



Berthold NightOWL 小动物活体影像系统

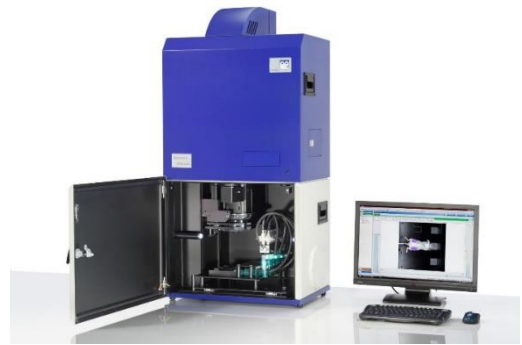


Berthold NightOWL in-vivo Imaging System

NightOWL小动物活体影像系统

1989年，伯托科技研发出了第一代低光子影像系统LB980 Luminograph。1993年，在这仪器上完成了第一个动物和植物活体基因表达实验，成为世界上第一个活体动（植）物光学影像系统，为生命科学的研究和发展提供了新的支持和助力。

NightOWL系列小动物活体影像系统可以对活体小动物（如小鼠、大鼠、兔子等）进行化学发光、荧光、白光、上转换荧光、切伦科夫发光和X-光等研究目标进行成像。也可以兼容其他分子影像技术，如micro-CT/ SPECT/ PET/ MRI/ Ultrasound。



20多年来，伯托科技的小动物活体影像系统为全球众多知名院校、科研院所和制药公司服务，全球装机数百台，发表了大量的高质量文献，如Science, Nature, Nature Review Drug Discovery, Nature Biotechnology, Nature Methods, Nature Cell Biology, Nature Communications, Journal of Clinical Oncology, Blood, Gastroenterology, Hepatology, NanoToday, J Clin Invest., ACS Nano, Advanced Functional Materials, PNAS, Cancer Research, Biomaterials, 等。

国内部分用户

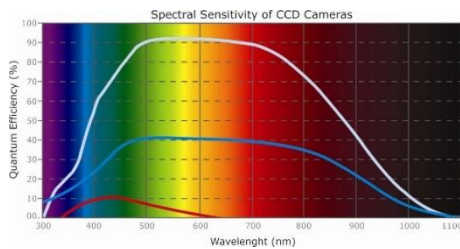
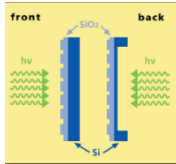
北京大学	清华大学	复旦大学	中科院健康所
浙江大学	同济大学	中山大学	中科院动物所
上海交通大学	天津大学	军事医学科学院	中科院自动化所
南开大学	协和医科大学	解放军总医院	中科院遗传发育所
重庆医科大学	哈尔滨医科大学	中国检验检疫科学院	中科院应用物理所
广州医科大学	东北师范大学	大连理工大学	中国农科院兽医所

小动物活体影像系统的应用

- 肿瘤学相关研究：肿瘤的发生/发展/转移机制、肿瘤免疫、肿瘤转移、肿瘤的CART细胞治疗等
- 药物相关研究：药理、药效、药代动力学、新药的开发、靶向药物研究、中药筛选等
- 心血管脑科学研究：心血管疾病的发生机制、治疗；脑部疾病的机理，治疗等
- 干细胞研究：干细胞的诱导、分化，疾病治疗等
- 动物模型研究：肿瘤模型动物、高血压模型动物、肥胖动物动物、多标记模型动物等
- 炎症疾病相关研究：感染型炎症研究、非感染性炎症疾病研究等
- 材料学研究：生物材料研究、靶向载体材料研究、纳米材料研究、光热协同治疗材料研究等
- 传染病学研究：细菌/病毒等的感染机制、治疗手段和效果等研究
- 食品相关研究：食品的污染、改进和质保等。
- 核酸疫苗研究：核酸疫苗的开发等
- 基因表达研究：特异性的目的基因的表达研究等
- 骨相关研究：骨形成、骨质疏松、骨修复、骨的干细胞治疗等
- 其他研究

NightOWL Superior Sensitivity

NightOWL优异的灵敏度

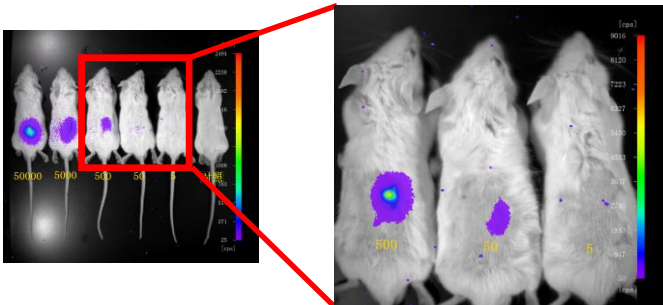
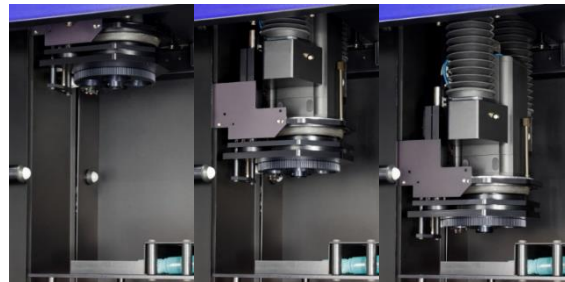
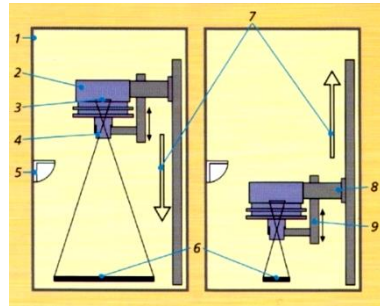


超灵敏的冷CCD相机作为检测器

- 采用科学一级背部薄化、背部感光的超高灵敏制冷CCD相机，最长可以曝光120个小时，能够捕获极微弱的光子，获得理想的实验结果。
- Peiltier制冷，最低温度可降至-90℃（绝对），极大的降低了读出噪音和暗电流。
- 中带光谱特殊涂层，量子效率最高>90%。
- 最短10ms的快速侦测，可实现实时快速动力学成像分析。

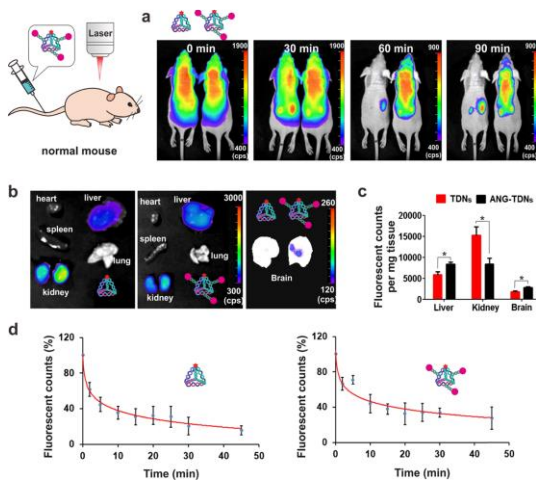
Berthold 独特的移动式CCD设计

- 德国的工匠精神制造全密闭抗干扰黑色箱体，避免弱至类似宇宙射线的光子带来的干扰，提高检测信号的准确性。
- CCD相机在黑箱内有超精细的电动马达驱动自由上下移动，精度 $\pm 0.01\text{mm}$ 。
- 成像视野内连续自动聚焦，满足对多种成像模式的对焦和全视野范围内扫描，获得最优的生物发光、荧光和白光成像。
- 视野范围最高可达 $26\text{cm} \times 26\text{cm}$ ，可同时成像6只小鼠。
- 加装C-mount配件，连接普通显微镜，可以实现对细胞等微小目标的高灵敏观察。



Berthold NightOWL因其优异的硬件和独特的移动CCD设计和德国研发人员十多年来对系统的精心优化，具有了非常高的成像灵敏度。这有利于在早期阶段发现肿瘤细胞或者尽早发现肿瘤细胞的转移灶；也可以让科研人员减少标记肿瘤细胞的用量，降低科研成本。

NightOWL可以检测到小鼠皮下50个荧光素酶标记的肿瘤细胞



Berthold NightOWL不仅可以检测小动物体内深部（如肺、肝、肠等）的研究目标，而且用于小动物颅内的研究目标。

药物和标记探针经过血脑屏障（BBB）进入颅内是一个重大挑战。该文章的研究人员设计了一种生物兼容的四面体DNA纳米结构作（TDNs）为载体，同时，也用血管生成素-2（ANG）进行修饰获得另一种载体。实验结果表明：ANG修饰后的载体（ANG-TDNs）比未修饰的载体TDNs更能有效透过血脑屏障，并且靶向恶性胶质瘤细胞（U87MG）。

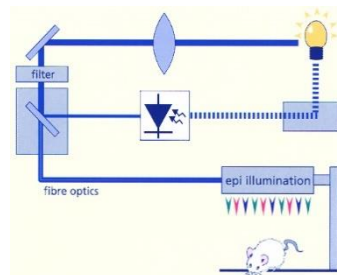
□ TDNs和ANG-TDNs用荧光染料DyLight 755进行标记。

Tian Tian et al. ACS Appl. Mater. Interfaces 2018,

NightOWL Superior Fluorescence System NightOWL优异的荧光系统

□ 反馈式可调节荧光光源

NightOWL系统整合了来自于LB940多模式微孔板读数仪的独一无二的光路系统。荧光光源的能量可以通过软件进行调节；荧光激发光针对不同光谱的滤光片具有自动校对功能，保证荧光能量的高效性；保证荧光光源强度长时间保持稳定，这对于对比实验的结果是非常重要的。



□ 独特的荧光光源传输器



环状光源传输器

- 大范围荧光样本激发模块
- 可以输出均匀的荧光激发光，使照射在动物上的荧光能量保持始终相同。



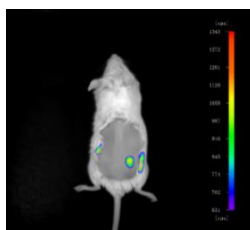
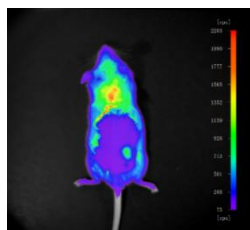
Dual-line 光源传输器

- 深层荧光样本激发模块
- 可以输出高能量的荧光激发光，对深层荧光样本进行有效激发。



鹤颈光源传输器

- 点状荧光样本激发模块
- 可以输出点状的荧光激发光，只激发荧光样本，其他部分不激发也不产生背景荧光。



- 对于局部的荧光样本，采用剃毛和局部激发的方法可以有效出去自发荧光产生的背景。

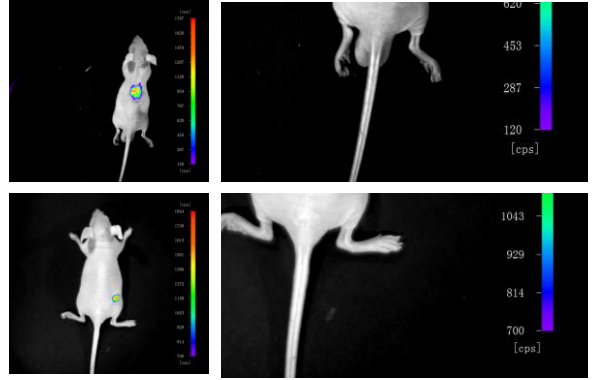
NightOWL Superior Fluorescence System

NightOWL优异的荧光系统

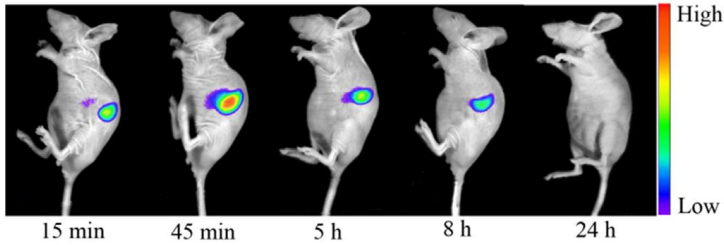
□ 上转换荧光模块

上转换荧光 (Upconversion Fluorescence) 是指稀土离子吸收两个或者多个低能光子 (红外光子), 而辐射一个高能光子的发光现象, 这是一种反斯托克斯 (Anti-Stokes)现象。

上转换荧光的特点: 组织穿透力强, 可以检测小动物体内深处的目标; 几乎无背景荧光, 是目前背景最低的荧光成像技术。



上排图片是上转换荧光动物模型, 本地噪音值是120cps
下排图片是GFP标记肿瘤皮下动物模型, 本底噪音值是700cps



近些年, 上转换生物材料的研究成为一个热点。本文献的研究人员合成了一种羧基功能化的上转换纳米粒子, 用于生物传感和生物成像。该纳米粒子在裸鼠 BALB/c体内的动力学见左图。

G.-M. Han et al. Talanta 147 (2016)

□ 荧光光谱分离

NightOWL可以根据用户的需求配备一定数量的滤光片, 波长范围从340—1100nm之间可选。用户可以做荧光光谱分离的实验。同一只小鼠, 进行多种荧光标记实验。

Specification and Order Information									
Emission:					Excitation:				
Mirasas LB 941					NightOWL LB II 963				
Mirasas LB 941					Mirasas LB 941				
TetraLite LB 970					TetraLite LB 970				
Center wavelength [nm]	Bandwidth [nm]	Transmission [%]	Ø [mm]	Order Number	Center wavelength [nm]	Bandwidth [nm]	Transmission [%]	Ø [mm]	Order Number
410	10	25.0	42522		410	10	25.0	42522	
400	20	60	25.4	39448	400	20	60	25.4	39448
410	80	80	25.0	52452	410	80	80	25.0	52452
405	10	40	25.0	39049	405	10	40	25.0	39049
420	10	50	25.0	47720	420	10	50	25.0	47720
430	10	60	25.0	38178	430	10	60	25.0	38178
450	10	60	25.0	38050	450	10	60	25.0	38050
450	20	65	25.0	40237	450	20	65	25.0	40237
460	25	50	25.0	40272	460	25	50	25.0	40272
470	10	60	25.0	38182	470	10	60	25.0	38182
475	20	70	25.0	51383	475	20	70	25.0	51383
480	20	60	25.0	39049	480	20	60	25.0	39049
480	20	75	25.0	51423	480	20	75	25.0	51423
490	10	70	25.0	39049	490	10	70	25.0	39049
500	20	80	25.0	39110	500	20	80	25.0	39110
505	10	70	25.0	39454	505	10	70	25.0	39454
505	20	70	25.0	39110	505	20	70	25.0	39110
510	10	65	25.0	37984	510	10	65	25.0	37984
510	40	75	25.0	40094	510	40	75	25.0	40094
510	60	70	25.0	43341	510	60	70	25.0	43341
515	20	60	25.0	39449	515	20	60	25.0	39449
515	40	80	25.0	51423	515	40	80	25.0	51423
520	10	70	25.0	38184	520	10	70	25.0	38184
520	20	70	25.0	38184	520	20	70	25.0	38184
520	25	60	25.4	39151	520	25	60	25.4	39151
530	25	80	25.0	40273	530	25	80	25.0	40273
540	25	75	25.0	40205	540	25	75	25.0	40205
540	40	75	25.0	43426	540	40	75	25.0	43426
545	7.5	70	25.0	49783	545	7.5	70	25.0	49783
550	10	70	25.0	49796	550	10	70	25.0	49796
550	25	70	25.0	40207	550	25	70	25.0	40207

□ 切伦科夫发光 (Cerenkov Luminescence) 成像

高速带电粒子在非真空的透明介质中穿行, 当粒子速度大于光在这种介质中的速度时, 发出的一种电磁辐射叫做切伦科夫辐射 (Cerenkov radiation, CR), 因CR产生的微弱的光粒子被超高灵敏度的光学显像设备探测到, 这就是切伦科夫光学成像 (Cerenkov Luminescence Imaging, CLI)。

¹⁸F, ⁶⁴Cu, ¹³N, ¹³¹I等同位素的PET和SPECT标记物如¹⁸F-FDG等均可用配备有超高灵敏度冷CCD的小动物活体光学影像系统NightOWL侦测到。

值得注意的是: 切伦科夫发光成像实验必须在具备同位素资质并经过政府认证获得批文的正式实验室完成。

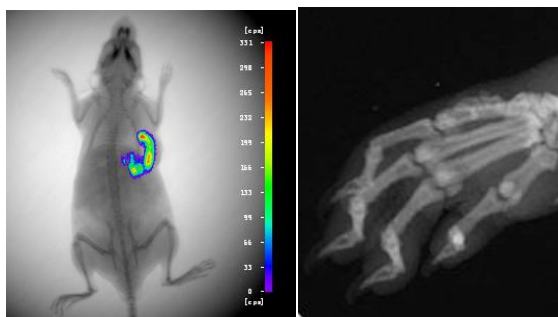
NightOWL Multi-Functional Model

NightOWL多功能模块

□ X-光模块

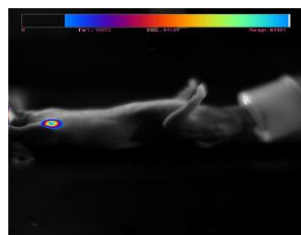
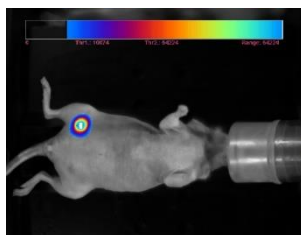
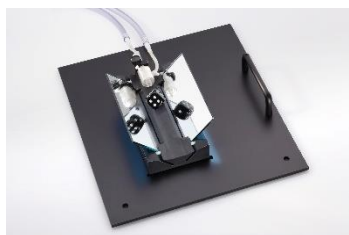
NightOWL配备高分辨率的X-光模块。对小动物进行X-光成像。X-光图像可以与化学发光和荧光图像进行融合。

X-光图像为光学目标提供了准确的定位信息。同时，该X-光模块可以用于一般的骨相关研究。



□ 3D Model (3D模块)

NightOWL可以配备3D动物床，进行化学发光的3D成像，对动物的上部，左边和右边三个方向进行成像后进行处理，获得结果。提供研究目标在小动物体内的一些3D信息，如深度等。



□ 气体麻醉装置

小动物在进行活体成像时需要处于麻醉状态。目前，麻醉的方式有两种：一种是注射麻醉剂（如戊巴比妥钠、水合氯醛等）；另一种是气体麻醉，麻醉气体主要采用isoflurane（异氟烷）。气体麻醉相比注射麻醉，持续时间更长，小动物的状态更稳定，安全性更高。

Night OWL配备德国原装进口的气麻系统，包括气体发生器、流量调节器、诱导盒和废气回收装置。废气回收系统具备负压，在负压下产生吸力，回收麻醉气体，避免麻醉气体泄漏，损害操作人员健康。



□ 五只小鼠麻醉动物床

Night OWL的气体麻醉系统配备可以同时麻醉5只小鼠的动物床，并且每只小鼠的麻醉气体流量可以分别调节。同时，动物床有温控功能，维持小动物的体温。



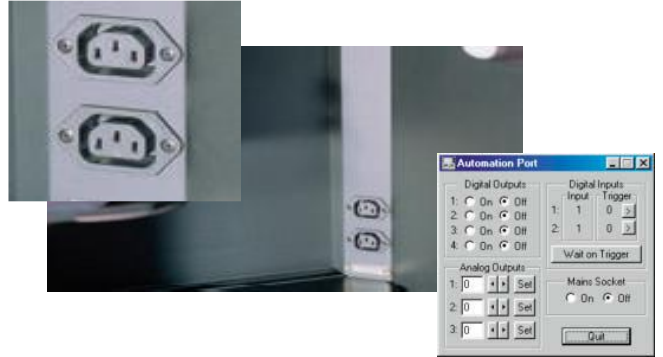
□ 法兰 (Flange)



Night

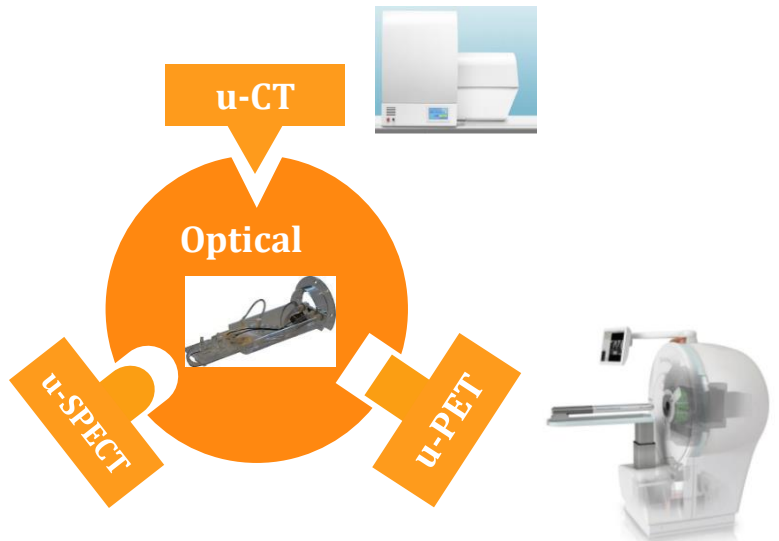
OWL可以配备法兰。通过法兰，提供各种附件进出黑箱。如气体、上转换激光、电缆、热水等。

□ 预留多种电源接口，电源的开关由软件控制



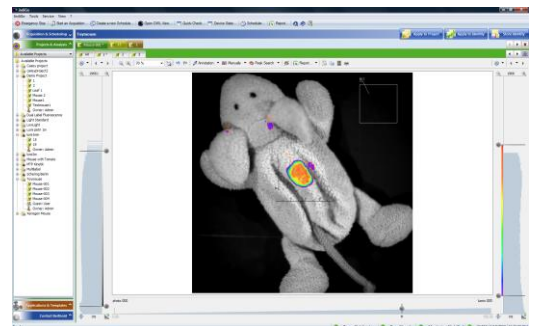
□ 多模式成像数据整合

Night OWL系统支持与micro-PET/SPECT/CT/超声等分子影像技术对接，共同针对同一支小动物的同一个研究目标进行多角度分析。



□ indiGO™操作软件

- 符合国际计量标准的量化分析
- 清晰的显示发光图像、荧光图像或者白光图像
- 图像处理功能强大，带有图像对比，图像增强工具
- 色彩重叠功能，支持生物发光、荧光、X-Ray、白光图像的融合；荧光光谱分离重组图像功能；支持其它类型的荧光成像技术
- 二维成像分析、三位成像分析
- 插入部分的界定及测试功能，几何学图像分析，放大功能，多种算法功能，一键式多批次数据输出，以电子表格形式输出（16-bit TIF等图像文件）
- 原始数据与处理后数据分开存档（根据GLP规则）
- 支持连续曝光扫描，具有电影播放方式，对药代动力学等连续拍照图片动态连续播放



indiGO™操作软件是伯托科技的研发人员和科研用户一起专门为Night OWL影像系统研发的用户操作软件。精心设计的菜单和对话框可作为操作向导全程指导用户使用：包括相机设置、成像设置、获取图像、图像分析等。

NightOWL Publications

NightOWL应用文献 (部分)

1. Li et al., Nature 2012 490(7420),407-11	2. DuPage1 et al., Nature. 2012 482(7385): 405–409.
3. Zhuang et al., Nature Cell Biology 2017:19:1274–1285	4. Yu et al., Nature Communications 2017:7:13884
5. Huang et al., Nature Communications 2017:8: 918	6. Zhou et al. Nature Biotechnology 2010 28 71-8
7. Li et al. Nature Cell Biology 2011 13 (5), 616-22	8. Alajati et al. Nature Methods 2008 5 439-45
9. Song et al. Science 2012:336:1045	10. Liu et al. Science express 2009
11. Gnach et al., Nano Today 2012:7,:532—563	12. Bauerschlag et al. Journal of Clinical Oncology 2008 26(15),16557
13. Wang et al., J Clin Invest. 2014;124(4):1646-1659.	14. Li et al., J Clin Invest. 2017;127(4):1284-1302.
15. Yuan et al., J Clin Invest. 2017;127(9):3375-3391.	16. Ozaki et al. J Clin Invest. ;110 (3), 331-40
17. Sack et al. J Natl Cancer Inst 2011 103(13), 1018-36	18. Zhi et al., Cancer Res Published OnlineFirst March 26, 2012.
19. Chen et al., Cancer Res Published OnlineFirst March 5, 2015.	20. Lohse et al., Cancer Res Published OnlineFirst December 3, 2015.
21. Pez et al. Cancer Research 2011 71(5), 1647-57	22. Destouches et al. Cancer Research 2011 71(9), 3296-305
23. Martin-Killias et al. Clin Cancer Res 2011 17(1), 100-10	24. Strube et al. Clinical Canc Research 2009 15, 3751
25. Arosh et al., PNAS 2015:112(31):9716–9721	26. Deckers et al. PNAS 2009 106(4), 1175-80
27. Manzano et al PNAS 2009 106 (21), 8772-7	28. Thines & Harmon PNAS 2010 107(7), 3257-62
29. Liu et al., small 2014, DOI: 10.1002/sml.201303909	30. Shi et al., ACS Appl. Mater. Interfaces, Publication Date (Web): 30 Jul 2018
31. Chen et al. ACS Appl. Mater. Interfaces 2016, 8, 32667–32674	32. Xu et al., ACS Appl. Mater. Interfaces 2017, 9, 14716–14723
33. Tian et al., ACS Appl. Mater. Interfaces 2018, 10, 3414–3420	34. Sun et al., ACS Nano 2016, 10, 5759–5768
35. Wang et al., Adv. Funct. Mater. 2018, 1706124	36. Zhang et al. / Biomaterials 56 (2015) 68-77
37. P. Liu et al. / Biomaterials 33 (2012) 6739-6747	38. M. Chu et al. / Biomaterials 33 (2012) 7071-7083
39. Fan et al. Biomaterials 2012 33(5), 1428-36	40. Tsai et al. Biomaterials 2011 32 (27), 6381-8
41. Jiang et al. Biomaterials 2011, 32 (29), 7253-62	42. Huang et al., Blood Prepublished online February 28, 2017;
43. Li et al., Chem. Mater. 2013, 25, 106–112	44. Kamiyama et al., Cell Death and Differentiation (2017), 1–11
45. Philippe et al., haematol.2017.169326	46. Yang et al., Theranostics. 2017; 7(2): 466-481.
47. Yang et al., Chem. Mater. 2017, 29, 8119–8131	48. Philippova et al., European Journal of Cancer (2013) 49, 2048–2058
49. Roelf et al. Journal of Hematology & Oncology (2018) 11:62	50. Takahashi et al., Oncogene (2018) 37:2757–2772



伯托科技中国代表处

地址：江苏省南京市白龙江西街6号

网址：www.berthold-bio.cn

电话：025-84719063-831

Email: zheng.wang@berthold.cn