



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101991462 A

(43) 申请公布日 2011.03.30

(21) 申请号 200910162391.6

(22) 申请日 2009.08.13

(71) 申请人 新视界有限公司

地址 中国台湾板桥市汉生东路 268-1 号 11 楼

(72) 发明人 林瑞腾

(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 陈英

(51) Int. Cl.

A61B 18/28(2006.01)

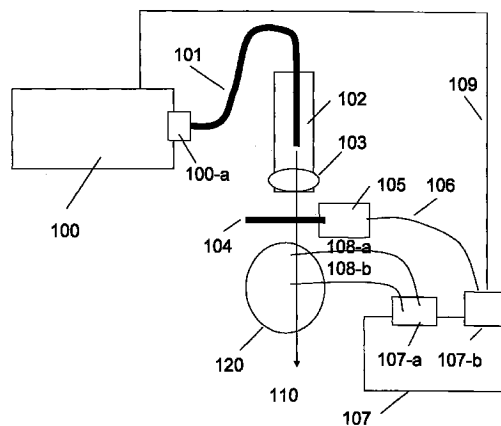
权利要求书 3 页 说明书 7 页 附图 8 页

(54) 发明名称

雷射肿瘤治疗系统

(57) 摘要

本发明涉及一种雷射肿瘤治疗系统，特别是一种利用奈米粒子表面电浆共振 (surface plasma resonance) 特性，将入射光源转换成热能以灭除肿瘤细胞的雷射肿瘤治疗系统。其包含：能发出红外光波段的雷射装置；外接传输光纤与一个手柄；一个温控自动系统；以及一个信号回馈装置，产生脉冲式 (pulse train) 输出光，达到自动温控的需要，使肿瘤组织表面层上升温度维持定值。也可经由多波长的最佳选择，达到雷射光在生物组织立体化疗效。该固体雷射可连续出光或脉冲出光，波长 650-1350nm，输出功率 0.01-20 瓦。本发明公开的奈米粒子包含金、银或金银组合所构成的不同大小，任何形状的奈米粒子，特别是包含一种奈米金棒长宽比为 3.0-10.0。其表面修饰 PEG (polyethylene glycol) 与抗体 (anti-body)。



1. 一种雷射肿瘤治疗系统,其特征在于:它包括:
 - 一光源,用于至少发出治疗用红外光;
 - 一光输出装置,用于输出所述光源发出的治疗用红外光;该光输出装置的一端与所述光源相连,另一端的光输出口在使用时位于肿瘤部位上方或与肿瘤部位接触;
 - 一控制装置,该控制装置与所述光源的控制端相连,控制所述光源产生连续/脉冲式红外光以及所述连续式脉冲红外光作用于肿瘤部位的时间。
2. 根据权利要求1所述的雷射肿瘤治疗系统,其特征在于:所述光源为一雷射装置,该雷射装置包括电源、用于发出治疗用红外光波段雷射输出光的固体雷射。
3. 根据权利要求2所述的雷射肿瘤治疗系统,其特征在于:所述雷射装置包含:
 - 一个所述电源;
 - 一个固体雷射,该固体雷射发出波段为650-1350nm的红外光;该固体雷射输出的光经一聚焦镜耦合到一内传输光纤,再经一聚焦镜及SMA连接头耦合到外接传输光纤;以及
 - 一个电控器,该电控器通过一电控连接线与所述电源相连,用于控制所述电源,使其调整所述固体雷射输出的红外光的输出功率。
4. 根据权利要求2所述的雷射肿瘤治疗系统,其特征在于:所述雷射装置包含:
 - 一个所述电源;
 - 产生不同波长的复数个固体雷射;
 - 复数个聚焦镜,用以分别耦合所述复数个固体雷射到复数个内传输光纤;以及
 - 一个由所述复数个内传输光纤捆绑成的光纤束,该光纤束输出光再经由聚焦镜及SMA连接头耦合到外接传输光纤。
5. 如权利要求4所述的雷射肿瘤治疗系统,其特征在于:所述雷射装置更包含一个电控器,该电控器通过复数根电控连接线分别与所述复数个固体雷射的电源输入端相连,用于个别调整所述固体雷射输出的红外光的输出功率,以及所述外接传输光纤中复数个波长同时或个别输出;
 - 其中,所述复数个固体雷射包含可产生波长为650-700nm、700-750nm、750-800nm、800-850nm、850-900nm、900-950nm、950-1000nm、1000-1050nm、1050-1100nm、1100-1150nm、1150-1200nm、1200-1250nm、1250-1300nm或1300-1350nm红外光的任何2个或多个固体雷射的组合。
6. 如权利要求3或4所述的雷射肿瘤治疗系统,其特征在于:
 - 所述固体雷射为波长1064、1320nm的传统闪灯泵或半导体雷射泵Nd:YAG、或波长1047nm的Nd:YVO4;或波长650-1350nm的二极管雷射;或掺镱、镨、铬、钕、铽、或钕稀土元素的波长900-1350nm的钕石榴石晶体光纤雷射;或波长750-1200nm的掺钛(Ti)蓝宝石雷射。
7. 如权利要求5或6所述的雷射肿瘤治疗系统,其特征在于:所述固体雷射连续式输出光或脉冲式输出光;脉冲宽度1.0奈秒至0.5秒,雷射重复频率0.5Hz-1.0GHz,雷射输出功率0.01-20瓦。
8. 如权利要求7所述的雷射肿瘤治疗系统,其特征在于:所述固体雷射用以激发奈米粒子,该奈米粒子包含:金所构成的不同大小、任何形状的奈米粒子;或者,
 - 该奈米粒子为一种镀金奈米圆球硅壳,镀金壳厚度1-50nm,厚度与所述圆球硅壳半径

比为 0.05-0.2 ;该奈米粒子表面修饰具有高亲水性、低免疫性与抗原性的 PEG, 或者且同时与抗体修饰 ;或者,

所述固体雷射用以激发奈米金棒所需红外波长为 W, 与奈米金棒长宽比 R 具非线性增加关系如下 :

$$W = 411 + 47.81(0.8n + 0.283)^2R + 0.915R^2$$

其中 n 为奈米金棒缓冲液折射率 ;奈米金棒长宽比包含 $R = (3.0-10.0)$, 对应的雷射吸收峰波长 $W = 650-1350\text{nm}$, 因缓冲液折射率 $n = 1.3-1.5$ 而变。

9. 如权利要求 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 8 所述的雷射肿瘤治疗系统, 其特征在于 :所述光输出装置为一手柄, 所述手柄的一端通过传输光纤与所述光源相连, 另一端的光输出口位于肿瘤部位上方或与肿瘤部位接触 ;

该手柄包含一可调焦透镜组, 用于控制所述传输光纤输出光的光斑大小, 及控制输出光的形状或为平行或为聚焦 ;或者,

在作为所述光源的雷射装置的输出光线处耦合一传输光纤的一端, 该光纤的另一端耦合一内视镜, 用于内脏器官肿瘤治疗。

10. 如权利要求 9 所述的雷射肿瘤治疗系统, 其特征在于 :所述手柄更包含一快门以及一两维扫描仪, 该快门和扫描仪设置在输出光的光路上, 使得雷射能量经由扫描方式传输到肿瘤部位, 做大面积治疗。

11. 根据权利要求 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 9 或 10 所述的雷射肿瘤治疗系统, 其特征在于 :所述控制装置为一温控自动系统,

该温控自动系统包含 :复数个热电耦或红外传感器、一个读温计以及一个温度信号回馈装置 ;所述复数个热电耦或红外传感器分别位于肿瘤组织表面层和内部, 用以侦测肿瘤组织表面层及内部温度, 并经由信号连接线连接到所述读温计, 该读温计的信号输出端与所述温度信号回馈装置相连, 所述温度信号回馈装置的控制信号输出端连接到一个电控马达, 该电控马达又控制一快门的开关 ;该快门位于输出光的光路上, 该快门的开关用于产生和停止作用于肿瘤部位的连续式脉冲输出光 ;或者,

该温控自动系统包含 :复数个热电耦或红外传感器、一个读温计以及一个温度信号回馈装置 ;所述复数个热电耦或红外传感器分别位于肿瘤组织表面层和内部, 用以侦测肿瘤组织表面层及内部温度, 并经由信号连接线连接到所述读温计, 该读温计的信号输出端与所述温度信号回馈装置相连, 所述温度信号回馈装置的控制信号输出端所述电源, 直接控制所述电源的开关, 产生连续式脉冲输出光 ;或者,

所述控制装置为一数据处理系统, 该数据处理系统的信号输出端分别通过电控线与所述电源和控制快门的电控马达相连 ;

将对应的雷射与奈米粒子参数, 以及肿瘤组织表面层温度约 45-55°C 时所需雷射作用一开一关脉冲时间, 预存于所述数据处理系统内, 所述数据处理系统连接到信号产生电路板, 输出 1.0-12.0V 电压到所述控制快门的电控马达或所述电源开关, 控制所述快门或所述电源的一开一关, 用以产生连续式脉冲输出光。

12. 如权利要求 11 所述的雷射肿瘤治疗系统, 其特征在于 :所述温控自动系统使肿瘤组织表面层温度变化维持定值, 肿瘤组织表面层的温度介于温度 T1 和 T2 之间, 其中 $T2-T1 = 0.2-2.0^\circ\text{C}$, T2 为 45-55°C ;同时使肿瘤组织内部温度继续上升到靠近其表面层温度, 其

中从第二个脉冲算起,所述连续式脉冲输出光雷射作用时间应比关闭时间短 1.5 倍至 5 倍。

雷射肿瘤治疗系统

技术领域

[0001] 本发明涉及一种雷射肿瘤治疗系统,特别是一种利用奈米粒子表面电浆共振(surface plasma resonance)特性,将入射光源转换成热能以灭除肿瘤细胞的雷射肿瘤治疗系统。

背景技术

[0002] 奈米粒子(nanoparticle)多数使用于影像诊断,而直接使用于治疗的情形较少。通过奈米材料表面电浆共振(surface plasma resonance)特性,将入射光源转换为热能以灭除肿瘤细胞的技术,称之为电浆光热疗法(surface plasmaphototherapy, SPPT)。由于大部分的生物软组织对波长为650-1350nm的红外光具较小的吸收与散射,因此组织穿透深度比可见光(400-600nm)更深,对组织产生的直接热伤害也较小,是SPPT的最佳雷射治疗波长区间。

[0003] 近期,El-Sayed等人在国际公告号为W02006122222专利申请中,揭露了奈米金棒(nanorods)的制备方法,表面修饰PEG(polyethylene glycol)增加生物相容性与接枝抗体,做肿瘤标靶的概念,以及光热效应做肿瘤热治疗等生医应用概念,该专利申请目前尚未获批。El-Sayed等人及其他欧美研究小组(参见文献:J. Chem. Soc. 2006, vol. 128, p. 2115; NanoLett. 2007, vol. 7, p. 1591; Cancer Lett. 2006, vol. 239, p. 129; Cancer Lett. 2004, vol. 209, p. 171; NanoLett. 2005, vol. 5, p. 709; NanoLett. 2007, vol. 7, p. 1929; p. 1318; Adv. Material, 2007, vol. 19, p. 3136; Expert Rev Med Devices 2007, vol. 4, p. 131),使用奈米粒子治疗肿瘤组织,目前都遇到下列临床和技术上的瓶颈。虽然使用近红外雷射可有较深组织穿透(数十毫米),但其限于正常组织,在肿瘤组织中,当有奈米粒子吸附时,其吸收系数(A)约为 $A = (2-5) (1/cm)$ 范围,对应的雷射能量穿透深度(d)约为 $d = 1/A = (0.2-0.5) cm$,因此雷射能量吸收局限于肿瘤表面层,其应用也受限于微小(数毫米)肿瘤治疗。再者,奈米粒子对肿瘤/癌组织吸附亦不尽均匀,其吸附浓度也很难预控,激发每特定长宽比(R)的奈米金棒,产生最大光热转换效率的雷射波长亦不相同,非单一波长可全数涵盖之。因此,目前El-Sayed, Halas, Tong等人使用单一波长,针对某一R值的系统,将受困于不可预期的疗效,局限于微小(数毫米)肿瘤应用,以及肿瘤表面层的过热等。

发明内容

[0004] 鉴于以上先前技术遇到的临床和技术上的瓶颈,本发明的主要目的是提供一小型、可携式、可感知和调节治疗部位红外光温度的雷射肿瘤治疗系统。

[0005] 本发明的另一目的是提供一种具有温度监控及脉冲式(pulse train)自动系统的雷射肿瘤治疗仪,避免肿瘤表面过热,增加雷射能量深入肿瘤内部。再者,经由多波长的最佳选择,涵盖大多数奈米粒子的吸收波段,达到雷射光在生物组织3D立体化的疗效,增加肿瘤大小治疗适用范围。

[0006] 本发明另一目的是针对体内不同癌症部位及肿瘤大小,可以调整雷射光斑大小范

围,也可配合使用内视镜 (Endoscope),将雷射光能量传达到肿瘤部位的雷射肿瘤治疗系统。

[0007] 本发明的目的是这样实现的:

[0008] 一种雷射肿瘤治疗系统,包含:

[0009] 一光源,用于发出治疗用红外光;

[0010] 一光输出装置,用于输出所述光源发出的治疗用红外光;该光输出装置的一端与所述光源相连,另一端的光输出口位于肿瘤部位上方或与肿瘤部位接触;

[0011] 一控制装置,该控制装置与所述光源的控制端相连,控制所述光源产生连续/脉冲式红外光以及所述连续式脉冲红外光作用于肿瘤部位的时间。

[0012] 所述光源可以是一雷射装置,该雷射装置包括电源、用于发出治疗用红外光波段雷射输出光的固体雷射。

[0013] 所述雷射装置可以是包含:

[0014] 一个所述电源;

[0015] 一个固体雷射,该固体雷射发出波段为 650-1350nm 的红外光;该固体雷射输出的光经一聚焦镜耦合到一内传输光纤,再经一聚焦镜及 SMA 连接头耦合到外接传输光纤;以及

[0016] 一个电控器,该电控器通过一电控连接线与所述电源相连,用于控制所述电源,使其调整所述固体雷射输出的红外光的输出功率。

[0017] 所述雷射装置还可以是包含:

[0018] 一个电源;

[0019] 产生不同波长的复数个固体雷射;

[0020] 复数个聚焦镜,用以分别耦合所述复数个固体雷射到复数个内传输光纤;以及

[0021] 一个由所述复数个内传输光纤捆绑成的光纤束,该光纤束输出光再经由聚焦镜及 SMA 连接头耦合到外接传输光纤。

[0022] 所述光输出装置可以为一手柄,所述手柄的一端通过传输光纤与所述光源相连,另一端为光输出口,在使用时其位于肿瘤部位上方或与肿瘤部位接触;

[0023] 该手柄包含一可调焦透镜组,用于控制该传输光纤输出光的光斑大小,及控制输出光的形状或为平行或为聚焦;

[0024] 该手柄更包含一快门以及一两维扫描仪,该快门和扫描仪设置在所述所述输出光的光路上,使得雷射能量经由扫描方式传输到肿瘤部位,做大面积治疗。

[0025] 所述雷射装置中的固体雷射是包含红外光波段的固体雷射。

[0026] 所述控制装置可以为一温控自动系统,

[0027] 该温控自动系统包含:复数个热电耦或红外传感器,一个读温计以及一个温度信号回馈装置;所述复数个热电耦或红外传感器分别位于肿瘤组织表面层和内部,用以侦测肿瘤组织表面层及内部温度,并经由信号连接线连接到所述读温计,该读温计的信号输出端与所述温度信号回馈装置相连,该温度信号回馈装置的控制信号输出端连接到一个电控马达,该电控马达又控制一快门的开关,该快门位于输出光的光路上,该快门的开关用于产生和停止作用于肿瘤部位的连续式脉冲 (pulse train) 输出光。

[0028] 所述控制装置为一温控自动系统,

[0029] 该温控自动系统包含：复数个热电耦或红外传感器、一个读温计以及一个温度信号回馈装置；所述复数个热电耦或红外传感器在使用时分别位于肿瘤组织表面层和内部，用以侦测肿瘤组织表面层及内部温度，并经由信号连接线连接到所述读温计，该读温计的信号输出端与所述温度信号回馈装置相连，所述温度信号回馈装置的控制信号输出端连接所述电源，直接控制所述电源的开关，产生连续式脉冲 (pulse train) 输出光。

[0030] 该肿瘤组织经由肿瘤内注射方式或动脉注射方式，使奈米粒子直接进入并集中于肿瘤内部。

[0031] 也可经由光纤引导的内视镜，用于内脏器官肿瘤治疗。因此，可以在该雷射装置的输出光线处耦合一光纤的一端，该光纤的另一端耦合一内视镜，用于内脏器官肿瘤治疗。

[0032] 该奈米粒子包含：金所构成不同大小，任何形状的奈米粒子。

[0033] 该奈米粒子包含一种奈米金棒 (gold nanorod) 长宽比为 (3.0-10.0)，对应的雷射吸收峰波长为 (650-1350nm)。该奈米粒子也可以是包含一种镀金奈米园球硅壳 (silica-nanoshell)，镀金壳厚度 (1-50)nm。

[0034] 该奈米粒子表面修饰包含 PEG (polyethylene glycol) 以及抗体 (anti-body)。

[0035] 该雷射装置可以是包含：

[0036] 一个电源；

[0037] 一个红外光波段 (650-1350nm) 的固体雷射；其输出光经由一聚焦镜耦合到一内传输光纤，再经由一聚焦镜及 SMA 接头耦合到一外接传输光纤；以及

[0038] 一电控器用于调整该固体雷射输出光的输出功率。

[0039] 该雷射装置也可以是包含：

[0040] 一个电源；

[0041] 不同波长的复数个固体雷射；复数个聚焦镜，是用以分别耦合该复数个固体雷射到复数个内传输光纤；以及

[0042] 一个是由该复数个内传输光纤捆绑成的光纤束；该光纤束输出光再经由聚焦镜及 SMA 接头耦合到一外接传输光纤。

[0043] 该雷射装置更可以包含一个电控器，该电控器通过复数根电控连接线分别与所述复数个固体雷射的电源输入端相连，用于个别调整即分别调整该复数个固体雷射输出的红外光的输出功率；以及所述外接传输光纤中复数个波长同时或个别输出；

[0044] 其中，该复数个固体雷射包含可产生波长为 (650-700nm)、(700-750nm)、(750-800nm)、(800-850nm)、(850-900nm)、(900-950nm)、(950-1000nm)、(1000-1050nm)、(1050-1100nm)、(1100-1150nm)、(1150-1200nm)、(1200-1250nm)、(1250-1300nm) 或 (1300-1350nm) 红外光的任何 2 个或多个的固体雷射的组合。

[0045] 所述固体雷射为传统闪灯泵或半导体雷射泵 Nd:YAG (波长 1064、1320nm)、Nd:YVO4 (波长 1047nm)；或二极管雷射 (diode laser, 波长 650-1350nm)；或掺镱 (Yb)、镨 (Pr)、铬 (Cr)、铒 (Er)、铥 (Tm)、或钬 (Ho) 等稀土元素的钇石榴石晶体 (YAG) 光纤雷射 (fiber laser, 波长 900-1350nm)；或掺钛 (Ti) 蓝宝石 (Ti:sapphire) 雷射 (波长 750-1200nm)。

[0046] 该固体雷射可以为传统闪灯泵或半导体雷射泵 Nd:YAG, 其波长 1064、1320nm、或 Nd:YVO4, 其波长 1047nm、或二极管雷射 (diode laser, 波长 650-1350nm)、或掺镱 (Yb)、

镨 (Pr)、铬 (Cr)、铒 (Er)、铥 (Tm)、或钬 (Ho) 等稀土元素的钇石榴石晶体 (YAG) 光纤雷射 (fiber laser, 波长 900-1350nm) ;或 Ti:sapphire 雷射 (波长 750-1200nm)。

[0047] 该固体雷射是连续式 (continuous wave) 输出光或脉冲式 (pulsed) 输出光 ;脉冲宽度约 1.0 奈秒 (ns) 至 0.5 秒,雷射重复频率 0.5Hz-1.0GHz,雷射输出功率 (0.01-20) 瓦。

[0048] 所述固体雷射用以激发奈米粒子,该奈米粒子包含 :金所构成的不同大小、任何形状的奈米粒子 ;或者,

[0049] 该奈米粒子为一种镀金奈米圆球硅壳,镀金壳厚度 1-50nm,厚度与所述圆球硅壳半径比为 0.05-0.2 ;该奈米粒子表面修饰具有高亲水性、低免疫性与抗原性的 PEG,或者且同时与抗体修饰 ;或者,

[0050] 该固体雷射用以激发奈米金棒所需红外波长 (W),与奈米金棒长宽比 (R) 具非线性增加关系如下 :

$$[0051] \quad W = 411 + 47.81(0.8n + 0.283)^2 R + 0.915R^2$$

[0052] 其中 n 为奈米金棒缓冲液折射率。奈米金棒长宽比包含 $R = (3.0-10.0)$,对应的雷射吸收峰波长 $W = (650-1350\text{nm})$,因缓冲液折射率 $n = (1.3-1.5)$ 而变。

[0053] 该温控自动系统,是用于产生连续式脉冲 (pulse train) 雷射作用时间 ;是使肿瘤组织表面层温度变化维持定值,肿瘤组织表面层的温度介于温度 T1 和 T2 之间,其中 $T2-T1 = (0.2-2.0)^\circ\text{C}$, T2 约 $(45-55)^\circ\text{C}$;同时该温控自动系统以及本雷射治疗系统提供的连续式脉冲可让该肿瘤组织内部温度继续上升到靠近其表面层温度,为了能够使得上述效果更好,其中从第二个脉冲算起,所述连续式脉冲输出光雷射作用时间应比关闭时间短。T1、T2 是肿瘤组织表面层上升温度。

[0054] 所述连续式脉冲输出光雷射作用时间从第二个脉冲算起应比关闭时间短 1.5 倍至 5 倍。

[0055] 所述控制装置为一数据处理系统,该数据处理系统的信号输出端分别通过电控线与所述电源和控制快门的电控马达相连 ;

[0056] 将对应的雷射与奈米粒子参数,以及肿瘤组织表面层温度约 $45-55^\circ\text{C}$ 时所需雷射作用一开一关脉冲时间,预存于所述数据处理系统内,所述数据处理系统连接到信号产生电路板,输出 1.0-12.0V 电压到所述控制快门的电控马达或所述电源开关,控制所述快门或所述电源的一开一关,用以产生连续式脉冲输出光。

[0057] 本发明所揭示的雷射肿瘤治疗系统,其包含 :红外光波段的雷射装置,经由 SMA 接头耦合到外接传输光纤与一个手柄,其内有可调焦透镜组,用于控制该传输光纤输出光的光斑大小。再经由一电控马达控制的快门,将该输出光能量传输肿瘤组织。该电控马达连接到一个温控自动系统,其包含复数个热电耦或非接触红外传感器读温计,以及一个信号回馈装置 (内有 Labview 软件),产生脉冲式 (pulse train) 输出光,达到自动温控的需要,使肿瘤组织表面层上升温度维持定值,避免过热。该手柄也可另加二维 X-Y 扫描仪,将雷射能量传输到肿瘤部位,做大面积治疗。为提升奈米粒子的标靶效率,其表面修饰具有高亲水性、低免疫性与抗原性的 PEG (polyethylene glycol),也可同时与抗体 (anti-body) 修饰。

[0058] 本发明红外光波段的固体雷射包含 :传统闪灯泵或半导体雷射泵 Nd:YAG, Nd:YVO4, 二极管雷射 (diode laser, 波长 650-1350nm) ;掺镱 (Yb)、镨 (Pr)、铬 (Cr)、铒 (Er)、铥 (Tm)、或钬 (Ho) 等稀土元素的钇石榴石晶体 (YAG) 光纤雷射 (波长 900-1350nm) ;

以及 Ti:sapphire 雷射。该固体雷射是连续出光或脉冲出光,输出功率 (0.01-20) 瓦。

[0059] 上述说明仅是本发明技术方案的概述,为了能够更清楚了解本发明的技术手段,并可依说明书的内容予以实施,以下以本发明的实施范例并配合附图详细说明如后。

附图说明

[0060] 图 1 为本发明提供的雷射肿瘤治疗系统结构示意图;

[0061] 图 2-A、图 2-B 和图 2-C 为本发明提供的一种雷射肿瘤治疗系统,其中

[0062] 图 2-A 是本发明提供的一种雷射肿瘤治疗系统的病人治疗相关部位示意图;

[0063] 图 2-B 是治疗相关部位与手柄结构示意图;

[0064] 图 2-C 是手柄 102 另一结构示意图;

[0065] 图 3 为本发明提供的一种雷射装置内部结构示意图;

[0066] 图 4 为本发明提供的另一种雷射装置内部结构示意图;

[0067] 图 5 为本发明提供的一种理论新概念,显示单一脉冲 (single pulse) 与连续式脉冲 (pulse train) 的温度上升比较;

[0068] 图 6 为本发明提供的实验数据,显示连续式脉冲作用下,奈米金棒液温度的改变;

[0069] 图 7 为利用美国 National Instrument 公司制造的数据处理系统 (DAQ) 实现的逻辑图;

[0070] 图 8 为本发明提供的另一种雷射肿瘤治疗系统结构示意图。

具体实施方式

[0071] 图 1 是本发明提供的一种雷射肿瘤治疗系统结构示意图。该雷射肿瘤治疗系统包含:输出波段为 650-1350nm 红外光的雷射装置 100,经由 SMA 接头 100-a 耦合到一个传输光纤 101;该传输光纤 101 再连接到一个手柄 102,其内有可调焦透镜组 103,用于控制该传输光纤 101 输出光 110 的光斑大小、形状(平行或聚焦)。该光纤输出光 110 再经由一个电控马达 105 控制开关的快门 104(shutter),将其能量传输到肿瘤组织 120。其中该传输光纤 101 为多模光纤或单模光纤。该快门 104 开关也可经由手控(图 1 未显示)。该电控马达 105 连接到一个温控自动系统 107,其内包含:复数个热电耦 108-a、108-b,分别插入肿瘤组织表面层与内部,读温计 107-a 及一个温度信号回馈装置 107-b(内有 Labview 软件);温控自动系统 107 经由信号连接线 106 连接到电控马达 105,电控马达 105 再控制快门 104 产生脉冲式 (pulse train) 输出光 110,达到自动温控的需要。肿瘤组织表面层上升温度维持定值,避免过热,温度达到约 45°C -55°C,选择性地杀死癌细胞。该温度信号回馈装置 107-b,也可经由信号连接线 109 连接到雷射装置 100 直接控制输出光 110 的电源开关,可免用电控马达 105 或快门 104。该温控自动系统可以使用商业化产品,如美国 National Instrument (NI) 公司制造的数据处理系统 (DAQ, data recognition system) 和其软件 (Labview)。输出波段为 650-1350nm 红外光的该雷射装置 100,也可由其他光源取代,如发光二极管 LED。在使用 LED 光源情况下,可将光源置手柄 102 内(图 1 未显示),可免用传输光纤。

[0072] 图 2-A 是本发明提供的一种雷射肿瘤治疗系统的病人治疗相关部位示意图。该病人 121 肿瘤部位 120 表面与手柄 102 末端接触,热电耦 108 插入肿瘤组织表面层与内部读

温。

[0073] 参照图 2-B 所示, 替换前述实施例中的热电偶, 也可使用非接触红外传感器 (IRsensor) 读温计 130, 其经由信号连接线 131 连接到信号回馈装置 107-b (见图 1)。

[0074] 图 2-C 是手柄 102 另一结构示意图, 其内有可调焦透镜组 103 及控制开关的快门 104。该手柄 102 也可另加两维 X-Y 扫描仪 (galvanometer) 或其他类似功能仪 (图 2-C 未显示), 将雷射能量经由扫描方式传输到肿瘤部位, 做大面积治疗。

[0075] 本发明使用的奈米粒子可经由肿瘤内注射方式 (intra-tumor injection), 或动脉注射方式, 使奈米粒子直接进入并集中于肿瘤内部, 再体外给予红外雷射光照射。也可使用光纤引导 (fiber-guided) 内视镜 (endoscope) 技术 (图 2 未显示), 使用于内脏器官肿瘤治疗。为提升奈米粒子的标靶效率, 其表面修饰具有高亲水性、低免疫性与抗原性的 PEG (polyethylene glycol), 也可同时与抗体 (anti-body) 修饰。本发明的奈米粒子包含金所构成不同大小, 任何形状的奈米粒子。特别是包含一种奈米金奈米金棒长为 40-100nm, 长宽比为 3.0-10.0, 对应的雷射吸收峰波长为 650-1350nm。本发明的奈米粒子也可以是包含一种镀金奈米圆球 (半径 r) 硅壳 (silica-nanoshell), 镀金壳厚度 $t = 1-50\text{nm}$, 厚度与半径比为 $t/r = 0.05-0.2$ 。

[0076] 图 3 是本发明提供的一种雷射肿瘤治疗系统的雷射装置 100 内部结构示意图。该雷射装置 100 至少包含: 一个电源 (driver) 51, 红外光波段为 650-1350nm 的固体雷射 20, 其输出光经由聚焦镜 21 耦合到内传输光纤 22, 再经由聚焦镜 21 及 SMA 接头 23 耦合到外接传输光纤 101。该雷射装置 100 也包含电控连接线 52 连接到电控器 53 (controller), 用于调整输出光的输出功率。该固体雷射 20 包含: 传统闪灯泵或半导体雷射 (diode laser) 泵 Nd:YAG (波长 1064、1320nm), Nd:YVO4 (波长 1047nm); 二极管雷射 (diode laser, 波长 650-1350nm); 掺镱 (Yb)、镨 (Pr)、铬 (Cr)、铒 (Er)、铥 (Tm)、或钬 (Ho) 等稀土元素的钇石榴石晶体 (YAG) 光纤雷射 (fiber laser, 波长 900-1350nm); 或掺钛 (Ti) 蓝宝石 (Ti:sapphire) 雷射 (波长 750-1200nm)。该固体雷射 20 是连续 (continuous wave) 出光或脉冲 (pulsed) 出光, 脉冲宽度约 1.0 奈秒 (ns) 至 0.5 秒, 雷射重复频率 0.5Hz-1.0GHz, 雷射输出功率 0.01-20 瓦。奈米金棒长为 40-100nm, 长宽比为 3.0-10.0, 对应的雷射吸收峰波长 650-1350nm。

[0077] 图 4 是本发明提供的一种雷射肿瘤治疗系统的另一雷射装置 100 内部结构示意图。该雷射装置 100 至少包含: 一个电源 51, 复数个红外波段为 650-1350nm 不同波长的固体雷射 20, 30, 40。该多个固体雷射 20, 30, 40 经由复数个聚焦镜 21 分别耦合到复数个内传输光纤 64, 65, 66, 最后再捆绑为一个光纤束 (fiber bundle) 67。该光纤束 67 输出光再经由聚焦镜 21 及 SMA 接头 23 耦合到外接传输光纤 101。

[0078] 该雷射装置 100 也包含电控连接线 52, 用于连接电源 51 和电控器 53 (controller), 用于个别调整输出光的输出功率。该电控器 53 也可用于选择该外接传输光纤 101 中复数个波长同时或个别输出。

[0079] 图 4 仅显示三个不同波长的固体雷射装置, 本发明提供的该复数个固体雷射的组合, 其可以是波长为 650-700nm, 700-750nm, 750-800nm, 800-850nm, 850-900nm, 900-950nm, 950-1000nm, 1000-1050nm, 1050-1100nm, 1100-1150nm, 1150-1200nm, 1200-1250nm, 1250-1300nm, 或 1300-1350nm, 其中任何 2 个或多个的固体雷射的组合。该复数个固

体雷射,可以是包含如第三实施例所列,任何复数个的固体雷射。图 4 显示红外波段为 650-1350nm 固体雷射 20,30,40 对应的奈米金棒长宽比为 $R = 3.0-10.0$ 。

[0080] 参照图 5 所示,其是本发明理论新概念,其中纵座标代表肿瘤组织表面层温度变化,横座标代表雷射作用时间(一开一关脉冲)。曲线(A)代表单一脉冲(single pulse),曲线(B)代表连续式脉冲(pulse train)。本发明理论新概念提供对肿瘤组织作用一开一关产生连续式脉冲,较单一脉冲具有更长而高效率的热维持效果。本发明可使肿瘤组织表面层温度变化维持定值,介于温度 T_1 和 T_2 之间,避免过热。其中 $T_2-T_1 = 0.2-2.0^{\circ}\text{C}$, T_2 约 $45-55^{\circ}\text{C}$ 。

[0081] 参照图 6 所示,其是本发明实验数据。其中横座标代表连续式脉冲雷射作用时间,纵座标代表热电耦 108(参照图 1)在奈米金棒液表面层(1.0mm)与内部(6.0mm)的读温。本实验使用 2 个可以产生不同波长 808nm,850nm 的二极管雷射照射于 PEG 表面修饰的奈米金棒($R = 4.0$)水缓冲溶液(浓度 0.5mM)。使用雷射功率为 500mW,雷射光斑大小约为 8mm。本发明图 6 所示实验数据符合理论预测趋势。值得注意的是,图 6 所示雷射作用一开一关脉冲时间并非定值,且难以理论预测。基于本发明图 5 和图 6 实验数据所示,一般而言,为使奈米金棒液表面层温度变化维持定值(介于温度 44°C 和 45°C 之间),从第二个脉冲算起(参照图 5 所示)雷射作用时间应比关闭时间短。

[0082] 该连续式脉冲输出光雷射作用时间(从第二个脉冲算起)应比关闭时间约短 1.5 倍至 5 倍。

[0083] 依据本发明图 6 所示实验数据和图 5 所示理论预测趋势,将一组对应的雷射与奈米粒子参数和肿瘤组织表面层温度约 $45-55^{\circ}\text{C}$,所需雷射作用一开一关脉冲时间($t_j, j = 1, 2, 3, 4, \dots$),预存于一个时间计时器,如美国 National Instrument (NI) 公司制造的数据处理系统(DAQ, data recognition system)和其软件(Labview),即可轻松实现如图 7 所示简单逻辑(同时参照图 5 所示),提供对肿瘤组织作用一开一关连续式脉冲雷射作用时间($t_j, j = 1, 2, 3, 4, \dots$)。使肿瘤组织表面层与内层温度达到约 47°C 。

[0084] 如图 8 所示,该数据处理系统 207 经由信号连接线 106 连接到电控马达 105 控制快门 104 一开一关预存时间,也可经由信号连接线 109 连接到雷射装置 100 直接控制输出光 110 的电源开关预存时间;即可产生连续式脉冲输出光,而不需使用如图 1 所示读温度计 107-a 及温度信号回馈装置 107-b。

[0085] 以上所述是本发明的具体实施例及所运用的技术原理,不是对保护范围进行的限制。

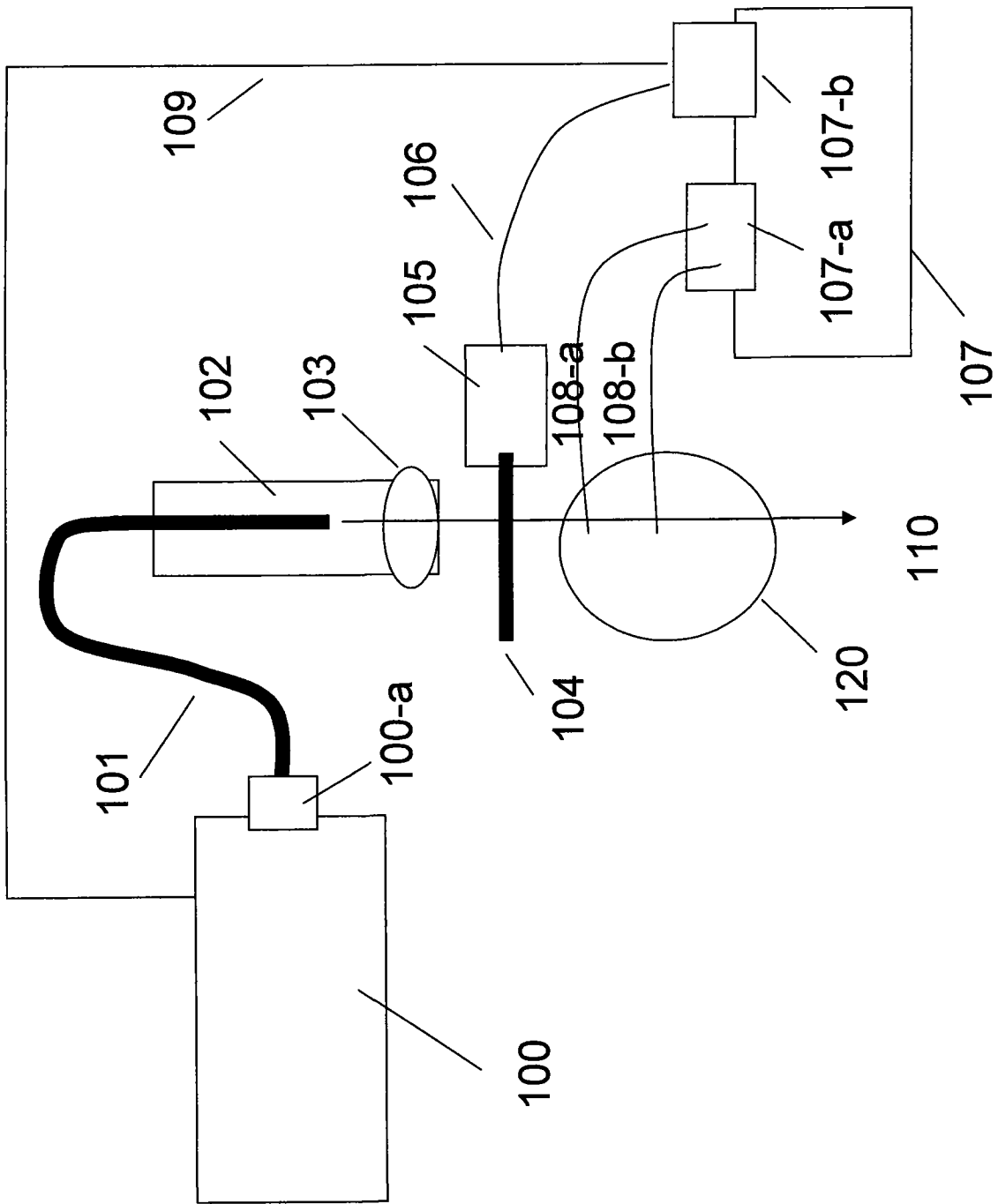
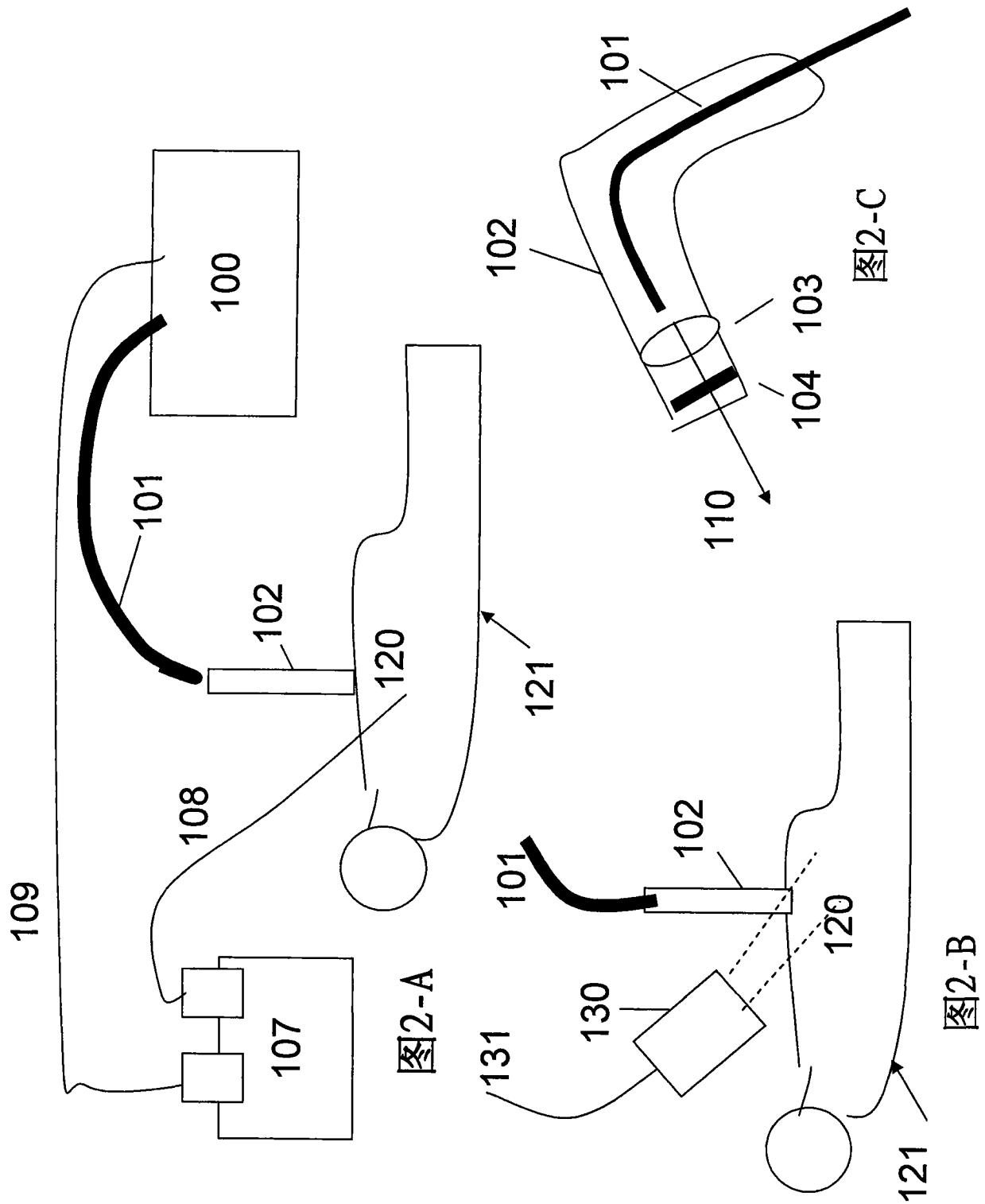


图 1



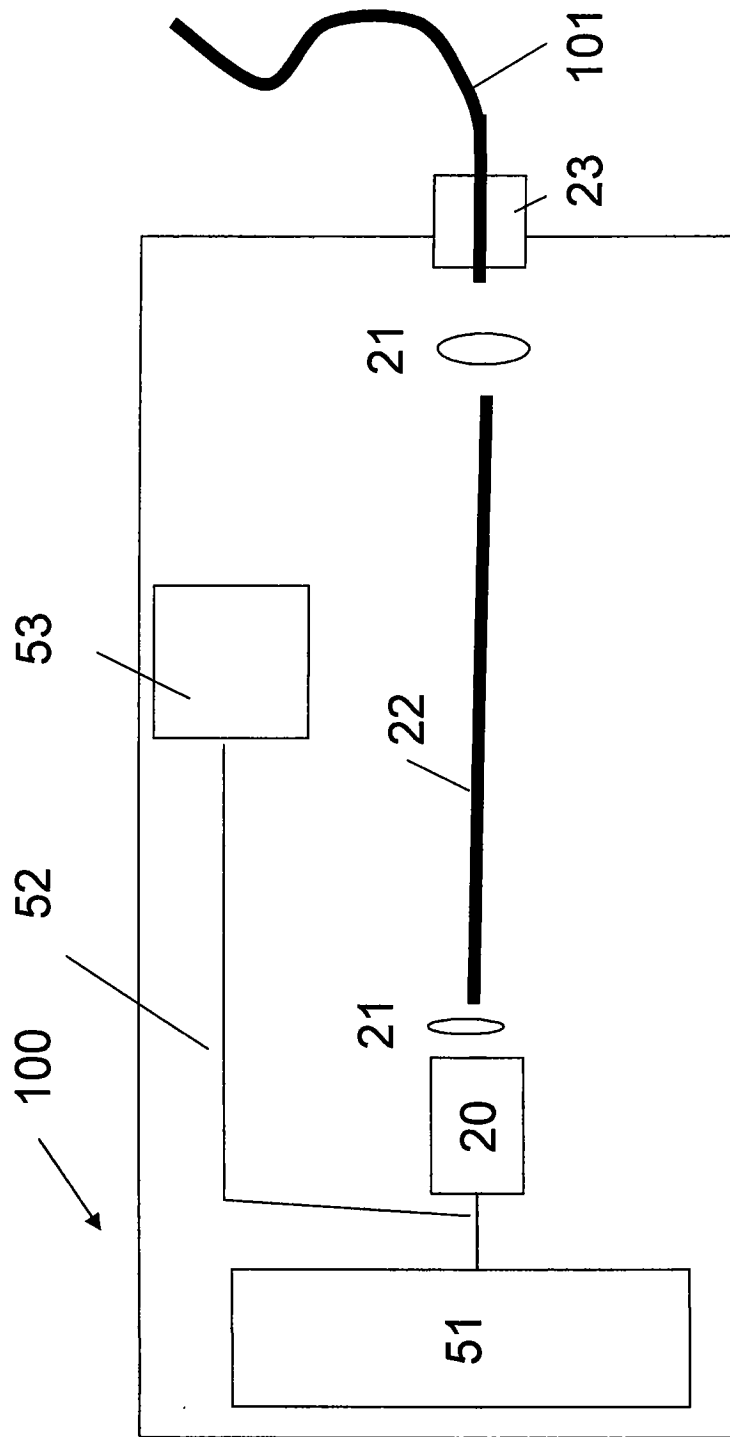


图 3

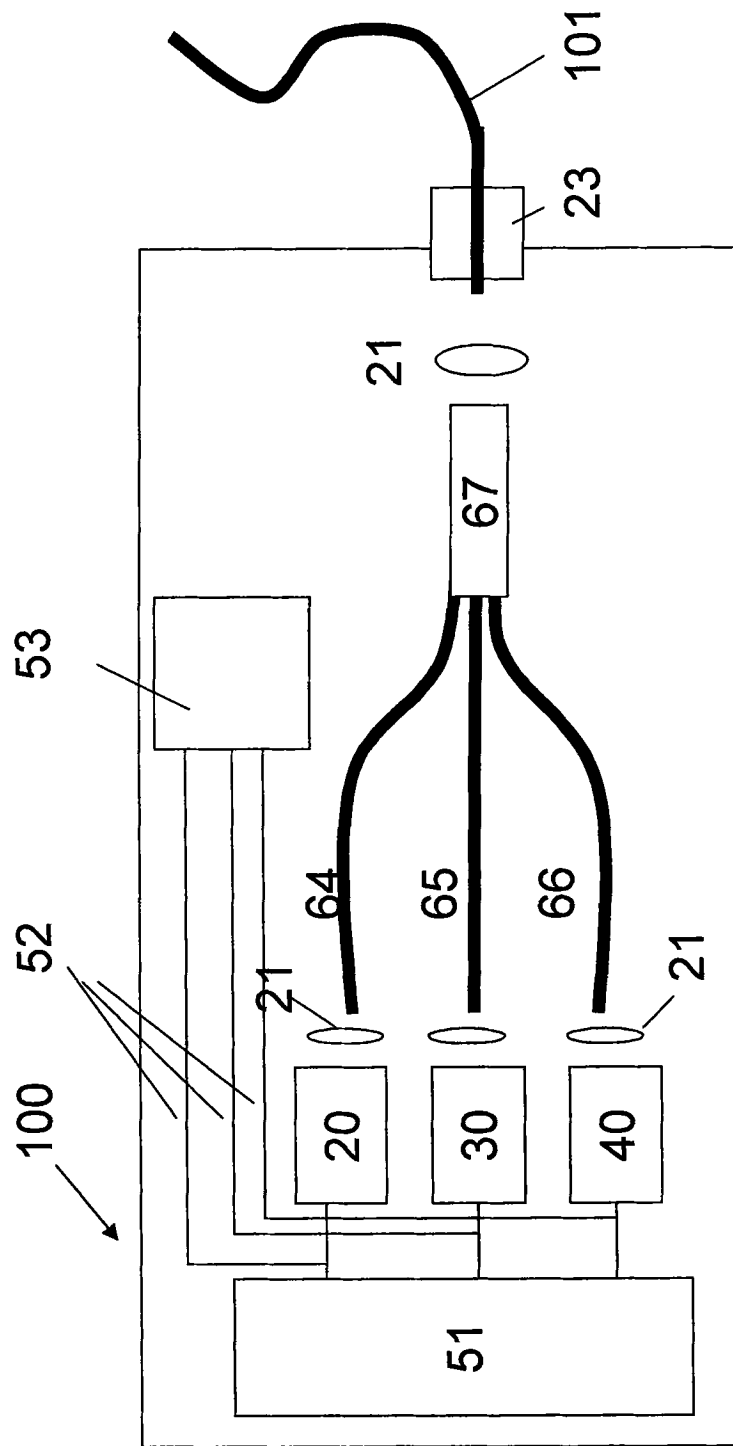


图 4

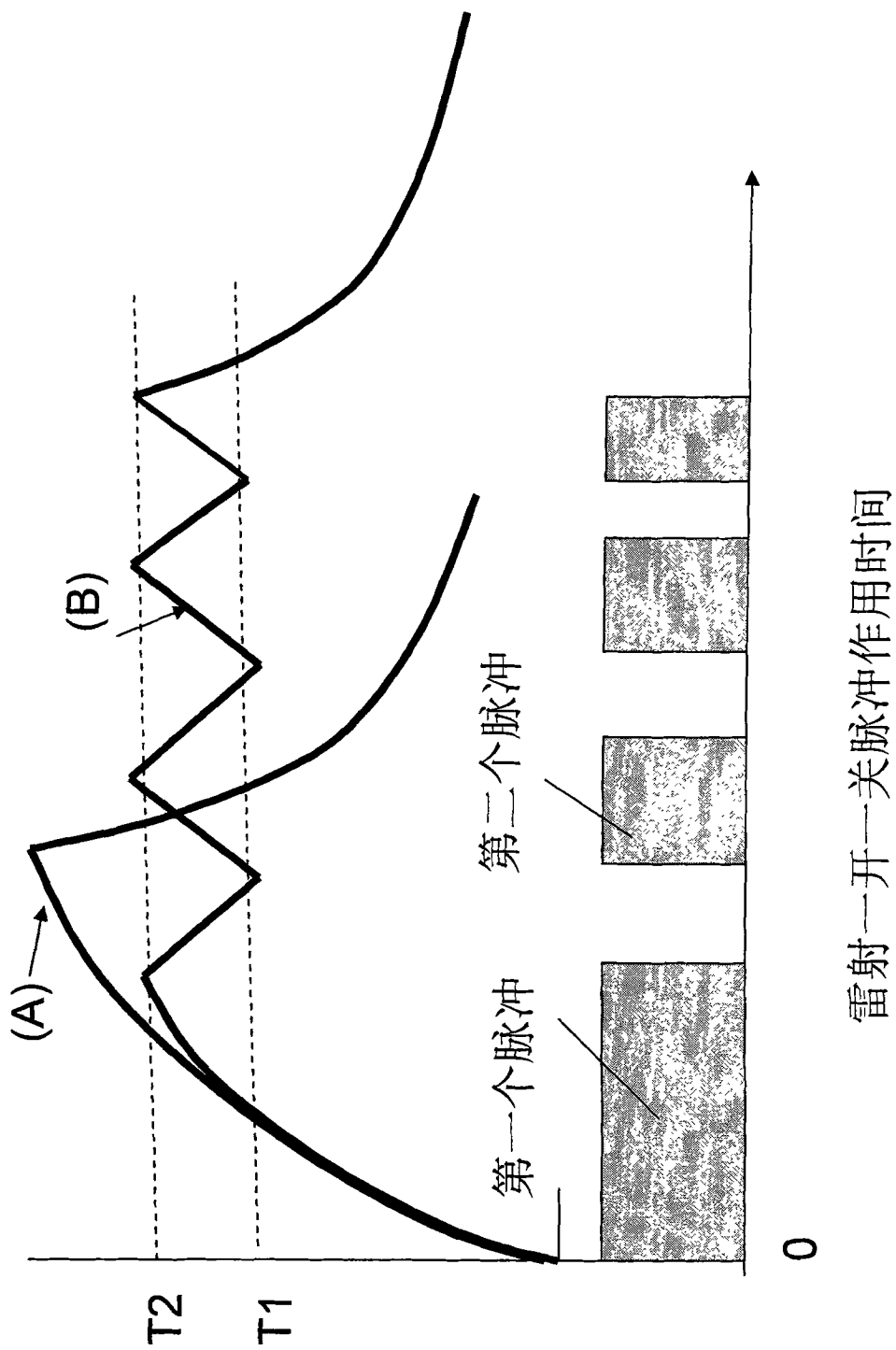


图 5

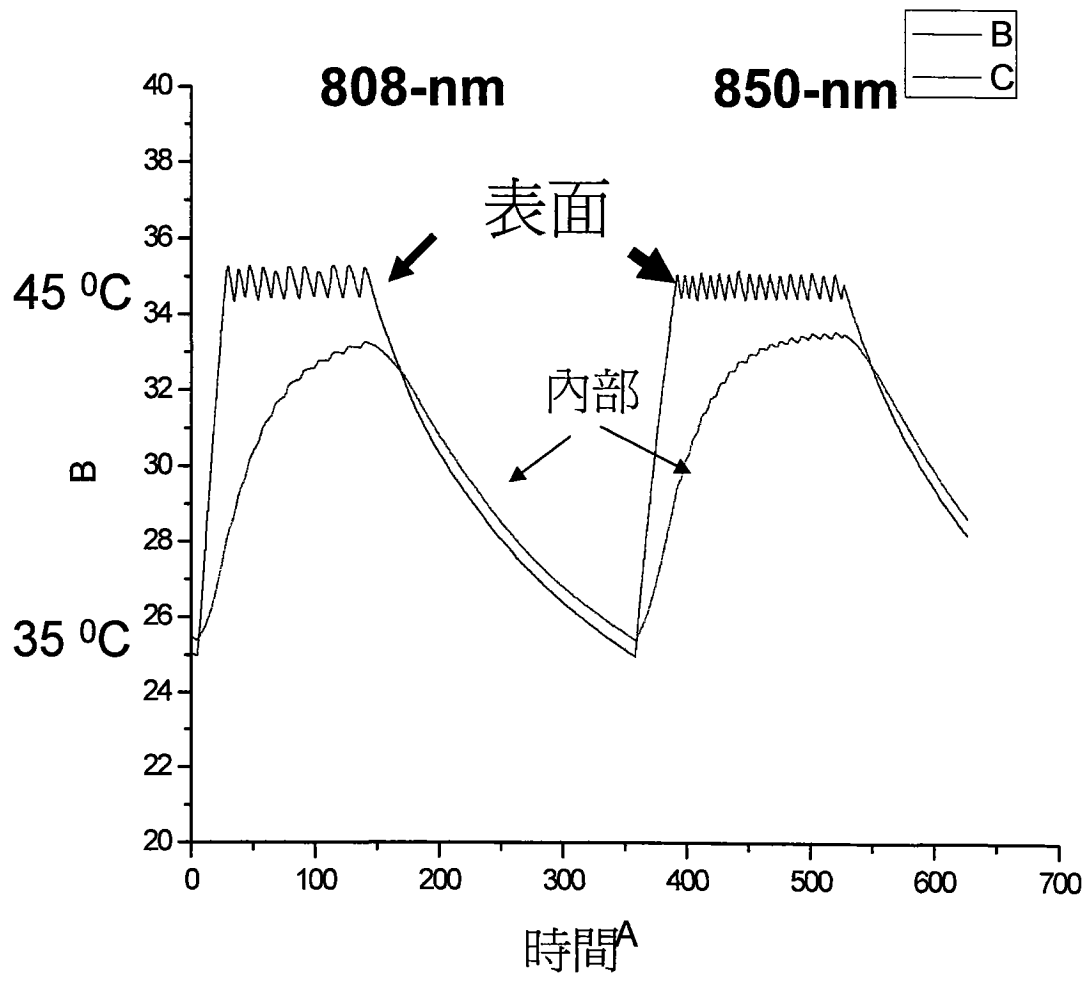


图 6

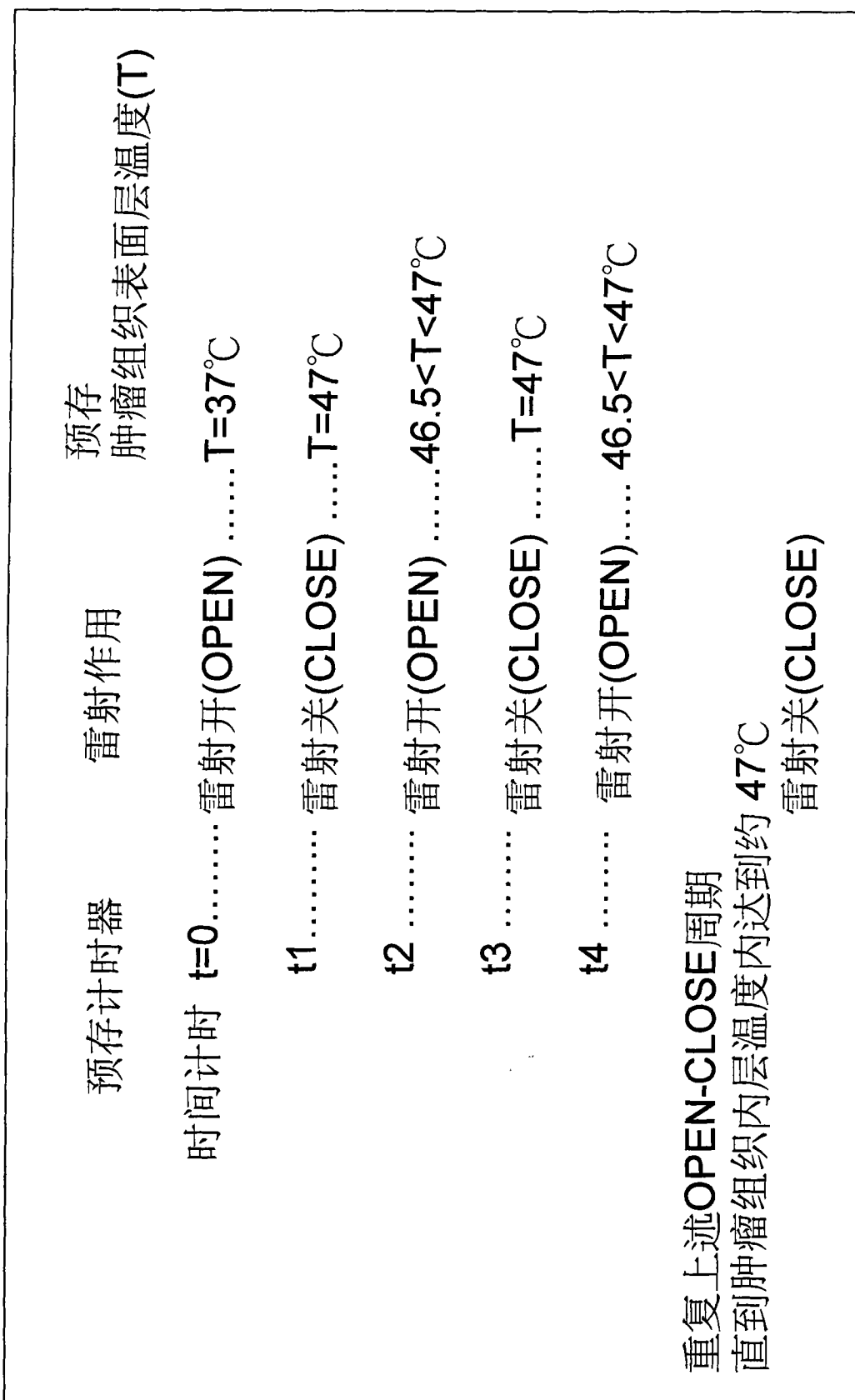


图 7

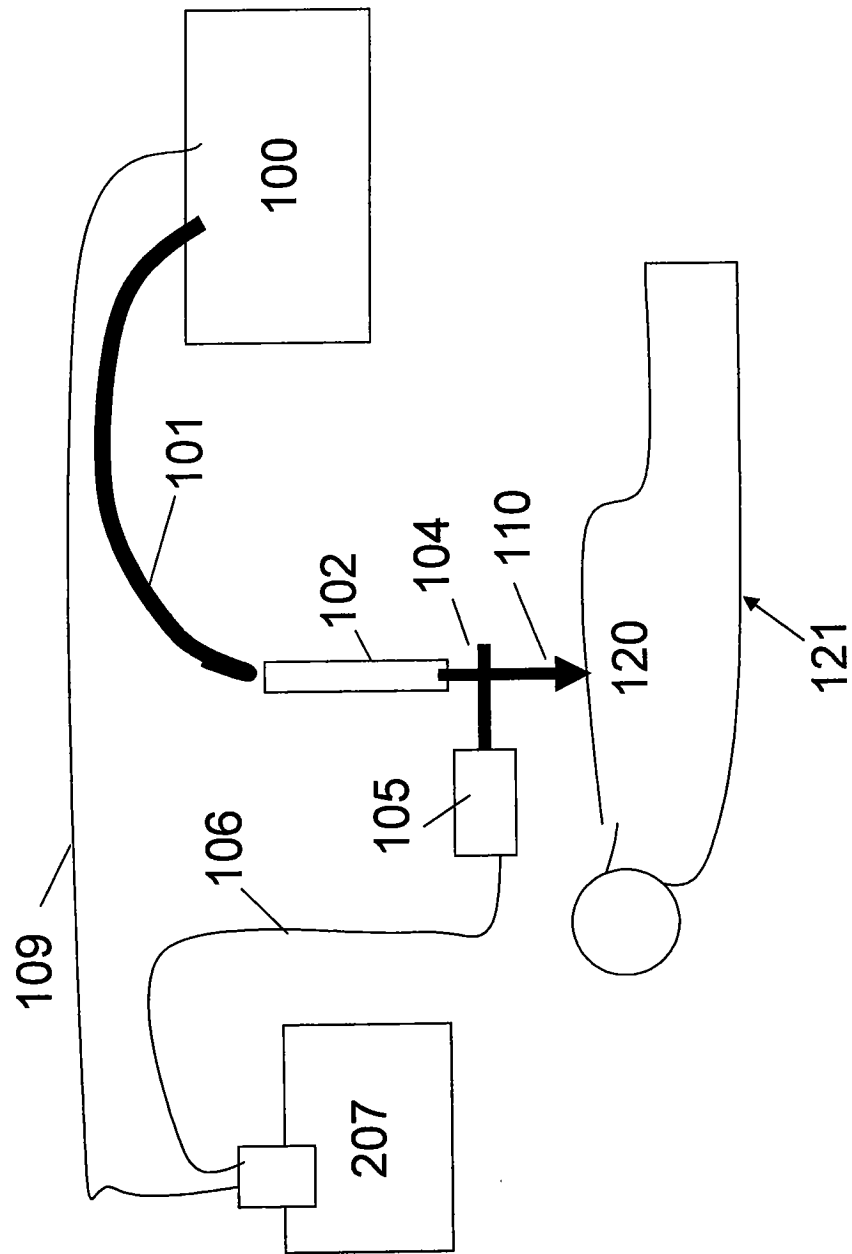


图 8

专利名称(译)	雷射肿瘤治疗系统		
公开(公告)号	CN101991462A	公开(公告)日	2011-03-30
申请号	CN200910162391.6	申请日	2009-08-13
申请(专利权)人(译)	新视界有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	新视界有限公司		
[标]发明人	林瑞腾		
发明人	林瑞腾		
IPC分类号	A61B18/28		
代理人(译)	陈英		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种雷射肿瘤治疗系统，特别是一种利用奈米粒子表面电浆共振(surface plasma resonance)特性，将入射光源转换成热能以灭除肿瘤细胞的雷射肿瘤治疗系统。其包含：能发出红外光波段的雷射装置；外接传输光纤与一个手柄；一个温控自动系统；以及一个信号回馈装置，产生脉冲式(pulse train)输出光，达到自动温控的需要，使肿瘤组织表面层上升温度维持定值。也可经由多波长的最佳选择，达到雷射光在生物组织立体化疗效。该固体雷射可连续出光或脉冲出光，波长650-1350nm，输出功率0.01-20瓦。本发明公开的奈米粒子包含金、银或金银组合所构成的不同大小，任何形状的奈米粒子，特别是包含一种奈米金棒长宽比为3.0-10.0。其表面修饰PEG(polyethylene glycol)与抗体(anti-body)。

