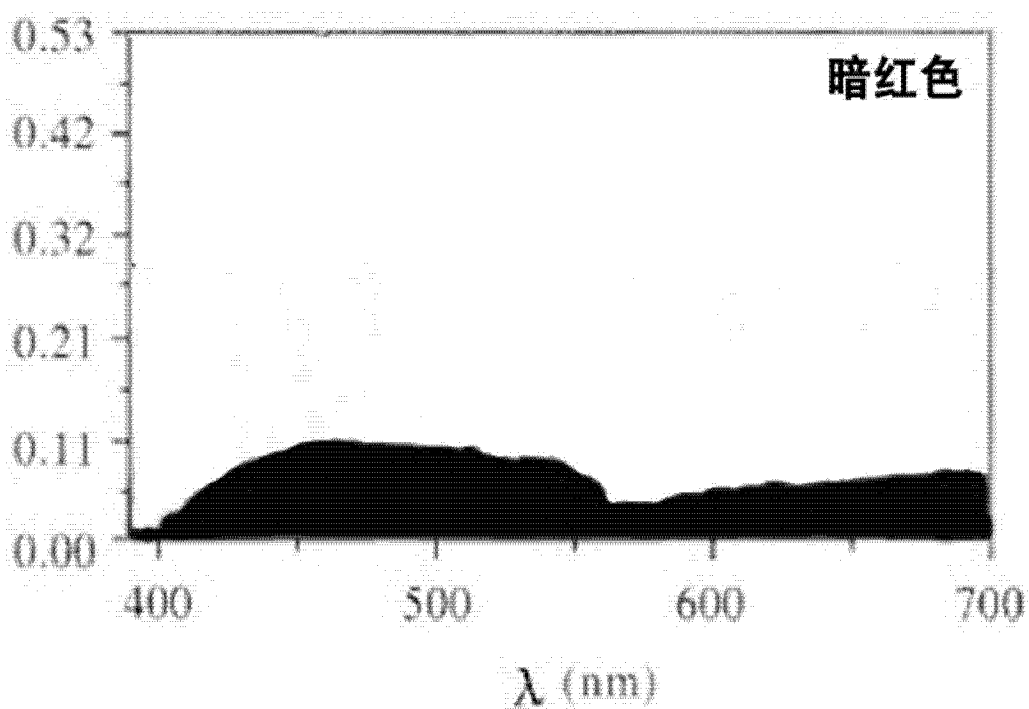


图 2D

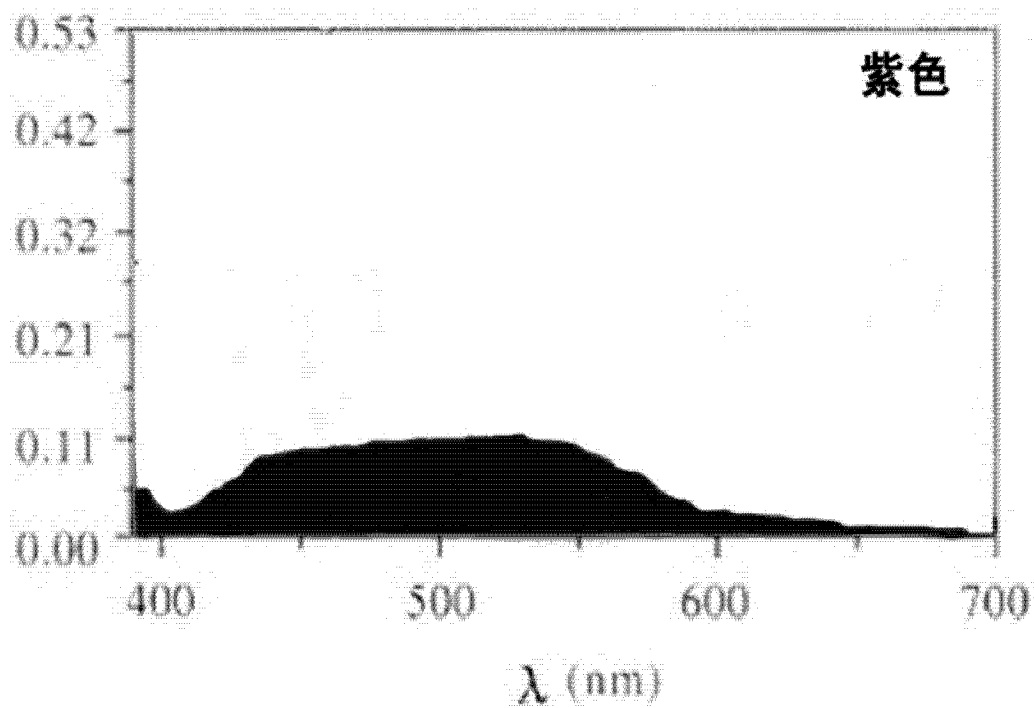


图 2E

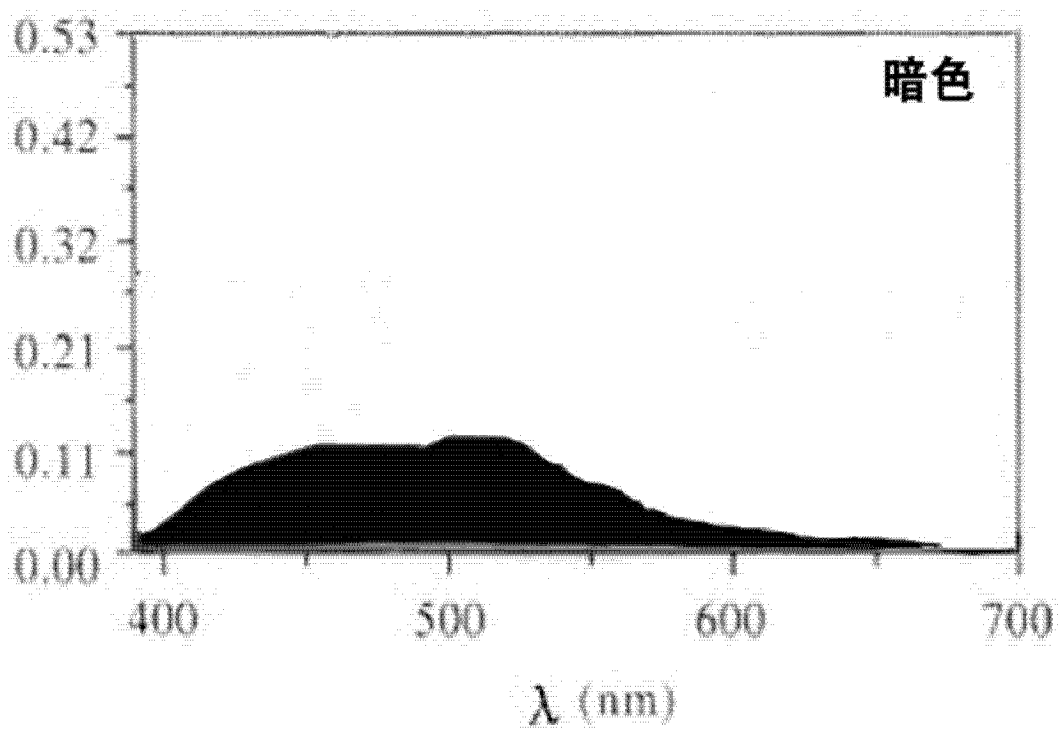


图 2F

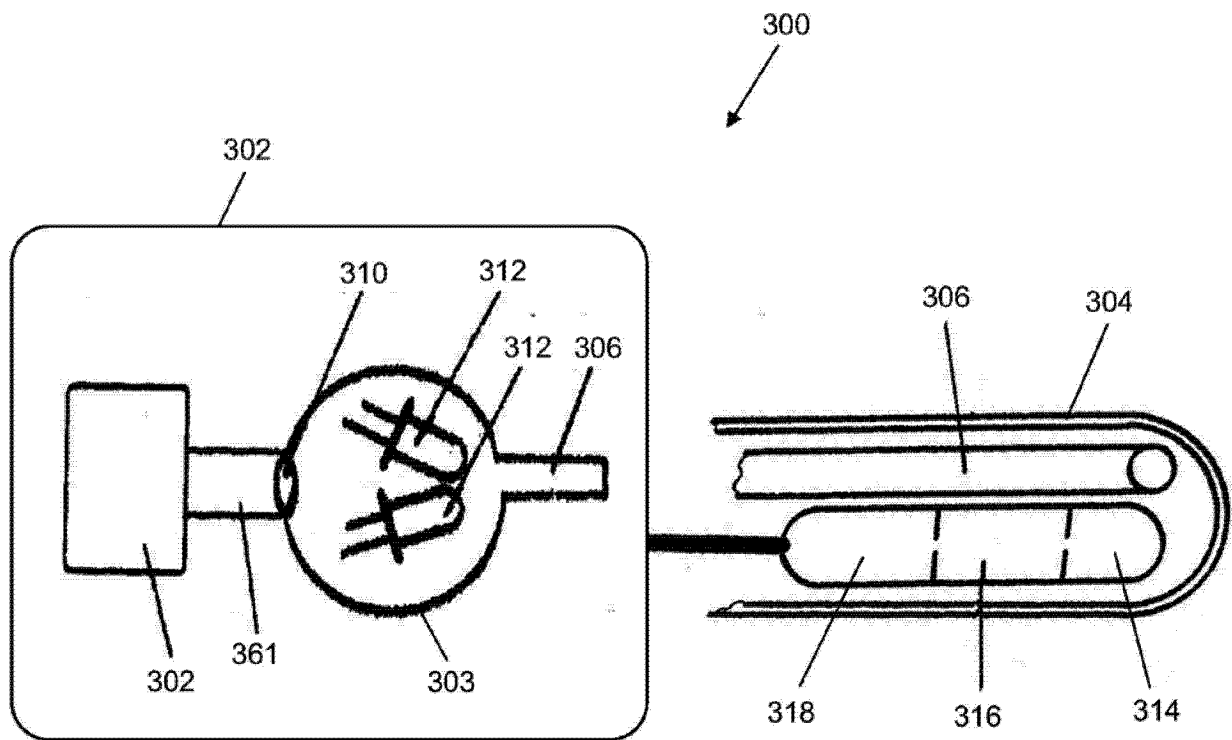


图 3

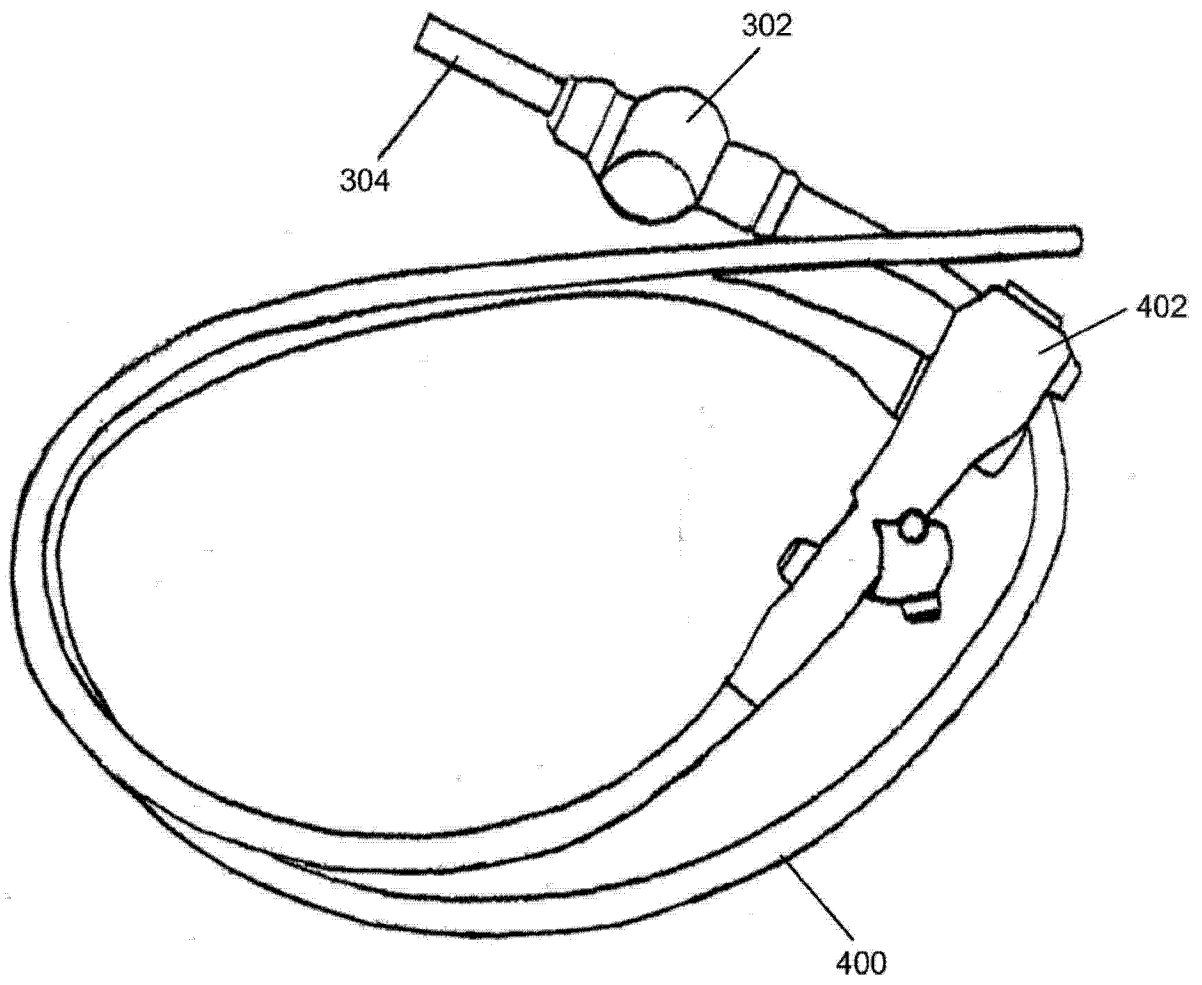


图 4

专利名称(译)	用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备及内窥镜		
公开(公告)号	CN103989459A	公开(公告)日	2014-08-20
申请号	CN201410217638.0	申请日	2014-05-20
[标]申请(专利权)人(译)	曾堃 颜国正		
申请(专利权)人(译)	曾堃 颜国正		
当前申请(专利权)人(译)	曾堃 颜国正		
[标]发明人	曾堃 颜国正 虞震芬 王志武 刘大生 姜萍萍		
发明人	曾堃 颜国正 虞震芬 王志武 刘大生 姜萍萍		
IPC分类号	A61B5/00 G01N21/64		
CPC分类号	A61B5/0071 A61B1/00131 A61B1/00165 A61B1/04 A61B5/4842 A61B5/6852 A61B5/7275 A61B5/7282 A61B5/742 A61B2576/00 G16H30/20		
代理人(译)	陆嘉		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明揭示了一种用于鉴别恶性肿瘤的形成过程的光学观测设备，该光学观测设备具有一容纳空间与一透明前端，该光学观测设备包括：光导纤维，由容纳空间延伸至透明前端；激光发射器，以脉冲方式发射波长为 $340\text{nm}\pm 20\text{nm}$ ，能量为 $0.3\sim 0.5\text{mj}/\text{m}^2$ 的激光；聚焦装置，耦合至激光发射器的输出端，将激光聚焦至光导纤维的输入端；白色光发射器，发射白色光，白色光导入光导纤维的输入端，其中激光发射器与白色光发射器交替开启；图像传感器，获取由光导纤维的输出端发射的光线所照射的区域的图像，将光信号转换成电信号；高增益放大器，耦合到图像传感器，对图像传感器产生的电信号进行放大；编码及发射器，耦合到高增益放大器，对高增益放大器的输出进行编码并发射经编码的信号。

