

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61B 5/14

G01N 33/15 G01N 11/04

G01N 33/487

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99807323.7

[43]公开日 2001年7月25日

[11]公开号 CN 1305355A

[22]申请日 1999.6.22 [21]申请号 99807323.7

[30]优先权

[32]1998.6.23 [33]US [31]09/103,232

[86]国际申请 PCT/US99/13943 1999.6.22

[87]国际公布 WO99/66839 英 1999.12.29

[85]进入国家阶段日期 2000.12.12

[71]申请人 维斯克技术有限公司

地址 美国宾夕法尼亚

[72]发明人 肯尼斯·肯塞

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

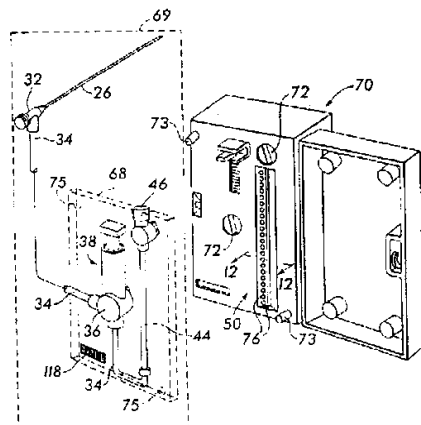
代理人 曾立

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图页数 12 页

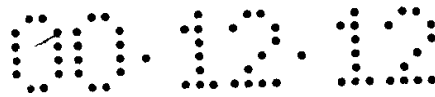
[54]发明名称 体内确定药物对血液参数的影响

[57]摘要

一种血液粘度测量系统和方法,监测表示生物体内血液的流体柱(42)提升位差,以在剪切范围上确定血液粘度。该系统包括一毛细管(26),其至少一部分位于生物的血管系统(30)内;以及一提升管(44)。内有连接于毛细管的流体。设置一传感器(48,50)和相应的微处理器(52),以确定沿毛细管的长度在多点处的提升管(44)内流体高度的变化,从这些数据计算粘度。该系统可用于确定生物血液红细胞的可变形性和/或生物血液的触变特性。采用该系统可以审查药物或其他化合物对测试对象,比如活人或试验动物的影响,以确定药物在改变将最终被注入药物的生物例如人的血液参数,例如粘度、红细胞的可变形性、或触变特性方面的效力。

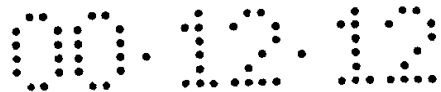


ISSN 1008-4274

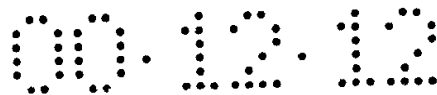


权 利 要 求 书

1. 一种审查药物以确定其改变生物血液粘度的效力的方法，包括步骤：将药物引入测试生物体内，以及利用一体内粘度测量仪器来确定当
5 所述药物被引入机体时所述药物对生物血液粘度的可能影响。
2. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述方法包括确定药物在降低生物血液粘度方面的效力。
3. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述药物将被注入机体的所述生物是人。
- 10 4. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述生物是动物。
5. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述测试生物是人。
6. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述测试生物是动物。
7. 一种审查药物以确定其改变生物血液红细胞的可变形性的效力的方法，包括步骤：将药物引入测试生物体内，以及利用一体内测量仪
15 器来确定当所述药物被引入机体时所述药物对生物血液红细胞的可变形性的可能影响。
8. 如权利要求7所述的方法，其特征在于，所述药物将被注入机体的所述生物是人。
9. 如权利要求7所述的方法，其特征在于，所述生物是动物。
- 20 10. 如权利要求7所述的方法，其特征在于，所述测试生物是人。
11. 如权利要求7所述的方法，其特征在于，所述测试生物是动物。
12. 一种审查药物以确定其改变生物血液触变特性的效力的方法，包括步骤：将药物引入测试生物体内，以及利用一体内测量仪器来确定当所述药物被引入机体时所述药物对生物血液触变特性的可能影响。
- 25 13. 如权利要求12所述的方法，其特征在于，所述药物将被注入机体的所述生物是人。
14. 如权利要求12所述的方法，其特征在于，所述生物是动物。



15. 如权利要求12所述的方法，其特征在于，所述测试生物是人。
16. 如权利要求12所述的方法，其特征在于，所述测试生物是动物。



说 明 书

体内确定药物对血液参数的影响

5 背景技术

本发明涉及一种测量液体粘度的设备和方法，尤其涉及一种在体内和较宽的剪切范围上测量生物血液粘度的设备和方法。

确定血液粘度的重要性是众所周知的。循环，1991年3月，第83卷，第3期，Yarnell等，纤维化、粘度和白细胞数是缺血性心脏病的主要危
10 险因素；美国临床营养期刊，1997年，65：36—40，Tangney等，急性试
验餐后的血浆和血清粘度、血浆类脂和脂肪蛋白的饭后变化；动脉硬化
28，1977年，第29—40页，Leonhardt等，原发高脂肪蛋白
(hyperliporoteinaemia) 中血浆粘度研究；动脉硬化 38，1981年，第
89—95页，Sepowitz等，脂肪蛋白对血浆粘度的影响；胃肠病学，1990
15 年，98卷，第5期，Rosenson等，夏科氏肝硬变的高胆固醇血病人中的高
粘滞度综合症；英国血液学期刊，1997年第96期，第168—171页，Lowe
等，血液粘度和心血管病的危险：爱丁堡 (Edinburgh) 动脉研究；血管
疾病期刊，血管学，1988年11月，Koenig等，与心血管危险因素相关的
血液流变学和慢性心血管疾病：流行病横剖面调查结果；血管疾病期刊，
20 血管学，1989年6月，Hell等，动脉硬化中血液粘弹性的重要性；医学和
生物工程，1973年3月，第11卷，第2期，Delanois等，大血管内的连续
血液速度测量和心脏输出确定的热方法；1985年生物工程手册，第21章，
Nerem等，动脉硬化中的流体力学。

人们已经作出了很大的努力来开发确定血液粘度的设备和方法。生
25 物流变学，1988，第25期，第697—712页，Litt等，一次性临床血液粘
度计的理论和设计；临床病理学期刊 41，1988年，第1213—1216页，Cooke
等，通过毛细管粘度计进行血浆粘度的自动测量；修订版 (Rev.) 科学

仪器 65, 1994年1月, 第1卷, Jimenez和Kostic, 新的计算机化的粘度计/流变计; 手术刀, 1963年8月10日, 第280—281页, John Harkness, 一种新的测量血浆粘度的仪器; 手术刀, 1965年5月22日, 第1086—1089页, Pringle等, 血液粘度和雷诺氏病; 医学与生物工程, 1976年9月, 第551—557页, Walker等, 采用锥筒粘度计进行血液粘度的测量。

此外, 还有大量涉及血液粘度测量设备和方法的专利。例如参见美国专利: 3, 342, 063 (Smythe等); 3, 720, 097 (Kron); 3, 999, 538 (Phipot, Jr.); 4, 083, 363 (Phipot); 4, 149, 405 (Ringrose); 4, 165, 632 (Weber等); 4, 517, 830 (Gunn, 已故, 等); 4, 519, 239 (Kiesewetter等); 4, 554, 821 (Kiesewetter等); 4, 858, 127 (Kron等); 4, 884, 577 (Merrill); 4, 947, 678 (Hori等); 5, 181, 415 (Esvan等); 5, 257, 529 (Taniguchi等); 5, 271, 398 (Schlain等); 以及5, 447, 440 (Davis等)。

Smythe的US3, 342, 063专利公开了一种在装有血液样品的导管中所检测的压力基础上测量血液样品粘度的设备。Kron的US3720097专利公开了一种采用一流量计、一压力源和一压力传感器确定血液粘度的方法和设备。Phipot的US3, 999, 538专利公开了一种通过在恒定压力下在一定时间内从静脉中取出血液并从取出的血液量确定血液粘度的方法。Phipot的US4, 083, 363专利公开了一种采用一空心针、一经空心针从静脉取出并收集血液的部件、一负压测量装置和一计时装置来确定血液粘度的设备。Ringrose的US4, 149, 405专利公开了一种通过将血液样品放在支撑件上、直射一束光通过样品、然后在以给定的频率和振幅振动支撑件的同时检测反射光来测量血液粘度的方法。Weber的US4, 165, 632专利公开了一种通过将血液经一毛细管测压计抽入容器内, 然后以恒定的速度将血液经该管返回来确定血液流动性的方法和设备, 其中毛细管两端之间的压力差与血液粘度直接相关。Gunn的US4, 517, 830专利公开了一种使用一透明空心管、在一端的针、在另一端的用于产生真空以吸

取预定的量的柱塞和一有孔的重力部件来确定血液粘度的设备，其中有孔的重力部件可在管内移动，且由重力作用而移动的速度是血液粘度的函数。Kiesewetter的US4, 519, 239专利公开了一种采用一由模拟生物体内毛细管通道的自然微循环的通道构造形成的测量室来确定悬浮液，

5 主要是血液的流动剪切应力的设备。Kiesewetter的US4, 554, 821专利公开了另一种确定流体，尤其是血液的粘度的设备，包括使用流动回路的两个平行分支，并结合测量分支之一内流体的流速测量装置，来确定血液粘度。Kron的US4, 858, 127专利公开了一种在较宽的剪切速率范围内确定血液样品粘度的设备和方法。Merrill的US4, 884, 577专利公开

10 了一种采用与含有一多孔床的腔室连通的一中空流体柱和在流体柱内测量血液流速的部件来确定血液样品粘度的设备和方法。Hori的US4, 947, 678公开了一种通过将一温度传感器置于血液流中并刺激血液而产生粘度变化来测量粘度变化的方法。Esvan的US5, 181, 415专利公开了一种在驱动元件和被驱动元件相对滑动的基础上检测血液样品粘度变化的设

15 备，其中被驱动元件盛有血液样品，这些元件被转动。Taniguchi的US5, 257, 529专利公开了一种确定液体例如血液样品的粘度的方法和设备，采用了一对经细管连接在一起的垂直对齐的管，同时用一压力传感器测量管内压力随通过时间和血液样品流速变化的变化。Bedingham的US5, 421, 328专利公开了一种血管内血液参数检测系统，它使用一个有多个

20 用于测量体内特定血液参数的传感器（例如，O₂传感器，CO₂传感器等）的导管探针。Schlain的US5, 271, 398专利公开了一种用于检测血液参数传感器不希望的器壁效应和移动这些传感器来减小或消除器壁效应的血管内方法和设备。Davis的US5, 447, 440公开了一种进行相应于样品液体例如血液粘度变化的多种分析的设备。

25 液体的粘度测量装置和方法是众所周知的。例如参见美国专利：1, 810, 992 (Dallwitz-Wegner)；2, 343, 061 (Iransy)；2, 696, 734 (Brunstrum等)；2, 700, 891 (Shafer)；2, 934, 944 (Eolkin)；

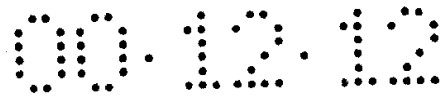
3, 071, 961 (Heigl等) ; 3, 116, 630 (Piros) ; 3, 137, 161 (Lewis等) ; 3, 138, 950 (Welty等) ; 3, 277, 694 (Canon等) ; 3, 286, 511 (Harkness) ; 3, 435, 665 (Tzentis) ; 3, 520, 179 (Reed) ; 3, 604, 247 (Gramain等) ; 3, 666, 999 (Moreland, Jr等) ; 3, 680, 362 (Geerdes等) ; 3, 699, 804 (Gassmann等) ; 3, 713, 328 (Aritomi) ; 3, 782, 173 (Van Vesseem等) ; 3, 864, 962 (Stark等) ; 3, 908, 441 (Virloget) ; 3, 952, 577 (Hayes等) ; 3, 990, 295 (Renovanz等) ; 4, 149, 405 (Ringrose) ; 4, 302, 965 (Johnson等) ; 4, 426, 878 (Price等) ; 4, 432, 761 (Dawe) ; 4, 616, 503 (Plungis等) ; 4, 637, 250 (Irvine, Jr等) ; 4, 680, 957 (Dodd) ; 4, 680, 958 (Ruelle等) ; 4, 7503, 51 (Ball) ; 4, 856, 322 (Langrick等) ; 4, 899, 575 (Chu等) ; 5, 142, 899 (Park等) ; 5, 222, 497 (Ono) ; 5, 224, 375 (You等) ; 5, 257, 529 (Taniguchi等) ; 5, 327, 778 (Park) ; 5, 365, 776 (Lehmann等) 。

15 下面的美国专利公开了采用光学监测的粘度或流动性测量装置，或液面检测装置：3, 908, 441 (Virloget) ; 5, 099, 698 (Kath等) ; 5, 333, 497 (Br nd Dag A. 等) 。 Virloget的3, 908, 441专利公开了一种用于粘度计中的装置，采用光检测来检测透明管内液面。Kath的5, 099, 698专利公开了一种光学扫描—转子流量计并确定其漂浮位置的设备。Br nd Dag A. 的5, 333, 497专利公开了一种通过电荷耦合器件 (CCD) 传感器进行两提升管内液体流速连续测量的方法和设备。

美国专利5, 421, 328 (Bedingham) 公开了一种血管内血液参数检测系统。

25 法定的发明登记H93 (Matta等) 公开了一种采用电影或视频摄影机来监测测试液体的下降从而测量测试液体的伸长粘度的设备和方法。

下面的出版物讨论了红细胞的可变形性和/或用于确定红细胞的可变形性的装置：IEEE生物医学工程学报，第38卷，第8期，1991年8月，



Ogura等，采用薄Si₃N₄膜片上的单微孔测量人类红细胞的可变形性；
1993，Pall生物医学制品公司，PALL BPF4高效白细胞去除血液处理过滤
系统。

5 尽管上述技术的存在，但仍然需要在审查药物或其他化合物过程中
使用的设备和方法，以确定在改变例如降低生物血液粘度、在改变生物
血液内红细胞的可变形性和在改变生物血液的触变特性中其影响或效
力。

本发明目的

因此，本发明的目的是提供一种用于满足这些需要的设备和方法。

10 本发明的另一目的是提供用于体内（in vivo）确定生物血液粘度的
设备和方法，以便评价药物改变生物血液粘度的效力。

本发明的另一目的是提供用于体内确定生物血液内红细胞的可变形
性的设备和方法，以便评价药物改变生物红细胞可变形性的效力。

15 本发明的另一目的是提供用于体内确定生物血液触变特性的设备和
方法，以便评价药物改变生物血液触变特性的效力。

本发明概述

本发明的这些和其他目的可通过提供用于审查药物以确定其在改变
生物血液粘度方面的效力的设备和方法而实现。该设备包括一种连接到
生物血管系统内流动血液的体内仪器。

20 根据本发明的一方面，该方法包括的步骤为：将药物（或其他化合
物）引入生物体内，以及利用体内仪器来确定所引入药物对生物血液粘
度的可能影响。

根据本发明的另一方面，该方法包括的步骤为：将药物（或其他化
合物）引入生物体内，以及利用体内仪器来确定所引入药物对生物血液
25 红细胞的可变形性的可能影响。



根据本发明的另一方面，该方法包括的步骤为：将药物（或其他化合物）引入生物体内，以及利用体内仪器来确定所引入药物对生物血液触变特性（thixotropic properties）的可能影响。

附图说明

5 通过参照下面结合附图所作的详细描述，本发明的其他目的和优点将变得更好理解，其中：

图1A和1B是一种用于体内测量人体血液粘度的系统的一个实施例的示例图和功能图；

10 图2A是图1所示系统的一部分，即血液接收部件和监测部件的一部分的立体图；

图2B是图1所示系统的另一部分，即一示范测试站的立体图；

图3是血液接收部件的结构和功能的示例图；

图4是图1系统所测参数的曲线图，即相对时间绘制的流体柱“位差”。

15 图5A—5G是图1所示系统一部分的示例图，示出了其操作顺序；

图6是该系统的一部分即毛细管的放大立体图；

图7是类似于图6的图，但示出了该毛细管的另一实施例；

图8A是类似于图6和7的图，但示出了该毛细管的另一实施例；

图8B是沿图8A的线8B—8B的放大截面图；

20 图9是该毛细管的另一可选实施例的放大截面图；

图10是通过图3所示部件一部分的放大截面图，包括部件例如一在血液/传递流体界面的缓冲器活塞，从而将人体的血液与该系统所用的传递流体隔开；

图11是图1所示系统一部分即传感器部件的框图；

25 图12是沿图2A的线12—12的传感器部件的放大截面图；

图13是用于图1系统的校准试验台的示例图；以及

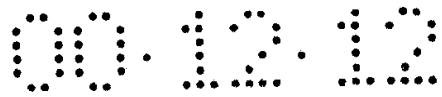


图14是类似于图4的曲线图，示出了相对时间绘制的流体柱位差，以示出血液的触变特性。

优选实施例的详细描述

5 现在详细参照各附图，其中相同的标号表示相同的部件，在图1A和1B中以20示出了一种根据本发明构成的液体粘度测量系统。该系统20特别适用于体内测量生物的血液粘度。

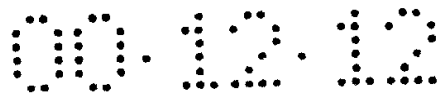
虽然该设备20有多种应用，但该设备20的优选实施例用于测量病人血管系统中任一处的血液粘度，例如静脉、动脉、肺部系统、左心房、左心室等。

10 应当理解的是血液是非牛顿流体。牛顿流体可以定义为一种粘度不随在非紊流范围内的剪切速率变化的流体，但非牛顿流体，比如血液，粘度可随在非紊流范围内的剪切速率变化。结果，当非牛顿流体的粘度作为剪切速率的函数而绘制出来时，就产生一条曲线，而不是直线。因此，为了获得血液粘度的精确确定，必须获得整个剪切范围内的粘度测量值。

15 本发明的构思是在基本连续的基础上监测与血液流经的病人身体一部分相连、位于外部的流体柱上升位差，因此，有效地监测病人体内的血液。来自于该上升位差的数据用来计算在各种不同流速的流体柱上升过程中多点处的血液粘度，因此提供了在整个剪切范围上的血液粘度。

20 上升流体柱的监测解决了如何产生获得血液粘度的精确测量所必须的剪切范围的问题。

如图1A和1B所示，该设备20基本包括一血液取样部件22和一计算部件24，它们连接在一起进行粘度测量。血液取样部件22包括一导管26，在优选实施例中它包括一毛细管。导管26有一内径 D_1 和一长度 L_1 。导管26插入生物（病人）的身体28内，到达一内部位置30（例如静脉、动脉等），使血液31能流入导管26。这样，导管26用作血液接收部件。导管26经一突口32连接于内径为 D_2 的导管部件34。第一阀部件36（例如三通阀）有选



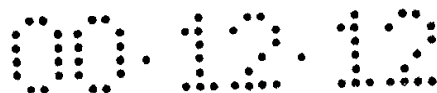
择地将一注射部件38连接于导管部件34。该注射部件38包括一容器40，用于容纳指示剂或传递流体（transmission fluid）41（例如，盐溶液、乙醇或任何无菌水型液体类的一种液体），当注入导管部件34时，这些流体形成一个可被监测（例如，光学监测—可以使用一种最佳的染料将传递流体染色，以便使由光学传感器的可读性最大化）的流体柱42（稍后将讨论）。导管部件34的另一端连接于一提升管44。提升管44的中空内部形成一个内腔，使得流体柱42的液面可以作为时间的函数而检测。提升管44有一内径 D_3 。提升管44的上端包括第二阀部件46（例如两通阀），当阀46打开时，使提升管44与大气相通。第一阀部件36和第二阀部件46最好包括疏水的通气口（未示出），以避免血液溢出。

应当理解的是，毛细管26、导管部件34和提升管44的管尺寸的最佳选择是使传递流体41的粘度和表面张力的作用最小。还应当理解的是，最好毛细管26完全插入血管系统，即，毛细管26插入到直径为 D_2 的导管部件34的延续部分也位于血管系统中。

流体柱42通过监测部件48监测。监测部件48包括一传感器部件50（例如，电荷耦合器件CCD，包括相应的电路，图11，和相应的电源51），它连接到一微处理器部件52（例如个人计算机），该微处理器部件还包括适当的诊断软件54。监测部件48在测试或运行过程中随着流体柱在整个提升管44的长度上上升而监测流体柱42的高度，从而确定病人的血液粘度。

外围指示部件56，例如可视显示器58、计数器部件60、打印机62，提供与粘度/剪切速率测量有关的数据和/或图象。此外，可将一调制解调器64连接于监测部件48，从而将全部相关数据，例如经因特网（Internet）或万维网（World Wide Web）66，提供给远程位置。

根据本发明的一优选方面，可视显示器58和/或打印机62用来将测量的参数比如粘度对剪切速率、或粘度对流体柱的高度（“位差”）、或诊断形成图形表示。计数器部件60用来数字地显示这些项目比如在特定



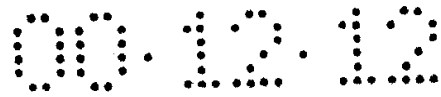
剪切和/或位差时的粘度，此时流体柱的速度为零，例如触变点（稍后将讨论）。粘度/剪切速率数据可以存储在微处理器部件52中，且可与数据库54（在相应的CD-ROM、磁盘或PC卡上）进行比较，从而给医生提供可能的诊断。

5 图2A示出了系统20的实施例的一部分。如图所示，注射部件38、导管部件34的一部分、第一阀部件36、提升管44，和第二阀部件46安装在一支撑板68上，形成一管组件69。该管组件69制作成可移动地安装在壳体70内，壳体容纳着传感器部件50和电源51。支撑板68以适当的连接安装在壳体70内，以便将提升管44垂直且与传感器部件50正对地定位以进行正确监测。此外，在管组件69的插入过程中，形成适当的阀控制连接
10 72，从而使第一阀部件36和第二阀部件46可以正确地顺序自动被控制。设置了定位销73和定位孔75，以确保支撑板68正确地对准，从而使提升管44正对传感器部件50布置。支撑板68由一透明材料构成，该材料使得传感器部件50可以光学地监测流体柱42。应当理解的是，注射部件38预先充满传递流体41，通过三通阀36而保持在容器40内。仅当阀36正确定向时，传递流体41才流出注射部件38而进入导管部件34。
15

一旦管组件69固定在壳体70内，可以将一门74可取下地固定，从而产生足够的黑暗环境，以便在运行过程中利于正确的流体柱照明76和传感器部件50的液面检测。一旦粘度测量程序或运行完成，将管组件69取下、并与毛细管26脱开，然后扔掉。为了进行另一次测试，可将一新的管组件69连接于毛细管26并重新装入壳体70内。
20

应当理解的是，在本发明的最宽范围内，第一阀部件36和第二阀部件46可以手动地被控制，即，设备20的正确运行不需要第一阀部件36和第二阀部件46的自动控制。

25 图2B示出了一个示范性的测试站。应当理解的是，虽然示出设备20的毛细管26插入病人的手臂，但设备20不限于用在病人身体的这一部分上。可以采用其他的测试站构造，其中毛细管26插入病人身体的其他部



分，以便血液流入毛细管26。采用图2B所示的测试站，病人78坐下，她/他的手臂放在一水平面80上。毛细管26穿透皮肤插入病人的手臂直到其末端，且最好是其整个长度 L_1 在所希望的血管里，例如静脉。导管部件34将毛细管26连接于壳体70。壳体70可取下地置于一固定的垂直面82上。

5 垂直面82包括调整部件84，它可使整个壳体70可以在垂直方向上手动地移动，然后可取下地固定在任何所希望的垂直高度上。重要的是，操作者可以相对毛细管26插入病人的部分的垂直位置改变壳体70的相对垂直位置，稍后将理解其原因。在该测试站还示出了微处理器部件52、可视显示器58和打印机62。

10 图3是设备20的功能图。就图3而言，图3示出了设备20的基本操作。随着血液31流入并通过毛细管26而进入导管部件34，血液31遇到传递流体41而使传递流体41向上移入提升管44，从而形成流体柱42。传感器部件50（例如，CCD阵列）通过检测传递流体柱42的顶部和提升管内流体上方的气体（例如空气）之间的界面而实时监测流体柱42的上升。这种光学界面（例如弯月面）易于被传感器部件50检测。下面讨论第一阀部件15 36和第二阀部件46的操作。

如果作出下面的假定，特别是，

D_1 远小于 D_2 ；以及

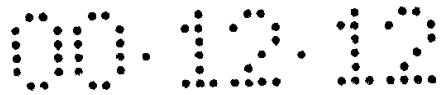
D_1 远小于 D_3

20 那么毛细管26内的血液粘度 ($\eta_1(t)$) 和剪切速率 ($\dot{\gamma}_1(t)$) 可由下面的公式给出：

$$\eta_1(t) = \left(\frac{\rho_s g t D_1^4}{32 L_1 D_3^2} \right) \cdot \frac{1}{\ln \left(\frac{h_\infty}{h_\infty - h(t)} \right)}$$

$$\dot{\gamma}_1(t) = \frac{8 D_3^2}{D_1^3} \left(h_\infty \left(\frac{\rho_s g}{A} \right) e^{-\frac{\rho_s g t}{A}} \right) \quad , \quad \text{其中 } A = 32 \eta_1(t) L_1 \frac{D_3^2}{D_1^4}$$

25



其中 $\eta_1(t)$ 表示粘度；

$\gamma_1(t)$ 表示剪切速率；

ρ_s 表示传递或指示流体的密度；

g 表示重力常数；

5 t 表示测量时间；

D_1 表示毛细管的内径；

L_1 表示毛细管的长度；

D_3 表示传递或指示流体柱的内径；

h_{∞} 表示传递或指示流体柱的最后高度；以及

10 $h(t)$ 表示传递或指示流体柱的瞬时高度。

这样，血液粘度 $\eta_1(t)$ 在图4中图形化示出。为了增加剪切范围，可以使用更长的毛细管26（即增加 L_1 ）。

设备20的操作在图5A—5H中示出，操作如下：

15 毛细管26将要插入的病人血管系统（例如静脉、动脉等）的那部分置于水平面80上。病人身上的进入点为“基准”参考且表示垂直高度参考。

图5A—5B：一准绳86经穿孔器88引入病人的血管系统。移开穿孔器88，将准绳86留在原位。

20 下面的步骤最好是自动的，使得一旦毛细管26插入病人体内，操作者仅需要启动控制器（未示出）的开关（未示出），该控制器将自动进行下面的步骤：

图5C：第一阀部件36打开，使得端口A和B连通，而A至C和B至C是关闭的；第二阀部件46关闭。然后冲洗毛细管26。

25 图5D：第一阀部件36完全关闭，毛细管26沿准绳86穿进而进入病人的血管系统。为毛细管26和提升管44建立基准面。在固定的垂直面82上作出基准标记。

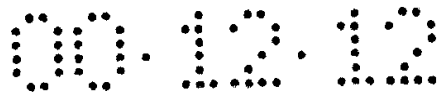


图5E：去除准绳86，为毛细管26和提升管44建立基准面。在提升管44上作出与基准面对齐的“0”标记。

图5F：移动第一阀部件36以打开端口A和C之间的连通，并移动第二阀部件46以打开端口D和E之间的连通。然后操作者按压注射部件38的推杆90，以使提升管44充满传递或指示流体直到“0”或基准标记。然后关闭第一阀部件36和第二阀部件46。

图5F：使得血压对流体柱42施压。操作者打开第一阀部件36，使得端口B和C连通，从而使得血液（大约0.5cc血液）流入导管部件34。流体柱42将从0标记上升到新的液面。然后操作者手动地向下移动壳体70，直到新的液面与固定的垂直面82上的基准标记对齐。该动作使得采用封闭的提升管44作为“气压计”来确定血液（例如静脉）的静态压力。

图5G：为了避免在运行过程中提升管44的溢出，必须计算流体柱42的大约最后液面或位差 h_{∞} ，并将壳体70降低这个数值。在步骤5F中用波义耳定律（Boyle's Law）估计流体柱42的可能上升高度 h_x 。然后壳体70下降数值 h_{∞} 。然后壳体70固定在这个高度，以备传感器部件50检测流体柱42的上升。然后第二阀部件46打开，流体柱42开始上升。

如果需要再次测试，那么将管组件69丢弃，在壳体上安装一个新的管组件69。如果注射部件38内的传递流体41是生物相容性材料，那么一部分传递流体41可用来冲洗设备20，一直到毛细管26的顶端，如图5C所示。

在进行粘度测量之前，作为上面讨论的自动程序的一部分，获得当前的气压读数（例如，从未示出的气压计上，在计算部件24内部），并提供给微处理器部件52。这样，设备20在当前气压的基础上计算正确的粘度/剪切速率曲线。此外，可以设置穿过设备20的通气口，以减小对所计算的粘度精度的影响。

应当理解的是，上述过程也可采用在毛细管26和导管部件34之间的止血阀（例如“肝素锁”）来完成。这使得当将要进行多次操作时，毛

细管26可以留在原处。而且，有“Y”形部件的止血阀可以接近毛细管28进入血管的点布置，以便在设备20被冲洗而没有气泡之后允许准绳86通过。

5 毛细管26应当由防止血液粘附到毛细管内壁上的材料构成，或涂敷有这些材料，例如可以使用抗血栓成形（anti-thrombogenic）材料，比如肝素，和/或抗溶血栓（anti-thrombolytic）涂层，例如磷酰胆碱（phosphorylcholine）等使血液凝结最小化。磷酰胆碱化合物可以从 Biocompatibles, Ltd., Uxbridge, UK 得到。这种结构和涂层有利于毛细管26长时间置于病人的血管系统内。而且如图6更清楚地显示，毛细管26
10 的顶端最好包括多个端口92。这确保一旦插入病人的血管系统，即使毛细管26的顶端靠在血管内壁的任何部分上，流入毛细管26的血液流94也将不会被阻塞或阻碍。

在图7中示出了毛细管26的另一实施例，包括一个血管内毛细管，它有一用于粘度计功能的受控制的内腔或阻滞器，且有另一个用于测量压力。例如，毛细管126包括第一内腔96，用于如前所述地传输血液31，并
15 包括第二内腔98，它连接于一个压力传感器（未示出），而压力传感器连接于计算部件24。这样，第二内腔98给计算部件24提供病人血液压力的连续参考数值。不同于前面讨论的过程，在测试进行之前操作者确定病人血压，采用第二内腔98在整个运行过程中给计算部件24提供连续的
20 血压参考数值。对于某些病人来说，在运行过程中实际血压可能变化。在确定正确的粘度/剪切速率与时间的关系曲线时，必须考虑这些血压变化或脉动。这样，在确定血液粘度/剪切过程中，有连续的血压参考可以用来补偿。

在图8A—8B和9中示出了毛细管26的另一实施例。该实施例包括一血管内毛细管，它有一受控制的内腔或管，内腔或管具有另外的阻性部件，
25 比如成束的多个小毛细管（图8A—8B）。作为选择，该管内可充满小球（图9），或者烧结的柱（未示出）。对于图8A—8B所示的实施例，毛细

管226包括多个小毛细管100，每一小毛细管有不同的内径(d_1 、 d_2 、 d_3 等)。使用多个小毛细管不仅可使长度 L_1 更小，而且可以获得非常小的剪切。如果这些直径小于普通红细胞的平均直径，系统20可以用来确定血液开始流动时的血压。该行为提供了生物红细胞的可变形性的指示，因为这些

5 细胞为通过小毛细管100将不得不变形。

在图9所示毛细管的另一实施例中，毛细管326内有非常小的球102，用来产生小于红细胞平均直径的空隙，从而使得这些细胞将不得不变形通过。

为了使在导管部件34内传递流体/血液界面之间的可能混合性/污染

10 问题消除或至少最小化，可以使用图10所示的缓冲器活塞。该活塞可以是任何适当的结构，例如一碳块，将血液31与传递流体41在其界面隔离开。特别是，有一大约为1.0的特定比重的活塞104将血液31的运动或流动沿毛细管传送到传递流体41，同时将这两种流体互相分隔开。作为选择，虽然没有示出，但可在血液31和传递流体41之间的界面处引入一缓

15 冲流体，以减少可混合性/污染问题。

图11是传感器部件50的方框图，而图12示出了其结构，即沿图2A的线12-12所作的横截面图，但支撑板68已经固定到壳体70上。这样，可以看出传感器部件50的实施例包括一线性列照明装置76（参见图2A和

20 12）、柱透镜106、和安装在PCB基板110上的传感器片108。一特别有用的商品可由Jose, CA获得。传感器部件50包括一玻璃盖112，当支撑板68如前所述地安装时玻璃盖邻靠提升管44。一整体透镜114可设在玻璃盖112的另一侧，从而改进柱透镜106的观察。

为了正确地运行系统20，计算部件24必须考虑安装在壳体70内的管

组件69的流体阻力。为实现该目的而采用一测试台。图13示出一用于系

25 统20的管组件69的示范性测试台116。在支撑板68（图2A和13）上设置有

条形码118，它含有用于特定管组件69的校准系数。因此，在进行粘度测

量之前，一连接于PC 52的自动扫描仪119扫描条形码118，为PC 52加载特定的校准系数。

5 为了确定校准系数，要校准的管组件A₂连接于测试台116，如图13所示。空气源120将干净干燥的空气以预定的压力P_{AS}（例如100psi）输出，该压力可以调整（经调整器REG）到30英寸水柱（in H₂O）。空气源120输出气流通过校准的小孔A₁，小孔A₁阻力已知。要测试的管组件A₂的输入端连接于A₁的输出端，而要测试的管组件A₂的输出端与大气相通。当空气源120输出气流时，依据要测试的管组件A₂的内部流体阻力，在要测试的管组件A₂的输入端有压力P_{TA}。一对端部开口的压力计122A和122B分别连接
10 于A₁的输入端和A₁的输出端，从而分别监测P_{AS}和P_{TA}。比值P_{AS}/P_{TA}表示校准系数。然后将该校准系数编入条形码118中。因此，每次管组件69装入壳体70而条形码118读入PC 52时，计算部件24可以在所装管组件69的特定流体阻力的基础上确定粘度。

15 根据本发明的另一方面且为了使测量误差最小化，系统20包括控制传递流体柱42顶端弯月面124（图3）的形成的部件。尤其是，可在提升管44上形成涂层，以通过提供受控的表面能而精确控制表面张力，从而使弯月面124变平。该弯月面124还可通过改变提升管44、所用传递流体41和流体柱42上方气体的分子组成而进一步控制。而且，为了使得表面能可重复和预测，提升管44的内表面可以通过汽相沉积而涂敷表面活性剂，例如硅酮。通过在喷出物中含有适当的活性剂，比如硅酮，表面活性剂以可预知的方式转移到表面上。
20

设备20的另一实施例（未示出）包括一提升管44，该提升管是倾斜的，从而增加灵敏度。尤其是，如果提升管44与垂直方向偏离一定的角度，对于流体柱42垂直高度上的每一毫米的上升，那么在提升管44上流
25 体柱42的偏移将多于一毫米。

根据本发明的另一方面，可以提供部件124（图2B），来给病人施加振动能，以确定振动能对病人血液粘度的影响，然后形成的数据可用来

提供专门的振动治疗，从而提供有益的效果。尤其是，本发明的这一方面采用产生振幅和频率可由操作者控制的振动能的振动源124。在粘度测量进行中或之前施加振动能。虽然在图2B中示出振动能仅施加到病人的手臂上，但振动能可施加到病人身体的全部或一部分上也在本发明的范
5 围内。振动也可施加到流体柱42上，和/或施加到毛细管26上，以获得更平滑的液流。

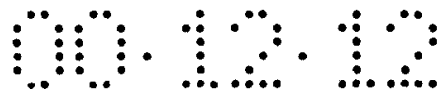
系统20的另一重要特征是其监测流体柱42速度为零处液面的能力，即，血流的触变点。触变点表示以零速度维持的剪应力，如图14所示。在一定时间后在静止状态流动重新开始处的剪切或位差形式指示了病人
10 的凝结特性。

应当理解的是，诊断软件54考虑了流体柱42减速的动态影响和当血液31和传递流体41经过系统20时管的不同直径的粘滞影响。

应当理解的是，系统20的另一种实现方式包括了一种模制或蚀刻的通道系统，作为上述讨论的管子的替代物。

15 如前所述，设备20有其他的应用，比如其他可流动材料的粘度测量，例如油、油漆和化妆品。

本发明的体内设备可以用于审查或测试一种或多种药物或其他化合物，以确定它（它们）对生物血液的一或多个参数的可能影响。例如，该设备可用于确定生物血液的体内粘度，以审查在一个测试对象例如活
20 的试验动物或人中的一种药物或其他化合物，从而预测在改变药物将最终被引入机体的生物例如人的血液粘度方面的可能影响，例如在减少时的效力。该系统也可用于确定生物红细胞的可变形性，以审查药物或其他化合物在测试对象中的影响，以便预测对药物将最终被引入机体的生物红细胞的可变形性的可能影响。该系统也可用于确定生物血液的触变
25 性，以审查药物或其他化合物在测试对象中的影响，以便预测对药物将最终被引入机体的生物血液触变性的可能影响。



不用进一步的详细阐述，上述内容完全阐明了本发明，其他人可通过应用现在的或未来的知识容易地在各种工作条件下使用本发明。

说明书附图

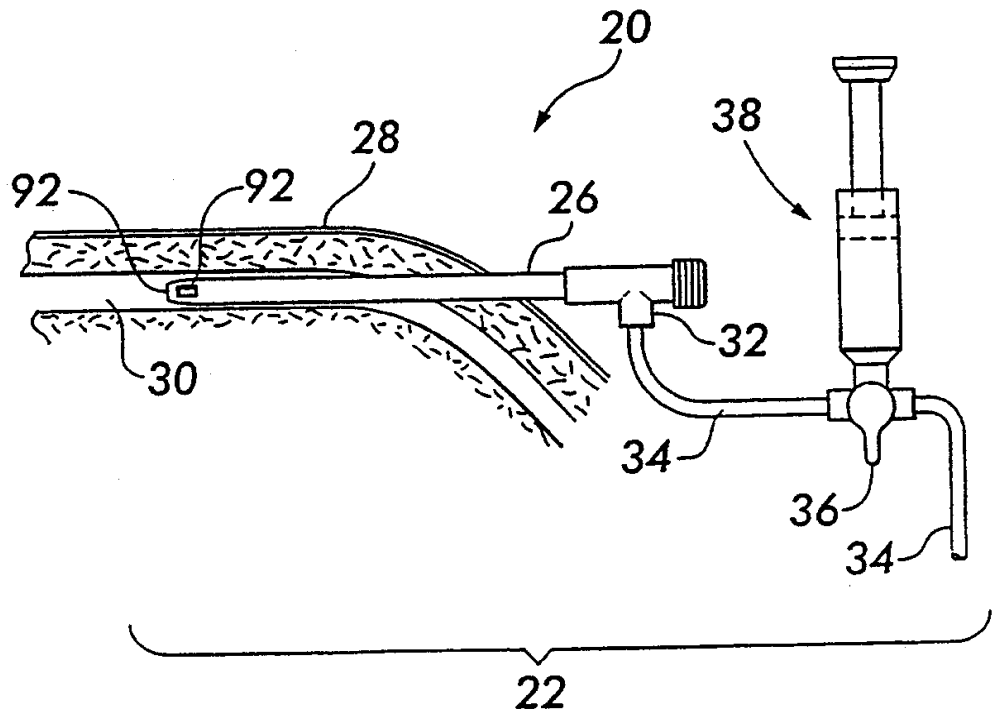


图1A

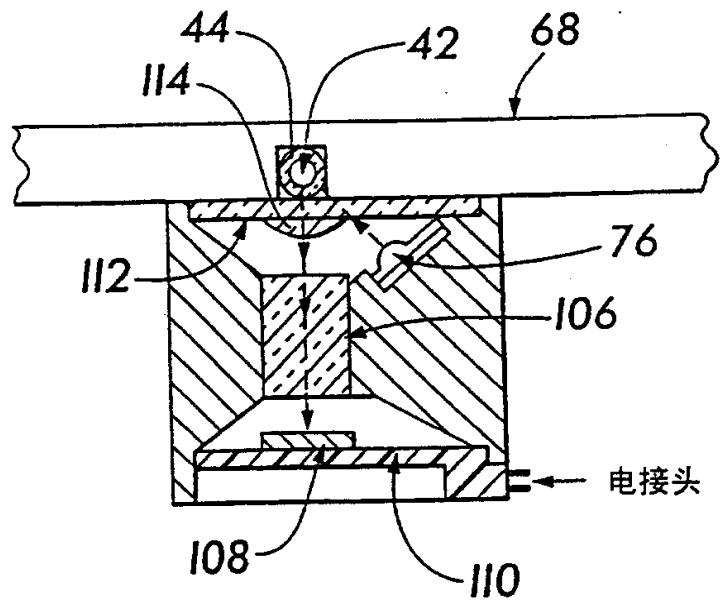


图12

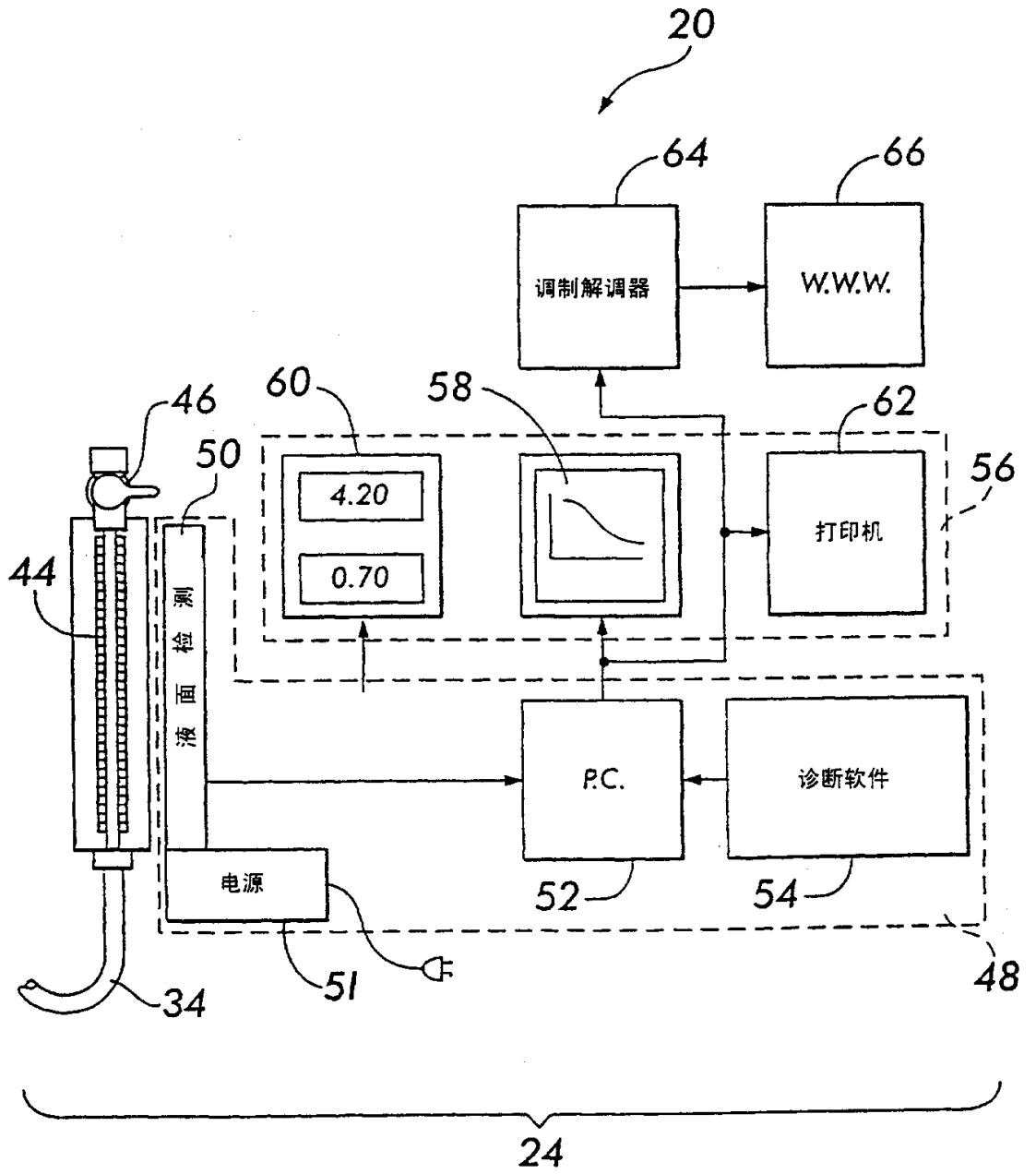


图1B

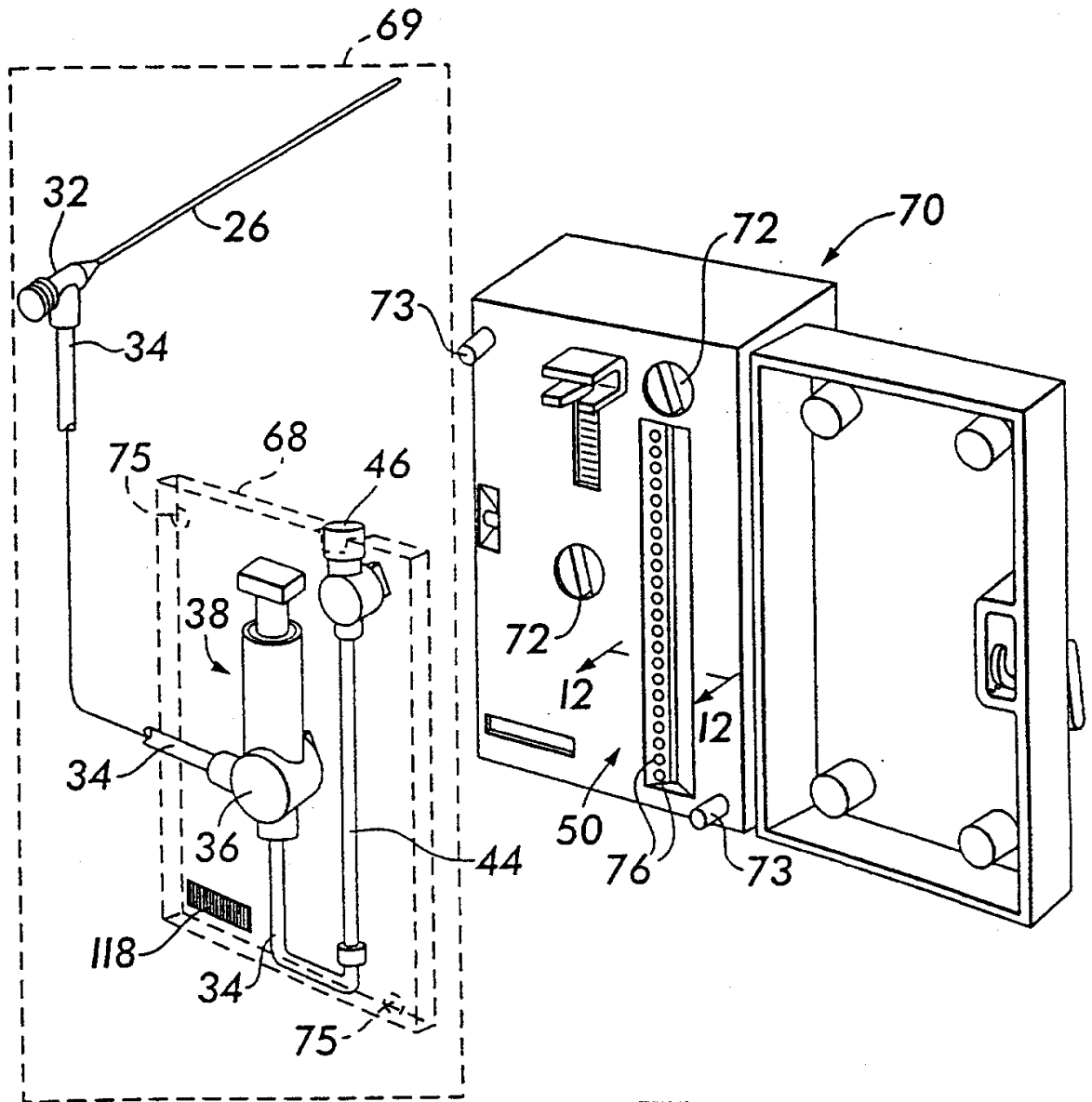


图 2A

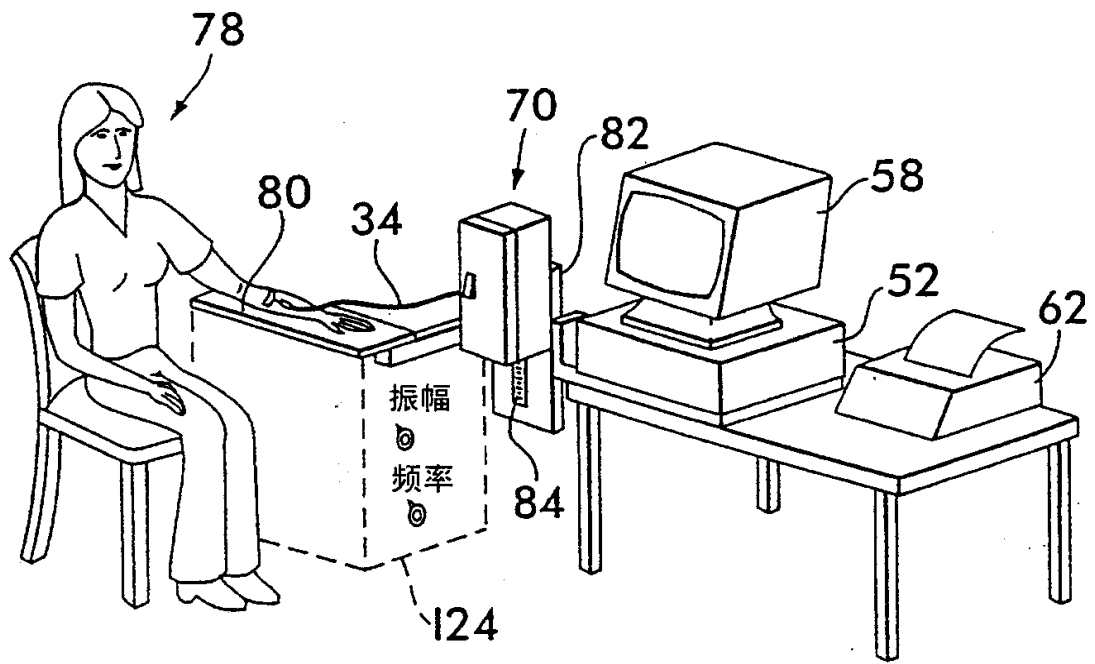


图2B

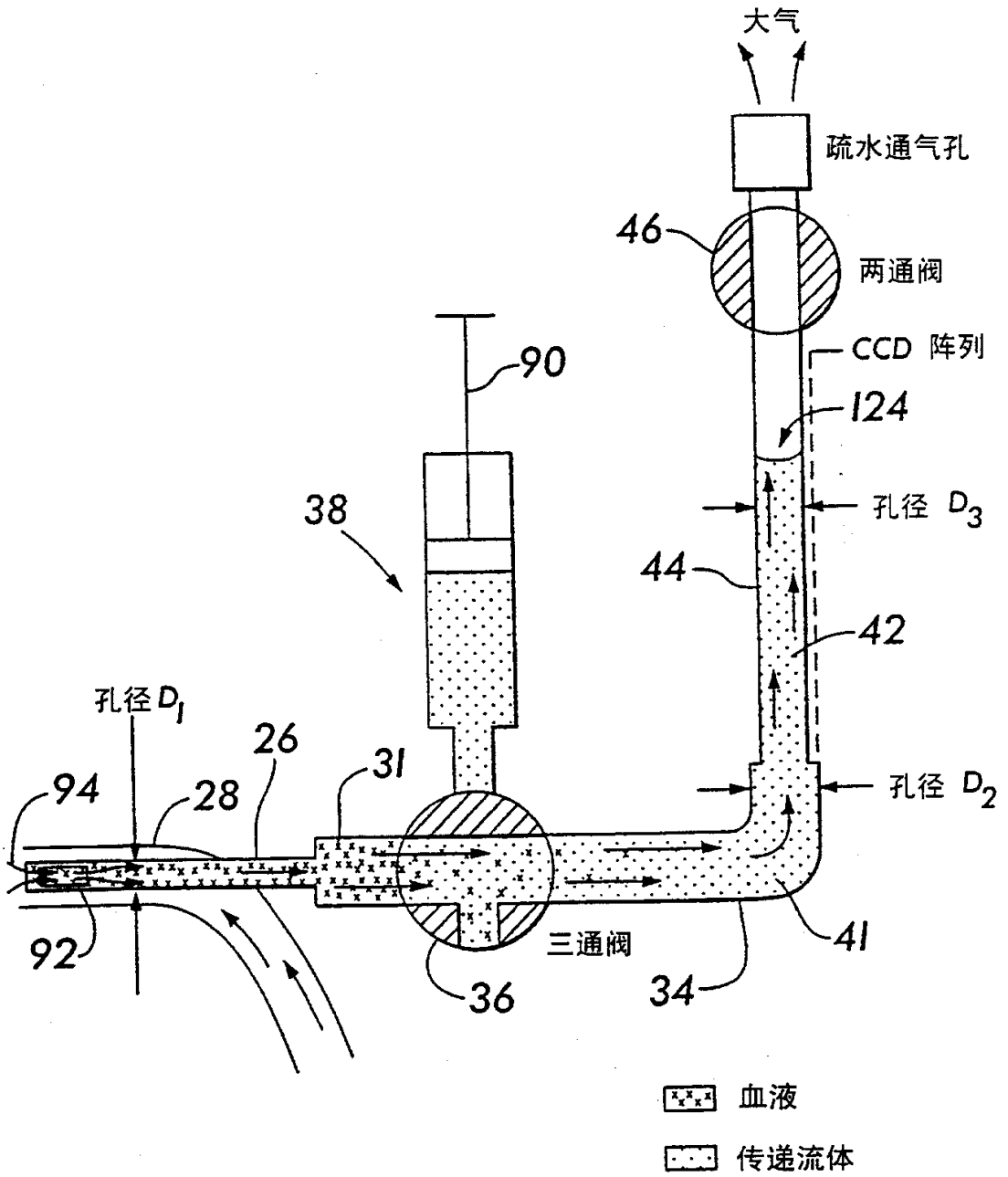


图3

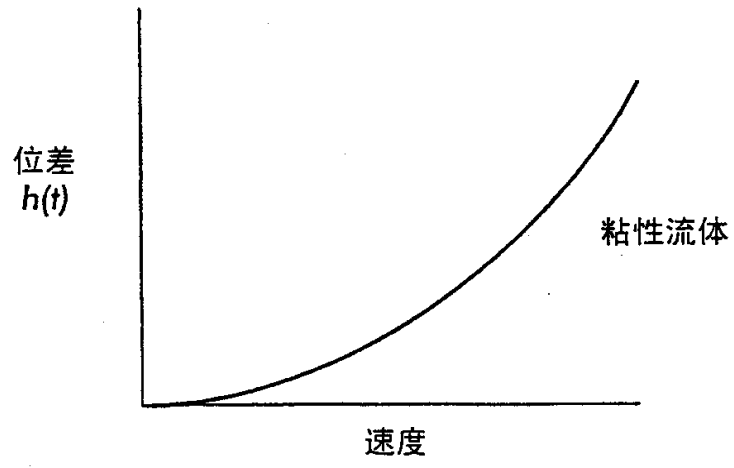


图4

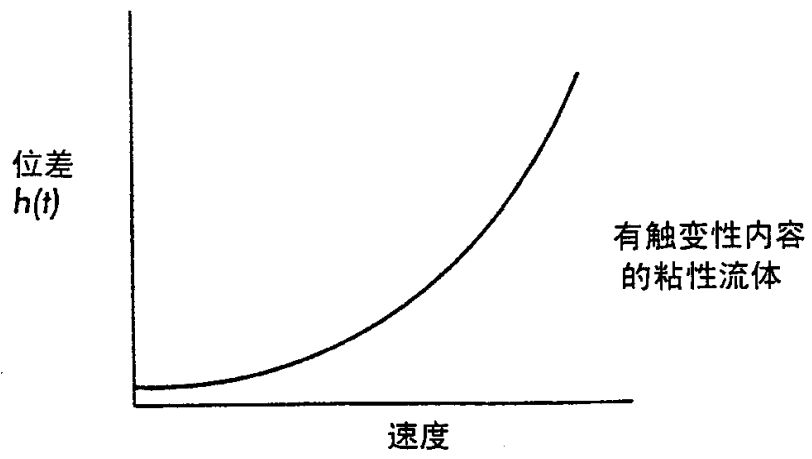


图14

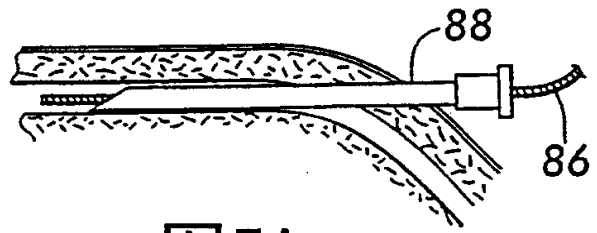


图5A

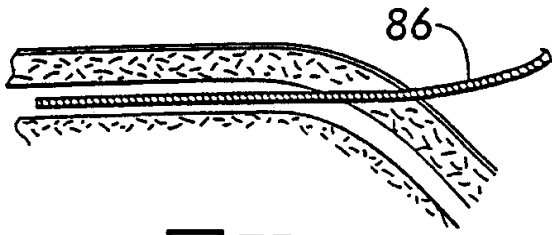


图5B

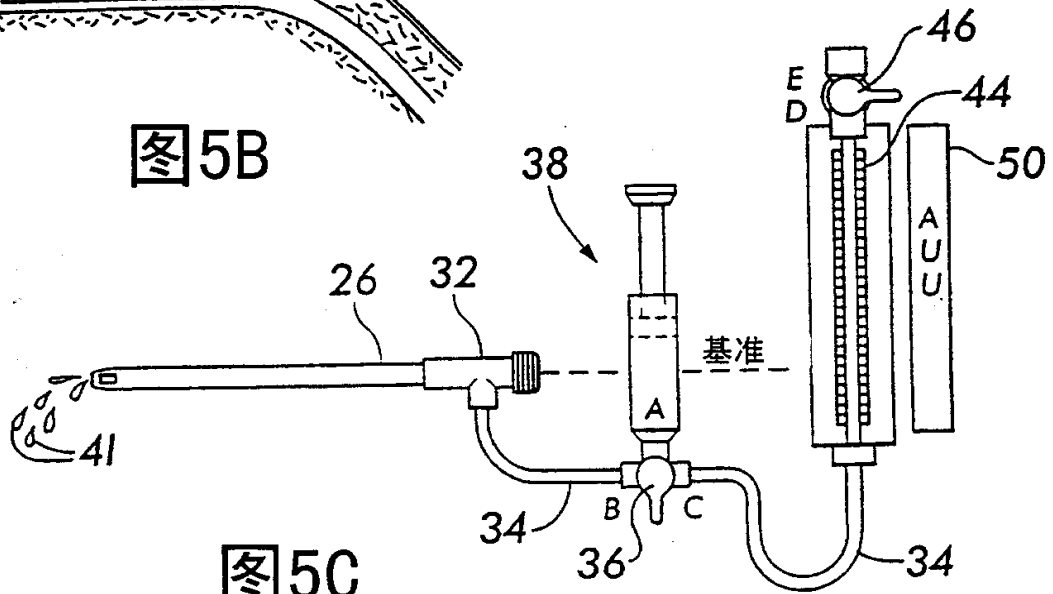


图5C

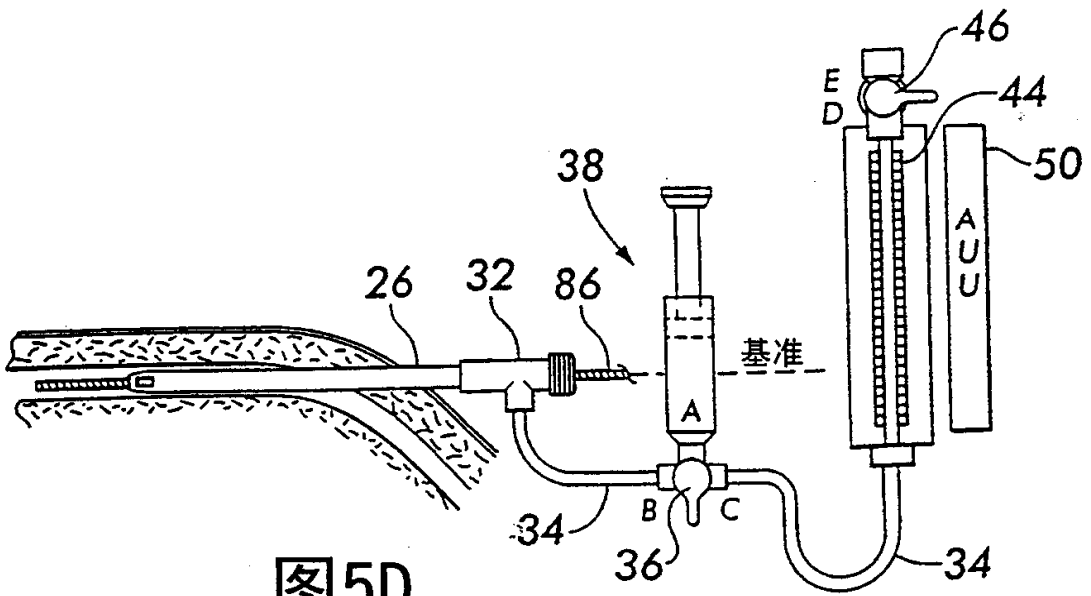


图5D

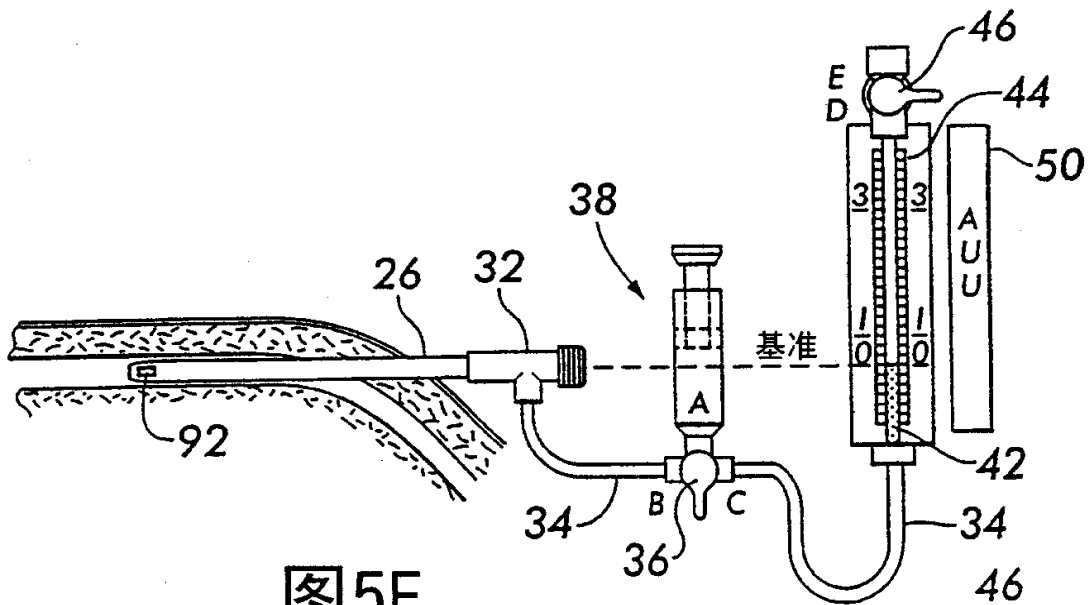


图5E

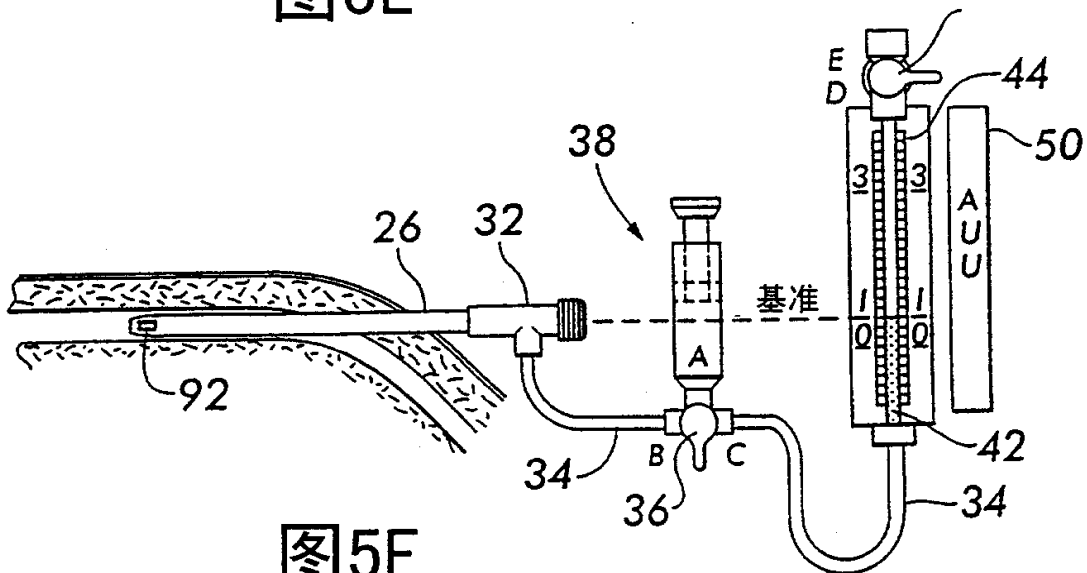


图5F

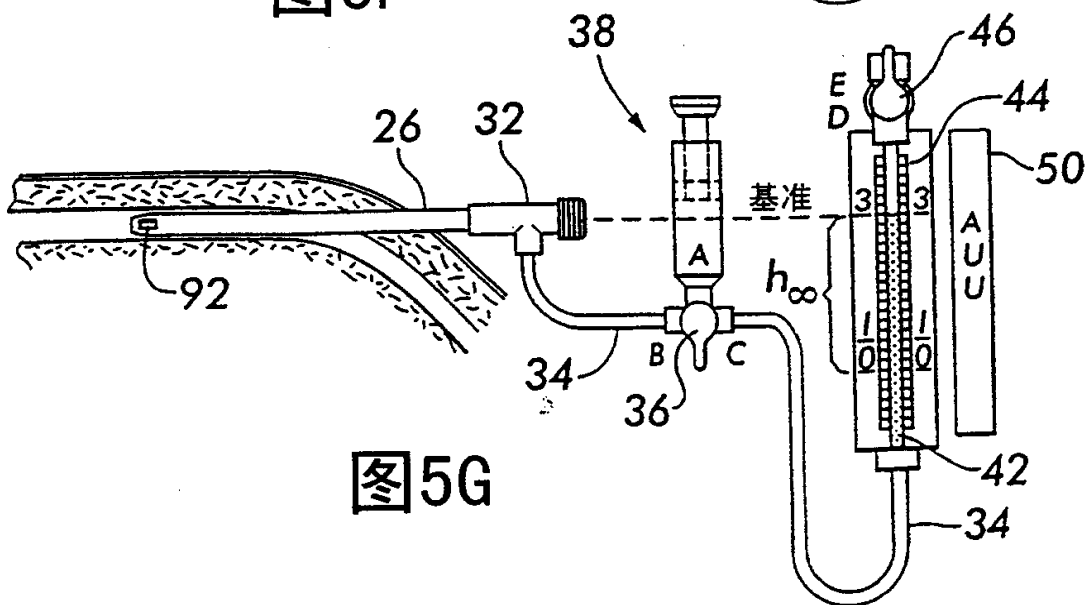


图5G

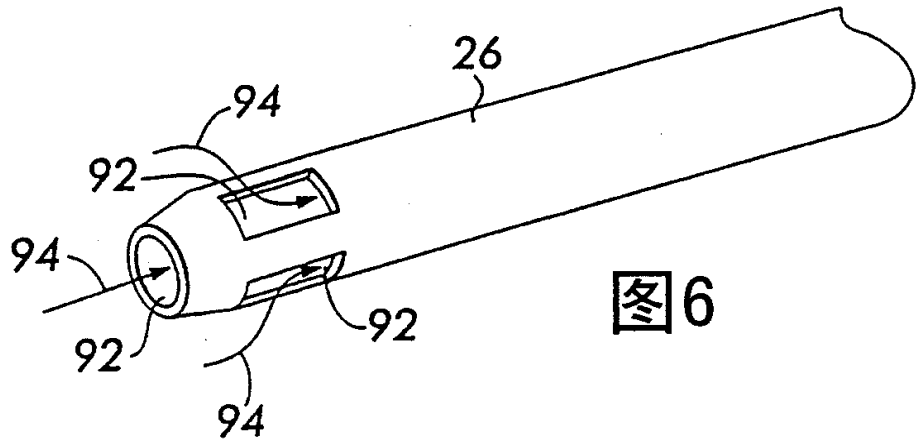


图6

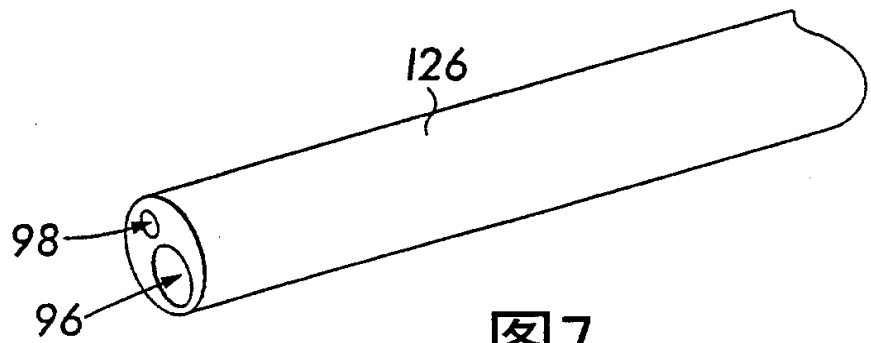


图7

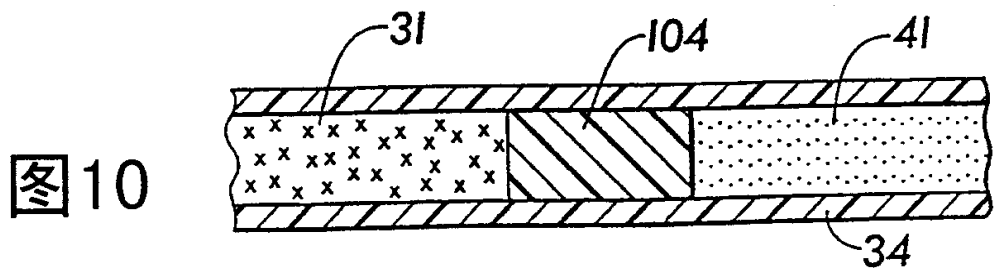


图10

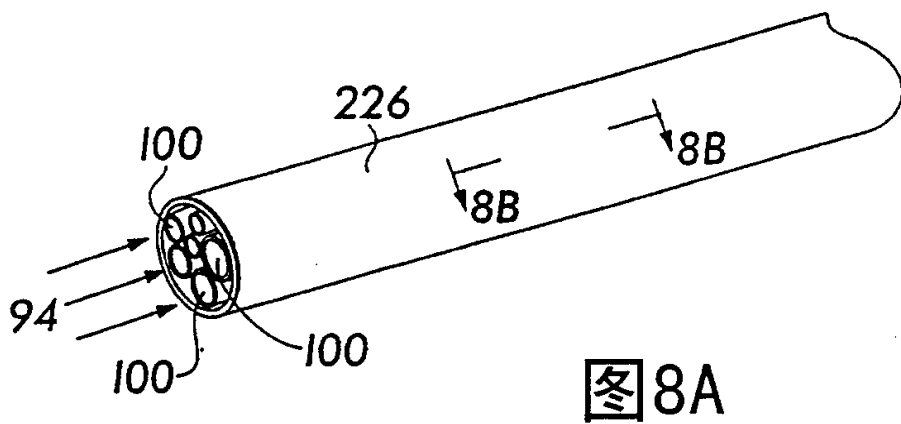


图8A

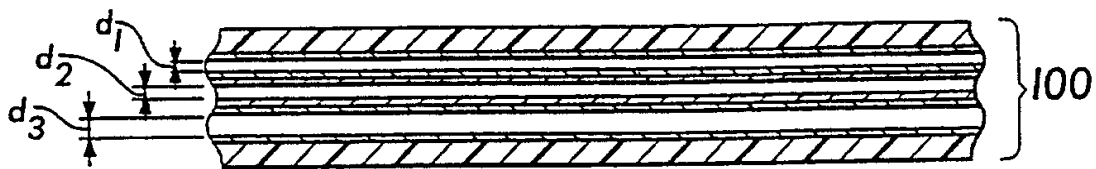


图8B

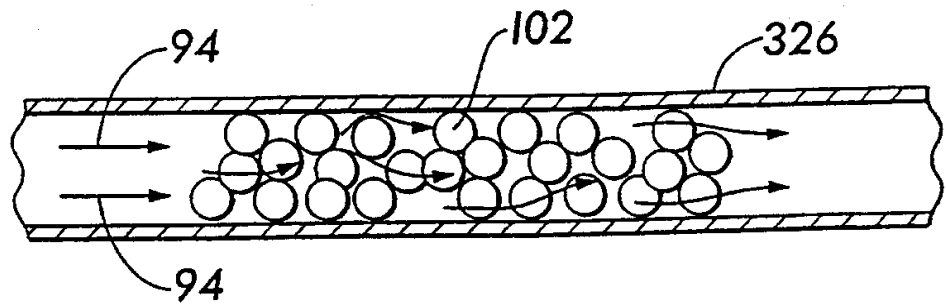


图9

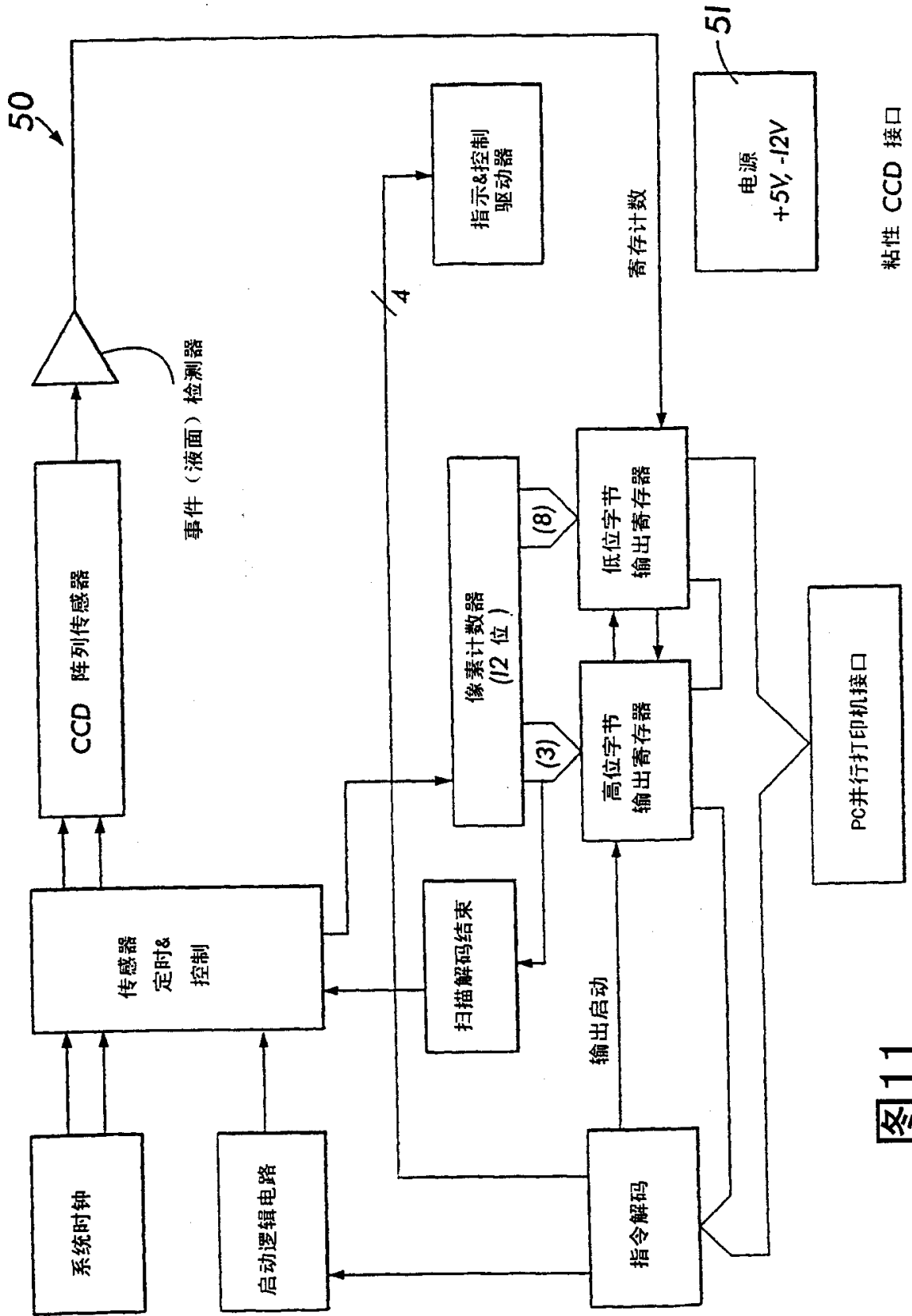


图11

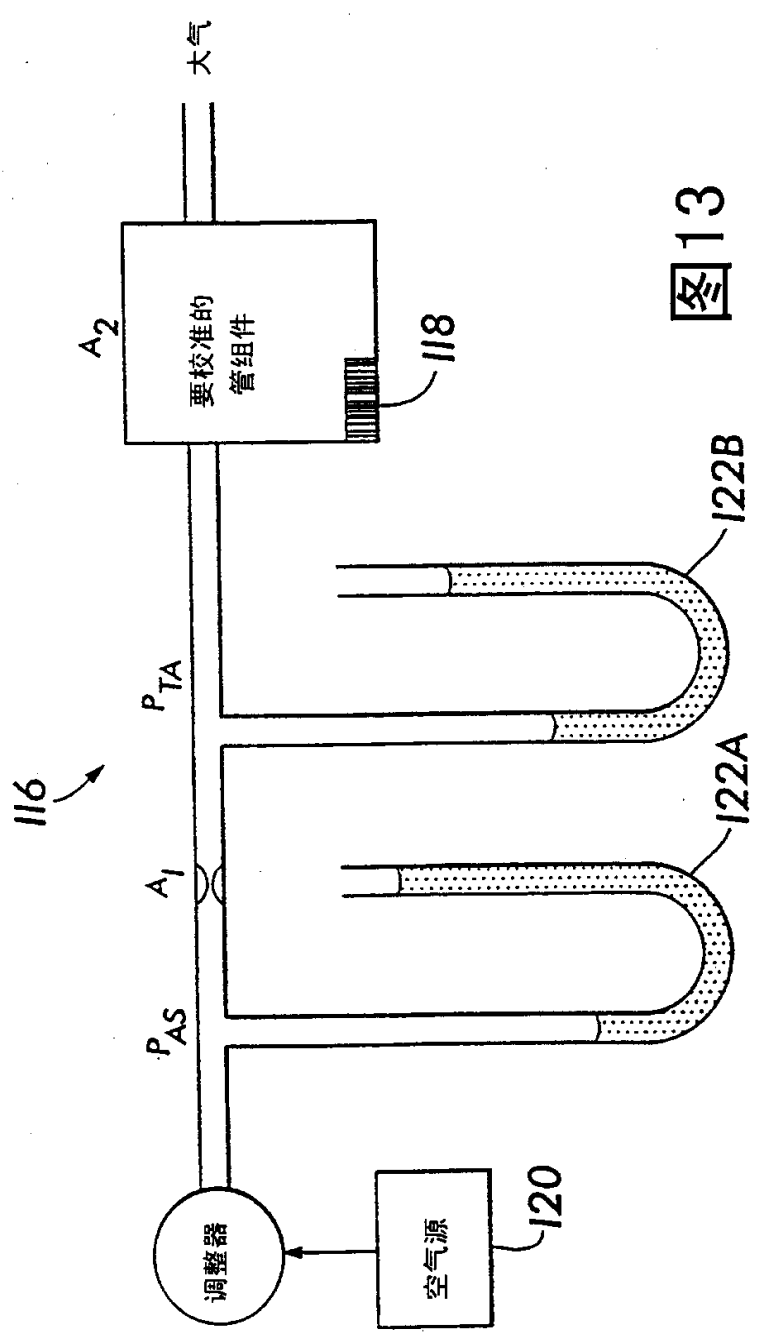


图13