



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107530065 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680019136.4

(22)申请日 2016.03.07

(30)优先权数据

1503877.1 2015.03.06 GB

1503876.3 2015.03.06 GB

1503864.9 2015.03.06 GB

1503867.2 2015.03.06 GB

1503863.1 2015.03.06 GB

1503878.9 2015.03.06 GB

1503879.7 2015.03.06 GB

1516003.9 2015.09.09 GB

1518369.2 2015.10.16 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.09.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2016/050623 2016.03.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/142693 EN 2016.09.15

(71)申请人 英国质谱公司

地址 英国威姆斯洛

(72)发明人 茱莉亚·巴洛格 塔马斯·卡兰斯

史蒂文·德里克·普林格尔

佐尔坦·塔卡茨 詹姆斯·金罗斯

杰里米·K·尼科尔森

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事

务所(普通合伙) 11201

代理人 宋融冰

(51)Int.Cl.

A61B 10/02(2006.01)

A61B 18/14(2006.01)

A61B 18/20(2006.01)

A61B 17/00(2006.01)

H01J 49/26(2006.01)

H01J 49/10(2006.01)

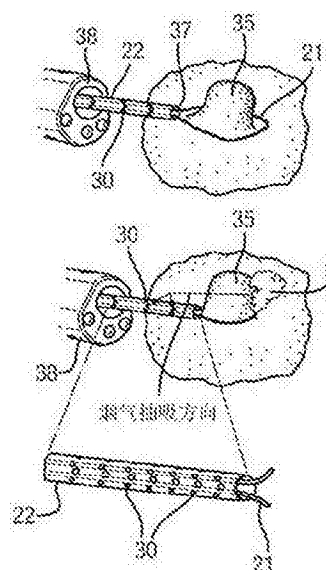
权利要求书10页 说明书33页 附图11页

(54)发明名称

活体内内窥镜下组织识别工具

(57)摘要

本申请公开了一种器械,其包括用于从目标(35)生成气溶胶(5)的第一装置(21)的工具,所述第一装置(21)通过所述工具的导管(22)中的开口(37)展开,其中所述导管(22)设置有抽吸孔口或开口(30),以便通过所述抽吸孔口或开口(30)将所生成的气溶胶(5)抽吸到导管(22)中。然后将所抽吸的气溶胶(5)传输到质谱仪供随后的质量分析用。



1. 一种分析方法,包括:

提供包括第一装置的工具,所述第一装置定位于导管或外壳内,其中所述导管或所述外壳包括工具展开开口和一个或多个单独的抽吸孔口;

使用所述第一装置生成来自目标的一个或多个区域的气溶胶、烟气或蒸气;和

获得来自所述目标的所述一个或多个区域的化学、物理、成像、质谱、离子迁移率或其它数据。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一装置包括一个或多个电极。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述一个或多个电极任选地包括勒除器,其中所述勒除器包括息肉切除术勒除器。

4. 根据权利要求2或3所述的方法,其中所述一个或多个电极包括一个或多个卡钩、一个或多个捕捉器、一个或多个刮刀、一个或多个刀、一个或多个锯齿状刮刀、一个或多个探针、一个或多个活检工具、一个或多个机器人工具、一个或多个夹钳、一个或多个电外科铅笔、一个或多个钳、一个或多个双极钳、一个或多个凝结装置、一个或多个灌注装置或一个或多个成像工具。

5. 根据权利要求2、3或4中任一项所述的方法,其中所述一个或多个电极包括:(i) 单极装置,其中所述方法任选地进一步包括提供单独的返回电极;(ii) 双极装置;或(iii) 多相RF装置,其中所述方法任选地进一步包括提供一个或多个单独的返回电极。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一装置包括:(i) 电极,任选地包括针电极,其能从所述导管或外壳中伸出和/或能收缩于所述导管或外壳中;或(ii) 用于将激光辐射导向组织或另一表面的光纤,其中所述光纤能从所述导管或外壳中伸出和/或能收缩于所述导管或外壳中。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一装置包括脉冲等离子体RF工具。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括首先展开所述工具,其中所述第一装置至少部分地收缩于所述导管或所述外壳内。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括展开所述工具或所述一个或多个电极,以便所述第一装置至少部分地伸出所述工具展开开口。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括展开所述第一装置,以便所述第一装置与期望去除、切除或取样的组织或其它物质接触或以其它方式交互作用。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括部分地收缩所述第一装置,以便所述第一装置捕获或牢固地紧扣在期望去除、切除或取样的组织或其它物质周围。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括提供内窥镜。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述内窥镜进一步包括灯或照明装置。

14. 根据权利要求12或13所述的方法,任选地进一步包括通过所述内窥镜中的孔口展开所述工具,其中所述工具是电外科工具。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包括启动所述工具。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中启动所述工具的步骤进一步包括向所述第一装置施加RF电压。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述RF电压具有选自以下组成的群组的振幅、峰间电压或RMS电压:(i) 约<100V;(ii) 约100-200V;(iii) 约200-300V;(iv) 约300-400V;

(v) 约400-500V; (vi) 约500-600V; (vii) 约600-700V; (viii) 约700-800V; (ix) 约800-900V; (x) 约900-1000V; 和 (xi) 约>1kV。

18. 根据权利要求16或17所述的方法, 其中所述RF电压具有选自以下组成的群组的频率: (i) <约1kHz; (ii) 约1-2kHz; (iii) 约2-3kHz; (iv) 约3-4kHz; (v) 约4-5kHz; (vi) 约5-6kHz; (vii) 约6-7kHz; (viii) 约7-8kHz; (ix) 约8-9kHz; (x) 约9-10kHz; (xi) 约10-20kHz; (xii) 约20-30kHz; (xiii) 约30-40kHz; (xiv) 约40-50kHz; (xv) 约50-60kHz; (xvi) 约60-70kHz; (xvii) 约70-80kHz; (xviii) 约80-90kHz; (xix) 约90-100kHz; (xx) 约100-200kHz; (xxi) 约200-300kHz; (xxii) 约300-400kHz; (xxiii) 约400-500kHz; (xxiv) 约500-600kHz; (xxv) 约600-700kHz; (xxvi) 约700-800kHz; (xxvii) 约800-900kHz; (xxviii) 约900-1000kHz; (xxix) 约1-2MHz; 和 (xxx) 约>2MHz。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述一个或多个抽吸孔口沿着所述工具的长度、按照规则图案或按照不规则方式布置。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述抽吸孔口中的至少一些至少部分地向外伸出所述导管或所述外壳。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述抽吸孔口中的至少一些至少部分地凹入所述导管或所述外壳内。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述抽吸孔口中的至少一些成行布置, 其中第一行抽吸孔口与相邻的第二行抽吸孔口相对错开。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 进一步包括通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸所述气溶胶、烟气或蒸气。

24. 根据权利要求23所述的方法, 进一步包括按照基本上连续的方式通过所述一或多个抽吸孔口抽吸所述气溶胶、烟气或蒸气。

25. 根据权利要求23所述的方法, 进一步包括按照基本上脉冲、不连续或不规则的方式通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸所述气溶胶、烟气或蒸气。

26. 根据权利要求23或25所述的方法, 进一步包括基本上仅当向所述工具供应外施电压或电势或所述工具以其它方式通电时, 通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸所述气溶胶、烟气或蒸气。

27. 根据权利要求25或26所述的方法, 进一步包括在外科、非外科或其它程序的过程中改变抽吸占空比。

28. 根据权利要求23到27中任一项所述的方法, 进一步包括将所述气溶胶、烟气或蒸气传送到质谱仪的真空室中。

29. 根据权利要求28所述的方法, 进一步包括促使所述气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些冲击碰撞表面, 所述碰撞表面定位于所述质谱仪的真空室内。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些在冲击所述碰撞表面后发生电离, 以便形成分析物离子。

31. 根据权利要求29或30所述的方法, 进一步包括加热所述碰撞表面。

32. 根据权利要求31所述的方法, 其中加热所述碰撞表面的步骤包括将所述碰撞表面加热到选自以下组成的群组的温度: (i) 约<100℃; (ii) 约100-200℃; (iii) 约200-300℃; (iv) 约300-400℃; (v) 约400-500℃; (vi) 约500-600℃; (vii) 约600-700℃; (viii) 约

700-800℃; (ix) 约800-900℃; (x) 约900-1000℃; (xi) 约1000-1100℃; 和 (xii) 约>1100℃。

33. 根据权利要求30、31或32所述的方法, 进一步包括对所述分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析。

34. 根据权利要求23到33中任一项所述的方法, 进一步包括将基质添加到所述气溶胶、烟气或蒸气中。

35. 根据权利要求34所述的方法, 其中在所述气溶胶、烟气或蒸气冲击所述碰撞表面之前, 将所述基质添加到所述气溶胶、烟气或蒸气中。

36. 根据权利要求34或35所述的方法, 其中所述基质选自由以下组成的群组: (i) 用于所述气溶胶、烟气或蒸气的溶剂; (ii) 有机溶剂; (iii) 挥发性化合物; (iv) 极性分子; (v) 水; (vi) 一种或多种醇; (vii) 甲醇; (viii) 乙醇; (ix) 异丙醇; (x) 丙酮; 和 (xi) 乙腈。

37. 根据权利要求34、35或36所述的方法, 其中所述基质包括锁定质量或校准化合物。

38. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 进一步包括向所述工具的使用者提供实时和/或延时信息。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述信息包括质谱信息和/或组织分类信息。

40. 根据权利要求37、38或39中任一项所述的方法, 进一步包括向所述工具的使用者生成如下反馈和/或警报和/或警示: 正对来自非期望目标区或区域的组织或其它物质进行质量分析。

41. 根据权利要求37到40中任一项所述的方法, 进一步包括在正对来自非期望目标区或区域的组织或其它物质进行质量分析的情况下, 减少或停止向所述工具供电。

42. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 进一步包括向所述工具的使用者生成如下反馈和/或警报和/或警示: 所述工具正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中。

43. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 进一步包括在所述工具正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中的情况下减少或停止向所述工具供电。

44. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述第一装置包括原位离子源。

45. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述第一装置包括选自由以下组成的群组的离子源: (i) 快速蒸发电离质谱 (“REIMS”) 离子源; (ii) 解吸附电喷雾电离 (“DESI”) 离子源; (iii) 激光解吸附电离 (“LDI”) 离子源; (iv) 热解吸附离子源; (v) 激光二极管热解吸附 (“LDTD”) 离子源; (vi) 解吸附电流聚焦 (“DEFFI”) 离子源; (vii) 电介质阻挡放电 (“DBD”) 等离子体离子源; (viii) 大气固体分析探针 (“ASAP”) 离子源; (ix) 超声波辅助喷雾电离离子源; (x) 简易声波喷雾原位电离 (“EASI”) 离子源; (xi) 解吸附大气压光化电离 (“DAPPI”) 离子源; (xii) 纸喷雾 (“PS”) 离子源; (xiii) 喷射解吸附电离 (“JeDI”) 离子源; (xiv) 触碰式喷雾 (“TS”) 离子源; (xv) 纳米DESI离子源; (xvi) 激光切除电喷雾 (“LAESI”) 离子源; (xvii) 实时直接分析 (“DART”) 离子源; (xviii) 探针电喷雾电离 (“PESI”) 离子源; (xix) 固体探针辅助式电喷雾电离 (“SPA-ESI”) 离子源; (xx) 卡维顿 (cavitron) 超声波外科抽吸器 (“CUSA”) 装置; (xxi) 聚焦或非聚焦超声波消融装置; (xxii) 微波谐振装置; 和 (xxiii) 脉冲等离子体RF解剖装置。

46. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述第一装置被布置和调适成从所

述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟气或蒸气,这是通过焦耳加热或透热使目标材料从所述目标直接蒸发或气化来实现。

47. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述目标包括原生或未改质的目标材料。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述原生或未改质的目标材料不因基质或试剂的添加而改质。

49. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一装置被布置和调适成在所述目标无需事先准备的情况下从所述目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟气或蒸气。

50. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述气溶胶、烟气或蒸气包括任选地含有细胞材料的不带电水滴。

51. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一装置被布置和调适成生成气溶胶,其中所述气溶胶的索特平均直径(Sauter mean diameter) (“SMD”, d_{32}) 在以下范围内: (i) $<5\mu\text{m}$; (ii) $5\text{--}10\mu\text{m}$; (iii) $10\text{--}15\mu\text{m}$; (iv) $15\text{--}20\mu\text{m}$; (v) $20\text{--}25\mu\text{m}$; 或 (vi) $>25\mu\text{m}$ 。

52. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述气溶胶按以下范围内的雷诺数(Re) 穿越流动区域: (i) <2000 ; (ii) $2000\text{--}2500$; (iii) $2500\text{--}3000$; (iv) $3000\text{--}3500$; (v) $3500\text{--}4000$; 或 (vi) >4000 。

53. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中基本上在所述气溶胶生成时,所述气溶胶包括具有选自由以下组成的群组的韦伯数(We) 的液滴: (i) <50 ; (ii) $50\text{--}100$; (iii) $100\text{--}150$; (iv) $150\text{--}200$; (v) $200\text{--}250$; (vi) $250\text{--}300$; (vii) $300\text{--}350$; (viii) $350\text{--}400$; (ix) $400\text{--}450$; (x) $450\text{--}500$; (xi) $500\text{--}550$; (xii) $550\text{--}600$; (xiii) $600\text{--}650$; (xiv) $650\text{--}700$; (xv) $700\text{--}750$; (xvi) $750\text{--}800$; (xvii) $800\text{--}850$; (xviii) $850\text{--}900$; (xix) $900\text{--}950$; (xx) $950\text{--}1000$; 和 (xxi) >1000 。

54. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中基本上在所述气溶胶生成时,所述气溶胶包括具有以下范围内的斯托克斯数(St_k) 的液滴: (i) $1\text{--}5$; (ii) $5\text{--}10$; (iii) $10\text{--}15$; (iv) $15\text{--}20$; (v) $20\text{--}25$; (vi) $25\text{--}30$; (vii) $30\text{--}35$; (viii) $35\text{--}40$; (ix) $40\text{--}45$; (x) $45\text{--}50$; 和 (xi) >50 。

55. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中基本上在所述气溶胶生成时,所述气溶胶包括具有选自由以下组成的群组的平均轴向速度的液滴: (i) $<20\text{m/s}$; (ii) $20\text{--}30\text{m/s}$; (iii) $30\text{--}40\text{m/s}$; (iv) $40\text{--}50\text{m/s}$; (v) $50\text{--}60\text{m/s}$; (vi) $60\text{--}70\text{m/s}$; (vii) $70\text{--}80\text{m/s}$; (viii) $80\text{--}90\text{m/s}$; (ix) $90\text{--}100\text{m/s}$; (x) $100\text{--}110\text{m/s}$; (xi) $110\text{--}120\text{m/s}$; (xii) $120\text{--}130\text{m/s}$; (xiii) $130\text{--}140\text{m/s}$; (xiv) $140\text{--}150\text{m/s}$; 和 (xv) $>150\text{m/s}$ 。

56. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述目标任选地包括生物组织、生物学物质、细菌群落或真菌群落,其中所述生物组织包括人类和/或非人类动物组织。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中所述生物组织包括活体内生物组织。

58. 根据权利要求56所述的方法,其中所述生物组织包括活体外生物组织。

59. 根据权利要求56所述的方法,其中所述生物组织生包括试管内生物组织。

60. 根据权利要求56到59中任一项所述的方法,其中所述生物组织包括: (i) 肾上腺组织、阑尾组织、膀胱组织、骨骼、肠组织、脑组织、乳房组织、支气管、冠状组织、耳组织、食道组织、眼组织、胆囊组织、生殖器组织、心脏组织、下丘脑组织、肾脏组织、大肠组织、肠道组织、喉组织、肝脏组织、肺组织、淋巴结、口腔组织、鼻组织、胰腺组织、副甲状腺腺体组织、脑

垂体腺体组织、前列腺组织、直肠组织、唾液腺组织、骨骼肌组织、皮肤组织、小肠组织、脊髓、脾组织、胃组织、胸腺腺体组织、气管组织、甲状腺组织、输尿管组织、尿道组织、软组织和结缔组织、腹膜组织、血管组织和/或脂肪组织；(ii) I级、II级、III级或IV级癌变组织；(iii) 转移性癌变组织；(iv) 混合级癌变组织；(v) 子级癌变组织；(vi) 健康或正常组织；或(vii) 癌变或异常组织。

61. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述第一装置包括定点照护(“POC”)、诊断或外科装置。

62. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，进一步包括使所述气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些发生电离，以便生成分析物离子。

63. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，进一步包括将所述气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些导入质谱仪的真空室内。

64. 根据权利要求63所述的方法，进一步包括使所述气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些在所述质谱仪的真空室或所述真空室内发生电离，以便生成多个分析物离子。

65. 根据权利要求63或64所述的方法，进一步包括促使所述气溶胶、烟气或蒸气冲击定位于所述质谱仪的真空室内的碰撞表面，以便生成多个分析物离子。

66. 根据权利要求63、64或65所述的方法，进一步包括对来源于所述气溶胶、烟气或蒸气的所述气溶胶、烟气或蒸气或分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析，以便获得质谱数据和/或离子迁移率数据。

67. 根据权利要求66所述的方法，进一步包括对所述质谱数据和/或离子迁移率数据进行分析，以便：(i) 区分健康和病变组织；(ii) 区分潜在的癌变和非癌变组织；(iii) 区分不同类型或等级的癌变组织；(iv) 区分不同类型或类别的目标材料；(v) 确定所述目标中是否存在一种或多种期望或非期望物质；(vi) 确认所述目标的身份或真实性；(vii) 确定所述目标中是否存在一种或多种杂质、非法物质或非期望物质；(viii) 确定人类或动物患者遭遇不利结果的风险是否增加；(ix) 作出诊断或预后或有助于作出诊断或预后；和(x) 使外科医生、护士、医师或机器人知悉医疗、外科或诊断结果。

68. 根据权利要求67所述的方法，其中分析所述质谱数据和/或离子迁移率数据的步骤包括对所述质谱数据进行有监督或无监督多变量统计分析。

69. 根据权利要求68所述的方法，其中所述多变量统计分析选自由以下组成的群组：(i) 主分量分析(“PCA”)；和(ii) 线性判别分析(“LDA”)。

70. 根据权利要求66到69中任一项所述的方法，其中分析所述质谱数据和/或离子迁移率数据的步骤进一步包括分析所述气溶胶、烟气或蒸气的概况或来源于所述气溶胶、烟气或蒸气的离子的概况。

71. 根据权利要求70所述的方法，其中所述概况选自由以下组成的群组：(i) 脂质组学概况；(ii) 脂肪酸概况；(iii) 磷脂概况；(iv) 磷脂酸(PA)概况；(v) 磷脂酰乙醇胺(PE)概况；(vi) 磷脂酰甘油(PG)概况；(vii) 磷脂酰丝氨酸(PS)概况；或(viii) 磷脂酰肌醇(PI)概况；或(ix) 三酸甘油酯(TG)概况。

72. 一种分析器械，包括：

工具，其包括定位于导管或外壳内的第一装置，其中所述导管或所述外壳包括工具展开开口和一个或多个单独的抽吸孔口。

73. 根据权利要求72所述的器械,其中所述第一装置包括一个或多个电极。

74. 根据权利要求73所述的器械,其中所述一个或多个电极任选地包括勒除器,其中所述勒除器包括息肉切除术勒除器。

75. 根据权利要求73或74所述的器械,其中所述一个或多个电极包括一个或多个卡钩、一个或多个捕捉器、一个或多个刮刀、一个或多个刀、一个或多个锯齿状刮刀、一个或多个探针、一个或多个活检工具、一个或多个机器人工具、一个或多个夹钳、一个或多个电外科铅笔、一个或多个钳、一个或多个双极钳、一个或多个凝结装置、一个或多个灌注装置或一个或多个成像工具。

76. 根据权利要求73、74或75中任一项所述的器械,其中所述一个或多个电极包括:(i) 单极装置,所述器械任选地包括单独的返回电极;(ii) 双极装置;或(iii) 多相RF装置,其中所述器械任选地进一步包括一个或多个单独的返回电极。

77. 根据权利要求72所述的器械,其中所述第一装置包括脉冲等离子体RF工具。

78. 根据权利要求72所述的器械,其中所述第一装置包括:(i) 电极,任选地包括针电极,其能从所述导管或外壳中伸出和/或能收缩于所述导管或外壳中;或(ii) 用于将激光辐射导向组织或另一表面的光纤,其中所述光纤能从所述导管或外壳中伸出和/或能收缩于所述导管或外壳中。

79. 根据权利要求72到78中任一项所述的器械,其中在使用时,首先展开所述工具,其中所述第一装置至少部分地收缩于所述导管或所述外壳内。

80. 根据权利要求72到79中任一项所述的器械,其中在使用时,展开所述第一装置,以便所述第一装置至少部分地伸出所述工具展开开口。

81. 根据权利要求72到80中任一项所述的器械,其中在使用时,展开所述第一装置,以便所述第一装置与期望去除、切除或取样的组织或其它物质接触或以其它方式交互作用。

82. 根据权利要求72到81中任一项所述的器械,其中在使用时,部分地收缩所述第一装置,以便所述第一装置捕获或牢固地紧扣在期望去除、切除或取样的组织或其它物质周围。

83. 根据权利要求72到82中任一项所述的器械,进一步包括内窥镜。

84. 根据权利要求83所述的器械,其中所述内窥镜进一步包括灯或照明装置。

85. 根据权利要求83或84所述的器械,其中在使用时,通过所述内窥镜中的孔口展开所述工具。

86. 根据权利要求72到85中任一项所述的器械,其中在使用时启动所述工具。

87. 根据权利要求86所述的器械,进一步包括被布置和调适成向所述第一装置施加RF电压的装置。

88. 根据权利要求87所述的器械,其中所述RF电压具有选自由以下组成的群组的振幅、峰间电压或RMS电压:(i) 约<100V;(ii) 约100-200V;(iii) 约200-300V;(iv) 约300-400V;(v) 约400-500V;(vi) 约500-600V;(vii) 约600-700V;(viii) 约700-800V;(ix) 约800-900V;(x) 约900-1000V;和(xi) 约>1kV。

89. 根据权利要求87或88所述的器械,其中所述RF电压具有选自由以下组成的群组的频率:(i) <约1kHz;(ii) 约1-2kHz;(iii) 约2-3kHz;(iv) 约3-4kHz;(v) 约4-5kHz;(vi) 约5-6kHz;(vii) 约6-7kHz;(viii) 约7-8kHz;(ix) 约8-9kHz;(x) 约9-10kHz;(xi) 约10-20kHz;(xii) 约20-30kHz;(xiii) 约30-40kHz;(xiv) 约40-50kHz;(xv) 约50-60kHz;(xvi) 约60-

70kHz; (xvii) 约70-80kHz; (xviii) 约80-90kHz; (xix) 约90-100kHz; (xx) 约100-200kHz; (xxi) 约200-300kHz; (xxii) 约300-400kHz; (xxiii) 约400-500kHz; (xxiv) 约500-600kHz; (xxv) 约600-700kHz; (xxvi) 约700-800kHz; (xxvii) 约800-900kHz; (xxviii) 约900-1000kHz; (xxix) 约1-2MHz; 和 (xxx) 约>2MHz。

90. 根据权利要求72到89中任一项所述的器械, 其中所述一个或多个抽吸孔口沿着所述工具的长度、按规则图案或按不规则方式布置。

91. 根据权利要求72到90中任一项所述的器械, 其中所述抽吸孔口中的至少一些至少部分地向外伸出所述导管或所述外壳。

92. 根据权利要求72到91中任一项所述的器械, 其中所述抽吸孔口中的至少一些至少部分地凹入所述导管或所述外壳内。

93. 根据权利要求72到92中任一项所述的器械, 其中所述抽吸孔口中的至少一些成行布置, 其中第一行抽吸孔口与相邻的第二行抽吸孔口相对错开。

94. 根据权利要求72到93中任一项所述的器械, 进一步包括被布置和调适成通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸气溶胶、烟气或蒸气的装置。

95. 根据权利要求94所述的器械, 其中所述装置被布置和调适成按基本上连续的方式通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸所述气溶胶、烟气或蒸气。

96. 根据权利要求94所述的器械, 其中所述装置被布置和调适成按基本上脉冲、不连续或不规则的方式通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸所述气溶胶、烟气或蒸气。

97. 根据权利要求94或96所述的器械, 其中所述装置被布置和调适成基本上仅当向所述工具供应电外科切割性外施电压或电势或所述工具以其它方式通电时, 通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸所述气溶胶、烟气或蒸气。

98. 根据权利要求96或97所述的器械, 进一步包括控制系统, 所述控制系统被布置和调适成在外科、非外科或其它程序过程中, 改变抽吸占空比。

99. 根据权利要求72到98中任一项所述的器械, 其中所述第一装置包括原位离子源。

100. 根据权利要求72到99中任一项所述的器械, 其中所述第一装置包括选自以下组成的群组的离子源: (i) 快速蒸发电离质谱 (“REIMS”) 离子源; (ii) 解吸附电喷雾电离 (“DESI”) 离子源; (iii) 激光解吸附电离 (“LDI”) 离子源; (iv) 热解吸附离子源; (v) 激光二极管热解吸附 (“LDTD”) 离子源; (vi) 解吸附电流聚焦 (“DEFFI”) 离子源; (vii) 电介质阻挡放电 (“DBD”) 等离子体离子源; (viii) 大气固体分析探针 (“ASAP”) 离子源; (ix) 超声波辅助喷雾电离离子源; (x) 简易声波喷雾原位电离 (“EASI”) 离子源; (xi) 解吸附大气压光化电离 (“DAPPI”) 离子源; (xii) 纸喷雾 (“PS”) 离子源; (xiii) 喷射解吸附电离 (“JeDI”) 离子源; (xiv) 触碰式喷雾 (“TS”) 离子源; (xv) 纳米DESI离子源; (xvi) 激光切除电喷雾 (“LAESI”) 离子源; (xvii) 实时直接分析 (“DART”) 离子源; (xviii) 探针电喷雾电离 (“PESI”) 离子源; (xix) 固体探针辅助式电喷雾电离 (“SPA-ESI”) 离子源; (xx) 卡维顿超声波外科抽吸器 (“CUSA”) 装置; (xxi) 聚焦或非聚焦超声波消融装置; (xxii) 微波谐振装置; 和 (xxiii) 脉冲等离子体RF解剖装置。

101. 一种质谱仪和/或离子迁移谱仪, 其包括根据权利要求72到100中任一项所述的器械。

102. 根据权利要求101所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪, 进一步包括被布置和调适成

将所述气溶胶、烟气或蒸气传送到所述质谱仪的真空室内的导管。

103. 根据权利要求101或102所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括定位于所述质谱仪的真空室内的碰撞表面。

104. 根据权利要求103所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适以便促使所述气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些冲击所述碰撞表面的装置。

105. 根据权利要求104所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中所述碰撞表面被布置和调适成使得所述气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些在冲击所述碰撞表面后发生电离以便形成分析物离子。

106. 根据权利要求105所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适成对所述分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析的质量分析器和/或离子迁移谱仪。

107. 根据权利要求103到106中任一项所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适成加热所述碰撞表面的加热装置。

108. 根据权利要求107所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中所述加热装置被布置和调适成将所述碰撞表面加热到选自以下组成的群组的温度:(i) 约<100°C;(ii) 约100-200°C;(iii) 约200-300°C;(iv) 约300-400°C;(v) 约400-500°C;(vi) 约500-600°C;(vii) 约600-700°C;(viii) 约700-800°C;(ix) 约800-900°C;(x) 约900-1000°C;(xi) 约1000-1100°C;和(xii) 约>1100°C。

109. 根据权利要求101到108中任一项所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适成向所述气溶胶、烟气或蒸气中添加基质的装置。

110. 根据权利要求109所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中在使用时,将所述基质添加到所述气溶胶、烟气或蒸气中,随后使所述气溶胶、烟气或蒸气冲击所述碰撞表面。

111. 根据权利要求109或110所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中所述基质选自以下组成的群组:(i) 用于所述气溶胶、烟气或蒸气的溶剂;(ii) 有机溶剂;(iii) 挥发性化合物;(iv) 极性分子;(v) 水;(vi) 一种或多种醇;(vii) 甲醇;(viii) 乙醇;(ix) 异丙醇;(x) 丙酮;和(xi) 乙腈。

112. 根据权利要求109、110或111所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中所述基质包括锁定质量或校准化合物。

113. 根据权利要求101到112中任一项所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适成向所述工具的使用者提供实时和/或延时信息的装置。

114. 根据权利要求113所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,其中所述信息包括质谱信息和/或组织分类信息。

115. 根据权利要求101到114中任一项所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适成向所述工具的使用者生成如下反馈和/或警报和/或警示的装置:正对来自非期望目标区或区域的组织或其它物质进行质量分析和/或离子迁移率分析。

116. 根据权利要求101到115中任一项所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适成在正对来自非期望目标区或区域的组织或其它物质进行质量分析和/或离子迁移率分析的情况下减少或停止向所述工具供电的装置。

117. 根据权利要求101到116中任一项所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适成向所述工具的使用者生成如下反馈和/或警报和/或警示的装置:所述工具

正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中。

118. 根据权利要求101到117中任一项所述的质谱仪和/或离子迁移谱仪,进一步包括被布置和调适成在所述工具正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中的情况下减少或停止向所述工具供电的装置。

119. 一种电外科方法,包括:

提供快速蒸发电离质谱(“REIMS”)电外科工具,其包括一个或多个定位于导管或外壳内的电极,其中所述导管或所述外壳包括工具展开开口和一个或多个单独的抽吸孔口;

使生物组织与所述电外科工具接触且启动所述电外科工具以便生成分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气;

通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸所述分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气;

促使所述分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气冲击定位于质谱仪的真空室内的碰撞表面以便形成分析物离子;和

对所述分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析。

120. 一种电外科器械,包括:

快速蒸发电离质谱(“REIMS”)电外科工具,其包括一个或多个定位于导管或外壳内的电极,其中所述导管或所述外壳包括工具展开开口和一个或多个单独的抽吸孔口;

被布置和调适成当所述电外科工具在使用中与生物组织接触以便生成分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气时启动所述电外科工具的装置;

被布置和调适成通过所述一个或多个抽吸孔口抽吸所述分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气的装置;和

质谱仪,其包括:(i) 定位于所述质谱仪的真空室内的碰撞表面,且其中在使用时,分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气被布置成冲击所述碰撞表面以便形成分析物离子;和(ii) 用于对所述分析物离子进行质量分析的质量分析器。

121. 根据权利要求66到71中任一项所述的方法,其中分析所述质谱数据和/或离子迁移率数据包括分析一个或多个样品光谱以便对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类。

122. 根据权利要求121所述的方法,其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括有监督分析所述一个或多个样品光谱和/或无监督分析所述一个或多个样品光谱。

123. 根据权利要求121或122所述的方法,其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括使用以下中的一种或多种:单变量分析;多变量分析;主分量分析(PCA);线性判别分析(LDA);最大间距准则(MMC);基于库的分析;类别类似软独立建模(SIMCA);因子分析(FA);递归分割(决策树);随机森林;独立分量分析(ICA);偏最小二乘法判别分析(PLS-DA);对潜在结构的正交(偏最小二乘法)投影(OPLS);OPLS判别分析(OPLS-DA);支持向量机(SVM);(人工)神经网络;多层感知机;径向基函数(RBF)网络;贝叶斯分析;聚类分析;核心化方法;和子空间判别分析。

124. 根据权利要求121、122或123所述的方法,其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括利用一个或多个参考样品光谱开发分类模型或库。

125. 根据权利要求121到124中任一项所述的方法, 其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括在进行主分量分析 (PCA) 之后进行线性判别分析 (LDA)。

126. 根据权利要求121到125中任一项所述的方法, 其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括在进行主分量分析 (PCA) 之后进行最大间距准则 (MMC) 方法。

127. 根据权利要求121到126中任一项所述的方法, 其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括对分类模型或库内的一个或多个类别进行定义。

128. 根据权利要求121到127中任一项所述的方法, 其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括根据一个或多个类别或聚类准则人工地或自动地对分类模型或库内的一个或多个类别进行定义。

129. 根据权利要求128所述的方法, 其中针对每个类别的所述一个或多个类别或聚类准则是基于以下中的一种或多种: 参考样品光谱在模型空间内的一对或多对参考点之间的距离; 参考样品光谱在模型空间内的各组参考点之间的方差值; 和参考样品光谱在模型空间内的一组参考点内的方差值。

130. 根据权利要求127、128或129所述的方法, 其中所述一个或多个类别各自根据一个或多个类别定义加以定义。

131. 根据权利要求130所述的方法, 其中所述一个或多个类别定义包括以下中的一种或多种: 参考样品光谱、数值、边界、线、平面、超平面、方差、体积、沃罗诺伊单元和/或位置在模型空间内的一组一个或多个参考点; 和类别层级内的一个或多个位置。

132. 根据权利要求121到131中任一项所述的方法, 其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括利用分类模型或库对一个或多个未知样品光谱进行分类。

133. 根据权利要求121到132中任一项所述的方法, 其中分析所述一个或多个样品光谱以便对所述气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类包括根据一个或多个分类准则人工地或自动地对一个或多个样品光谱进行分类。

134. 根据权利要求133所述的方法, 其中所述一个或多个分类准则包括以下中的一种或多种:

一个或多个样品光谱在模型空间内的一个或多个投影样品点之间的距离和一个或多个参考样品光谱、数值、边界、线、平面、超平面、体积、沃罗诺伊单元或位置在模型空间内的一组一个或多个参考点之间的距离低于距离阈值或者是最低的这类距离;

一个或多个样品光谱在模型空间内的一个或多个投影样品点的位置位于一个或多个参考样品光谱、数值、边界、线、平面、超平面或位置在所述模型空间内的一个或多个参考点的一侧或另一侧;

一个或多个样品光谱在模型空间内的一个或多个投影样品点的位置处于所述模型空间内的一个或多个体积或沃罗诺伊单元内; 和

概率或分类分数高于概率或分类分数阈值或是最高的这类概率或分类分数。

活体内内窥镜下组织识别工具

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年3月6日提交的英国专利申请第1503876.3号、2015年3月6日提交的英国专利申请第1503864.9号、2015年10月16日提交的英国专利申请第1518369.2号、2015年3月6日提交的英国专利申请第1503877.1号、2015年3月6日提交的英国专利申请第1503867.2号、2015年3月6日提交的英国专利申请第1503863.1号、2015年3月6日提交的英国专利申请第1503878.9号、2015年3月6日提交的英国专利申请第1503879.7号和2015年9月9日提交的英国专利申请第1516003.9号的优先权和权益。这些申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及利用原位电离技术(如快速蒸发质谱测定(“REIMS”))分析目标(其可以包括例如活体内、活体外或试管内组织),且具体地说,涉及使用原位离子源的质谱测定和质谱测定方法、用于执行快速蒸发电离质谱测定的器械、质谱仪、电外科方法和电外科装置。涵盖如下多个实施例:其中原位电离离子源所生成的分析物离子然后经受:(i)质量分析器的质量分析,如四极杆质量分析器或飞行时间质量分析器;(ii)离子迁移率分析(IMS)和/或差分离子迁移率分析(DMA)和/或场不对称离子迁移谱(FAIMS)分析;和/或(iii)首先进行离子迁移率分析(IMS)和/或差分离子迁移率分析(DMA)和/或场不对称离子迁移谱(FAIMS)分析、随后其次利用质量分析器(如四极杆质量分析器或飞行时间质量分析器)进行质量分析(或反之亦然)的组合。多个实施例还涉及离子迁移谱仪和/或质量分析器和离子迁移谱测定方法和/或质量分析方法。

背景技术

[0004] 快速蒸发电离质谱测定法(“REIMS”)是一种相对较新的技术,其适用于多种不同类型样品的分析,包括组织的识别。

[0005] 参考N.Strittmatter等人,《分析化学(Anal.Chem.)》2014,86,6555-6562,其公开了对使用快速蒸发电离质谱测定法作为细菌和真菌的通用识别系统的适宜性的研究。

[0006] 通过快速蒸发电离质谱测定法分析细菌群落的已知方法涉及使用双极性电外科钳和电外科RF发生器。使用双极性电外科钳从琼脂层表面刮下细菌群落且在双极性电外科钳之间施加来自电外科RF发生器的RF电压的短脉冲。举例来说,已知在470kHz正弦波频率下、按双极性模式施加60W功率。RF电压施加到电外科钳的结果是细菌群落的正被分析的特定部分因其非零阻抗而被快速加热。微生物块体的快速受热导致气溶胶生成。将气溶胶直接传输到质谱仪中,然后可以利用质谱仪分析气溶胶样品。为了有助于区分和识别不同样品,已知利用多变量统计分析。

[0007] 胃肠癌是死亡的主要病因且占全世界癌症相关死亡的23%。为了改善这些癌症的结果,需要新颖的组织表征方法来促进准确诊断。

[0008] 快速蒸发电离质谱测定法(“REIMS”)可以用于组织的实时识别,例如在外科干预

期间。质谱测定法与外科透热装置的联合已经产生一种取样技术,其具有92-100%的手术中组织识别准确度。

[0009] 这种取样技术允许外科医生在手术中更高效地切除肿瘤,这是通过将健康组织的去除量减到最少,同时确保所有癌变组织被去除来实现。

[0010] 与基质辅助激光解吸附电离(“MALDI”)、次级离子质谱分析(“SIMS”)和解吸附电喷雾电离(“DESI”)成像类似,对生物组织的快速蒸发电离质谱分析已经表明可产生展现组织学和组织病理学特异性高的磷脂概况。通过对细胞生物质施加交变射频电流来获得质谱信号,所述电流引起局部焦耳热和细胞破裂以及带电荷和中性颗粒的解吸附。所得气溶胶或外科烟气然后输送到质谱仪进行在线质谱分析。

[0011] 希望提供一种改进的尤其识别胃肠癌的方法。

发明内容

[0012] 根据一个方面,提供一种分析方法,包括:

[0013] 提供一种工具,其包括定位于导管或外壳内的第一装置,其中所述导管或外壳包括工具展开开口和一个或多个单独抽吸孔口;

[0014] 使用所述第一装置生成来自目标的一个或多个区域的气溶胶、烟气或蒸气;和

[0015] 任选地获得来自目标的一个或多个区域的化学、物理、成像、质谱、离子迁移率或其它数据。

[0016] N.Strittmatter等人,《分析化学(Anal.Chem.)》2014,86,6555-6562未公开使用具有外壳的内窥镜工具,所述外壳具有工具展开开口和一个或多个单独抽吸孔口或穿孔。

[0017] 多个实施例特别有利之处在于,设置一个或多个抽吸孔口(其独立于且不同于位于导管或外壳末端的主要工具展开开口)允许外科烟气或气溶胶被抽吸到导管或外壳内且然后传送到质谱仪和/或离子迁移分离器进行分析。这有利的原因在于,位于导管或外壳末端的主要工具展开开口倾向于在勒除器绷紧时(也在与向勒除器施加电流大致相同的时间)被例如所去除的息肉堵塞。因此应了解,抽吸孔口通常适用于抽吸目标所生成的气溶胶、烟气或蒸气。

[0018] 被抽吸到导管或外壳中的外科烟气或所抽吸气溶胶然后可以导入质谱仪的真空室中且外科烟气或所抽吸的气溶胶然后可以在质谱仪的真空室内通过与可以包括快速蒸发电离质谱电离源的碰撞表面碰撞而电离。快速蒸发电离质谱电离源可以进一步包括文丘里泵(Venturi pump)、取样毛细管和离子光学件,其可以设置于碰撞表面下游。

[0019] 根据一个实施例,可以加热碰撞表面。

[0020] 可以紧邻碰撞表面下游设置的离子光学件可以包括StepWave(RTM)离子导向器。正如所属领域的技术人员将了解,StepWave(RTM)离子导向器包括两个联合的离子隧道离子导向器。每个离子导向器包括多个环或其它电极,其中离子穿过环或其它电极所设置的中心孔口。向电极施加瞬时DC电压或电势。StepWave(RTM)离子导向器是基于堆叠环离子导向技术且设计成使离子源向质量分析器的离子传输最大化。所述装置允许主动去除中性污染物,借此增强信噪比。所述设计能够有效捕获到进入第一下部平台的弥漫性离子云,然后将所述离子云聚焦到上部离子导向器以便传输到质量分析器。

[0021] 然后对所得分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析。从而可以向所述工

具或电外科工具使用者(例如外科医生或专科护士)提供与所切除的组织性质有关的实时信息。因此,多个实施例允许对所切除的组织类型进行测定且有助于确保去除所有癌变或潜在癌变组织并且还有助于防止去除不必要量的健康组织。因此,多个实施例能够起到减少因胃肠癌所致死亡数的重要作用且有助于防止因癌变或潜在癌变组织的不完全切除所致的再干预。

[0022] 所述方法(和器械)通常可以用于外科环境中。然而,应了解本文所述的方法通常也可以包括非外科、非诊断和非治疗方法。

[0023] 第一装置可以包括一个或多个电极。

[0024] 相应地,本文中对第一装置的任何提及在实施例中也应适用于一个或多个电极或第一装置的一个或多个电极。

[0025] 类似地,所述工具通常可以包括电外科工具且本文中对工具的任何提及在实施例中也应适用于电外科工具。

[0026] 所述方法可以包括快速蒸发电离质谱方法或原位电离质谱方法。

[0027] 根据一个实施例,提供一种快速蒸发电离质谱电离技术,其与内窥镜息肉切除术勒除器集成以便允许对胃肠道进行活体内分析。

[0028] 根据一个实施例,公开了一种快速蒸发电离质谱内窥镜方法,其已经进行活体内测试。

[0029] 根据一个实施例,已经研发出快速蒸发电离质谱兼容内窥镜,其已经表明能够基于活体内每种组织类型的快速蒸发电离质谱指纹而区分肠道壁的健康层、癌症和腺瘤性息肉。

[0030] 所述装置还能够通过对粘液和粪便残余物进行快速蒸发电离质谱分析来原位研究肠道微生物群。

[0031] 因此根据另一方面,提供一种快速蒸发电离质谱测定(“REIMS”)方法,包括:

[0032] 提供一种电外科工具,其包括一个或多个定位于导管或外壳内的电极,其中所述导管或外壳包括工具展开开口和一个或多个单独抽吸孔口。

[0033] 一个或多个电极可以包括勒除器。

[0034] 勒除器可以包括息肉切除术勒除器。

[0035] 一个或多个电极可以包括一个或多个卡钩、一个或多个捕捉器、一个或多个刮刀、一个或多个刀、一个或多个锯齿状刮刀、一个或多个探针、一个或多个活检工具、一个或多个机器人工具、一个或多个夹钳、一个或多个电外科铅笔、一个或多个钳、一个或多个双极钳、一个或多个凝结装置、一个或多个灌注装置或一个或多个成像工具。

[0036] 一个或多个电极可以包括单极装置。

[0037] 还可以提供单独的返回电极。

[0038] 一个或多个电极可以包括:(i)单极装置,其中所述方法任选地进一步包括提供单独的返回电极;(ii)双极装置;或(iii)多相RF装置,其中所述方法任选地进一步包括提供一个或多个单独的返回电极。

[0039] 根据一个替代实施例,一个或多个电极可以包括双极装置。

[0040] 根据另一个实施例,第一装置可以包括脉冲等离子体RF工具,如PIasmaBlade(RTM)工具。

[0041] 根据一个实施例,第一装置可以包括:(i)电极,任选地包括针电极,其能从导管或外壳中伸出和/或能收缩于导管或外壳中;或(ii)用于将激光辐射导向组织或另一表面的光纤,其中所述光纤能从导管或外壳中伸出和/或能收缩于导管或外壳中。

[0042] 所述方法可以进一步包括首先使用第一装置(例如一个或多个电极或光纤)展开所述工具或电外科工具,所述第一装置至少部分地收缩于导管或外壳内。

[0043] 所述方法可以进一步包括展开第一装置(例如一个或多个电极或光纤),以便第一装置至少部分地伸出工具展开开口。

[0044] 所述方法可以进一步包括展开第一装置(例如一个或多个电极或光纤),以便第一装置与期望去除、切除或取样的组织或其它物质接触或以其它方式交互作用。

[0045] 所述方法可以进一步包括部分地收缩第一装置(例如一个或多个电极或光纤),以便第一装置捕获或牢固地紧扣在期望去除、切除或取样的组织或其它物质的周围。

[0046] 所述方法可以进一步包括提供内窥镜。

[0047] 内窥镜可以进一步包括灯或照明装置。

[0048] 所述方法可以进一步包括展开所述工具或电外科工具通过内窥镜中的孔口。

[0049] 所述方法可以进一步包括启动所述工具或电外科工具。

[0050] 启动所述工具或电外科工具的步骤可以进一步包括向第一装置(例如一个或多个电极)施加RF电压。

[0051] RF电压可以具有选自由以下组成的群组的振幅、峰间电压或RMS电压:(i)约<100V;(ii)约100-200V;(iii)约200-300V;(iv)约300-400V;(v)约400-500V;(vi)约500-600V;(vii)约600-700V;(viii)约700-800V;(ix)约800-900V;(x)约900-1000V;和(xi)约>1kV。

[0052] RF电压可以具有选自由以下组成的群组的频率:(i)<约1kHz;(ii)约1-2kHz;(iii)约2-3kHz;(iv)约3-4kHz;(v)约4-5kHz;(vi)约5-6kHz;(vii)约6-7kHz;(viii)约7-8kHz;(ix)约8-9kHz;(x)约9-10kHz;(xi)约10-20kHz;(xii)约20-30kHz;(xiii)约30-40kHz;(xiv)约40-50kHz;(xv)约50-60kHz;(xvi)约60-70kHz;(xvii)约70-80kHz;(xviii)约80-90kHz;(xix)约90-100kHz;(xx)约100-200kHz;(xxi)约200-300kHz;(xxii)约300-400kHz;(xxiii)约400-500kHz;(xxiv)约500-600kHz;(xxv)约600-700kHz;(xxvi)约700-800kHz;(xxvii)约800-900kHz;(xxviii)约900-1000kHz;(xxix)约1-2MHz;和(xxx)约>2MHz。

[0053] 可以沿着所述工具或电外科工具的长度按规则图案或按不规则方式布置一个或多个抽吸孔口。

[0054] 所述抽吸孔口中的至少一些可以从导管或外壳向外至少部分地伸出。

[0055] 所述抽吸孔口中的至少一些可以至少部分地凹入导管或外壳内。

[0056] 所述抽吸孔口中的至少一些可以成行布置,其中第一行抽吸孔口与相邻的第二行抽吸孔口相对错开。

[0057] 所述方法可以进一步包括通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0058] 所述方法可替代地包括按基本上连续方式通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0059] 根据一个实施例,所述方法包括按基本上脉冲、不连续或不规则方式通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0060] 根据一个实施例,所述方法可以进一步包括基本上仅当向所述工具或电外科工具供应(例如电外科切割)外施电压或电势或所述工具以其它方式通电时,通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0061] 所述方法可以进一步包括在外科、非外科或其它程序过程中改变抽吸占空比。

[0062] 所述方法可以进一步包括将分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气传送到质谱仪的真空室中。目标生成的气溶胶、烟气或蒸气可以通过一个或多个抽吸孔口抽吸且然后通过导管或外壳的至少一部分向质谱仪的真空室中传输。

[0063] 所述方法可以进一步包括促使分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气中的至少一些冲击定位于质谱仪的真空室内的碰撞表面,其中分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气中的至少一些在冲击碰撞表面后发生电离以便形成分析物离子。

[0064] 所述方法可以进一步包括加热碰撞表面。

[0065] 加热碰撞表面的步骤可以包括将碰撞表面加热到选自以下组成的群组的温度:
(i) 约 $<100^{\circ}\text{C}$; (ii) 约 $100\text{--}200^{\circ}\text{C}$; (iii) 约 $200\text{--}300^{\circ}\text{C}$; (iv) 约 $300\text{--}400^{\circ}\text{C}$; (v) 约 $400\text{--}500^{\circ}\text{C}$;
(vi) 约 $500\text{--}600^{\circ}\text{C}$; (vii) 约 $600\text{--}700^{\circ}\text{C}$; (viii) 约 $700\text{--}800^{\circ}\text{C}$; (ix) 约 $800\text{--}900^{\circ}\text{C}$; (x) 约 $900\text{--}1000^{\circ}\text{C}$; (xi) 约 $1000\text{--}1100^{\circ}\text{C}$; 和 (xii) 约 $>1100^{\circ}\text{C}$ 。

[0066] 所述方法可以进一步包括对分析物离子进行质量分析。

[0067] 所述方法可以进一步包括将基质添加到分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气中。

[0068] 所述基质可以在分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气冲击碰撞表面之前添加到分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气中。

[0069] 所述基质可以选自以下组成的群组: (i) 用于分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气的溶剂; (ii) 有机溶剂; (iii) 挥发性化合物; (iv) 极性分子; (v) 水; (vi) 一种或多种醇; (vii) 甲醇; (viii) 乙醇; (ix) 异丙醇; (x) 丙酮; 和 (xi) 乙腈。

[0070] 基质可以包括锁定质量或校准化合物。

[0071] 所述方法可以进一步包括向所述工具或电外科工具的使用者提供实时和/或延时信息。

[0072] 所述信息可以包括质谱信息和/或组织分类信息。

[0073] 所述方法可以进一步包括向所述工具或电外科工具的使用者生成如下反馈和/或警报和/或警示: 正对来自非期望目标区或区域的组织或其它物质进行质量分析和/或离子迁移率分析。

[0074] 所述方法可以进一步包括在正对来自非期望目标区或区域的组织或其它物质进行质量分析和/或离子迁移率分析的情况下减少或停止向所述工具或电外科工具供电。

[0075] 所述方法可以进一步包括向所述工具或电外科工具的使用者生成如下反馈和/或警报和/或警示: 所述工具或电外科工具正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中。

[0076] 所述方法可以进一步包括在所述工具或电外科工具正在非期望目标区或区域中

操作和/或定位于非期望目标区或区域中的情况下减少或停止向所述工具或电外科工具供电。

[0077] 举例来说,根据一个实施例,可以确定所述工具或电外科工具正切穿特定类型的组织,如肌肉。在肠手术的情况下,可以生成指出存在肠穿孔的潜在危险的警告。

[0078] 第一装置通常可以包括原位离子源。所述方法可以包括在大气或环境条件下与目标的一个或多个区域接触或交互作用以生成气溶胶、烟气或蒸气。

[0079] 举例来说,第一装置可以包括选自由以下组成的群组的离子源:(i)快速蒸发电离质谱(“REIMS”)离子源;(ii)解吸附电喷雾电离(“DESI”)离子源;(iii)激光解吸附电离(“LDI”)离子源;(iv)热解吸附离子源;(v)激光二极管热解吸附(“LDTD”)离子源;(vi)解吸附电流聚焦(“DEFFI”)离子源;(vii)电介质阻挡放电(“DBD”)等离子体离子源;(viii)大气固体分析探针(“ASAP”)离子源;(ix)超声波辅助喷雾电离离子源;(x)简易声波喷雾原位电离(“EASI”)离子源;(xi)解吸附大气压光化电离(“DAPPI”)离子源;(xii)纸喷雾(“PS”)离子源;(xiii)喷射解吸附电离(“JeDI”)离子源;(xiv)触碰式喷雾(“TS”)离子源;(xv)纳米DESI离子源;(xvi)激光切除电喷雾(“LAESI”)离子源;(xvii)实时直接分析(“DART”)离子源;(xviii)探针电喷雾电离(“PESI”)离子源;(xix)固体探针辅助式电喷雾电离(“SPA-ESI”)离子源;(xx)卡维顿(cavitron)超声波外科抽吸器(“CUSA”)装置;(xxi)聚焦或非聚焦超声波消融装置;(xxii)微波谐振装置;和(xxiii)脉冲式等离子体RF解剖装置。

[0080] 第一装置通常可以布置和调适成通过焦耳加热或透热使目标材料从目标直接蒸发或气化而从目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟气或蒸气。

[0081] 目标可以包括原生或未改质的目标材料。也就是说,目标可以包括原始目标材料且/或第一装置可以和目标材料直接交互作用而无须处理目标材料。

[0082] 原生或未改质的目标材料不会因基质或试剂的添加而改质。

[0083] 第一装置可以布置和调适成在目标无需事先准备的情况下从目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟气或蒸气。

[0084] 气溶胶、烟气或蒸气可以包括任选地包括细胞材料的不带电荷的水滴。举例来说,第一装置所生成且形成气溶胶的块体或物质的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%可以呈液滴形式。

[0085] 第一装置可以布置和调适成生成气溶胶,其中气溶胶的索特平均直径(Sauter mean diameter)(“SMD”, d_{32})在以下范围内:(i) $<5\mu\text{m}$;(ii)5-10 μm ;(iii)10-15 μm ;(iv)15-20 μm ;(v)20-25 μm ;或(vi) $>25\mu\text{m}$ 。

[0086] 气溶胶可以按以下范围内的雷诺数(Reynolds number)(Re)穿越流动区域:(i) <2000 ;(ii)2000-2500;(iii)2500-3000;(iv)3000-3500;(v)3500-4000;或(vi) >4000 。

[0087] 基本上在生成气溶胶时,气溶胶可以包括具有选自由以下组成的群组的韦伯数(Weber number)(We)的液滴:(i) <50 ;(ii)50-100;(iii)100-150;(iv)150-200;(v)200-250;(vi)250-300;(vii)300-350;(viii)350-400;(ix)400-450;(x)450-500;(xi)500-550;(xii)550-600;(xiii)600-650;(xiv)650-700;(xv)700-750;(xvi)750-800;(xvii)800-850;(xviii)850-900;(xix)900-950;(xx)950-1000;和(xxi) >1000 。

[0088] 基本上在生成气溶胶时,气溶胶可以包括具有如下范围内的斯托克斯数(Stokes number)(S_k)的液滴:(i)1-5;(ii)5-10;(iii)10-15;(iv)15-20;(v)20-25;(vi)25-30;

(vii) 30-35; (viii) 35-40; (ix) 40-45; (x) 45-50; 和 (xi) >50。

[0089] 基本上在气溶胶生成时,气溶胶可以包括具有选自以下组成的群组的平均轴向速度的液滴:(i) <20m/s; (ii) 20-30m/s; (iii) 30-40m/s; (iv) 40-50m/s; (v) 50-60m/s; (vi) 60-70m/s; (vii) 70-80m/s; (viii) 80-90m/s; (ix) 90-100m/s; (x) 100-110m/s; (xi) 110-120m/s; (xii) 120-130m/s; (xiii) 130-140m/s; (xiv) 140-150m/s; 和 (xv) >150m/s。

[0090] 目标可以任选地包括生物组织、生物物质、细菌群落或真菌群落,其中生物组织包括人类和/或非人类动物组织。

[0091] 生物组织可以包括活体内生物组织、活体外生物组织或试管内生物组织。

[0092] 生物组织可以包括:(i) 肾上腺组织、阑尾组织、膀胱组织、骨骼、肠组织、脑组织、乳房组织、支气管、冠状组织、耳组织、食道组织、眼组织、胆囊组织、生殖器组织、心脏组织、下丘脑组织、肾脏组织、大肠组织、肠道组织、喉组织、肝脏组织、肺组织、淋巴结、口腔组织、鼻组织、胰腺组织、副甲状腺腺体组织、脑垂体腺体组织、前列腺组织、直肠组织、唾液腺组织、骨骼肌组织、皮肤组织、小肠组织、脊髓、脾组织、胃组织、胸腺腺体组织、气管组织、甲状腺组织、输尿管组织、尿道组织、软组织和结缔组织、腹膜组织、血管组织和/或脂肪组织;(ii) I级、II级、III级或IV级癌变组织;(iii) 转移性癌变组织;(iv) 混合级癌变组织;(v) 子级癌变组织;(vi) 健康或正常组织;或(vii) 癌变或异常组织。

[0093] 第一装置可以包括定点照护(“POC”)、诊断或外科装置。

[0094] 所述方法可以进一步包括使气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些电离以便生成分析物离子。

[0095] 所述方法可以进一步包括将气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些导向质谱仪的真空室中。

[0096] 所述方法可以进一步包括使气溶胶、烟气或蒸气中的至少一些在质谱仪的真空室内电离以便生成多个分析物离子。

[0097] 所述方法可以进一步包括促使气溶胶、烟气或蒸气冲击定位于质谱仪的真空室内的碰撞表面以便生成多个分析物离子。

[0098] 所述方法可以进一步包括对来源于气溶胶、烟气或蒸气的气溶胶、烟气或蒸气或分析物离子进行质量分析,以便获得质谱数据和/或离子迁移率数据。

[0099] 涵盖如下多个实施例:其中原位电离离子源所生成的分析物离子然后经受:(i) 质量分析器的质量分析,如四极杆质量分析器或飞行时间质量分析器;(ii) 离子迁移率分析(IMS)和/或差分离子迁移率分析(DMA)和/或场不对称离子迁移谱(FAIMS)分析;和/或(iii) 首先进行离子迁移率分析(IMS)和/或差分离子迁移率分析(DMA)和/或场不对称离子迁移谱(FAIMS)分析、随后其次利用质量分析器(如四极杆质量分析器或飞行时间质量分析器)进行质量分析(或反之亦然)的组合。多个实施例还涉及离子迁移谱仪和/或质量分析器和离子迁移谱测定方法和/或质量分析方法。

[0100] 所述方法可以进一步包括对质谱数据和/或离子迁移率数据进行分析,以便:(i) 区分健康和病变组织;(ii) 区分潜在的癌变和非癌变组织;(iii) 区分不同类型或等级的癌变组织;(iv) 区分不同类型或类别的目标材料;(v) 确定目标中是否存在一种或多种期望或非期望物质;(vi) 确认目标的身份或真实性;(vii) 确定目标中是否存在一种或多种杂质、非法物质或非期望物质;(viii) 确定人类或动物患者遭遇不利结果的风险是否增加;(ix)

作出诊断或预后或有助于作出诊断或预后；和(x)使外科医生、护士、医师或机器人知悉医疗、外科或诊断结果。

[0101] 分析质谱数据和/或离子迁移率数据的步骤可以包括对质谱数据进行有监督或无监督的多变量统计分析。

[0102] 多变量统计分析可以选自由以下组成的群组：(i) 主分量分析(“PCA”)；和(ii) 线性判别分析(“LDA”)。

[0103] 分析质谱数据和/或离子迁移率数据的步骤可以进一步包括分析气溶胶、烟气或蒸气概况或来源于气溶胶、烟气或蒸气的离子概况。

[0104] 所述概况可以选自由以下组成的群组：(i) 脂质组学概况；(ii) 脂肪酸概况；(iii) 磷脂概况；(iv) 磷脂酸(PA)概况；(v) 磷脂酰乙醇胺(PE)概况；(vi) 磷脂酰甘油(PG)概况；(vii) 磷脂酰丝氨酸(PS)概况；(viii) 磷脂酰肌醇(PI)概况；或(ix) 三酸甘油酯(TG)概况。

[0105] 根据另一方面，提供一种分析器械，包括：

[0106] 包括定位于导管或外壳内的第一装置的工具，其中所述导管或外壳包括工具展开开口和一个或多个单独的抽吸孔口。

[0107] 第一装置可以包括一个或多个电极。

[0108] 所述工具可以包括电外科工具。

[0109] 所述工具可以包括光纤，所述光纤可以任选地与激光源耦接。

[0110] 所述工具可以包括脉冲等离子体RF工具，如PIasmaBlade (RTM) 工具。

[0111] 第一装置可以通过快速蒸发电离质谱测定技术生成来自目标的气溶胶、烟气或蒸气。

[0112] 因此，根据另一个方面，提供用于执行快速蒸发电离质谱测定(“REIMS”)的器械，所述器械包括：

[0113] 提供电外科工具，其包括一个或多个定位于导管或外壳内的电极，其中所述导管或外壳包括工具展开开口和一个或多个单独的抽吸孔口。

[0114] 多个实施例特别有利之处在于，设置一个或多个抽吸孔口(其独立于且不同于位于导管或外壳末端的主要工具展开开口)允许外科烟气或气溶胶被抽吸到导管或外壳内且然后传送到质谱仪进行分析。这有利的原因在于，位于导管或外壳末端的主要工具展开开口容易被例如所去除的息肉堵塞。因此应了解，抽吸孔口通常适用于抽吸目标所生成的气溶胶、烟气或蒸气。

[0115] 可以将被抽吸到导管或外壳中的外科烟气或气溶胶导入质谱仪的真空室中且可以在质谱仪的真空室内通过与可以加热的碰撞表面碰撞来电离。然后可以对所得分析物离子进行质量分析。从而可以向所述工具或电外科工具使用者(例如外科医生或专科护士)提供与所切除的组织性质或类型有关的实时信息。因此，多个实施例允许外科医生确定所有癌变或潜在癌变组织已经去除且还有助于防止不必要量的健康组织被去除。因此，多个实施例能够起到减少因胃肠癌所致死亡数的重要作用且有助于防止因癌变或潜在癌变组织的不完全切除所致的再干预。

[0116] 一个或多个电极可以包括勒除器。

[0117] 勒除器可以包括息肉切除术勒除器。

[0118] 一个或多个电极可以包括一个或多个卡钩、一个或多个捕捉器、一个或多个刮刀、

一个或多个刀、一个或多个锯齿状刮刀、一个或多个探针、一个或多个活检工具、一个或多个机器人工具、一个或多个夹钳、一个或多个电外科铅笔、一个或多个钳、一个或多个双极钳、一个或多个凝结装置、一个或多个灌注装置或一个或多个成像工具。

[0119] 一个或多个电极可以包括单极装置。

[0120] 还可以提供单独的返回电极。

[0121] 根据一个替代实施例，一个或多个电极可以包括双极装置。

[0122] 一个或多个电极可以包括：(i) 单极装置，其中所述器械任选地进一步包括提供单独的返回电极；(ii) 双极装置；或(iii) 多相RF装置，其中所述器械任选地进一步包括提供一个或多个单独的返回电极。

[0123] 根据另一个实施例，第一装置可以包括脉冲等离子体RF工具，如PIasmaBlade (RTM) 工具。

[0124] 根据一个实施例，第一装置可以包括：(i) 电极，任选地包括针电极，其能从导管或外壳中伸出和/或能收缩于导管或外壳中；或(ii) 用于将激光辐射导向组织或另一表面的光纤，其中所述光纤能从导管或外壳中伸出和/或能收缩于导管或外壳中。

[0125] 所述工具或电外科工具在使用时首先可以与至少部分地收缩于导管或外壳内的第一装置(例如一个或多个电极或光纤)一起展开。

[0126] 第一装置(例如一个或多个电极或光纤)在使用时可以展开，以便第一装置至少部分地伸出工具展开开口。

[0127] 第一装置(例如一个或多个电极或光纤)在使用时可以展开，以便第一装置与期望去除、切除或取样的组织或其它物质接触或以其它方式交互作用。

[0128] 第一装置(例如一个或多个电极或光纤)在使用时可以部分地收缩，以便第一装置捕获或可靠地紧固在期望去除、切除或取样的组织或其它物质周围。

[0129] 所述器械可以进一步包括内窥镜。

[0130] 内窥镜可以进一步包括灯或照明装置。

[0131] 所述工具(一个或多个电极或光纤)或电外科工具在使用时可以通过内窥镜中的孔口展开。

[0132] 所述工具或电外科工具可以在使用时启动。

[0133] 所述器械可以进一步包括被布置和调适成对第一装置(例如一个或多个电极)施加RF电压的装置。

[0134] RF电压可以具有选自由以下组成的群组的振幅、峰间电压或RMS电压：(i) 约<100V；(ii) 约100-200V；(iii) 约200-300V；(iv) 约300-400V；(v) 约400-500V；(vi) 约500-600V；(vii) 约600-700V；(viii) 约700-800V；(ix) 约800-900V；(x) 约900-1000V；和(xi) 约>1kV。

[0135] RF电压可以具有选自由以下组成的群组的频率：(i) <约1kHz；(ii) 约1-2kHz；(iii) 约2-3kHz；(iv) 约3-4kHz；(v) 约4-5kHz；(vi) 约5-6kHz；(vii) 约6-7kHz；(viii) 约7-8kHz；(ix) 约8-9kHz；(x) 约9-10kHz；(xi) 约10-20kHz；(xii) 约20-30kHz；(xiii) 约30-40kHz；(xiv) 约40-50kHz；(xv) 约50-60kHz；(xvi) 约60-70kHz；(xvii) 约70-80kHz；(xviii) 约80-90kHz；(xix) 约90-100kHz；(xx) 约100-200kHz；(xxi) 约200-300kHz；(xxii) 约300-400kHz；(xxiii) 约400-500kHz；(xxiv) 约500-600kHz；(xxv) 约600-700kHz；(xxvi) 约700-

800kHz; (xxvii) 约800-900kHz; (xxviii) 约900-1000kHz; (xxix) 约1-2MHz; 和 (xxx) 约>2MHz。

[0136] 可以沿着所述工具或电外科工具的长度按规则图案或按不规则方式布置一个或多个抽吸孔口。

[0137] 所述抽吸孔口中的至少一些可以从导管或外壳向外至少部分地伸出。

[0138] 所述抽吸孔口中的至少一些可以至少部分地凹入导管或外壳内。

[0139] 所述抽吸孔口中的至少一些可以成行布置, 其中第一行抽吸孔口相对于相邻第二行抽吸孔口错开。

[0140] 所述器械可以进一步包括被布置和调适成通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气的装置。

[0141] 所述装置可以布置和调适成按基本上连续方式通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0142] 所述装置可以布置和调适成按基本上脉冲、不连续或不规则方式通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0143] 所述装置可以布置和调适成基本上仅当向所述工具或电外科工具供应外施电压或电势(例如电外科切割性外施电压或电势)或所述工具以其它方式通电时, 通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0144] 所述器械可以进一步包括控制系统, 所述控制系统布置和调适成在外科、非外科或其它程序过程中改变抽吸占空比。

[0145] 第一装置可以包括原位离子源。

[0146] 举例来说, 第一装置可以包括选自由以下组成的群组的离子源: (i) 快速蒸发电离质谱(“REIMS”)离子源; (ii) 解吸附电喷雾电离(“DESI”)离子源; (iii) 激光解吸附电离(“LDI”)离子源; (iv) 热解吸附离子源; (v) 激光二极管热解吸附(“LDTD”)离子源; (vi) 解吸附电流聚焦(“DEFFI”)离子源; (vii) 电介质阻挡放电(“DBD”)等离子体离子源; (viii) 大气固体分析探针(“ASAP”)离子源; (ix) 超声波辅助喷雾电离离子源; (x) 简易声波喷雾原位电离(“EASI”)离子源; (xi) 解吸附大气压光化电离(“DAPPI”)离子源; (xii) 纸喷雾(“PS”)离子源; (xiii) 喷射解吸附电离(“JeDI”)离子源; (xiv) 触碰式喷雾(“TS”)离子源; (xv) 纳米DESI离子源; (xvi) 激光切除电喷雾(“LAESI”)离子源; (xvii) 实时直接分析(“DART”)离子源; (xviii) 探针电喷雾电离(“PESI”)离子源; (xix) 固体探针辅助式电喷雾电离(“SPA-ESI”)离子源; (xx) 卡维顿(cavitron)超声波外科抽吸器(“CUSA”)装置; (xxi) 聚焦或非聚焦超声波消融装置; (xxii) 微波谐振装置; 和 (xxiii) 脉冲式等离子体RF解剖装置。

[0147] 根据另一方面, 提供一种质谱仪和/或离子迁移分离器, 其包括如上文所述的器械。

[0148] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括导管, 所述导管被布置和调适成将分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气传送到质谱仪的真空室内。

[0149] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括定位于质谱仪的真空室内的碰撞表面。

[0150] 碰撞表面可以布置和调适成使得分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气中的至少一些在冲击碰撞表面后发生电离以便形成分析物离子。

[0151] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括被布置和调适成对分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析的质量分析器和/或离子迁移分离器。

[0152] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括被布置和调适成加热碰撞表面的加热装置。

[0153] 加热装置可以布置和调适成将碰撞表面加热到选自以下组成的群组的温度：(i) 约 $<100^{\circ}\text{C}$ ；(ii) 约 $100\text{--}200^{\circ}\text{C}$ ；(iii) 约 $200\text{--}300^{\circ}\text{C}$ ；(iv) 约 $300\text{--}400^{\circ}\text{C}$ ；(v) 约 $400\text{--}500^{\circ}\text{C}$ ；(vi) 约 $500\text{--}600^{\circ}\text{C}$ ；(vii) 约 $600\text{--}700^{\circ}\text{C}$ ；(viii) 约 $700\text{--}800^{\circ}\text{C}$ ；(ix) 约 $800\text{--}900^{\circ}\text{C}$ ；(x) 约 $900\text{--}1000^{\circ}\text{C}$ ；(xi) 约 $1000\text{--}1100^{\circ}\text{C}$ ；和(xii) 约 $>1100^{\circ}\text{C}$ 。

[0154] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括被布置和调适成将基质添加到分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气中的装置。

[0155] 在使用时，可以将所述基质添加到分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气中，随后使分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气冲击碰撞表面。

[0156] 所述基质可以选自以下组成的群组：(i) 用于分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气的溶剂；(ii) 有机溶剂；(iii) 挥发性化合物；(iv) 极性分子；(v) 水；(vi) 一种或多种醇；(vii) 甲醇；(viii) 乙醇；(ix) 异丙醇；(x) 丙酮；和(xi) 乙腈。

[0157] 基质可以包括锁定质量或校准化合物。

[0158] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括被布置和调适成向所述工具或电外科工具的使用者提供实时和/或延时信息的装置。

[0159] 所述信息可以包括质谱信息和/或组织分类信息。

[0160] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括一种装置，其被布置和调适成向所述工具或电外科工具的使用者生成关于以下的反馈和/或警报和/或警示：正对来自非期望目标区或区域的组织或其它物质进行质量分析。

[0161] 质谱仪可以进一步包括一种装置，其被布置和调适成在正对来自非期望目标区或区域的组织或其它物质进行质量分析的情况下减少或停止向所述工具或电外科工具供电。

[0162] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括一种装置，其被布置和调适成向所述工具或电外科工具的使用者生成关于以下的反馈和/或警报和/或警示：所述工具或电外科工具正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中。

[0163] 质谱仪和/或离子迁移分离器可以进一步包括一种装置，其被布置和调适成在所述工具或电外科工具正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中的情况下减少或停止向所述工具或电外科工具供电。

[0164] 举例来说，根据一个实施例，可以确定所述工具或电外科工具正切穿特定类型的组织，如肌肉。在肠手术的情况下，可以生成指出存在肠穿孔的潜在危险的警告。

[0165] 应了解，根据上述任一方面和实施例的器械或质谱仪和/或离子迁移分离器至少就其彼此间完全兼容来说，可以进一步被布置和调适成执行或被利用于上述任一个方法步骤中。

[0166] 根据另一方面，提供一种电外科方法，包括：

[0167] 提供快速蒸发电离质谱(“REIMS”)电外科工具，其包括一个或多个定位于导管或外壳内的电极，其中所述导管或外壳包括工具展开开口和一个或多个单独的抽吸孔口；

[0168] 使生物组织与电外科工具接触和启动电外科工具以便生成分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气；

[0169] 通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气；

[0170] 促使分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气冲击定位于质谱仪的真空室内的碰撞表面以便形成分析物离子；和

[0171] 对分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析。

[0172] 根据另一方面，提供一种电外科器械，包括：

[0173] 快速蒸发电离质谱（“REIMS”）电外科工具，其包括一个或多个定位于导管或外壳内的电极，其中所述导管或外壳包括工具展开开口和一个或多个单独的抽吸孔口；

[0174] 被布置和调适成当电外科工具在使用中与生物组织接触以便生成分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气时启动电外科工具的装置；

[0175] 被布置和调适成通过一个或多个抽吸孔口抽吸分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气的装置；和

[0176] 质谱仪，其包括：(i) 定位于质谱仪的真空室内的碰撞表面且其中在使用时，分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气被布置成冲击碰撞表面以便形成分析物离子；和(ii) 质量分析器和/或离子迁移分离器，用于对分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析。

[0177] 分析质谱数据和/或离子迁移率数据可以包括分析一个或多个样品光谱以便对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类，所述质谱数据和/或离子迁移率数据是通过来源于气溶胶、烟气或蒸气的气溶胶、烟气或蒸气或分析物离子进行质量分析和/或离子迁移率分析而获得。

[0178] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括对一个或多个样品光谱的有监督分析和/或对一个或多个样品光谱的无监督分析。

[0179] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括使用以下中的一种或多种：单变量分析；多变量分析；主分量分析（PCA）；线性判别分析（LDA）；最大间距准则（MMC）；基于库的分析；类别类似软独立建模（SIMCA）；因子分析（FA）；递归分割（决策树）；随机森林；独立分量分析（ICA）；偏最小二乘法判别分析（PLS-DA）；对潜在结构的正交（偏最小二乘法）投影（OPLS）；OPLS判别分析（OPLS-DA）；支持向量机（SVM）；（人工）神经网络；多层感知机；径向基函数（RBF）网络；贝叶斯分析（Bayesian analysis）；聚类分析；核心化方法；和子空间判别分析。

[0180] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括使用一个或多个参考样品光谱产生分类模型或库。

[0181] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括在执行主分量分析（PCA）之后执行线性判别分析（LDA）。

[0182] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括在执行主分量分析（PCA）之后执行最大间距准则（MMC）方法。

[0183] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括在分类模型或库内定义一个或多个类别。

[0184] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括人工或自动地根据一个或多个分类或聚类准则在分类模型或库内定义一个或多个类别。

[0185] 针对每种类别的一个或多个分类或聚类准则可以基于以下中的一种或多种：参考样品光谱在模型空间内的一对或多对参考点之间的距离；参考样品光谱在模型空间内的各组参考点之间的方差值；和参考样品光谱在模型空间内的一组参考点内的方差值。

[0186] 一个或多个类别各自可以根据一个或多个类别定义加以定义。

[0187] 一个或多个类别定义可以包括以下中的一种或多种：在模型空间内，一组针对参考样品光谱、数值、边界、线、平面、超平面、方差、体积、沃罗诺伊单元 (Voronoi cells) 和/或位置的一个或多个参考点；和类别层级内的一个或多个位置。

[0188] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括使用分类模型或库对一个或多个未知样品光谱进行分类。

[0189] 为了对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类而对一个或多个样品光谱进行的分析可以包括人工或自动地根据一个或多个分类准则对一个或多个样品光谱进行分类。

[0190] 一个或多个分类准则可以包括以下中的一种或多种：

[0191] 一个或多个样品光谱在模型空间内的一个或多个投影样品点之间的距离和一个或多个参考样品光谱、数值、边界、线、平面、超平面、体积、沃罗诺伊单元或位置在模型空间内的一组一个或多个参考点之间的距离低于距离阈值或者是最低的这类距离；

[0192] 一个或多个样品光谱在模型空间内的一个或多个投影样品点的位置位于一个或多个参考样品光谱、数值、边界、线、平面、超平面或位置在模型空间内的一个或多个参考点的一侧或另一侧；

[0193] 一个或多个样品光谱在模型空间内的一个或多个投影样品点的位置处于模型空间内的一个或多个体积或沃罗诺伊单元内；和

[0194] 概率或分类分数高于概率或分类分数阈值或是最高的这类概率或分类分数。

[0195] 涵盖多个实施例，其涉及使用原位电离离子源生成来自目标的烟气、气溶胶或蒸气（其详情提供于本文中的别处）。然后将气溶胶、烟气或蒸气与基质混合且抽吸到质谱仪和/或离子迁移谱仪的真空室中。可以促使混合物冲击碰撞表面，使得气溶胶、烟气或蒸气通过冲击电离来发生电离，从而产生分析物离子。所得分析物离子（或衍生自分析物离子的片段或产物离子）然后可以进行质量分析和/或离子迁移率分析且所得质谱数据和/或离子迁移率光谱数据可以进行多变量分析或其它数学处理以便实时确定目标的一种或多种特性。

[0196] 根据一个实施例，用于生成来自目标的气溶胶、烟气或蒸气的第一装置可以包括利用RF电压（如连续的RF波形）的工具。

[0197] 涵盖其它实施例，其中用于生成来自目标的气溶胶、烟气或蒸气的第一装置可以包括氙气等离子体凝结（“APC”）装置。氙气等离子体凝结装置涉及使用通过探针导入的电离氙气（等离子体）喷流。可以使探针穿过内窥镜。由于探针的位置距目标有一些距离，因此氙气等离子体凝结基本上是非接触过程。氙气从探针放出且然后通过高电压放电（例如6kV）来电离。然后通过气体喷流来传导高频电流，使得目标在喷流的另一末端凝结。凝结深度通常仅数毫米。

[0198] 本文在任一方面或实施例中所公开的第一装置、外科或电外科工具、装置或探针或其它取样装置或探针可以包括非接触式外科装置,如水疗外科装置、外科水喷流装置、氩气等离子体凝结装置、混合式氩气等离子体凝结装置、水喷流装置和激光装置中的一个或多个。

[0199] 非接触式外科装置可以定义为布置和调适成解剖、片段化、液化、抽吸、电灼治疗或以其它方式分裂生物组织而与组织不发生实体接触的外科装置。实例包括激光装置、水疗外科装置、氩气等离子体凝结装置和混合式氩气等离子体凝结装置。

[0200] 由于非接触式装置可以与组织不产生实体接触,因此所述程序可以视为相对安全的且可以用于处理胞内键较低的脆弱组织,如皮肤或脂肪。

[0201] 根据多个实施例,质谱仪和/或离子迁移谱仪可以仅按负离子模式、仅按正离子模式或按正离子和负离子模式获得数据。可以将正离子模式光谱数据与负离子模式光谱数据组合或结合。负离子模式可以提供特别适用于对气溶胶、烟气或蒸气样品(如来自目标的包括脂质的气溶胶、烟气或蒸气样品)进行分类的光谱。

[0202] 离子迁移光谱数据可以使用不同的离子迁移漂移气体获得,或可以将掺杂剂添加到漂移气体中以诱导一种或多种物质在漂移时间内的变化。然后可以将此数据组合或结合。

[0203] 显然,将基质或试剂直接添加到样品中的需要可能阻碍了对组织进行活体内分析的能力且更一般来说,还阻碍了对目标材料进行快速简单分析的能力。

[0204] 根据其它实施例,原位电离离子源可以包括超声波消融离子源或混合式电外科-超声波消融源,其生成液体样品,然后以气溶胶形式进行抽吸。超声波消融离子源可以包括聚焦或未聚焦的超声波。

[0205] 任选地,第一装置包括或形成离子源的一部分,所述离子源选自由以下组成的群组:(i)快速蒸发电离质谱(“REIMS”)离子源;(ii)解吸附电喷雾电离(“DESI”)离子源;(iii)激光解吸附电离(“LDI”)离子源;(iv)热解吸附离子源;(v)激光二极管热解吸附(“LDTD”)离子源;(vi)解吸附电流聚焦(“DEFFI”)离子源;(vii)电介质阻挡放电(“DBD”)等离子体离子源;(viii)大气固体分析探针(“ASAP”)离子源;(ix)超声波辅助喷雾电离离子源;(x)简易声波喷雾原位电离(“EASI”)离子源;(xi)解吸附大气压光化电离(“DAPPI”)离子源;(xii)纸喷雾(“PS”)离子源;(xiii)喷射式解吸附电离(“JeDI”)离子源;(xiv)触碰式喷雾(“TS”)离子源;(xv)纳米DESI离子源;(xvi)激光切除电喷雾(“LAESI”)离子源;(xvii)直接实时分析(“DART”)离子源;(xviii)探针电喷雾电离(“PESI”)离子源;(xix)固体探针辅助式电喷雾电离(“SPA-ESI”)离子源;(xx)卡维顿超声波外科抽吸器(“CUSA”)装置;(xxi)混合式CUSA-透热装置;(xxii)聚焦或未聚焦超声波消融装置;(xxiii)混合式聚焦或未聚焦超声波消融和透热装置;(xxiv)微波谐振装置;(xxv)脉冲等离子体RF解剖装置;(xxvi)氩气等离子体凝结装置;(xxvii)混合式脉冲等离子体RF解剖和氩气等离子体凝结装置;(xxviii)混合式脉冲等离子体RF解剖和JeDI装置;(xxviii)外科水/生理盐水喷流装置;(xxix)混合式电外科手术和氩气等离子体凝结装置;和(xxx)混合式氩气等离子体凝结和水/生理盐水喷流装置。

附图说明

[0206] 现将仅通过举例且参照附图来描述多个实施例,其中:

[0207] 图1图解说明了一种快速蒸发电离质谱测定(“REIMS”)方法,其中向双极钳施加RF电压,从而产生气溶胶或外科烟流,其通过双极钳的灌注孔口被捕获且然后传输到质谱仪进行电离和质量分析;

[0208] 图2描绘了根据一个实施例的息肉切除术勒除器;

[0209] 图3A描绘了一种内窥镜实验配置,其中内窥镜导管装备有附加的T组合复苏器以便在电外科电极端与质谱仪之间建立直接连接用于传输电外科气溶胶;且图3b描绘了根据一个实施例的GI息肉切除术,其中使用电外科勒除器、使用勒除环捕获息肉,使得息肉牢固地紧扣在其基底周围且然后进行电外科解剖且所得外科烟气或气溶胶通过电外科工具的塑料鞘中所设置的开口被抽吸;

[0210] 图4A描绘了胃粘膜、胃粘膜下层和腺癌组织的质谱,所述质谱是使用经修改的Xevo G2-S (RTM) Q-Tof质谱仪(Waters (RTM))记录,其中癌变和健康粘膜组织的特征主要是600-900m/z范围内的磷脂,而粘膜下层的特征是800-1000m/z范围内的三酸甘油酯和磷脂酰肌醇物质;且图4B描绘了所选峰的丰度比较,其表明癌变组织与健康组织之间在600-900m/z范围内存在显著差异(使用克鲁斯卡尔-沃利斯方差分析(Kruskal-Wallis ANOVA)),其中当对粘膜下层与其它两种组织类型进行比较时,高于m/z 800的所有峰存在显著差异;

[0211] 图5A描绘了人类结肠腺癌(n=43)和健康结肠黏膜数据(n=45)的3维PCA图,所述数据是使用LTQ Velos (RTM)质谱仪从七位患者获得,其中从两位患者收集的腺瘤性息肉(n=5)是在其去除之后在活体外取样且其中可以在PCA空间中观察到所有三个群组之间存在显著差异;且图5B描绘了健康胃粘膜(n=32)、胃粘膜下层(n=10)和胃腺癌(n=29)的3维PCA图,所述数据是使用Xevo G2-S (RTM) Q-Tof质谱仪(Waters (RTM))从三位患者活体外获得,其中根据一个实施例,可以利用粘膜下层与其它两个层之间的显著差异向干预性内窥镜检查提供穿孔风险警示系统;

[0212] 图6A描绘了活体内使用根据一个实施例的快速蒸发电离质谱兼容性内窥镜系统和从经历结肠镜检查的三位患者取样的取样点;且图6B描绘了在3维PCA图上所描绘的取样点,其中当去除息肉时活体内获得的光谱定位于空间的不同部分中,而所有其它黏膜光谱拟均一地独立于取样位置;

[0213] 图7描绘了根据一个实施例所测试的勒除管上的开口的三种不同构形;

[0214] 图8图解说明了被布置成模拟内窥镜环境的活体外测试方法;

[0215] 图9描绘了线性判别分析图,其对图7中图解说明的开口的三种不同构形的测试进行了比较;

[0216] 图10描绘了线性判别分析图,其对两种不同类型的丝线勒除器的测试进行了比较;

[0217] 图11描绘了一种分析方法,其包括构建根据多个实施例的分类模型;

[0218] 图12描绘了一组获自两类已知参考样品的参考样品光谱;

[0219] 图13描绘了一种多变量空间,其具有根据强度轴定义三个维度,其中所述多变量空间包括多个参考点,每个参考点对应于从参考样品光谱推导出的三个峰强度值;

[0220] 图14描绘了PCA模型的累积方差与分量个数之间的大体关系;

[0221] 图15描绘了一种PCA空间,其具有根据主分量轴定义的两个维度,其中所述PCA空间包括多个变换参考点或分数,每个变换参考点或分数对应于图13的参考点;

[0222] 图16描绘了具有单一维度或单一轴的PCA-LDA空间,其,其中所述LDA是基于图15的PCA空间进行,所述PCA-LDA空间包括多个其它的变换参考点或类别分数,每个其它变换参考点或类别分数对应于图15的变换参考点或分数;

[0223] 图17描绘了一种分析方法,其包括使用根据多个实施例的分类模型;

[0224] 图18描绘了获自未知样品的样品光谱;

[0225] 图19描绘了图16的PCA-LDA空间,其中所述PCA-LDA空间进一步包括PCA-LDA投影样品点,所述投影样品点是根据图18的样品光谱的峰强度值推导出。

[0226] 图20描绘了一种分析方法,其包括构建根据多个实施例的分类库;和

[0227] 图21描绘了一种分析方法,其包括使用根据多个实施例的分类库。

具体实施方式

[0228] 现将更详细地如下描述多个实施例,所述实施例大体涉及与原位电离离子源耦接的内窥镜。

[0229] 气溶胶、外科烟气或蒸气通过一个或多个抽吸孔口或开口抽吸到鞘内,所述鞘可以包围所述工具的一部分。然后可以将气溶胶、外科烟气或蒸气传送到导管中,所述导管可以将气溶胶、外科烟气或蒸气传输到质谱仪的入口中。气溶胶、外科烟气或蒸气可以传送到质谱仪的真空室内且可以促使其冲击碰撞表面,从而通过冲击电离来引起气溶胶、烟气或蒸气电离且引起分析物离子产生。

[0230] 所得分析物离子(或衍生自分析物离子的片段或产物离子)然后可以进行质量分析且,然后可以对所得质谱数据进行多变量分析以便实时确定目标(例如组织)的一种或多种特性。

[0231] 举例来说,多变量分析能够确定当前正切除的组织的一部分是否发生或未发生癌变。

[0232] 原位电离离子源

[0233] 根据多个实施例,一种装置用于从目标(例如活体内组织)的一个或多个区域生成气溶胶、烟气或蒸气。所述装置可以包括原位电离离子源,其特征是能够从原生或未改质目标生成分析物气溶胶、烟气或蒸气。举例来说,其它类型的电离离子源,如基质辅助式激光解吸附电离(“MALDI”)离子源要求在电离之前向样品中添加基质或试剂。

[0234] 显然,将基质或试剂添加到样品中的需要阻碍了对组织进行活体内分析的能力且更一般来说,还阻碍了对目标材料进行快速简单分析的能力。

[0235] 因此,相比之下,原位电离技术特别有利,原因首先是其不要求添加基质或试剂(且因此适用于活体内组织的分析)且其次是其能够对目标材料进行快速简单分析。

[0236] 多种不同的原位电离技术已为人所知且希望其属于本发明的范围内。按照历史记录,解吸附电喷雾电离(“DESI”)是所研发的第一种原位电离技术且于2004年公开。自2004年以来,已经研发出多种其它原位电离技术。这些原位电离技术的不同之处在于其精确的电离方法,但是其具有从原生(即未处理或未改质)样品直接生成气相离子的共同一般能力。希望属于本发明范围内的各种原位电离技术的一个特定优点在于,所述各种原位电离

技术不要求任何事先的样品制备。因此,各种原位电离技术均能够在无需费时费钱向组织样品或其它目标材料中添加基质或试剂的情况下对活体内组织和活体外组织样品加以分析。

[0237] 希望属于本发明范围内的原位电离技术的清单在下表中给出。

缩略词	电离技术
DESI	解吸附电喷雾电离
DeSSI	解吸附声波喷雾电离
DAPPI	解吸附大气压光化电离
EASI	简易声波喷雾原位电离
JeDI	喷射解吸附电喷雾电离
TM-DESI	传输模式解吸附电喷雾电离
LMJ-SSP	液体微接点表面取样探针
[0238] DICE	电荷交换解吸附电离
纳米 DESI	纳米喷雾解吸附电喷雾电离
EADESI	电极辅助式解吸附电喷雾电离
APTDCI	大气压热解吸化学电离
V-EASI	文丘里简易声波喷雾原位电离
AFAI	空气流辅助式电离
LESA	液体萃取表面分析
PTC-ESI	移液管尖柱电喷雾电离
AFADESI	空气流辅助式解吸附电喷雾电离

[0239]

DEFFI	解吸附电流聚焦电离
ESTASI	静电喷雾电离
PASIT	基于等离子体的原位取样电离传输
DAPCI	解吸附大气压化学电离
DART	实时直接分析
ASAP	大气压固体分析探针
APTDI	大气压热解吸附电离
PADI	等离子体辅助式解吸附电离
DBDI	电介质阻挡放电电离
FAPA	流动式大气压余辉
HAPGDI	氦气大气压辉光放电电离
APGDDI	大气压辉光放电解吸附电离
LTP	低温等离子体
LS-APGD	液体取样大气压辉光放电
MIPDI	微波感应等离子体解吸附电离
MFGDP	显微制造的辉光放电等离子体
RoPPI	机器人等离子体探针电离
PLASI	等离子体喷射电离
MALDESI	基质辅助式激光解吸附电喷雾电离
ELDI	电喷雾激光解吸附电离
LDTD	激光二极管热解吸附
LAESI	激光切除电喷雾电离
CALDI	电荷辅助式激光解吸附电离
LA-FAPA	激光切除流动大气压余辉
LADESI	激光辅助式解吸附电喷雾电离
LDESI	激光解吸附电喷雾电离
LEMS	激光电喷雾质谱
LSI	激光喷雾电离
IR-LAMICI	红外激光切除亚稳态感应化学电离

[0240]

LDSPI	激光解吸附喷雾后电离
PAMLDI	等离子体辅助式多波长激光解吸附电离
HALDI	高电压辅助式激光解吸附电离
PALDI	等离子体辅助式激光解吸附电离
ESSI	萃取式电喷雾电离
PESI	探针电喷雾电离
ND-ESSI	中性解吸附萃取式电喷雾电离
PS	纸喷雾
DIP-APCI	直接入口探针大气压化学电离
TS	触碰式喷雾
木制尖	木制尖电喷雾
CBS-SPME	涂刀喷雾固相微萃取
TSI	组织喷雾电离
RADIO	射频声波解吸附电离
LIAD-ESI	激光感应式声波解吸附电喷雾电离
SAWN	表面声波雾化
UASI	超声波辅助式喷雾电离
SPA-纳米 ESI	固体探针辅助式纳米电喷雾电离
PAUSI	纸辅助式超声波喷雾电离
DPESI	直接探针电喷雾电离
ESA-Py	电喷雾辅助式热解电离
APPIS	环境压力热电离子源
RASTIR	远程分析物取样输送和电离中继
SACI	表面活化化学电离
DEMI	解吸附电喷雾亚稳态感应电离
REIMS	快速蒸发电离质谱
SPAM	单颗粒气溶胶质谱
TDAMS	基于热解吸附的原位质谱
MAII	基质辅助式入口电离

	SAII	溶剂辅助式入口电离
[0241]	SwiFERR	切换式铁电体等离子体电离器
		莱顿弗罗斯特现象 (Leidenfrost phenomenon)
	LPTD	辅助式热解吸附

[0242] 根据一个实施例,原位电离离子源可以包括快速蒸发电离质谱(“REIMS”)离子源,其中向一个或多个电极施加RF电压以便通过焦耳加热来生成外科烟气的气溶胶或烟流。

[0243] 然而,应了解也可以使用其它原位离子源,包括上文提及的那些离子源。举例来说,根据另一个实施例,原位电离离子源可以包括激光电离离子源。根据一个实施例,激光电离离子源可以包括中IR激光切除离子源。举例来说,存在若干种激光,其发射的辐射接近于或处于2.94 μm ,这与水吸收光谱中的峰对应。根据多个实施例,原位电离离子源可以包括激光切除离子源,基于水在2.94 μm 下的高吸收系数,所述激光切除离子源具有接近于2.94 μm 的波长。根据一个实施例,激光切除离子源可以包括发射2.94 μm 辐射的Er:YAG激光。

[0244] 涵盖其它实施例,其中可以使用中红外光学参数振荡器(“OPO”)产生波长比2.94 μm 长的激光切除离子源。举例来说,可以使用Er:YAG泵浦的ZGP-OPO产生具有例如6.1 μm 、6.45 μm 或6.73 μm 波长的激光辐射。在一些情况下,由于只有表面层被消融且引起的热损伤可能较小,因此使用波长比2.94 μm 短或长的激光切除离子源可为有利的。根据一个实施例,Co:MgF₂激光可以用作激光切除离子源,其中激光可以从1.75 μm 调节到2.5 μm 。根据另一个实施例,可以利用Nd:YAG激光泵浦的光学参数振荡器(“OPO”)系统产生具有2.9–3.1 μm 之间波长的激光切除离子源。根据另一个实施例,可以使用具有10.6 μm 波长的CO₂激光生成气溶胶、烟气或蒸气。

[0245] 根据其它实施例,原位电离离子源可以包括超声波消融离子源,其生成液体样品,然后以气溶胶形式被抽吸。超声波消融离子源可以包括聚焦或未聚焦的离子源。

[0246] 根据一个实施例,用于从目标的一个或多个区域生成气溶胶、烟气或蒸气的第一装置可以包括利用连续RF波形的电外科工具。根据其它实施例,可以使用射频组织解剖系统,其被布置成向工具供应脉冲等离子体RF能。所述工具可以包括例如PIasmaBlade (RTM)。脉冲等离子体RF工具的操作温度低于传统的电外科工具(例如40–170 $^{\circ}\text{C}$ 相比于200–350 $^{\circ}\text{C}$),借此减少热损伤深度。通过沿着绝缘薄电极的切割边缘感应电学等离子体进行的切割和凝结操作模式均可以使用脉冲波形和占空比。

[0247] 快速蒸发电离质谱(“REIMS”)

[0248] 图1图解说明了快速蒸发电离质谱测定(“REIMS”)方法,其中可以使双极钳1与患者3的活体内组织2接触。在图1所示的实例中,可以在患者脑的外科手术过程中使双极钳1与患者3的脑组织2接触。可以将来自RF电压发生器4的RF电压施加到双极钳1,从而对组织2进行局部化焦耳或透热加热。从而生成气溶胶或外科烟流5。然后可以通过双极钳1的灌注孔口捕获或以其它方式抽吸气溶胶或外科烟流5。双极钳1的灌注孔口因此作为抽吸孔口被再利用。然后将气溶胶或外科烟流5从双极钳1的灌注(抽吸)孔口传送到导管6(例如1/8”或3.2mm直径的铁氟龙(Teflon) (RTM) 导管)。导管6被布置成将气溶胶或外科烟流5传输到质谱仪8和/或离子迁移谱仪的大气压接口7。

[0249] 根据多个实施例,可以在大气压接口7处将包括有机溶剂(如异丙醇)的基质添加到气溶胶或外科烟流5中。气溶胶3和有机溶剂的混合物然后可以布置成冲击质谱仪8的真空室内的碰撞表面。根据一个实施例,可以加热碰撞表面。气溶胶在冲击碰撞表面后引起电离,从而产生分析物离子。生成分析物离子的电离效率可以通过添加有机溶剂来改善。然而,有机溶剂的添加并非必不可少的。

[0250] 然后使通过促使气溶胶、烟气或蒸气5冲击碰撞表面而生成的分析物离子通过质谱仪(和/或离子迁移谱仪)的后续阶段且在质量分析器中进行质量分析(和/或离子迁移率分析)。质量分析器可以包括例如四极杆质量分析器或飞行时间质量分析器。

[0251] 内窥镜

[0252] 胃肠(“GI”)癌在全球癌症相关死亡中占23%。尽管发病率增加,但是癌症死亡率在最近的四十年间已经降低。然而,据估计,这些死亡中的另外30-40%仍然可以潜在地加以预防。准确的疾病诊断和早期治疗是改善癌症结果的关键因素。

[0253] 使用基于电灼法的内窥镜技术可以成功地治疗早期癌症和恶化前病状,而诊断的最高准则方法仍要通过组织活检对胃肠道进行白光内窥镜研究。

[0254] 最近已经报告,之后确诊癌症的患者中高达7.8%患者的胃肠癌在内镜检查时可能被忽略。当前内窥镜程序的较大优势是,如果患者的病灶完全被切除,那么患者免除了大手术的需要。然而,高达41%的患者因切除不完全而必需再干预。

[0255] 正如将变得更明显,根据多个实施例的快速蒸发电离质谱内窥镜和勒除器布置的特定优势将在下文更详细地描述且在于,快速蒸发电离质谱内窥镜和勒除器布置能够获得和使用准确的实时质谱数据,从而降低了误诊断率且改善了全切除率。

[0256] 还可以使用强化成像技术提高胃肠道内的诊断准确度,所述强化成像技术特别注重使用弹性散射光谱法、光学相干性断层摄影术、多模式成像组合拉曼光谱法(Raman spectroscopy)、自体荧光和窄带成像进行光谱学表征。然而,这些方法当前在主流临床实践中均未得到使用。

[0257] 基于质谱(“MS”)的组织识别已知是使用成像技术、取样探针/电喷雾系统和直接原位电离质谱研究组织。

[0258] 快速蒸发电离质谱(“REIMS”)已作为关键技术从这后一族群中兴起,其允许通过使用电外科工具作为质谱离子源来实现原位实时分析。

[0259] 人类组织的快速蒸发电离质谱指纹展现了与标准组织学90-100%一致的高组织学特异性。

[0260] 一个实施例涉及一种利用快速蒸发电离质谱技术的实时稳健性内窥镜下组织表征工具。

[0261] 图2描绘了根据一个实施例的息肉切除术勒除器20。勒除器包括延伸穿过导管22长度的线环21。线环21附接到操控器23,所述操控器允许使用者围绕息肉收拢勒除器。丝线勒除器连接到RF电压发生器。丝线勒除器充当电外科工具且可以用于切除位于例如胃或结肠中的息肉。当息肉切除术勒除器展开且围绕息肉收紧时,息肉有效地束缚或密封了容纳丝线勒除器的导管的末端。

[0262] 应了解,线环21可以采取任何适合形式。具体地说,可市购的标准勒除线可以用于本文所述的息肉切除术勒除器内。举例来说,线环21可以包括可市购的椭圆形编织型或凸

状紧致型丝线勒除器。已经发现,椭圆形编织型丝线勒除器可以提供稍微更稳健的信号传输和/或更高信号强度。

[0263] 当向丝线勒除器施加RF电压时,丝线勒除器充当电外科工具且有效地切割且去除息肉。同时生成外科烟气或气溶胶,其基本上不能够传送到容纳丝线勒除器的导管的末端。一个特定的方面是,容纳丝线勒除器的导管22另外设置有开口或一个或多个抽吸孔口30(如图3B所示),所述开口或一个或多个抽吸孔口能够使外科烟气或气溶胶被抽吸到容纳丝线勒除器21的导管22中。外科烟气或气溶胶然后沿着导管22的长度且通过连接件(图2中未示)被抽吸且传送到质谱仪8的真空室中,于是,外科烟气或气溶胶在冲击可以加热的碰撞表面后发生电离。

[0264] 然后对所得分析物离子进行质量分析且可以向使用者(可以包括外科医生或专科护士)提供与正被切除的组织有关的实时信息。除从胃或结肠的内层切除息肉之外,勒除器21还可以用于固持息肉,以便可以从胃中去除息肉,任选地加以分析且然后处置。

[0265] 根据其它实施例,电外科工具和任选的关联内窥镜(如果提供)可以用于其它体腔和器官,包括肺、鼻和尿道。具体地说,内窥镜可以包括气管镜、膀胱镜、鼻窥镜或鼻镜。

[0266] 根据一个实施例,勒除器21可以包括单极装置且可以将充当返回电极的相对较大衬垫放在患者下方,以便电流从勒除器电极21流经患者到返回电极。还涵盖其它实施例,其中勒除器电极21可以包括双极装置,以便电流不流经患者身体。双极装置可以用于例如非常敏感的手术中,如脑手术,其中明确地不希望电流流经周围组织。

[0267] 根据一个实施例,勒除器21可以包括单极装置探针或针形探针且可以将充当返回电极的相对较大衬垫放在患者下方,以便电流从探针电极流经患者到返回电极。或者,探针可以包括双极装置。

[0268] 尽管单极或双极电极布置特别有利,但是还涵盖其它实施例,其中电外科工具可以包括多相或3相装置且可以包括例如三个或更多个单独的电极或探针。

[0269] 根据另一个实施例,可以利用脉冲等离子体RF工具(如PlasmaBlade(RTM)工具)生成外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0270] 根据另一个实施例,可以利用与激光源耦接的光纤生成外科烟气、气溶胶或蒸气。

[0271] 根据一个实施例,通过电外科工具被抽吸的外科烟气或气溶胶可以通过液体分离器或液体捕集器传送,以便去除或减少向前传输到质谱仪和/或离子迁移谱仪的液体的量。

[0272] 基质可以在分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气冲击碰撞表面之前添加到或与分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气混合。

[0273] 基质可以包括用于分析物、烟气、烟尘、液体、气体、外科烟气、气溶胶或蒸气的溶剂且可以包括有机溶剂和/或挥发性化合物。

[0274] 根据一个实施例,基质可以包括极性分子、水、一种或多种醇、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮或乙腈。使用异丙醇特别有利。

[0275] 所添加的基质可以另外地或可替代地包括锁定质量或校准化合物。

[0276] 添加基质特别有利之处在于,分析物溶解于基质中消除了分析物分子之间的分子间键结。因而,当所溶解分析物与碰撞表面碰撞时,所溶解分析物将碎裂成液滴且任何给定的液滴可能含有的分析物分子比基质不存在时更少。当每个液滴中的基质蒸发时,这又引起离子的更高效产生。

[0277] 图3A更详细地描绘了一个实施例且描绘了内窥镜息肉切除术勒除器,其装备有附加的T组合复苏器连接件32,以便在组织蒸发点与质谱仪8和/或离子迁移谱仪的大气入口7之间建立直接传输管线6(除内窥镜38到内窥镜堆叠39的传输管线之外)。

[0278] T组合复苏器连接件32可以包括阀门,当勒除器(或其它工具)通电时,所述阀门仅允许外科烟气、气溶胶或蒸气传输到质谱仪8和/或离子迁移谱仪的入口7。如果勒除器(或其它工具)未通电,那么可以将与勒除器(或其它工具)流体连通的导管6转向大气。阀门借此可以有助于中止肠或胃肠(“G1”)道的气胀解除。

[0279] 根据一个实施例,内窥镜工具可以装备有流体检测装置40,所述流体检测装置可以布置成检测顺着取样管6行进的流体(例如粘液、胆汁或其它体液)或生理盐水溶液。流体检测装置40可以定位于T组合复苏器连接件32处或定位于沿着取样管的不同位置,例如T组合复苏器连接件32的上游,如图3A所示。

[0280] 流体检测装置40可以有效地形成转向器,所述转向器被布置成在检测流体的情况下通过导管41将流体或液体转向废弃物或抽吸器42。从而防止流体到达质谱仪8和/或离子迁移谱仪的入口7。

[0281] 根据多个实施例的基于快速蒸发电离质谱的内窥镜配置解决了试图使用传统内窥镜时的各种潜在问题。

[0282] 具体地说,多个实施例经过设计可解决信号捕获窗短(典型地为1-2秒)的问题以及试图从封闭空腔中抽吸气溶胶的问题。

[0283] 多个实施例试图解决的又一个问题是胃肠道引起潜在外源性污染和需要通过内窥镜38的工作通道的长取样管线6(>4m)的问题。

[0284] 首先对快速蒸发电离质谱内窥镜配置进行优化且使用猪科动物胃模型评估其再现性。在猪科动物胃粘膜内产生人工息肉且使用如图3B所示的息肉切除术勒除器21进行切除。这种配置允许对标准内窥镜切除术进行准确的模拟。由于息肉35在切除期间完全堵塞了勒除器的塑料鞘22的开口或工具展开开口37(如从图3B可见),因此切除术所产生的气溶胶5通过设置于勒除器21的塑料鞘22上的开口30被抽吸。

[0285] 由于开口或抽吸孔口30允许在工具展开开口37至少部分或完全堵塞时抽吸外科烟气和/或气溶胶,因此开口30设置于快速蒸发电离质谱勒除器21的塑料鞘22上且远离勒除器的工具展开开口37是特别有利的。

[0286] 通过开口或抽吸孔口30进入快速蒸发电离质谱鞘22的气溶胶颗粒然后可以通过PFTE导管6传输到质谱仪8,所述PFTE导管可以连接到勒除器的孔口。勒除器21可以连接到内窥镜38的近侧末端或从所述近侧末端延伸。导管6可以直接连接到质谱仪8的入口毛细管或离子取样孔7。应了解质谱仪8远离蒸发点。

[0287] 使用由标准医用空气或氮气驱动的文丘里泵可以促进气溶胶的抽吸。

[0288] 质谱仪可以包括经修改的大气接口,所述大气接口可以包括碰撞表面,所述碰撞表面可以沿着和靠近StepWave(RTM)离子导向器的较大开口的中心轴定位。正如所属领域的技术人员将了解,StepWave(RTM)离子导向器包括两个联合的离子隧道离子导向器。每个离子导向器包括多个环或其它电极,其中离子穿过环或其它电极所设置的中心孔口。向电极施加瞬时DC电压或电势。StepWave(RTM)离子导向器是基于堆叠环离子导向技术且设计成使离子源向质量分析器的离子传输最大化。所述装置允许主动去除中性污染物,借此增

强信噪比。所述设计能够有效捕获到进入第一下部平台的弥漫性离子云,然后可以将所述离子云聚焦到上部离子导向器以便传输到质量分析器。

[0289] 由于进入真空室的气体绝热膨胀和所引起的温度下降,因此定位于质谱仪8的真空室内的碰撞表面可以促进大气接口的自由喷射区域中所形成的分子簇发生有效片段化。真空室内可以另外地或可替代地提供用于促进分子簇有效片段化的其它装置,例如可以在这个区域中提供碰撞气体,其中与碰撞气体的碰撞有助于打碎分子簇。

[0290] 超分子簇的表面诱导解离可以改善信号强度且还可以缓解与离子光学件污染相关的问题。

[0291] 从猪科动物胃模型中所记录的600-1000m/z范围内的快速蒸发电离质谱光谱主要以磷脂为特征,这已经在早先的快速蒸发电离质谱实验中、在所有哺乳动物组织类型中观察到。

[0292] 进行各种实验以便优化勒除器尖端几何形状并且还优化勒除器的塑料鞘22上的开口30的数目和相对位置。还对分析的可重复性进行评估。

[0293] 优化取样几何形状之后,针对活体外人类样品(包括胃腺癌、健康胃粘膜和健康胃粘膜下层)测试快速蒸发电离质谱内窥镜配置。

[0294] 从三位个别患者获取样品,所有患者均提供了书面知情同意书。

[0295] 早先研究证明胃肠道的健康粘膜和癌症的快速蒸发电离质谱指纹存在明显差异。然而,研究健康粘膜下层和胃肠息肉属首次。

[0296] 观察到健康胃粘膜、健康胃粘膜下层和胃癌组织之间存在显著的光谱差异。健康胃粘膜(n=32)和胃腺癌(n=29)光谱特征是m/z 600-900范围内的磷脂,而胃粘膜下层(n=10)的特征是m/z 900-1000范围内的密集型三酸甘油酯(“TG”)和磷脂酰肌醇(“PI”)物质,如图4A所示。

[0297] 胃肠道粘膜下层代表了一种含有小动脉、小静脉和淋巴管的结缔组织层。其由主要的胶原和弹性纤维和不同量的脂肪成分组成。假设在m/z 900-1000质量范围内观察到的PI和三酸甘油酯物质与粘膜下层内存在的这些组织学特征相关。

[0298] 观察到一个令人关注的特征是关于磷脂酰乙醇胺和相应缩醛磷脂物质的丰度。尽管PE展现了较高丰度,但是肿瘤组织中的缩醛磷脂被耗尽,这可能是因为癌细胞中的过氧化物酶体功能减弱。

[0299] 图4B表明在质量范围600-900内,在健康组织层与癌症组织之间,所选峰的数目存在显著差异。对胃粘膜下层与腺癌或胃粘膜进行比较时,m/z 900到1000之间的所有峰展现了显著差异。

[0300] 根据一个实施例,在粘膜下层与黏膜层的快速蒸发电离质谱指纹之间所观察到的明显差异可以作为潜在安全功能用于干预性内窥镜检查。

[0301] 涉及电灼法的结肠镜程序与穿孔风险相较于单纯诊断程序增加9倍相关。还已经报告,溃疡病灶的内镜下粘膜切除术(“EMR”)存在较高的穿孔风险。根据一个实施例,快速蒸发电离质谱内窥镜方法可以包括警示特征,因此如果在息肉切除或内镜下粘膜切除期间,黏膜下层存在裂口,那么立即停止任何透热装置。

[0302] 可以向电外科工具使用者提供实时和/或延时信息,所述信息可以包括质谱信息和/或组织分类信息。还可以提供反馈装置和/或警报和/或警示,以向电外科工具使用者提

供如下反馈和/或警报和/或警示：分析仪正分析来自非期望目标区或区域的分析物，或电外科工具正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中。

[0303] 在分析仪正分析来自非期望目标区或区域的分析物和/或电外科工具正在非期望目标区或区域中操作和/或定位于非期望目标区或区域中的情况下，可以减少和/或停止向电外科工具供电。

[0304] 研发用于此目的的快速蒸发电离质谱技术有利地促进了穿孔率降低和与此并发症相关的显著发病率降低。

[0305] 在匈牙利德布勒森大学 (University of Debrecen, Hungary)，使用 LTQ Velos (RTM) 质谱仪对从七位患者获取的活体外人类结肠腺癌 ($n=43$) 和健康结肠粘膜 ($n=45$) 进行分析。

[0306] 还对两位患者的腺瘤性息肉 ($n=5$) 进行活体外取样且所得快速蒸发电离质谱数据使用多变量统计学工具加以分析，如图 5A 和 5B 所示。根据此前公开的快速蒸发电离质谱研究，发现从健康粘膜以及胃和结肠的腺癌获得的光谱在 3 维 PCA 空间中充分分开，如由图 5A 和 5B 可见。腺瘤性息肉样品还展现了与结肠的健康粘膜和恶性组织的充分区别，如图 5A 所示。

[0307] 在对活体外样品进行概念验证分析之后，还用快速蒸发电离质谱内窥镜方法对指定接受结肠镜检查的三位依次相邻的患者进行活体内测试。图 6A 描绘了活体内使用根据一个实施例的快速蒸发电离质谱兼容性内窥镜系统和从经历结肠镜检查的三位患者取样的取样点；且图 6B 描绘了在 3 维 PCA 图上所描绘的取样点，其中当去除息肉时活体内获得的光谱定位于空间的不同部分中，而所有其它黏膜光谱拟均一地独立于取样位置。

[0308] 在结肠镜检查程序期间，对结肠和直肠的不同区域取样。第一和第三患者具有结肠息肉的证据且这些结肠息肉经确认是良性的。第二位患者具有正常结肠而无可见息肉的证据。黏膜层展现了独立于解剖学位置的均一光谱图案。然而，结肠息肉展现了不同于健康黏膜层的明显差异，如图 6B 所示。这符合此前活体外研究的发现。

[0309] 特此呈现的数据证明根据一个实施例使用快速蒸发电离质谱技术作为内窥镜检查的实时诊断工具具有显著优势。

[0310] 快速蒸发电离质谱兼容性内窥镜和勒除器已经在活体外和活体内背景下、在无需较大修改已批准标准临床设备的情况下加以测试。考虑到在使用内窥镜切除程序的情况下出现的信号捕获窗短以及还为了解决与长距离离子传输和胃/肠道内容物潜在抽吸相关的技术难题，已经对所述方法进行优化。

[0311] 快速蒸发电离质谱兼容性内窥镜 38 和勒除器 21 已经成功地表明能够在健康粘膜、腺瘤和胃肠癌之间、基于其个体脂质组学光谱概况作出区分。另外，胃肠道的健康黏膜与黏膜下层之间经证明的显著差异表明，快速蒸发电离质谱还可以用于在干预性内窥镜检查过程中避免平滑肌层损伤和随之而来的穿孔。

[0312] 快速蒸发电离质谱技术还已经证明能够识别微生物。因此，快速蒸发电离质谱内窥镜可以用于原位分析细菌。由于肠道微生物群的组成和代谢活性已与癌症、糖尿病、肥胖、高血压和自闭症的发病机制相关，因此这种用途备受关注。

[0313] 快速蒸发电离质谱内窥镜 38 和勒除器 21 可以用作通用筛选工具以有助于评估产生多种疾病的风险且还能够及时采取预防性措施。快速蒸发电离质谱内窥镜 38 和勒除器 21

还可以用于例如测试粪便或粘液材料。

[0314] 上述技术在利用快速蒸发电离质谱的实施例的上下文中呈现。然而,应了解本文所述的技术和器械不限于快速蒸发电离质谱装置且还可以延及其它原位离子源。举例来说,具有开口或抽吸孔口的工具可以作为激光外科探针的一部分提供,以便抽吸使用激光所生成的气溶胶、烟气或蒸气。可以适合与本文所述的技术和器械一起使用的已知原位离子源的其它细节呈现于下文。

[0315] 使用内窥镜工具可以有助于区分健康、潜在癌变、癌变、潜在病变或已病变的生物组织或肿瘤的边际或边界。

[0316] 癌变生物组织或肿瘤可以包括:(i) 1级、1I级、1II级或1V级癌变组织;(ii) 转移性癌变组织;(iii) 混合级癌变组织;或(iv) 子级癌变组织。

[0317] 内窥镜工具还可以用于识别患者是否罹患大肠急躁症(“1BS”)、发炎性肠病(“1BD”)、克罗恩氏疾病(Chron's disease)或溃疡性结肠炎(“UC”)。

[0318] 实验

[0319] 在上述实验中,具有约2300mm工作长度、约2.8mm最低通道尺寸、约15mm开口直径和约0.47mm丝线厚度的可市购息肉切除术勒除器(奥林巴斯(Olympus)(RTM),型号SD-210U-15)装备有附加的T组合复苏器32,以便使用1/8"OD 2mm 1D PFTE导管6、在组织蒸发点与质谱仪8(Xevo G2-S(RTM)Q-TOF,沃特斯(RTM),英国曼彻斯特(Manchester,UK),和LTQ Velos(RTM)线性离子阱质谱仪,赛默飞世尔科学公司(Thermo Fischer Scientific)(RTM),德国不来梅(Bremen,Germany)的大气入口7之间建立连接。

[0320] 勒除器21联合可市购的内窥镜38(奥林巴斯(RTM),日本东京)使用,且相关的内窥镜堆栈39与电外科发生器(威利(Valleylab)Surgistat 11(RTM))耦接。

[0321] 在息肉去除期间生成的内窥镜烟流5通过快速蒸发电离质谱勒除器21上的开口30被捕获。内窥镜烟流5然后通过内窥镜外壳且通过PFTE导管6传输到质谱仪8,所述PFTE导管利用质谱仪的内部真空与质谱仪8的入口毛细管7直接耦接以便捕获烟流。

[0322] 在 m/z 150-1500范围内,按负离子模式进行高分辨率质谱。

[0323] 从提供组织样品的所有患者获得书面知情同意书。从匈牙利国家科学研究伦理委员会(Hungarian National Scientific Research Ethical Committee)(参考编号182/P1/10)和英国国家研究伦理学服务中心(National Research Ethics Service,UK)(参考编号:11/L0/0686)获得伦理批准。

[0324] 关于从胃肠道中分离出健康、癌变和腺瘤性息肉的数据分析工作流程包括构筑组织特异性光谱数据库,随后按已知方式进行多变量分类和光谱识别算法。

[0325] 针对活体外食道、胃和结肠直肠样品使用奥林巴斯一次性勒除器21的上述测试研究提供了强度合理的良好品质信号,尤其是相对较大的样品。为了努力优化信号传输,研究勒除器21和/或开口几何形状的影响。对开口30的三种不同构形(图7中所示)与两种不同类型的可市购勒除线21(椭圆形编织型或凸状紧致型)的组合(得到总共六种不同的勒除器构形)进行测试。

[0326] 针对猪科动物肌肉组织和正常人类结肠直肠粘膜组织,针对六种勒除器构形中的每一种进行系统性实验。为了模拟内窥镜环境下的条件,将长漏斗管固持在组织上,其中勒除器穿过长漏斗管,如图8所示。在质谱仪入口7处,将异丙醇基质添加到气溶胶/烟气中。为

了优化信号,实验配置不因使用文丘里气体流动而改变。由此增强了信号强度,但由于气溶胶/烟气通过导管6的传输相对缓慢,因此导致从勒除器使用到接收到光谱信号延迟约六秒。按负离子模式,在 m/z 150-1500范围内进行高分辨率质谱。

[0327] 在使用异丙醇基质且不发生文丘里气体流动的情况下,对于所测试的每一种勒除器构形来说,发现强度足够高(约为 10^3)的磷脂峰。使用图7中所示的任一种不同孔构形所得的光谱不存在明显差异,其中所有三种孔构形均获得了稳健信号,且此通过线性判别分析来确认(参见图9中的绘图)。不同类型的丝线勒除器还产生了非常类似的结果,但是相较于凸形紧致型丝线勒除器,使用椭圆形编织型丝线勒除器获得的所关注磷脂峰在600-1000 m/z 区间内的信号强度稍微更高(参见图10中的线性判别分析图)。

[0328] 分析样品光谱

[0329] 希望属于本发明范围内的分析技术的清单在下表中给出:

	分析技术
	单变量分析
	多变量分析
	主分量分析 (PCA)
	线性判别分析 (LDA)
	最大间距准则 (MMC)
	基于库的分析
	类别类似软独立建模 (SIMCA)
	因子分析 (FA)
[0330]	递归分割 (决策树)
	随机森林
	独立分量分析 (ICA)
	偏最小二乘法判别分析 (PLS-DA)
	对潜在结构的正交 (偏最小二乘法) 投影 (OPLS)
	OPLS 判别分析 (OPLS-DA)
	支持向量机 (SVM)
	(人工) 神经网络
	多层感知机
	径向基函数 (RBF) 网络
	贝叶斯分析

聚类分析

核心化方法

子空间判别分析

K 最近邻法 (KNN)

[0331] 二次判别分析 (QDA)

概率性主分量分析 (PPCA)

非负矩阵分解法

K 均值分解法

模糊 c 均值分解法

判别分析 (DA)

[0332] 前述分析方法还能够组合使用,如PCA-LDA、PCA-MMC、PLS-LDA等。

[0333] 分析样品光谱可以包括针对降纬的无监督分析、随后针对分类的监督分析。

[0334] 现将通过举例更详细地描述多种不同分析技术。

[0335] 多变量分析-开发分类模型

[0336] 现将通过举例来描述使用多个参考样品光谱的多变量分析构建分类模型的方法。

[0337] 图11描绘了使用多变量分析构建分类模型的方法1500。在这个实例中,所述方法包括获得参考样品光谱的多组强度值的步骤1502。所述方法然后包括无监督主分量分析 (PCA) 的步骤1504,随后进行有监督线性判别分析 (LDA) 的步骤1506。这种方法在本文中可以称为PCA-LDA。可以使用其它多变量分析方法,如PCA-MMC。然后在步骤1508中将PCA-LDA模型输出到例如存储器。

[0338] 多变量分析(如这种多变量分析)可以提供一种允许利用获自气溶胶、烟气或蒸气样品的一个或多个样品光谱对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类的分类模型。现将参照简单实例更详细地描述多变量分析。

[0339] 图12描绘了一组获自两类已知参考样品的参考样品光谱。所述类别可以是本文所述的目标类别中的任一种或多种。然而,为了简化起见,在这个实例中,两种类别将称为左侧类别和右侧类别。

[0340] 参考样品光谱中的每一个已经预处理,以便根据所述参考样品光谱中的相应质荷比推导出一组三个参考峰强度值。虽然只展现了三个参考峰强度值,但应了解可以针对每一个参考样品光谱中的质荷比的相应个数来推导出许多更多个参考峰强度值(例如约100个参考峰强度值)。在其它实施例,参考峰强度值可以对应于:质量;质荷比;离子迁移率(漂移时间);和/或操作参数。

[0341] 图13描绘了一种多变量空间,其具有根据强度轴定义的三个维度。每一个维度或强度轴对应于特定质荷比的峰强度。另外应了解,多变量空间中可以存在许多更多个维度或强度轴(例如约100个维度或强度轴)。多变量空间包括多个参考点,其中每个参考点对应于一个参考样品光谱,即,每个参考样品光谱的峰强度值向多变量空间中的参考点提供坐

标。

[0342] 这组参考样品光谱可以用参考矩阵D表示,所述参考矩阵D具有与相应参考样品光谱关联的行、与相应质荷比关联的列,且矩阵元素是对应于相应参考样品光谱的相应质荷比的峰强度值。

[0343] 在许多情况下,多变量空间和矩阵D中的大量维度可能使得参考样品光谱难以分类。为了计算PCA模型,可以相应地对矩阵D进行PCA,所述PCA模型界定了根据主分量轴定义的一个或多个维度数目减少的PCA空间。主分量可以选择包括或“解释”矩阵D的最大方差且累积地解释矩阵D的方差阈值量的那些主分量。

[0344] 图14描绘了在PCA模型中,累积方差如何随着主分量的个数n而增加。可以根据需要来选择方差的阈值量。

[0345] 可以使用非线性迭代偏最小二乘法 (NIPALS) 算法或奇异值分解法,根据矩阵D计算PCA模型,其详情已为技术人员所知且因此在本文中不再详述。可以使用计算PCA模型的其它方法。

[0346] 所得PCA模型可以通过PCA分数矩阵S和PCA负荷矩阵L来定义。PCA还可以产生误差矩阵E,其含有PCA模型不能解释的方差。D、S、L和E之间的关系可以是:

[0347]
$$D=SL^T+E \quad (1)$$

[0348] 图15描绘了图12和13的参考样品光谱的所得PCA空间。在这个实例中,PCA模型具有两个主分量PC₀和PC₁且PCA空间因此具有根据两种主分量轴定义的两个维度。然而,根据需要,PCA模型中可以包括更小或更大数目个主分量。通常期望主分量的个数是至少一个,小于多变量空间中的维度数目。

[0349] PCA空间包括多个变换参考点或PCA分数,其中每个变换参考点或PCA分数对应于图12的参考样品光谱且因此对应于图13的参考点。

[0350] 如图15中所示,PCA空间维度的减少使得将参考样品光谱分成两类变得更容易。在这个阶段,还可以利用分类模型识别和去除任何离群值。

[0351] 然后可以对PCA空间进行进一步的有监督多变量分析,如多类别LDA或最大间距准则(MMC),以便定义类别且任选地进一步减少维度。

[0352] 如技术人员将了解,多类别LDA试图使类别之间的方差与类别内的方差的比率最大化(即,以便使可能最紧凑的类别之间的可能距离最大)。LDA详情已为技术人员所知且因此在本文中未详述。

[0353] 所得PCA-LDA模型可以通过变换矩阵U来定义,所述变换矩阵U可以通过解决广义特征值问题、针对其中所含的每一个变换光谱、利用PCA分数矩阵S和类别赋值来推导。

[0354] 分数S从原始PCA空间向新LDA空间的变换于是可以如下得到:

[0355]
$$Z=SU \quad (2)$$

[0356] 其中矩阵Z含有变换成LDA空间的分数。

[0357] 图16描绘了具有单维度或单轴的PCA-LDA空间,其中LDA是在图15的PCA空间中进行。如图16中所示,LDA空间包括多个其它变换参考点或PCA-LDA分数,其中每个其它变换参考点对应于图15中的变换参考点或PCA分数。

[0358] 在这个实例中,PCA-LDA空间维度的进一步减少使得将参考样品光谱分成两类变得更容易。PCA-LDA模型中的每个类别可以通过其在PCA-LDA空间中变换的类别平均值和协

方差矩阵或一个或多个超平面(包括点、线、平面或更高阶超平面)或超表面或沃罗诺伊单元来定义。

[0359] 可以将PCA负荷矩阵L、LDA矩阵U和变换的类别平均值和协方差矩阵或超平面或超表面或沃罗诺伊单元输出到数据库,供随后用于对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类。

[0360] 类别g的LDA空间 V'_g 中的变换协方差矩阵可以如下得到:

$$[0361] \quad V'_g = U^T V_g U \quad (3)$$

[0362] 其中 V_g 是PCA空间中的类别协方差矩阵。

[0363] 类别g的变换类别平均值位置 z_g 可以如下得到:

$$[0364] \quad s_g U = z_g \quad (4)$$

[0365] 其中 s_g 是PCA空间中的类别平均值位置。

[0366] 多变量分析-使用分类模型

[0367] 现将通过举例来描述使用分类模型对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类的方法。

[0368] 图17描绘了一种使用分类模型的方法2100。在这个实例中,所述方法包括获得样品光谱的一组强度值的步骤2102。所述方法然后包括将样品光谱的这组强度值投影到PCA-LDA模型空间中的步骤2104。可以使用其它分类模型空间,如PCA-MMC。然后在步骤2106,基于投影位置对样品光谱进行分类,且然后在步骤2108输出分类。

[0369] 气溶胶、烟气或蒸气样品的分类现将参照上述简单PCA-LDA模型更详细地描述。

[0370] 图18描绘了从未知气溶胶、烟气或蒸气样品获得的样品光谱。所述样品光谱已经加以预处理,以便针对相应质荷比推导出一组三个样品峰强度值。如上文所提及,虽然只展现了三个样品峰强度值,但是应了解,对于样品光谱的许多更多相应质荷比,可以推导出许多更多的样品峰强度值(例如约100个样品峰强度值)。另外,如上文所提及,在其它实施例中,样品峰强度值可以对应于:质量;质荷比;离子迁移率(漂移时间);和/或操作参数。

[0371] 样品光谱可以由样品向量 d_x 表示,其中向量元素是相应质荷比的峰强度值。样品光谱的变换PCA向量 s_x 可以如下获得:

$$[0372] \quad d_x L = s_x \quad (5)$$

[0373] 于是,样品光谱的变换PCA-LDA向量 z_x 可以如下获得:

$$[0374] \quad s_x U = z_x \quad (6)$$

[0375] 图19再次描绘了图16的PCA-LDA空间。然而,图19的PCA-LDA空间进一步包括对应于变换PCA-LDA向量 z_x 的投影样品点,所述向量 z_x 是由图18的样品光谱的峰强度值推导出。

[0376] 在这个实例中,投影样品点处于类别之间的超平面的一侧,其涉及右侧类别,且因此,气溶胶、烟气或蒸气样品可以归类为属于右侧类别。

[0377] 或者,可以在LDA空间中使用距类别中心的马氏距离(Mahalanobis distance),其中点 z_x 距离类别中心g的所述马氏距离可以通过下式的平方根得到:

$$[0378] \quad (z_x - z_g)^T (V'_g)^{-1} (z_x - z_g) \quad (7)$$

[0379] 且可以将数据向量 d_x 指配给此距离最小的类别。

[0380] 另外,通过将每个类别当成多变量高斯样本(multivariate Gaussian),可以计算出数据向量成为每个类别的成员概率。

[0381] 基于库的分析-开发分类库

[0382] 现将通过举例来描述一种使用多个输入参考样品光谱构建分类库的方法。

[0383] 图20描绘了一种构建分类库的方法2400。在这个实例中,所述方法包括获得多个输入参考样品光谱的步骤2402和根据每个样品类别的多个输入参考样品光谱推导出元数据的步骤2404。所述方法然后包括将每个样品类别的元数据作为单独的库条目存储的步骤2406。然后在步骤2408,将分类库输出到例如电子存储器。

[0384] 分类库(如这种分类库)允许使用一个或多个获自气溶胶、烟气或蒸气样品的样品光谱对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类。现将参照一个实例更详细地描述基于库的分析。

[0385] 在这个实例中,根据代表一种类别的多个经预处理的参考样品光谱创建分类库的每个条目。在这个实例中,根据以下程序对一种类别的参考样品光谱进行预处理:

[0386] 首先,执行再分库方法。在这个实施例中,将数据置于具有横坐标的对数网格上再取样:

$$[0387] \quad x_i = \left\lfloor N_{chan} \log \frac{m}{M_{min}} / \log \frac{M_{max}}{M_{min}} \right\rfloor \quad (8)$$

[0388] 其中 N_{chan} 是选定值且 $\lfloor x \rfloor$ 表示 x 下的最接近整数。在一个实例中, N_{chan} 是 2^{12} 或4096。

[0389] 然后执行背景减除方法。在这个实施例中,然后构筑具有 k 个结点的三次样条,使得每一对结点之间数据的 $p\%$ 位于曲线下方。然后从数据中减除这个曲线。在一个实例中, k 是32。在一个实例中, p 是5。然后从每个强度中减去对应于强度所减数据的 $q\%$ 分位数的恒定值。保留正值和负值。在一个实例中, q 是45。

[0390] 然后执行标准化方法。在这个实施例中,数据经标准化而具有平均值 $\bar{y}_i$ 。在一个实例中, $\bar{y}_i = 1$ 。

[0391] 库中的条目于是由针对光谱中的 N_{chan} 个点中的每一个的呈以下形式的元数据组成:中值光谱值 μ_i 和偏离值 D_i 。

[0392] 第 i 个通道的似然度如下得到:

$$[0393] \quad Pr(y_i | \mu_i, D_i) = \frac{1}{D_i} \frac{c^{c-1/2} \Gamma(c)}{\sqrt{\pi} \Gamma(c-1/2)} \frac{1}{\left(c + \frac{(y_i - \mu_i)^2}{D_i^2} \right)^c} \quad (9)$$

[0394] 其中 $1/2 \leq c < \infty$ 且其中 $\Gamma(c)$ 是 γ 函数。

[0395] 上述等式是广义柯西分布(generalised Cauchy distribution), $C=1$ 时,其简化成标准柯西分布且当 $C \rightarrow \infty$ 时,变成高斯(正态)分布。参数 D_i 决定了分布的宽度(在高斯极限中, $D_i = \sigma_i$ 仅仅是标准偏差),而总值 C 决定了尾尺寸。

[0396] 在一个实例中, C 是 $3/2$,其位于柯西分布与高斯分布之间,以致似然度变成:

$$[0397] \quad Pr(y_i | \mu_i, D_i) = \frac{3}{4} \frac{1}{D_i} \frac{1}{(3/2 + (y_i - \mu_i)^2 / D_i^2)^{3/2}} \quad (10)$$

[0398] 对于每一个库条目来说,参数 μ_i 设定成参考样品输入光谱的第 i 个通道中的一串值的中值,而偏差 D_i 取为这些值的四分位区间除以 $\sqrt{2}$ 。这种选择可以确保第 i 个通道的似然度与输入数据具有相同的四分位区间,其中分位数用于在某种程度上防止了离群数据。

[0399] 基于库的分析-使用分类库

[0400] 现将通过举例来描述使用分类库对气溶胶、烟气或蒸气样品进行分类的方法。

[0401] 图21描绘了一种使用分类库的方法2500。在这个实例中,所述方法包括获得一组多个样品光谱的步骤2502。所述方法然后包括利用对应于分类库中的类别条目的元数据计

算每个样品类别的这组多个样品光谱的概率或分类分数的步骤2504。然后在步骤2506对样品光谱进行分类,然后在步骤2508输出分类。

[0402] 气溶胶、烟气或蒸气样品的分类现将参照上述分类库更详细地描述。

[0403] 在这个实例中,未知的样品光谱 y 是一组多个样品光谱的中值光谱。采用中值光谱 y 可以防止各通道出现离群数据。

[0404] 库条目 s 给定时,输入数据的似然度 L_s 于是如下得到:

$$[0405] \quad L_s = Pr(y|\mu, D) = \prod_{i=1}^{N_{chan}} Pr(y_i|\mu_i, D_i) \quad (11)$$

[0406] 其中 μ_i 和 D_i 分别是通道 i 的库中值和偏差值。为了数值安全,似然度 L_s 可以按照对数似然度计算。

[0407] 似然度 L_s 然后相对于所有候选类别' s '标准化以得到概率(假定所述类别的先验概率均一)。类别 $\tilde{s}$ 的所得概率如下得到:

$$[0408] \quad Pr(\tilde{s}|y) = \frac{L_s^{(1/F)}}{\sum_s L_s^{(1/F)}} \quad (12)$$

[0409] 指数 $(1/F)$ 可以软化原本可能过于确定的概率。在一个实例中, $F=100$ 。这些概率可以用百分比表示,例如在使用者介面中。

[0410] 或者,RMS分类分数 R_s 可以使用相同的中值样品值和库的推导值计算:

$$[0411] \quad R_s(y, \mu, D) = \sqrt{\frac{1}{N_{chan}} \sum_{i=1}^{N_{chan}} \frac{(y_i - \mu_i)^2}{D_i^2}} \quad (13)$$

[0412] 另外,分数 R_s 相对于所有候选类别' s '标准化。

[0413] 气溶胶、烟气或蒸气样品然后可以归类为属于具有最高概率和/或最高RMS分类分数的类别。

[0414] 非外科应用

[0415] 还已经认识到,包括相对延长且小型化的探针(即,类似于上述内窥镜)的工具的应用可以超出外科或医疗环境的范围,所述探针包括用于从样品生成气溶胶、烟气或蒸气的原位离子源。

[0416] 举例来说,这种工具可以用于对填满的容器进行最低侵入性分析,例如在海关或机场安检处。可以将所述工具与原位离子源一起插入容器中所形成的相对较小孔中,然后通过工具展开开口展开且活化,以从容器内生成气态、烟气或蒸气分析物,然后通过工具导管中的开口抽吸所述气态、烟气或蒸气材料且输送到分析仪中进行质谱分析。显然,内窥镜布置可以用于检测隐蔽处所隐藏的麻醉剂或其它非法物质。

[0417] 类似地,这种工具可以应用于封闭管道加热或冷却系统的分析。已知如真菌、细菌、生物膜和/或藻类等有机物生长可能会堵塞加热或冷却管道,但是通常难以识别这类系统内的有机材料且因此难以确定如何对其进行处理。这可能是核反应堆的冷却系统中存在的特定问题,其中拆卸冷却系统进行清洁太耗时且成本高。通过传送工具穿过管道且使原位离子源展开成与堵塞部接触以生成气态、烟气或蒸气分析物材料、然后将所述分析物材料抽吸到工具外壳中且输送到质谱仪中进行分析,能够识别有机物生长的性质且因此有助于确定去除其的最佳方式。

[0418] 同样地,这种工具可以应用于害虫/寄生虫控制或结构测试/勘察领域中。举例来

说,当前用于分析房屋地基或墙壁中的真菌生长的方法倾向于依赖可能缺乏决定性的光学成像方法。通过探测生长且然后对所生成的气态、烟气或蒸气分析物材料进行质量分析,能够更准确地确定真菌生长的性质。

[0419] 内窥镜工具布置还可以用于例如探测建筑物中的石棉或其它潜在危险材料。

[0420] 药物治疗方法、外科和诊断和非医疗方法

[0421] 涵盖各种不同实施例。根据一些实施例,上文公开的方法可以针对活体内、活体外试管内组织执行。组织可以包括人类或非人类动物组织。涵盖其中目标可以包括生物组织、细菌或真菌群落或更通常包括有机目标(如塑料)的实施例。

[0422] 涵盖如下多个实施例:其中原位电离离子源所生成的分析物离子然后经受:(i) 质量分析器的质量分析,如四极杆质量分析器或飞行时间质量分析器;(ii) 离子迁移率分析(IMS) 和/或差分离子迁移率分析(DMA) 和/或场不对称离子迁移谱(FAIMS) 分析;和/或(iii) 首先(或反之亦然)进行离子迁移率分析(IMS) 和/或差分离子迁移率分析(DMA) 和/或场不对称离子迁移谱(FAIMS) 分析、随后其次(或反之亦然)利用质量分析器(如四极杆质量分析器或飞行时间质量分析器)进行质量分析的组合。多个实施例还涉及离子迁移谱仪和/或质量分析器和离子迁移谱测定方法和/或质量分析方法。离子迁移率分析可以在质荷比分析之前进行,或反之亦然。

[0423] 本申请中不时地提及质量分析、质量分析仪、进行质量分析、质谱数据、质谱仪和其它相关术语,参见用于测定分析物离子的质量或质荷比的器械和方法。应了解,同样设想本发明可以延及离子迁移率分析、离子迁移率分析仪、进行离子迁移率分析、数据离子迁移率光谱仪、离子迁移率分离器和其它相关术语,参见用于测定分析物离子的离子迁移率、差分离子迁移率、碰撞截面或交互作用截面的器械和方法。另外还应了解,涵盖其中可以对分析物离子进行离子迁移率分析与质量分析的组合的实施例,即测定(a) 分析物离子的离子迁移率、差分离子迁移率、碰撞截面或交互作用截面以及(b) 分析物离子的质荷比。相应地,涵盖混合式离子迁移率-质谱(IMS-MS) 和质谱-离子迁移率(MS-IMS) 实施例,其中对例如原位电离离子源所生成的分析物离子的离子迁移率和质荷比均进行测定。离子迁移率分析可以在质荷比分析之前进行,或反之亦然。另外应了解,在所涵盖的实施例中,提及质谱数据和包括质谱数据的数据库还应理解成涵盖离子迁移率数据和差分离子迁移率数据等以及包括离子迁移率数据和差分离子迁移率数据(单独或与质谱数据组合)的数据库等。

[0424] 涵盖各种外科、治疗、药物治疗和诊断方法。

[0425] 然而,所涵盖的其它实施例涉及不针对活体内组织进行的非外科和非治疗性质谱测定方法。涵盖按照体外方式进行的其它相关实施例,以便其在人体或动物体外部进行。

[0426] 涵盖其中针对非活着的人类或动物执行所述方法(例如作为尸检程序的一部分)的其它实施例。

[0427] 尽管本发明已参照优选实施例加以描述,但所属领域的技术人员应了解,可以进行形式和细节上的各种变更而不偏离如所附权利要求书中所述的本发明范围。

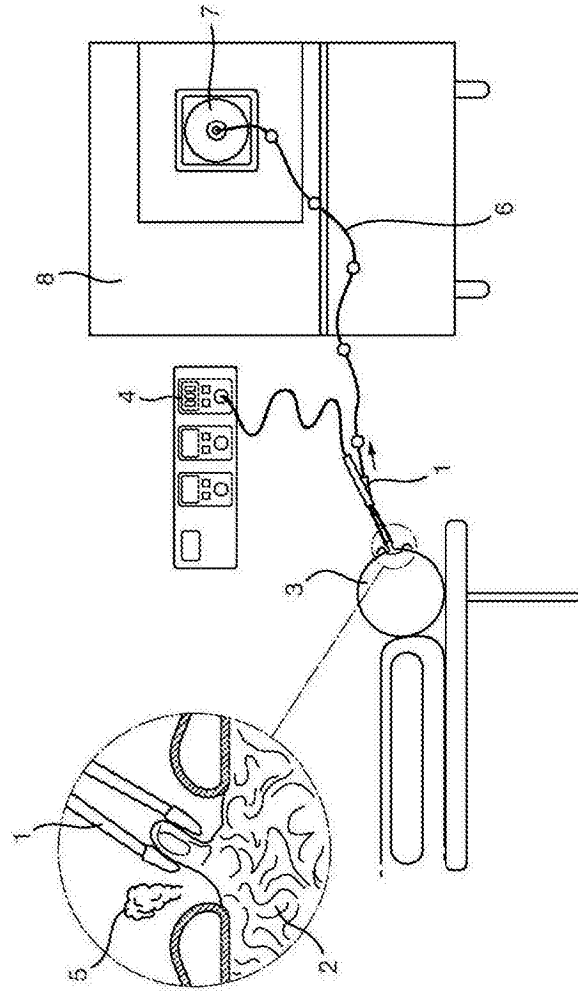


图1

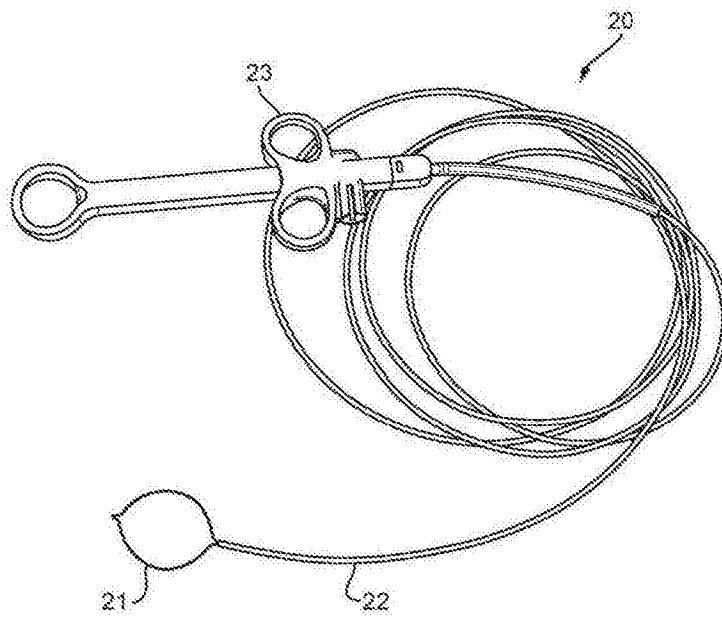


图2

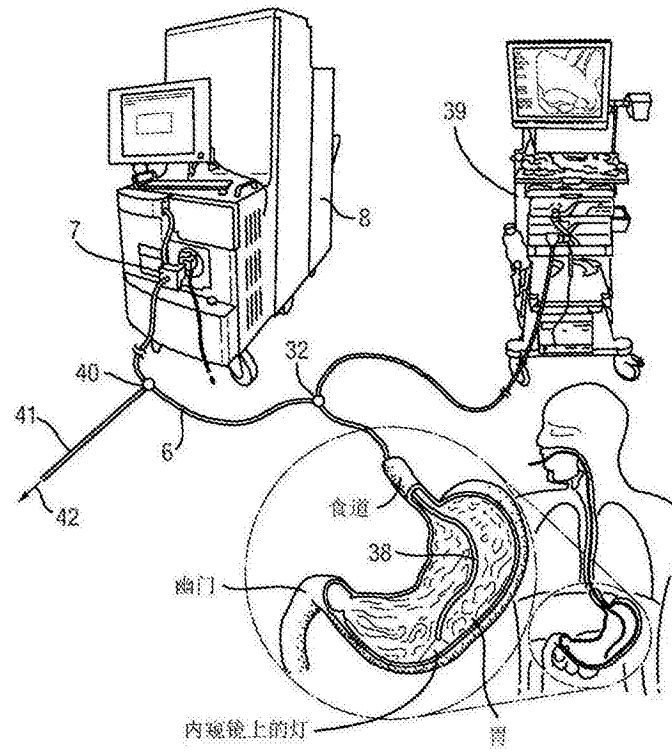


图3A

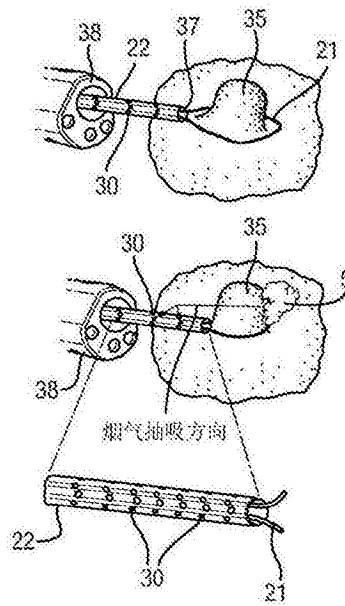


图3B

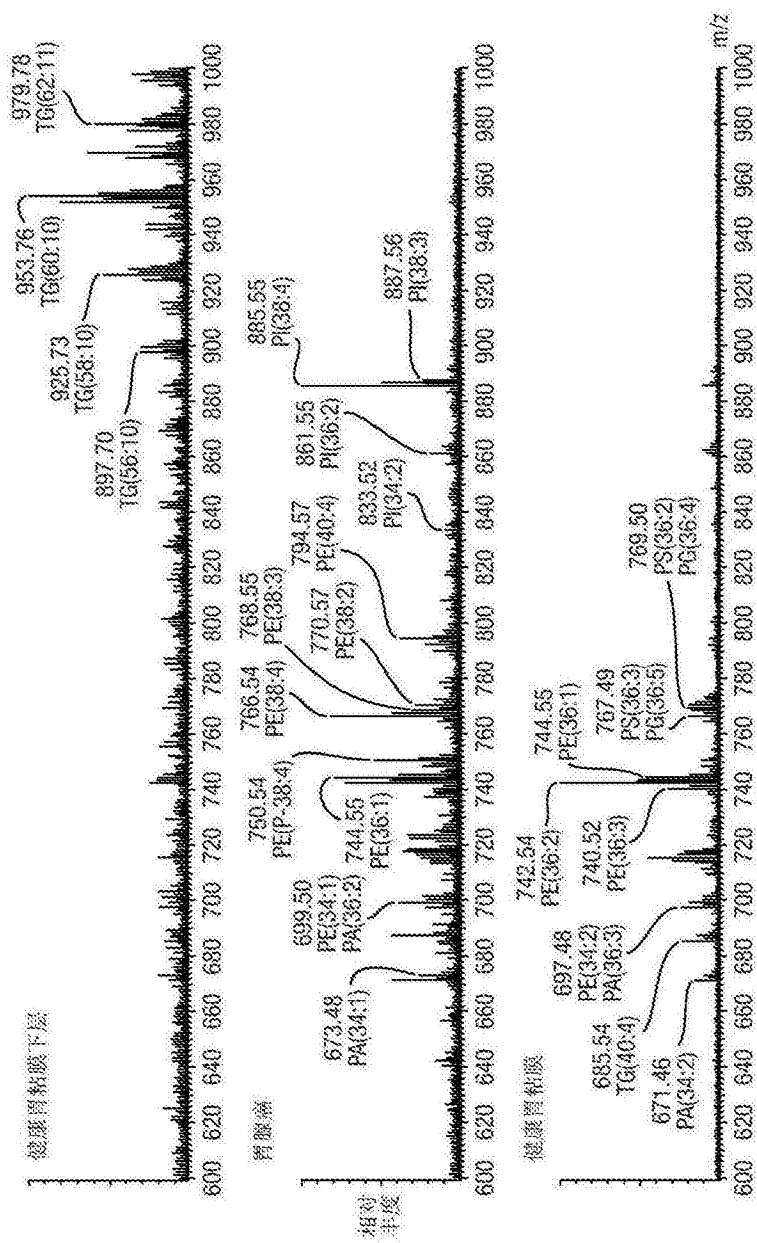


图4A

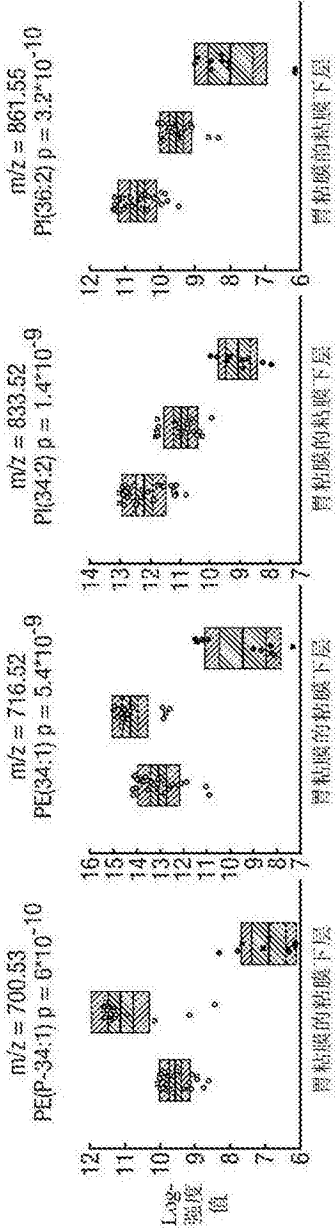


图4B

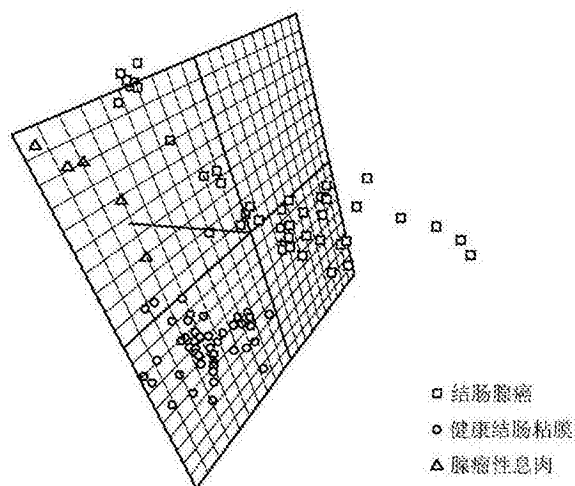


图5A

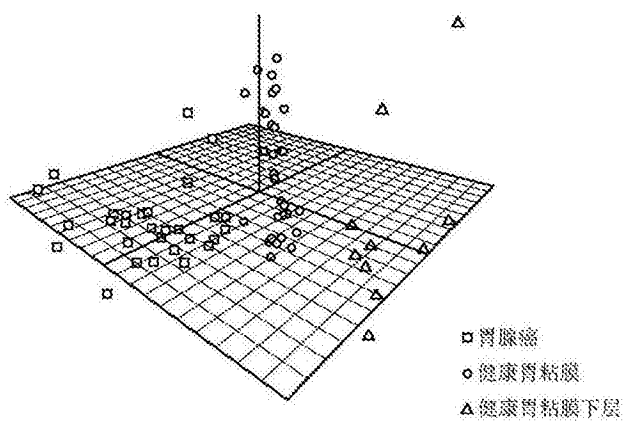


图5B

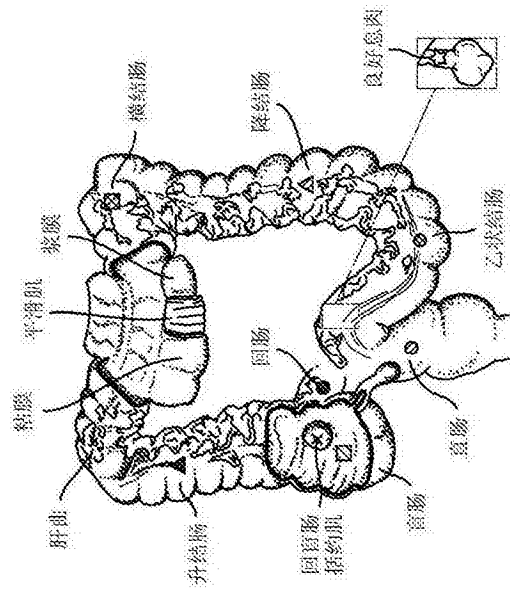


图6A

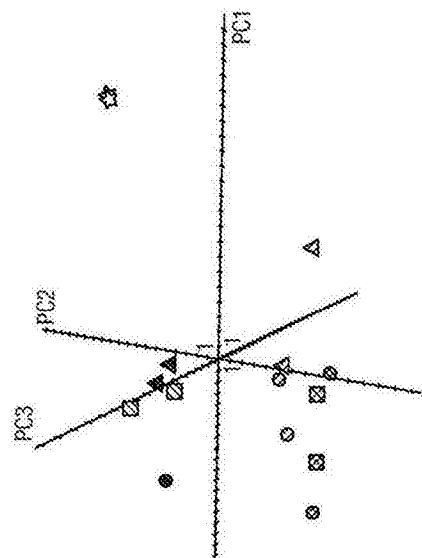


图6B

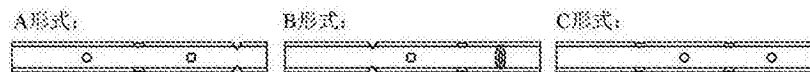


图7

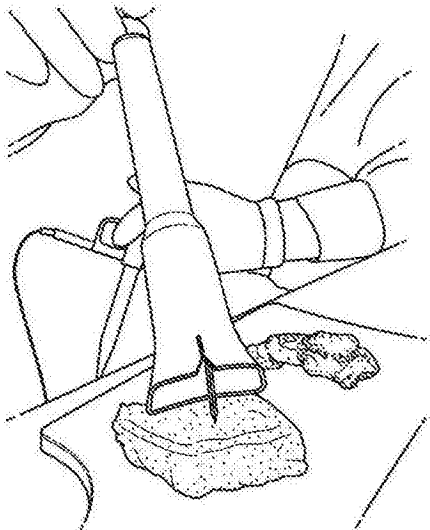


图8

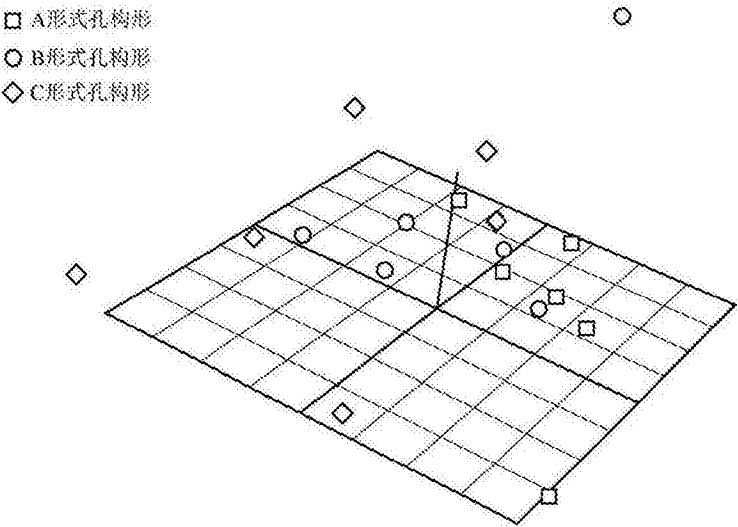


图9

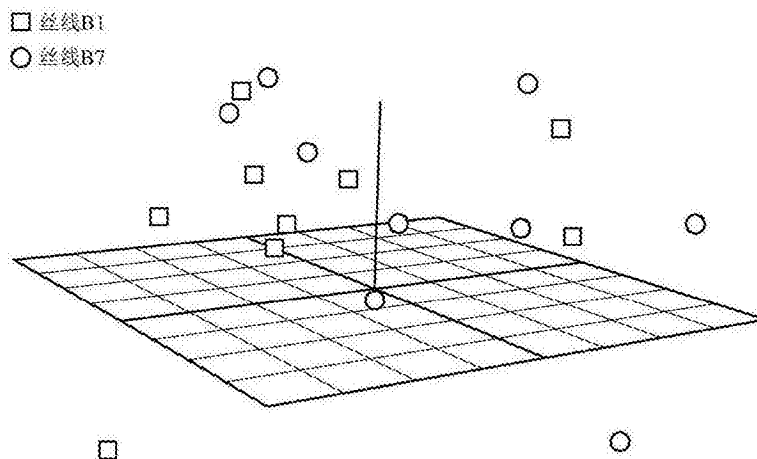


图10

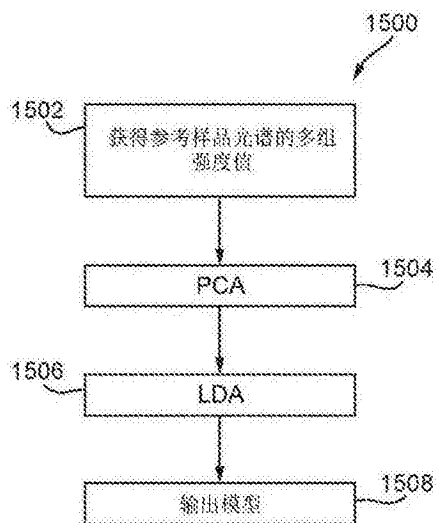


图11

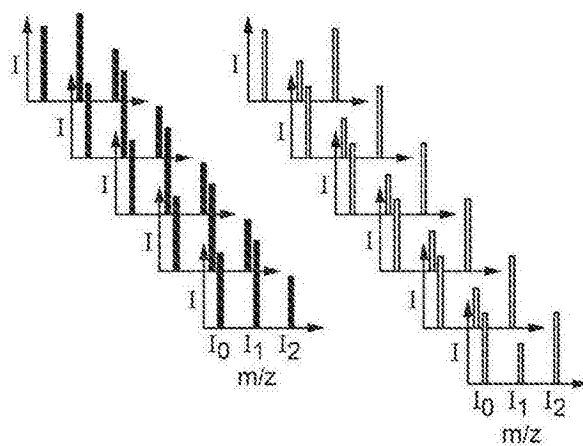


图12

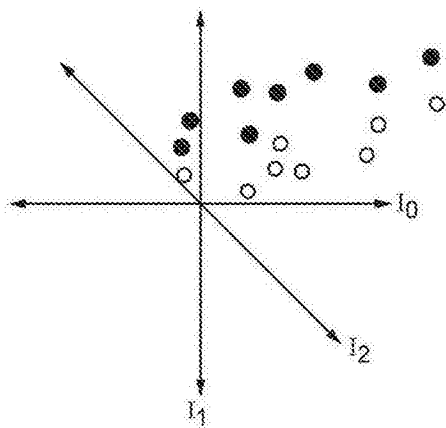


图13

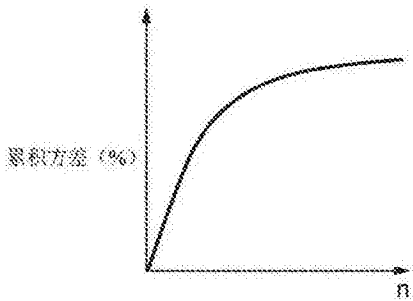


图14

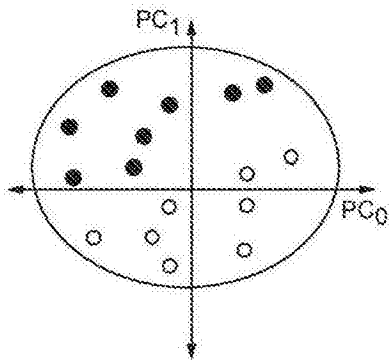


图15

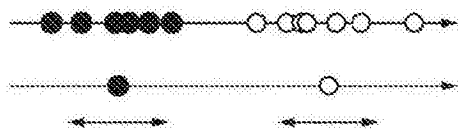


图16

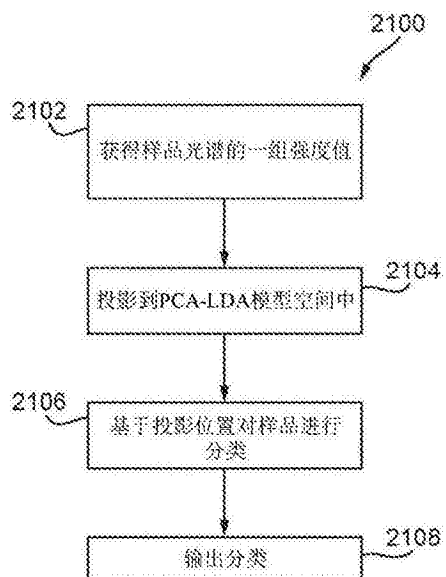


图17

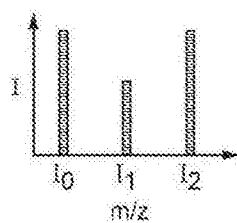


图18

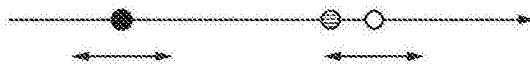


图19

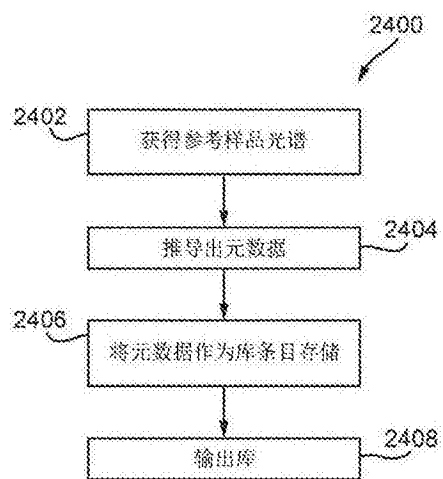


图20

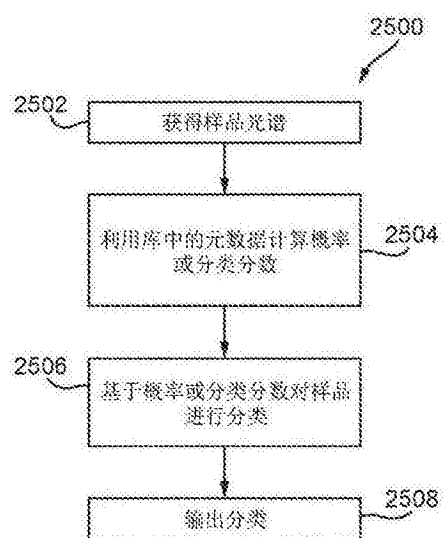


图21

专利名称(译)	活体内内窥镜下组织识别工具		
公开(公告)号	CN107530065A	公开(公告)日	2018-01-02
申请号	CN201680019136.4	申请日	2016-03-07
[标]申请(专利权)人(译)	英国质谱公司		
申请(专利权)人(译)	英国质谱公司		
当前申请(专利权)人(译)	英国质谱公司		
[标]发明人	茱莉亚巴洛格 塔马斯卡兰斯 史蒂文德里克普林格尔 佐尔坦塔卡茨 詹姆斯金罗斯 杰里米 K 尼科尔森		
发明人	茱莉亚·巴洛格 塔马斯·卡兰斯 史蒂文·德里克·普林格尔 佐尔坦·塔卡茨 詹姆斯·金罗斯 杰里米·K·尼科尔森		
IPC分类号	A61B10/02 A61B18/14 A61B18/20 A61B17/00 H01J49/26 H01J49/10		
CPC分类号	A61B10/00 A61B10/0041 A61B10/0233 A61B10/0283 A61B17/320068 A61B18/14 A61B18/20 A61B2010/0083 A61B2218/008 A61B18/00 G01N33/6848 G01N33/92 G01N3/00 G01N9/00 G16B20 /00 H01J49/0036 H01J49/0404 H01J49/0459 H01J49/049 H01J49/068 H01J49/16 H01J49/044 A61B1 /00013 A61B1/041 A61B1/2736 A61B1/31 A61B5/0066 A61B5/0075 A61B5/015 A61B5/0507 A61B5 /055 A61B5/14542 A61B6/032 A61B6/037 A61B8/13 A61B17/00 A61B18/04 A61B18/042 A61B18 /1445 A61B18/1815 A61B90/13 A61B2017/320069 A61B2018/00577 A61B2018/00589 A61B2018 /00994 A61B2218/002 A61F13/38 C12Q1/025 C12Q1/04 C12Q1/18 C12Q1/24 G01N1/2202 G01N27 /622 G01N27/624 G01N30/724 G01N33/487 G01N33/48735 G01N33/6851 G01N2001/2223 G01N2333 /195 G01N2405/00 G01N2405/04 G01N2405/08 G01N2570/00 G01N2800/26 G06F19/324 G06F19 /3481 G16H10/40 G16H15/00 G16H50/20 H01J49/0004 H01J49/0027 H01J49/0031 H01J49/025 H01J49/0409 H01J49/0422 H01J49/0445 H01J49/0463 H01J49/0468 H01J49/061 H01J49/10 H01J49 /14 H01J49/164 H01J49/24 H01J49/26		
优先权	2015003877 2015-03-06 GB 2015003876 2015-03-06 GB 2015003864 2015-03-06 GB 2015003867 2015-03-06 GB 2015003863 2015-03-06 GB 2015003878 2015-03-06 GB 2015003879 2015-03-06 GB 2015016003 2015-09-09 GB 2015018369 2015-10-16 GB		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本申请公开了一种器械，其包括用于从目标(35)生成气溶胶(5)的第一装置(21)的工具，所述第一装置(21)通过所述工具的导管(22)中的开口(37)展开，其中所述导管(22)设置有抽吸孔口或开口(30)，以便通过所述抽吸孔口或开口(30)将所生成的气溶胶(5)抽吸到

