

[51] Int. Cl.

G01N 21/47 (2006.01)

G02B 21/14 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01810750.8

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1302278C

[22] 申请日 2001.6.8 [21] 申请号 01810750.8
[30] 优先权

[32] 2000. 6. 9 [33] US [31] 09/591,297

[86] 国际申请 PCT/US2001/018721 2001.6.8

[87] 国际公布 WO2001/094913 英 2001.12.13

「85」 进入国家阶段日期 2002.12.5

[73] 专利权人 麻省理工学院

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 杨昌辉 亚当·沃克斯

迈克尔·S·费尔德

[56] 参考文献

US6002480A 1999. 12. 14

US5994690A 1999. 11. 30

审查员 飞竹玲

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东

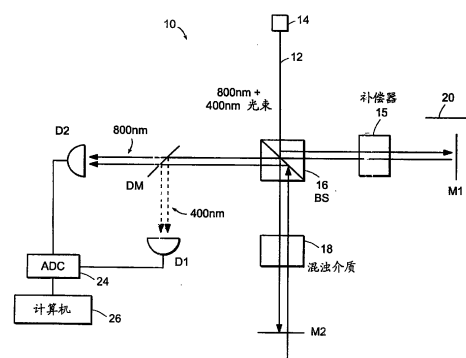
权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图 9 页

[54] 发明名称

相散层析成像

[57] 摘要

电磁波不偏离的传播通过浑浊的介质，由于波动性，该电磁波的相速度发生的很小的改变。通过应用差动相位干涉计，这样的改变可以被测量到。弹道光传播可以被分为三种情况：散射体尺寸比波长小时，浑浊介质可以视为松散介质；当散体尺寸比波长小时，相速度与浑浊介质无关；当散射体尺寸介于其中时，所述相速度极大程度上取决于散射体的尺寸。尤其当散射体尺寸介于其中时，通过提供较高折射率的正色散散射体，可以观测到相速度的增长和反色散。这样的应用基频和二次谐波相差的测量可以提供诊断信息和细胞组织或生物液体的图象。



1. 一种光学测量介质的装置，包括：

提供第一光波长和第二光波长的光的光源，使得第二波长的光相对于第一波长的光为谐振的；

光学系统，使得第一和第二波长的光进入第一和第二光路，所述第一光路延伸到要测量的介质上，第二光路经过了光程长度的改变；和

探测器，所述探测器探测从所述介质返回的光和第二光路的光，以测量与所述介质相互作用的光的相位的改变。

2. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述介质包含一种生物细胞组织。
3. 如权利要求 1 所述的装置，进一步包括一个数据处理器，所述处理器可以确定所述介质中微粒的尺寸。
4. 如权利要求 1 所述的装置，进一步包括一个数据处理器，所述处理器可以由探测的散射光线形成所述介质的像。
5. 如权利要求 1 所述的装置，进一步包括一个数据处理器，所述处理器可以确定作用于所述介质的光线的相速度的改变。

6. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述光源发出的光在可见范围内或近红外区域。
7. 如权利要求 1 所述的装置，进一步包括提供第一低相干性光源和第二低相干性光源。
8. 如权利要求 1 所述的装置，进一步包括提供一种低相干性光源和相干性光源。
9. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述第二光波长在 5 % 范围内为第一光波长的整数倍。
10. 如权利要求 1 所述的装置，进一步包括一种光纤装置，该光纤装置将光线从光源连接到所述介质上。
11. 如权利要求 1 所述的装置，进一步包括一种光纤装置，该光纤装置将光线从所述介质上连接到所述探测器上。
12. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，所述探测器包括第一光电探测器和第二光电探测器。
13. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，进一步包括一个补偿器。
14. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，进一步包括第一反射镜，用以反射第一光路；和第二反射镜，用以反射第二光路。

15. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，进一步包括一个分光镜和多个透镜。
16. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，进一步包括一个连接于探测器的模数转换器。
17. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，进一步包括一种外差检测系统。
18. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，进一步包括一个光纤探测器和一个内窥镜。
19. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于，光源包括连续波激光器。
20. 一种光学测量介质的方法，包括：

提供第一波长和第二波长的光，其中第二波长的光相对于第一波长的光是谐振的；

将所述第一和第二波长的光导引到第一和第二光路，所述第一光路延伸到一个被测量的介质上，第二光路经过了光程长度的改变；

和探测从所述介质上和第二光路返回的光以测量与所述介质相互作用的光的相位改变。

-
21. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,所述介质包含一种光散射材料。
 22. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,进一步确定所述介质中微粒的尺寸。
 23. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,进一步包括对由所述介质中探测到的散射光成像。
 24. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,进一步包括测量与所述介质相互作用的光的相速度的改变。
 25. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,进一步包括提供发出第一光波长的光和第二光波长的光的光源,并且所述第二波长相对于第一波长为谐振的。
 26. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,进一步包括提供第一低相干性光源和第二低相干性光源。
 27. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,进一步包括提供一个低相干性光源和一个相干性光源。
 28. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,所述第二光波长在 5% 的范围内为第一光波长的整数倍。

相散层析成像

相关申请

本申请是继 2000 年 6 月 9 日提交的美国申请 No.09/591,297 的部分继续申请。上述申请给出的全部教导都通过在此引述而合并于本文。

政府支持

本申请由国家健康协会的 Grant Nos.P41-RR02594,1F32 RR05075-01 和 1F32 CA80345-01 以及国家科学基金的 Grant No.9708265CHE 全部和部分支持。政府拥有本发明的某些特定权益。

发明背景

弹道光被定义为一种横穿过一种散射介质的光，该弹道光传播方向与入射光线的传播方向相同。通常，弹道传播被用图像表示为在传输过程中不偏离的光子。所述图像在后面称为光子学模型，该模型广泛的应用于光学层析成像并且解释了很多弹道传播的性质。例如，光子学模型解释了弹道光线从重浑浊介质的出射先于散射光。然而，由于没有考虑光的波动性，该模型是不完整的。

干涉计用来测量基于光程长度的改变的相位改变。例如，应用干涉显微镜测量相位改变在先前技术中用来提供两个薄细胞组织采样的空间的像。

然而，人们进一步要求在系统和方法上有所改进，以测量如细胞组织这样的浑浊介质。

发明概述

传输于散射介质中的光相速度是散射体尺寸的函数。为了在光学上测量这种效应，使用了一种可以测量出在至少两个相对的谐振波间非常小的相速度差的干涉计，例如 800 和 400nm。一种波长是另一种波长的整数倍，可以用来提供有关扫描区域的定量相位信息。一对这样的波长的光可以调谐发出或使用两个独立的光源，所述光源在 5% 的最小波长范围内满足整数倍的需要，即一种波长大约为另一个波长的整数倍。在其中一个优选的实施方式中，本发明的干涉计系统在 2cm 厚的浑浊采样中，提供至少为 40m/s 的相速度差灵敏度，或约相当于 5nm 的光程差。这样的灵敏度可以测量非常淡的浑浊介质，并提供了如生物医学成像和大气烟雾状况的遥感更相关的光学应用模型。

相速度的不同由弹道传播的波动性产生，其可以通过将弹道电磁场作为输入光场和散射场的干涉而得以测量。应用 van de hulst 和 Mie 散射理论，弹道传播分解为三种情况：（1）当散射体尺寸（ α ）比光波长（ λ ）小的多时，对于相速度来说，浑浊介质可以大致认为是松散介质；（2）当 α 与 λ 相当时，所述相速度极大程度上取决于散射体的尺寸；（3）当 α 比 λ 大的多时，对于相速度来说，浑浊介质可以被忽略。由此，通过应用适当的相对谐振的光波长测量细胞组织，细胞组织的尺寸和细胞结构的分布可以被测得。

弹道光可以以一个无定型材料和浑浊介质的典型特征的相速度传播。因此，所述弹道光本身必定带有有关浑浊介质的结构和组成的相位信息。光子学模型是不能解释相速度变化的。

本发明的一个优选的实施方式涉及一种显微成像系统，在这里归类于相散显微学（PDM）。本系统基于测量在基频光波长和传输通过介质的非散射光的谐振光之间的相差。PDM 应用了一种可以基本上减小或消除由于光程变化而引起 的噪声的干涉计。在其他相位测量技术中，在测量相位时，解决微小的光程变化是非常困难的。由此，没有消除图像不稳定性 的单独方法，相位测量就不能直接得到物理上的相关信息。相反，在本系统中的相位测量与光程的误差是无关的。例如，通过弹道光传播通过浑浊介质，本系统用来测量非常小的不规则相速度差值。通过测量非常稀释的如 NDA 水溶液的材料 的折射率分布，本系统和方法可以提供定量的信息。本技术的灵敏度和图像构成性能可以应用于不定型的细胞组织断面的成像。

本技术可以用来提供二维（2D）或三维（3D）的体内或体外细胞组织的成像。本发明的系统和方法的另外的细节可以通过在此引述而合并于本文的于 2000 年 4 月 28 日提交的申请 No 60/200,187 中得到。

附图说明

本专利文件包括至少一张彩色附图。带有彩色附图的专利副本在基于需要和付费的情况下，由专利商标局提供。

图 1 示出了一种基于本发明的带有反射镜的相位测量系统。M1 和 M2 为分光镜 BS，D1 和 D2 为光电探测器，DM 为一种 400nm/800nm 的二向色反射镜。

图 2 示出了相对于散射体半径的相速度差值。

图 3 用图表示出了标准化的相速度， $\frac{\Delta v}{nv_0}$ 为标准化的散射尺寸， ρ 为折射率的差值，(m-1)，在此特定的实施例中为 0.2。

图 4 示出了本发明的另一种优选实施方式，该方式使用反射镜 M1 和 M2，分光镜 BS, 显微物镜 01, 02, 03 和 04, 光电探测器 D1 和 D2, 以及 400nm/800nm 的二向色反射镜 DM。

图 5 比较了分别应用反相系统（上）和 PDM（下）得到的夹在两盖片中的一滴水和一滴 1.0% 的 DNA 溶液的像，其中由 PDM 测得的 DNA 溶液的折射率， $(\Delta n_{400nm} - \Delta n_{800nm})$ ，为 $(1.3 \pm 0.2) \times 10^{-4}$ 。

图 6A 包括在 16 μ m 微米厚的大脑采样中白质和灰质交界面的像，其中上图为反相像，中图为根据本发明得到的相散像，下图为被 hemotoxylin 和曙红染色的邻接的冷冻部分。

图 6B 将由本发明的系统得到的 3D 的像和标准的 OCT 像进行了比较。

图 7 示出了根据本发明的细胞组织的成像系统。

图 8 示出了根据本发明的使用光纤的系统。

参考在不同附图中的相同特征部分，本发明前述的和其他的主题、特征和有益之处通过以下对本发明的优选实施方式的描述，将会变得显而易见。其中，附图强调了本发明的发明主旨而没有必要按比例示出。

发明内容

所述测量采用如图 1 所示的低相干性相散干涉计 10。输入光 12 由上方的激光束产生，所述输入光具有基频和优选的二次谐波。光源 14 可以是低相干性的 Ti: 蓝宝石激光器，所述激光器产生波长为 800nm 的 150fs 的光脉冲。所述二次谐波由标准频率倍增器产生。上方的光束在分光镜 16 处被分为两个部分。其中一部分光束通过带有反射镜 M2 的干涉计的信号臂，穿过浑浊介质 18 两次。另一部分光束穿过补偿器(装满水的容器)15 并从前参考臂的参考反射镜 M1 处反射。所述参考反射镜 M1 以匀速度 20 移动并引起了返回光束的多普勒相移。重新结合后的光束应用二向色镜 DM 将波长分开，并分别由光电探测器 D1 和 D2 测量。结果产生的两光波长外差信号被测量并被 16-bit 100kHz 的 A/D 转换器 24 数字化，该数字信号通过数据处理器 26 被处理和存储。根据所述多普勒相移，每一数字化的信号围绕其中心外差频率为带通的。被滤波掉的信号通过希耳伯特变换，得到了各自的相位 Ψ_1 (基频) 和 Ψ_2 (二次谐波)。相对相位技术已用来测量材料的分布和空气的折射率分布。

传统的干涉计中，如光波长的一小部分的微小的光程的改变都会极大的改变测得的相位值；因此，没有独立的消除信号不稳定性的方法，相位测量就不能直接得到物理上的相关的信息。然而，可以看到 本发明的干涉计的信号臂或参考臂的不稳定的长度都将分别通过 $k_1 \Delta_x$ 和 $k_2 \Delta_x$ ，使相位 Ψ_1 和 Ψ_2 ，产生改变，其中 k_1 和 k_2 为光束的基频和二次谐波的自由空间波数。由于 k_2 为 k_1 的两倍，不稳定的影响可以通过从 Ψ_2 中减去两倍的 Ψ_1 被完全消除。注意到当一波长为另一波长的整数倍的时候，这样的消除才是有可能的。这样的操作得到， $\Delta L_{k_2, k_1}$ ，即在干涉计中的两光波长的光程差，其具有极高的灵敏度：

(1)

$$\Delta L_{k_2, k_1} = \frac{\psi_2 - 2\psi}{k_2},$$

在如下的试验中，光程差的灵敏度达到约 5nm，或相应于关于二次谐波光的约 9×10^{-2} rad 的相位差。

在其中一个优选的实施方式中，穿过一个由在水中的散射聚苯乙烯构成的 10mm 厚的浑浊介质的光的相位可以被测量。具有同样厚度的充满水的透明容器在这里作了相位补偿。注意到，由于弹道光穿过了盖透明容器两次，有效厚度 L 为 20mm。给定尺寸的聚苯乙烯微球逐步的加入到信号臂的透明容器中，并测量出光程差的变化。所述微球的体积数值 η 从 8×10^{-6} 到 3×10^{-3} 。微球的相对折射率与水的相比，在 800nm 时为 1.2，在 400nm 时为 1.23。每个光程差的测量值用来得到在透明容器中两不同波长光的微小的相速度变化： $\Delta v_2/v_2 - \Delta v_1/v_0$ 。其中

(2)

$$\frac{\Delta v_2}{v_0} - \frac{\Delta v_1}{v_0} = \frac{\Delta L_{k_2, k_1}}{n_0 L},$$

其中 v_0 为光在水中传播速度， n_0 为水的折射率。注意到由于对计算来说没有影响（只有极小的影响），水的离差和混浊度的二阶校正被忽略不计。本系统可以测量小到 10^7 的 2 成数的相速度差的改变。这样的测量是在微球持续的从 10nm 到 10mm 的半径改变下得到的。附图 2 中的数据点示出了作为散射体尺寸函数的微小相速度差。

弹道光通过浑浊介质的传输特性可以由一个复杂的折射率公式表示 $n_{\text{ex}} = n - in'$ 。所述弹道光场， $E(L)$ ，（其中 L 为在浑浊介质中的传输距离）可以被写为一个复杂的入射场的幂指数的衰减， $E(0)$ ：

(3)

$$E(L) = E(0)e^{-ikn_{\text{ex}}L} = E(0)e^{-ikn(n-in')L},$$

其中 k 为环境介质的波数。折射率部分可以由 $S(0)$ 项表示，散射函数的评估在输入光的前向作出。

(4a)

$$n = 1 + \frac{2\pi N}{k^3} \text{Im}(s(0)),$$

(4b)

$$n' = \frac{2\pi N}{k^3} \text{Re}(s(0)),$$

其中 N 为每体积中散射体的个数。

折射率的虚数部分由于散射与公知的弹道光衰减联系起来，并被广泛的进行了研究。注意到由光学定律决定的，甚至对于非吸收的微粒来说，衰减发生于前向。然而，散射体对于折射率实数部分的影响就不能很快的测量得到；传统方法中，引起可测量的 n 的改变需要很大的 N 值，以至于几乎没有弹道光可被探测到。本发明的干涉计提供了非常灵敏的测量装置，使得我们巧妙的避开这一问题。由此，我们就可以研究散射函数中的虚数部分精细的变化。

为了阐明球形对于折射率（或相当于与之关联的相速度）的作用，研究相对于环境介质折射率为 m ，半径为 α 的球体的 van de hulst 散射表示法。在这样的表示法中，直射的光线被引导穿过一种球形散射体，并假定不会在进入和出射时发生偏离。这在散射体的尺寸比光波长长并且它们的折射率差别很小时，是相当正确的。然而，它给出了一种非常重要的物理理解，如下所示，描述了大大的超越了限定的显著的特征。对于一种波长的光来说，所述 van de hulst 表示法示出了微小相速度改变的如下形式：

(5)

$$\frac{\Delta v}{v_0} = 1 - n = -\frac{3\eta}{2a^3 k^3} (ka)^2 \left(\frac{\sin \rho}{\rho^2} - \frac{\cos \rho}{\rho} \right),$$

其中 $\rho = 2k\alpha(m-1)$ 为标准化散射体尺寸， $(m-1)$ 为散射体与环境介质间的相对折射率差。应用 van de hulst 表示法的 $\Delta v/\eta v_0$ 的曲线图标在附图 3 中示出。作为比较，基于 Mie 理论的精确的计算同样在表中示出。

根据散射体的属性不同，图 3 显示了三种弹道光传播的不同状态。应用 van de hulst 表示法来进行逐一的分析：

I. $\rho \ll 1$ - 如松散介质的浑浊介质。

在这个界限中，方程 (5) 简化为：

(6)

$$\Delta v = -\eta v_0 (m-1)$$

在这种情况下，相速度的变化仅仅取决于当前小散射体中松散材料折射率的改变。从另一方面开来，当穿过散射体的相滞后很小时，由折射率差决定的相速度最终的结果为完全改变。

II. $\rho \approx 1$ - 没有简化。

在这种状态下，方程（5）不能被简化。随着 ρ 的变化，相速度发生振荡。最终的相速度的改变极大程度上依赖于前向散射光是否与输入光同相或异相。注意到，不论散射体决计有比水高的折射率，对于 ρ 值还是有不规则的相速度增长。在这种情况下，所述介质的有效折射率通过附加具有更高折射率的材料来减小。

III. $\rho \gg 1$ - 相速度与浑浊度无关。

在这一界定下，方程（5）被简化为：

（7）

$$\Delta v_0$$

所述相速度与当前混浊度无关。光子学模型仅仅给出了这一状态时的完全描述。在物理学的理解上，我们知道当 ρ 很大时，传输光线的相位随着与球面中心距离的增加而迅速的变化。最终结果为传输光线的平均相变为 0。

上述描述都是基于单波长弹道光传播特性。基于两种不同波长光的相速度差，所述第三种状态可以清楚的看到（图 2）。由 van de hulst 表示法计算预测得出的相速度变化和由 Mie 理论得到的精确的结果同样在附图 2 中示出。虽然是近似的，然而 van de hulst 表示法还是与测量数据很好的吻合。

两不同波长的相速度差显示了一种附加的现象，该现象不在单波长特性中，出现了引人注意的反色散区域（相对于水）。奇特的是，该反色散是由附加的适当尺寸的正色散散射体产生的。这一效应归因于从波长标定的 ρ 中产生的相速度剖面图的转换。注意到上述的谈论并不取决于异常相速度的增长。

通过扫描基频/二次谐波，相速度差剖面图的区别特征使得在多分散的介质中获得精确的散射体尺寸分布成为可能。由基于相位测量得到的极度灵敏性确保了高精确度。所述方法补充了有关基于强度的测量细胞核尺寸分布技术，即一种重要的生物细胞组织中癌症前期的变化指示器。这种情况下，得到基于穿过标本的弹道光相位改变的图象信息。这里所述的相位测量方法同样可以成为成像技术的基础，所述成像技术为传统相差显微镜（PCM）。比较于 PCM，通过应用弹道光得到的细胞组织不同类型的信息，其中测量量源于散射光。本发明的性能在色散的和微弱散射的细胞组织中应用优于 PCM。

在如附图 4 所示的一个本发明的干涉计 28 的实施方式中，显微物镜 03 和 04 定焦于如切离的细胞组织采样上的光束，其具有约 $7\mu\text{m}$ 的波长的 FWHM，然而，将返回光路于进入光路交叠对准是很困难的，这样降低了分辨率约 10 微米。通过应用高能物镜和精确对准，可以得到更精细的分辨率。参考反射镜以匀速 1mm/s 移动，在返回光速产生多普勒相移。如前所述，两个复合光束重结合起来，并由二向色分光镜反射镜分开它们的波长部分，该由光电探测器分别测量。

为了阐明本发明的灵敏性，通过在水中加小量 DNA，测量折射率分布的改变。所述测量通过替换显微物镜（O1 和 O2），和在透明容器中的非常稀释的鲑鱼测试 DNA 采样（0.014% 体积浓度）完成。在本特定的实施例中，所述透明容器的厚度为 10nm ，使得

系统中的两次通过的设置为 $L = 20\text{mm}$ 。所述补偿器 30 和与其关联的物镜 (O3 和 O4) 相应的由包含水的透明容器替换。基于十次独立测量, 测得的折射率分布为 $(2.27 \pm 0.04) \times 10^{-6}$ 。

已有技术提供了定性的测量使得像中吸收和相移作用难分开。本发明提供了定量测定相移的方法。而且, 已有技术依赖于对比目标的散射与非散射光之间的微小相移, 而本发明直接测量与目标折射关联的非散射光的微小相移。其结果为基于干涉技术探测到的非散射光远比散射光有效。因此, 本发明的方法可应用于没有或几乎没有散射时而需要定量分析的情况。

作为举例说明, 比较已有的相差技术和本发明的方法测量夹在两玻片中的一滴水和一滴 DNA 溶液 (1.0% 体积浓度)。两玻片间的间隔为 $170\mu\text{m}$ 。可以清楚的看到, 如图 5 中已有的相差技术产生较差的像, 而应用 PDM 可以很容易的区分所述两个液滴并提供了该 DNA 溶液的折射率分布。相反, 已有的相差技术产生的像就很难将二者区分开来。令人感兴趣的是, 本实验测得的折射率分布 $(1.3 \pm 0.2) \times 10^{-4}$, 不同于基于浓度率, 从透明容器的测量推导的 1.6×10^{-4} 。所述数值的不同由基于散射体尺寸大小的折射率造成, 即浓度。由此, 在较高浓度时, 作为散射体的 DNA 集合的构成 有效的改变了折射率。

进一步举例说明使用本发明的相散方法对脑细胞组织采样的成像。用显微薄片切片机从冷冻的脑细胞组织块制备 $16\mu\text{m}$ 厚的采样。该采样从阿滋海默氏症 (脑组织退行性疾病) 的病人尸体解剖中获得。应用一滴甘油 (丙三醇) 保持采样的湿润。图 6A 示出了应用相差 (上) 和相散 (中) 从相同采样中得到的图象。比较看来, 从相邻的薄层着色的采样仍可从下面的图中看出。由此可见, 由于脑组织细胞微弱的散射, 相差成像仅仅显示了灰质和白质间细微的差别。比较而言, 使用本发明的方

法，由于上述两种细胞组织的生物构成的差别，可以得到上述两者间非常清楚可见的差别。

通过反向散射几何学，应用相散方法同样还可以提供 3D 成像。该方法提供了活体内位置的层析的相散像。该技术对由微小的生物差别而表现出来的折射率的变化特别灵敏。然且，同时测量外差信号的振幅和相位，得到折射率的实部和虚部，这样就得到了所述采样的扫描数据的更完整的组合。

如图 6B 所示，左上图示出了成像的结构图，下方的图示出了分别由 800nm 和 400nm 进行 OCT 成像的图，可以看到，两个图难以区分凝胶与水。右上图示出了所述结构的相差图，光线反射回来之后，在低波段区可以清楚的限定出凝胶与水的边界。

由此，通过对基频/二次谐波的光谱扫描，可测量得到精细的细胞组织的散射尺寸分布。由于基于相位的测量对散射体尺寸的折射率决定的光谱变化很敏感，该尺寸特征远远超过了现行的三维像素分辨率。本方法补充了相对基于强度产生细胞组织尺寸分布和细胞核的染色质的三维像的技术，所述尺寸分布和细胞核染色质提供了非常重要的细胞组织的早期癌变的信息。

在本发明的第一实施方式中，两种不同波长的光需要源自一个低相干性的光源。例如，毫微微秒 Ti:蓝宝石激光源及其二次谐波发生器。另一个实施例为，提供两个适当波长的超冷光二极管。在这一实施例中，两个波长的光穿透同样的扫描深度并被散射/反射而返回。它们的相对相位在两光分别与各自的参考臂部分干涉形成外差信号后被测量。

在如附图 7 所示的优选实施方式中，该方式为 3D 成像系统 50，其中只有一个波长的光需要由低相干性光源 52 产生。第二波

长的光由相干性的连续波光源 54 (CW) (或其他相干光源) 产生。另外需要该光源的相关波长大于扫描的总深度。

这样的情况下, 光源从目标的显性的反射/散射表面 60 的反射部分 64 与从参考臂返回的那部分光发生干涉, 产生连续的基于目标细胞组织 68 的深度方向测量的外差信号。使用上述相同的方法, 该相位可以通过应用 两光束中低相干性的那部分光而被消除不稳定的噪声。所述两光束中低相干性的那部分光穿过被扫描的深度而被反射/散射返回。该返回光与从参考臂返回的那部分光发生干涉而形成连续的外差信号。在上述应用两个低相干性光源的成像系统的实施方式中, 两不同波长的光束通过并被所述细胞组织反射和/或散射。

附图 8 所示的实施方式为一个应用光纤的系统 200, 该系统结合本发明前述的光散射分光镜系统, 通过光纤进行光信号的传送和接收。一光源提供了包含至少两种波长 λ_1 , λ_2 的光束 202, 该光束 202 耦合进入邻近的光纤 204。一光束分路器 206 结合在光纤系统中, 将光束分为两部分进入光纤 206 和 210 中, 光束分别通过透镜 216 和 214。第一部分光由向 220 方向的移动反射镜 220 反射经过光纤 210 和 212 返回。第二部分光被导向细胞组织 218 上, 被细胞组织 218 散射后经由 208 和 212 返回。二向色反射镜 230 将两波长 (λ_1 , λ_2) 的光分离后, 分别由探测器 240 和 242 探测。该外差探测系统 250 和 252 如前图 1 所示的系统来进行处理。这里所述的系统可以与标准内窥镜结合使用, 来提供检查到的人体内的内腔和细胞组织诊断信息。

虽然本发明由这里所述的优选实施方式表示出来, 本领域普通技术人员可以理解, 在不偏离本发明权利要求的范围内, 本发明在形式和细节上可以有很多不同的改变。

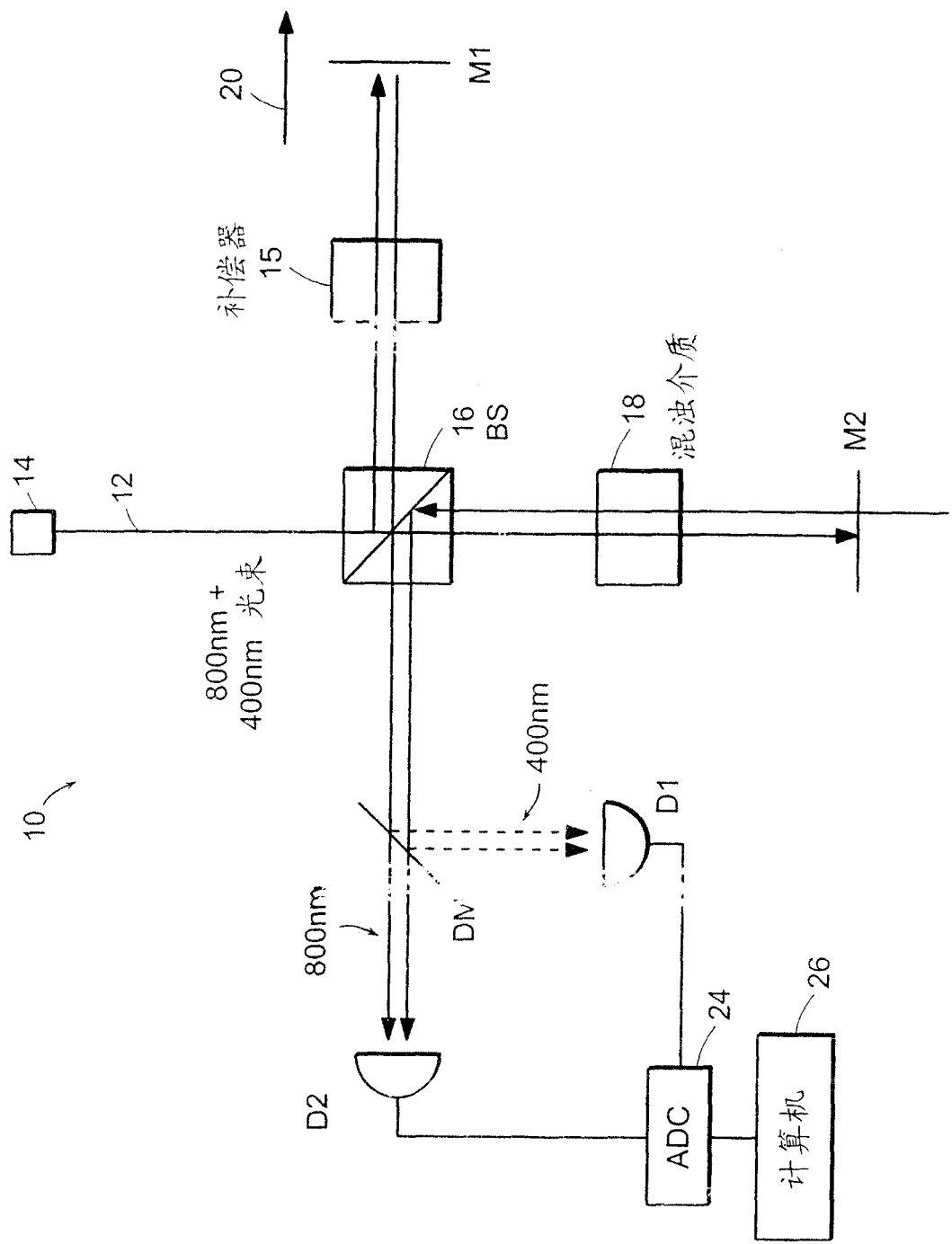


图 1

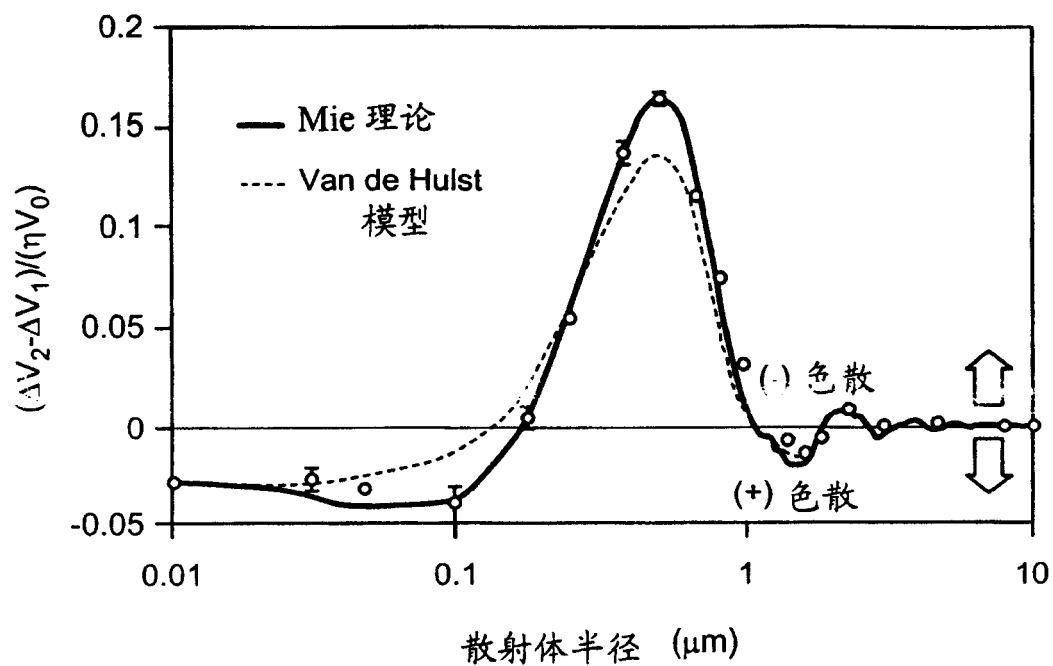


图 2

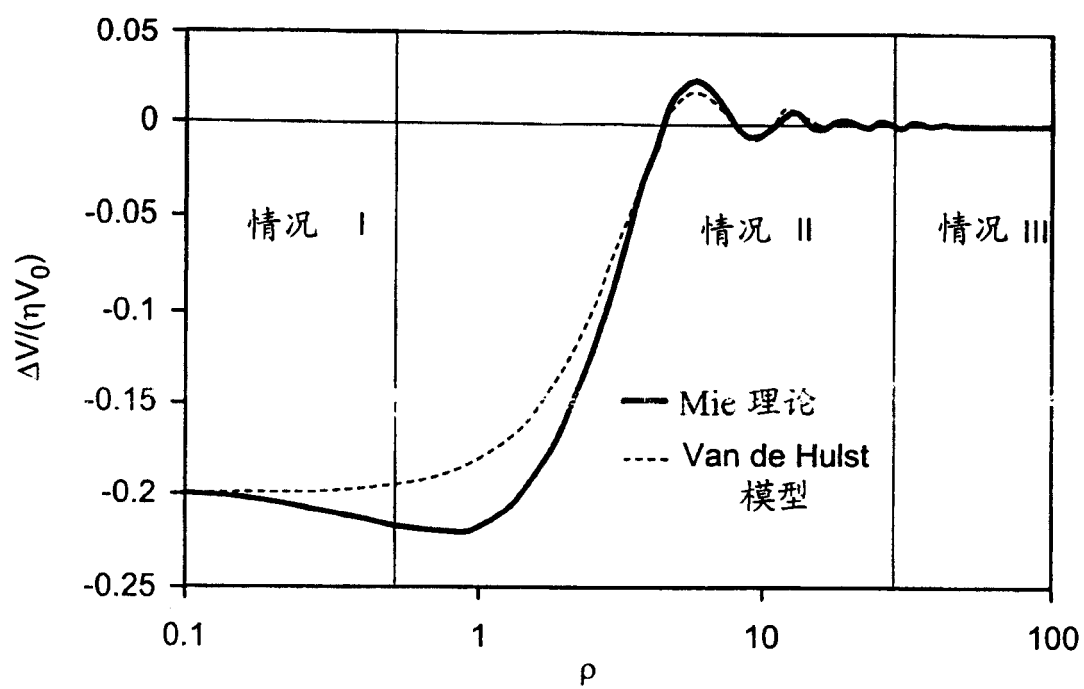


图 3

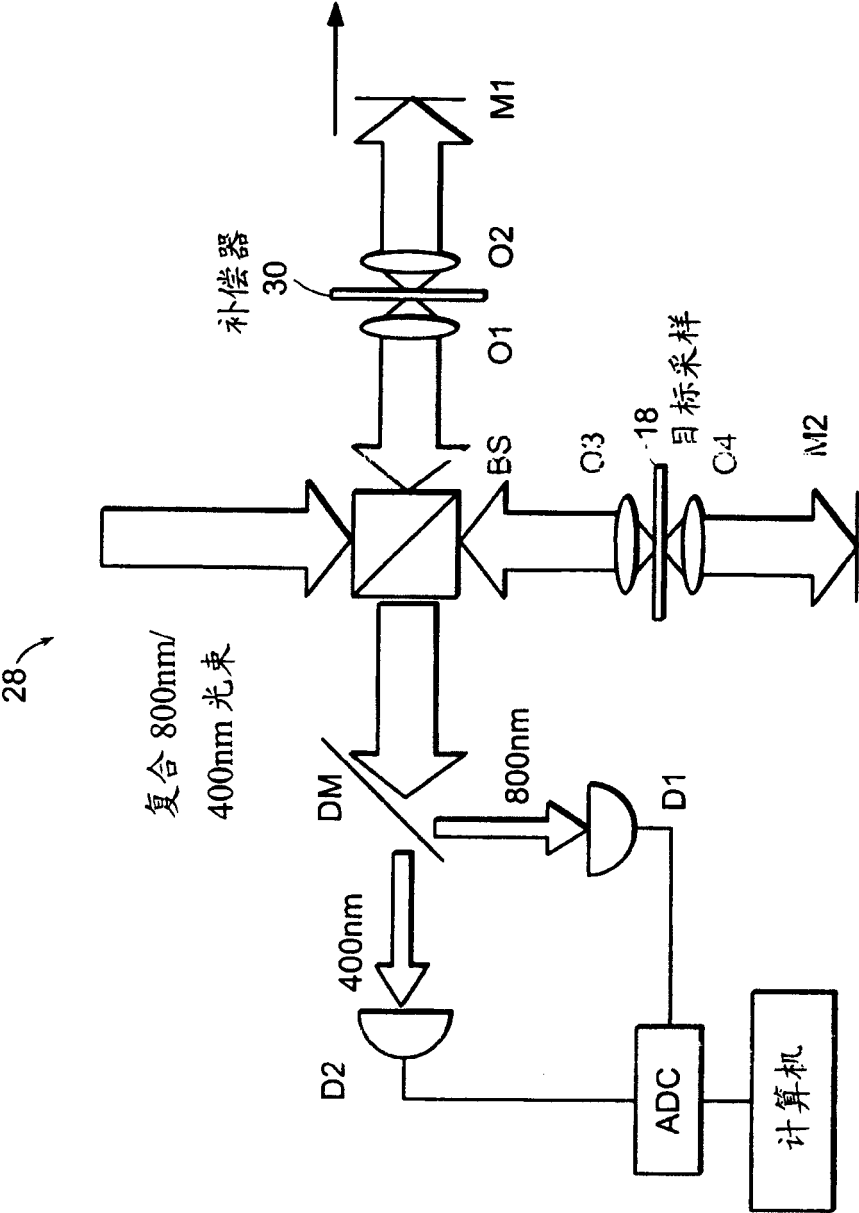


图 4

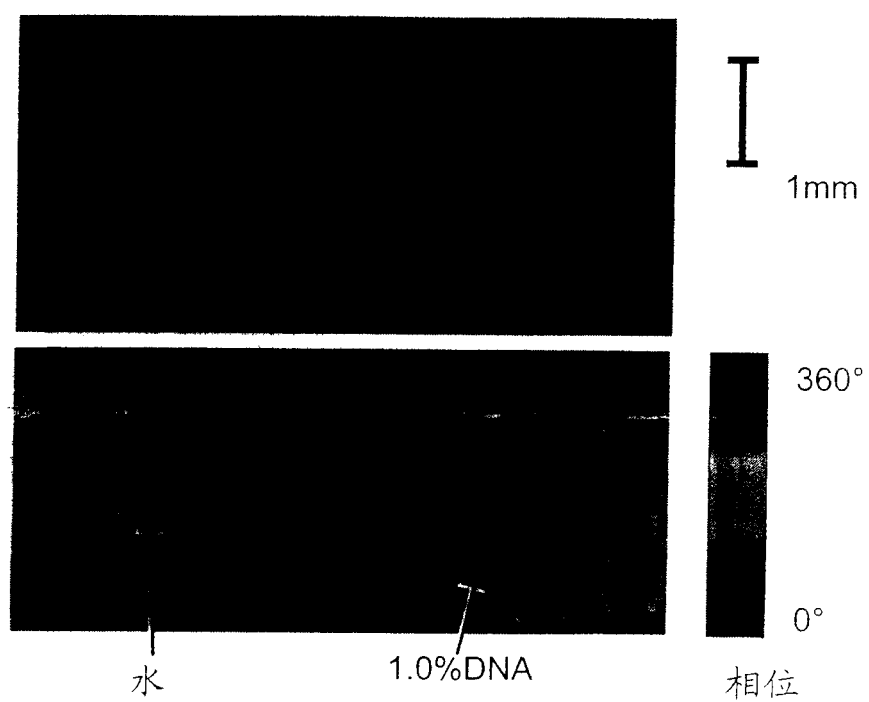


图 5

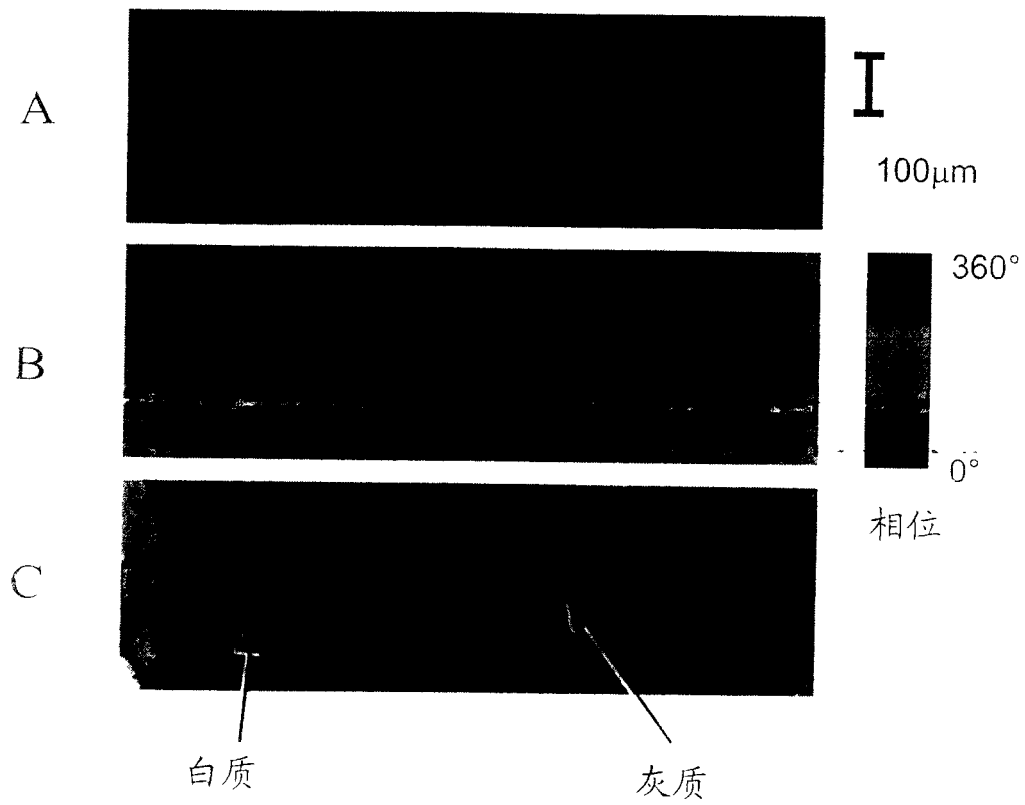


图 6A

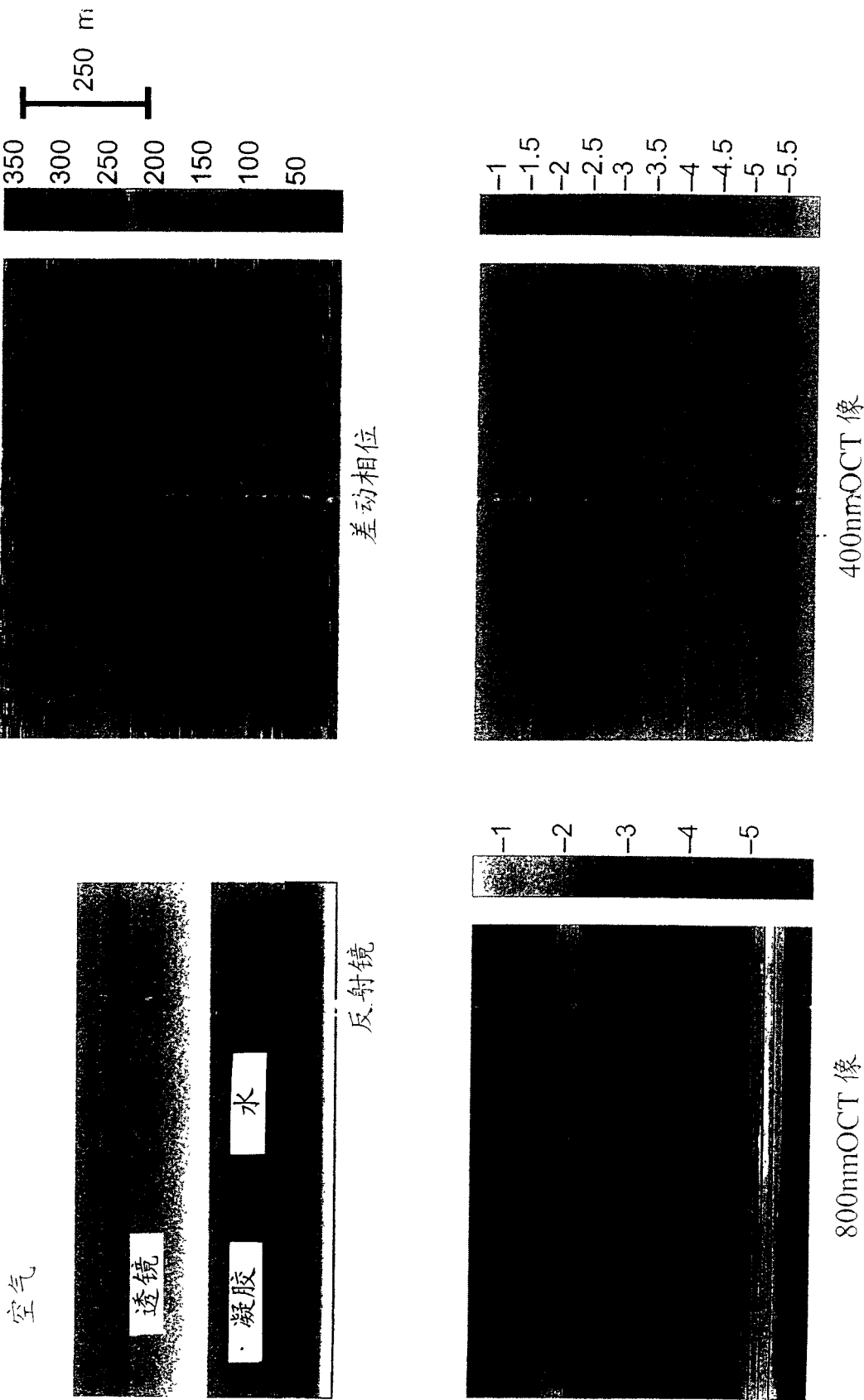


图 6B

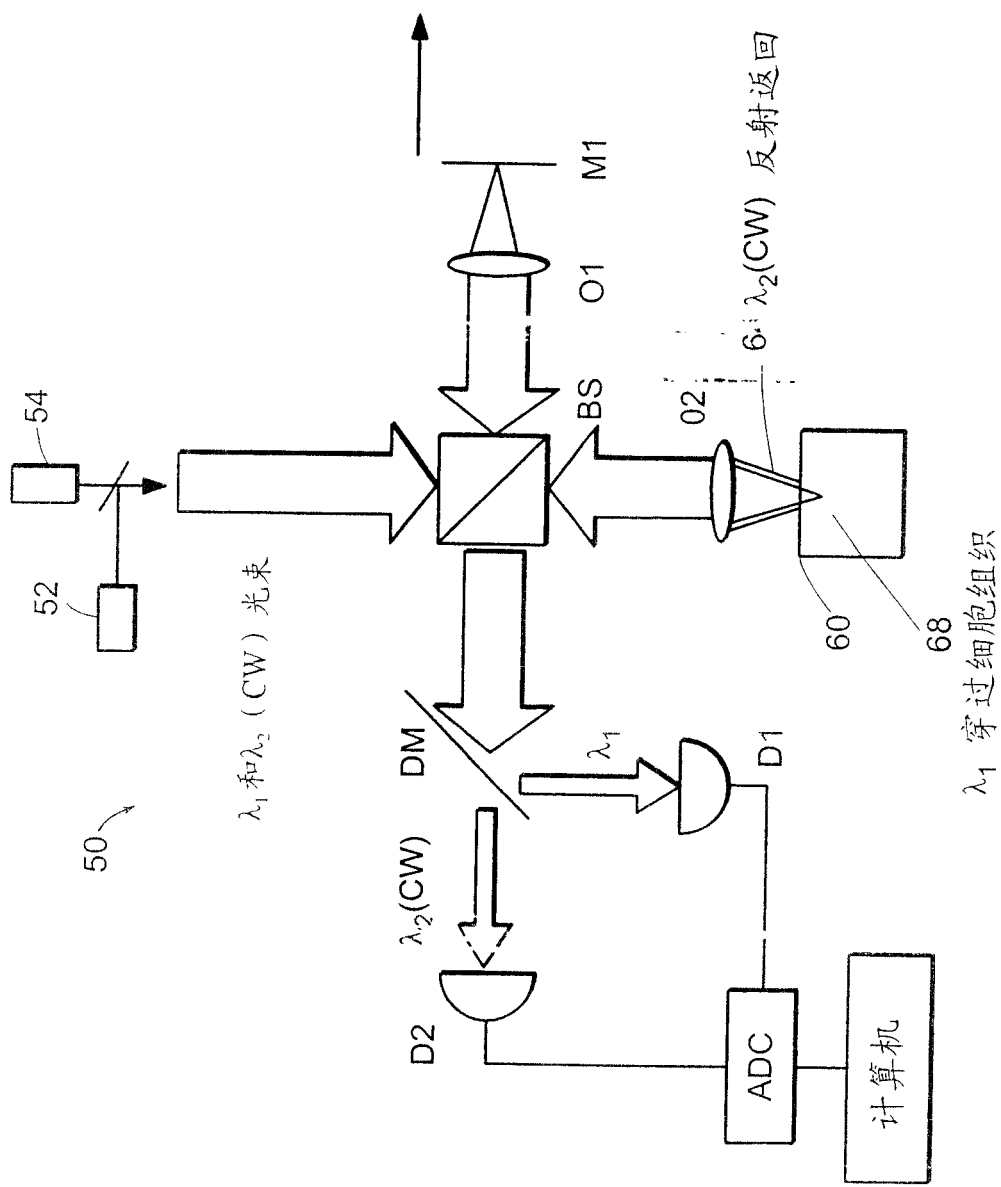


图 7

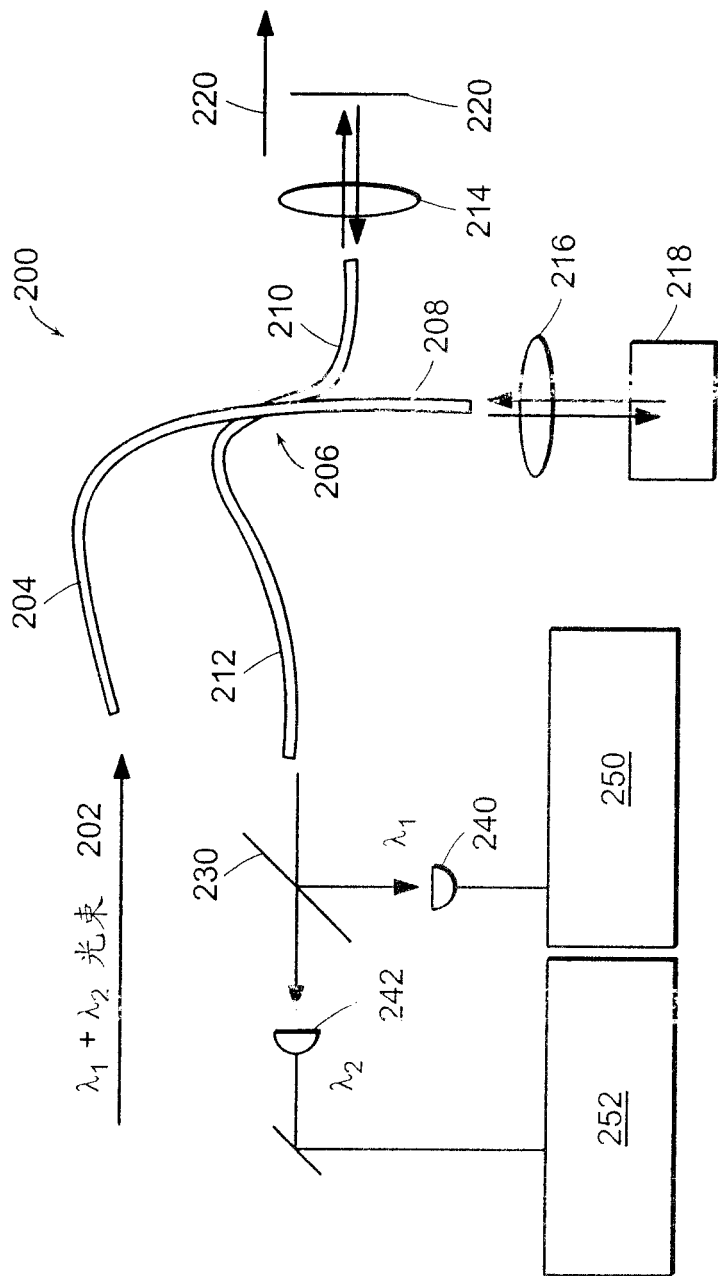


图 8

专利名称(译)	相散层析成像		
公开(公告)号	CN1302278C	公开(公告)日	2007-02-28
申请号	CN01810750.8	申请日	2001-06-08
[标]申请(专利权)人(译)	麻省理工学院		
申请(专利权)人(译)	麻省理工学院		
当前申请(专利权)人(译)	麻省理工学院		
[标]发明人	杨昌辉 亚当沃克斯 迈克尔S费尔德		
发明人	杨昌辉 亚当·沃克斯 迈克尔·S·费尔德		
IPC分类号	G01N21/47 G02B21/14 A61B5/00 G01N21/17 G01N15/02		
CPC分类号	G01N15/0205 G01N21/4795 A61B5/0073 A61B5/0066		
优先权	09/591297 2000-06-09 US		
其他公开文献	CN1449490A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

电磁波不偏离的传播通过浑浊的介质，由于波动性，该电磁波的相速度发生的很小的改变。通过应用差动相位干涉计，这样的改变可以被测量到。弹道光传播可以被分为三种情况：散射体尺寸比波长小时，浑浊介质可以视为松散介质；当散体尺寸比波长小时，相速度与浑浊介质无关；当散射体尺寸介于其中时，所述相速度极大程度上取决于散射体的尺寸。尤其当散射体尺寸介于其中时，通过提供较高折射率的正色散散射体，可以观测到相速度的增长和反色散。这样的应用基频和二次谐波相差的测量可以提供诊断信息和细胞组织或生物液体的图象。

