



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101687088 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 200780053425.7

(22)申请日 2007.08.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 101687088 A

(43)申请公布日 2010.03.31

(30)优先权数据
11/820,841 2007.06.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2009.12.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2007/018637 2007.08.23

(87)PCT国际申请的公布数据
W02008/156464 EN 2008.12.24

(73)专利权人 AGA医药有限公司
地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 K·安普拉茨 M·格利梅斯德尔
J·桑托罗 D·怀斯

J·奥斯拉德 K·安德森
D·O·亚当斯

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 茅翊恣

(51)Int.Cl.
A61B 17/00(2006.01)
A61B 17/12(2006.01)
A61F 2/24(2006.01)

(56)对比文件
CN 1218379 A,1999.06.02,
CN 1269707 A,2000.10.11,
CN 1672644 A,2005.09.28,
WO 96/01599 A1,1996.01.25,
US 2001/0031981 A1,2001.10.18,
US 2003/0074019 A1,2003.04.17,
US 2006/0241690 A1,2006.10.26,

审查员 伍新中

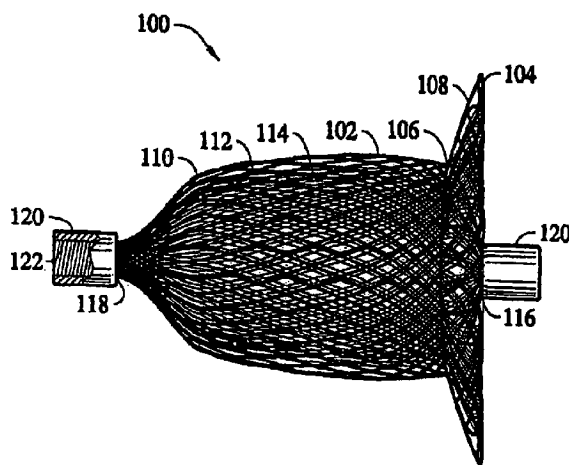
权利要求书2页 说明书19页 附图15页

(54)发明名称

阻塞血管缺损的多层编织结构

(57)摘要

一种可收缩的医疗装置以及阻塞例如身体器官的异常开口的相关方法,其中该医疗装置由多层可热处理的金属织物定形。每一织物层由多个金属股线制成并在模具中热处理组装,以便大致上设定医疗装置所需的形状。通过在这样制造的医疗装置中加入多个层,使该装置快速阻塞身体器官内异常开口的能力显著提高。



1. 一种可收缩的医疗装置,所述医疗装置包括围绕内侧金属织物层的外侧金属织物层,每个金属织物层包括具有记忆特性的多个编织的金属股线,该装置具有展开的预调整构型和具有几何形状的近端部分和远端部分,所述近端部分和远端部分之间设置具有几何形状的中心部,近端部分和远端部分中的至少一个具有用于固定所述多个编织的金属股线的装置,近端部分、远端部分和中心部由至少一个直径减小部接合,该直径减小部的横截面积小于近端部分、远端部分和中心部的横截面积。

2. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,还包括第三织物层,该第三织物层包括多个编织的金属股线。

3. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,近端部分和远端部分中的至少一个被构造成以与医疗装置的轴呈一角度围绕所述直径减小部铰接。

4. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,展开的预调整构型可变形到更小的横截面尺寸,用于传送通过病人体内的通道,至少一个金属织物层具有记忆特性,以使医疗装置在未受限制时趋于返回到展开的预调整构型。

5. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,该医疗装置可传送通过4French导管。

6. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,用于固定所述多个编织的金属股线的装置将所述金属织物层结合在一起。

7. 如权利要求6所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,固定用装置是夹具。

8. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,通过焊接固定所述多个编织的金属股线。

9. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,所述金属织物层包括不同的几何形状。

10. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,所述金属织物层包括镍钛合金。

11. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,所述金属织物层彼此同心设置。

12. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,所述金属织物层具有近端和远端,并且所述金属织物层相对于彼此基本上在近端和远端之间分层。

13. 如权利要求12所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,所述金属织物层中的每个织物层包括管状件。

14. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,每个所述端部分通过相应的直径减小部接合到中间部。

15. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,至少一个所述端部分的横截面积大于中间部的横截面积。

16. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,所述医疗装置是对称的,从而该医疗装置被构造成有选择地经过动脉或静脉传送。

17. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,近端部分和远端部分中的至少一个的大的盘状件直径(B)与所述直径减小部的直径(E)的比率为6至12。

18. 如权利要求1所述的可收缩的医疗装置,其特征在于,近端部分、远端部分、中间部

和直径减小部由所述金属织物层一体构成。

阻塞血管缺损的多层编织结构

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请是2006年6月23日提交的专利申请11/473,971的部分继续申请,而申请11/473,971的专利申请又是2004年3月19日提交的专利申请10/804,993的部分继续申请。

技术领域

[0003] 本发明通常涉及治疗某些医学疾病的血管内装置。更具体说,涉及一种治疗先天性缺损的小型血管内阻塞装置,所述的先天性缺损包括心房和心室间隔缺损(分别为ASD和VSD)、动脉导管未闭(PDA)和卵圆孔未闭(PFO),以及由于先前医疗过程而引起的疾病,如在瓣膜修补或置换手术后的瓣膜周边渗漏(PVL)。本发明的装置尤其能够较好地适用于通过导管等输送到远在患者心脏内的部位,或患者身体内类似的血管或器官内的部位。

背景技术

[0004] 各种医疗过程中广泛采用各种心脏内修复装置。例如,通常采用一些血管内装置如导管和导丝,简单地将流体或其它医疗装置输送到患者血管系统内的特定位置,如选择性的冠状动脉。此外,在治疗特殊疾病时常常采用更为复杂的装置,诸如用于消除血管栓塞或治疗间隔缺损等的装置。

[0005] 在一些情况下,可能需要阻塞患者的血管,如阻止血流通过动脉流入肿瘤或者其它创伤部位。目前,这通常仅通过在脉管内的所需位置植入例如Ivalon颗粒(一种用于血管闭塞颗粒的商业名称)和短截的卷簧实现。这些“栓塞剂”将聚集堵塞在血管中,在闭塞血管之前它们常常随血流移至其释放部位的远端。这过程经常限制其效用,一部分原因是由于不能准确安放该栓塞剂。这些栓塞剂很少用作心脏内阻塞装置。

[0006] 医生可能需要暂时封堵间隔缺损,直到患者足够稳定接受开心外科手术,并且使用与Landymore等的美国专利4,836,204中所公开的相似的球囊导管。当使用这种导管时,在导管的远端带有可展开的球囊。当将导管引导到所需部位时,该球囊由于注入流体而展开直到其基本充满该脉管并停在其中。诸如丙烯腈的树脂会在球囊内硬化,其可用来永久固定球囊的尺寸和形状。然后,球囊可从导管末端分离并留在原处。如果球囊充盈不全,其将不会充分停留在隔膜缺损中并且可能旋转并从隔膜壁上松开,从而释放到来自右心室腔或者左心室腔的血流中。同样不希望出现的是球囊充盈过度,这可能导致气囊破裂并将树脂释放到病人的血流中。

[0007] 过往曾提议采用机械性栓塞装置、过滤器和捕集器,King等的美国专利3,874,388(以下简称‘388专利’)、Das的美国专利5,334,217(以下简称‘217专利’)、Sideris的美国专利4,917,089(以下简称‘089专利’)和Marks的美国专利5,108,420(以下简称‘420专利’)公开了一些有代表性的实例。专利‘388’、‘217’、‘089’和‘420’的装置典型地预先装到导引器或输送导管内,且通常不能在手术期间由医生加载。在传送这些装置的过程中,将其再收回到输送导管中是很困难的,甚至是不可能的,因而限制了这些装置的效果。

[0008] 显然,这些装置的大小固有地受到装置结构和形状限制。当使用封堵装置时,如在

上述'089、'388、'217或'420专利(阻塞间隔缺损的塞头)中,随着缺损尺寸的增加,该装置承受压力增加因而增加脱落机会。因此这些装置必须有很大的固位裙边置于缺损四周。间隔缺损的位置时常限定了固位裙边的大小。在膜部类型的间隔缺损中,如果不至少部分封闭主动脉开口,很难能够有效固定'388、'217、'089或'420装置的位置,如果不是不可能的话。同样地,这些公开装置的制造费用相当昂贵且耗时。因此,需要提供一种小型装置,它可复原并可以收回进入传送系统,而不增加该装置的总体厚度。所需的装置也可以制造成具有相对小的固位裙边,使其可安放在膜部类型间隔缺损中而不至于封闭主动脉开口。

[0009] 以心室间隔缺损为例,如果封堵器腰部直径对间隔产生过大的压力,就可能发生心脏传导阻滞,而且如果固位裙边太大,也可能干扰主动脉瓣的开闭。需要一定的硬度才能使目前的装置在抗血压中保持位置,这样致使装置更加难以输送。因此,需要一种小型的、易于传送的装置,该装置可制作成适合固位但不阻挡主动脉或主动脉瓣的形状,且该形状适合于传导通路附近的组织而不会产生过度的压力。

[0010] 就PDA而言,可经4F(French)导管传送的小型装置可潜在地治疗早产PDA婴儿。目前对这些病童采用外科手术进行治疗,因为PDA的解剖尺寸导致用弹簧圈来阻塞PDA是不适合的。

[0011] 同样地,现有技术装置的形状(例如方形、三角形、五边形、六边形和八边形)需要较大的接触面积,其具有伸展到心房自由壁的棱角。每次心房收缩(每天约10万次),诸如Das'217专利中所述的现有技术装置中的内部金属丝都要弯曲,这导致所有病例的大约百分之三十发生结构的疲劳断裂。这些装置的尖锐棱角会导致高百分率的心脏穿孔,因此已经退出市场。此外,前述的装置需要14-16F(French)传送导管,因此不可能用于治疗儿童的先天性心脏缺损。

[0012] 因此,提供一种可靠的封堵装置是有利的,该装置既易于通过4F-7F导管传送,又能准确放置在血管或器官中。也需要提供一种小型装置,可以在患者体内的器官中展开复形。

[0013] 在Kotula等的美国专利5,846,261中描述了一种可靠的小型心内阻塞装置,该装置可用于治疗例如心室中隔缺损(VSD)、心房间隔缺损(以下简称ASD)和动脉导管未闭(以下简称PDA)。当这些血管内装置用有弹性的金属织物制作时,可设有多股显示有记忆特性的弹性绞合线,通过编织形成的金属丝制成弹性材料。然后,使这些织物变形成为与模制组件的模制表面基本一致的形状,并且在升高的温度下,对与模制组件的表面接触的织物进行加热处理。所选择的加热处理时间和温度基本上可以使织物处于其变形的状态。经热处理,织物从相接触的模制组件处取出,并将在变形的状态下基本保持其形状。经过这样处理的织物限定了医疗装置的展开状态,该织物可通过导管安置在患者体内的管道中。

[0014] Kotula等的发明的实施方式可以使医疗装置具有特定形状,根据该发明制造的医疗装置可以解决上述的医疗需要和操作。该装置具有展开的小型结构以及可包括凹式夹具,该夹具集中并保持编织金属织物的末端以防止其散开,并且与传送装置或引丝的末端连接,使装置在安置后可以复原。使用时,将引导导管放置并推入患者体内,使得导管的远端邻近需要治疗的部位以治疗生理疾病。根据Kotula等人的发明制造的预选的医疗装置具有预先设定的形状,然后通过纵向拉伸使其压缩并插入导管的内腔中。该装置通过该导管推进并从其远端伸出,由于其记忆特性,装置趋向于在治疗部位附近基本恢复到其展开的

预设形状。然后,松开夹具使引导线或输送导管释放并取出。

[0015] 根据第一实施例,一般的细长医疗装置具有管状的中间部分和一对展开的直径部分,其中一个展开的直径部分分别位于中间部分的任一端。中间部分的长度与其中形成待封堵的缺损厚度的壁近似。至少一展开的直径部分的中心可以与中间部分的中心同心或与该中间部分的中心偏移,从而可阻塞包括膜部类型的心室中隔缺损的各种间隔缺损,同时提供一个大小足以可靠地封闭隔膜内异常开口的固位裙边。如上所述,装置的每一编织的末端用夹具夹在一起。该夹具可以凹进到装置展开的直径部分中,从而减少装置的总长度并产生小型封堵器。

[0016] 在专利'261中描述的Kotula等人发明的另一实施方式中,所述的医疗装置通常为钟形,具有细长的本体、锥形的第一端和较大的凸缘第二端。所述第二端具有一织物盘状件,其通常与被封堵管道的轴线垂直定向。将编织股线各端夹持在一起的夹具朝向“钟”的中心凹进,以提供具有减少整体高度尺寸的小型装置。

[0017] Kotula等人的'261专利中所描述的装置能够阻塞血液器官中的异常开口,这取决于织物的纬纱(pick)尺寸,也取决于织物中所用金属丝的股数。然而,实际的限制正是在于究竟可编织多少股金属丝。例如,如果在编织机上采用72线轴,织出的纬纱尺寸不足以快速形成全部血栓并且使通过该器械的血流停止。即使使用144线轴,血流也不会立即被阻断。如果通过加倍编织机上的线轴数量至288以使纬纱的尺寸有效地减半,则在医疗装置放置于异常开口处时,阻塞几乎会实时发生。然而,出于对尺寸和成本的考虑,这种编织机并不实用。

[0018] 作为用于减少完成全部阻塞所需时间的方法,Kotula等人的'261专利提出了用阻塞纤维或阻塞织物诸如聚酯织物来填充医疗装置的概念。这种阻塞纤维材料或织物一般是在现场手工缝制的,大大增加了该医疗装置的制造成本。或许更为重要的是,在装置内部加入聚酯纤维或织物妨碍了在将装置装入输送导管腔内之前通过伸拉而缩减装置有效直径的能力。应该认识到,只有缩减输送导管的尺寸,装置才能用于年龄较小的患者。

[0019] 因此,需要一种形成可收缩的医疗装置的方法,以用于阻塞血液器官中异常开口,该装置在被输送和安置后可以提供快速的阻塞,并且不需要如现有技术那样添加放置在医疗装置内部的阻塞织物。

[0020] Kotula等人的'261专利所描述的钟形阻塞装置的另一局限是关于其在阻塞动脉导管未闭(PDA)中的应用。这条位于肺动脉与主动脉之间的管道,其直径和长度是可变的,而且该管道不总是垂直于连接的血管。钟形的阻塞装置的设计是这样的,该装置其中一端的边缘设置于压力较高的主动脉侧,当该管道与主动脉壁不垂直时,上述边缘可伸入主动脉中。钟形的设计同样不能理想地适应管道的长度与路径的变化,而且可能使该装置部分地挤出PDA之外。还有一个局限是,该装置必须从更难以到达的PDA肺动脉侧传送,这是因为动脉套管的尺寸大于年轻患者的股动脉。对于婴儿,PDA阻塞件的设计需要可经4F导管传送的小外形,以使早产婴儿可以经静脉输送,而体重超过1.5-2公斤的早产婴儿经动脉方法输送。PDA闭合的静脉方法的优点是可治疗小至1公斤重的婴儿。稍大些的早产婴儿的动脉输送方法的优点是可经股动脉的共同入口点进行血管造影和装置植入。

[0021] 同样需要一种用于闭合PDA的改进的阻塞装置(封堵器),它具有:改进的安置安全性;改进的对直径、长度和途径变化的适应程度;进入肺动脉和主动脉液流中的伸入部分最

小;以及除前述的肺动脉入口之外,经股动脉入口从主动脉侧进行放置更加容易。

[0022] 在治疗心瓣膜诸如左房室瓣或主动脉瓣的损伤或疾病时,常常需要用组织或机械瓣膜手术修补或置换。这些瓣膜一般具有在底部上围绕瓣膜的结构套囊。外科医生邻近瓣膜底部用缝合线将组织缝合到结构套囊上以保持瓣膜就位。出于许多种原因,缝合线可能偶然从薄弱组织松脱或缝线断掉或缝合得不理想。无论怎样,这种连接组织与瓣膜结构套囊的松脱都将产生沿结构套囊的空隙孔(瓣膜周边漏,PVL),导致由于心室与心房之间的血液回流和血压下降而发生的瓣膜漏以及瓣膜功能不良。这些开口区域可以是圆形、椭圆形或半月形,并且必须用手术或其它方法封闭。目前除外科手术外没有理想的方法可以封闭这些瓣膜周边漏。医生曾尝试安装Kotula等人的'261专利所述的装置,但该装置用于大小和形状不同的瓣周漏并不理想。在经皮腔内通路封闭PVL的方案中,一个最耗时的方面是将封闭装置定位于沿瓣膜结构套囊的孔中。

[0023] 由于目前的装置不易操控,优选的是通过导引钢丝来传送装置,它可以在设置装置之前更易被引导越过泄漏。另一种方法是通过可控尖端套管来放置装置。

[0024] 因此,另外需要一种通过采用一种改良的阻塞装置经皮治疗瓣膜周围漏的方法,该装置经由导引钢丝或可控套管容易地送进传送系统的小型导管,并且可容易地适应这种瓣膜泄漏病状特有的各种泄漏管道的形状和大小,而不会干扰瓣叶的功能。

[0025] 针对以Kotula等人的'261专利为代表的现有技术所存在的问题,本发明提供一种易于制作的解决方法。

发明内容

[0026] 本发明的可收缩医疗装置包括多层结构,这些层包括围绕至少一层、也可以是两层或更多层的内侧金属织物层的外侧金属织物层,其中每一外侧和内侧金属织物层各自包括呈展开的预调整构型的多股编织金属丝。可收缩医疗装置具有近端和远端,每一端各加入将组成内侧和外侧金属织物层的多股编织丝固定在一起的夹具。可以理解的是,几个内层中的每个层可以使其各自的末端与组成该外层的线股末端分别地、单独地夹紧。固定多股金属股线的夹具可向外定位以形成装置的末端,或者可从此装置的功能端向内凹进。当医疗装置处于展开的预调整构型时,其形状可阻塞血管器官中的异常开口。所述的展开的预调整构型可变形为较小的横截面尺寸以便通过患者体内管道传送。外层和内侧金属织物都具有记忆性能,以致在不受约束时使医疗装置渐渐趋向于恢复到其展开的预调整构型。例如,通过编织内侧金属织物,以使其具有的编织金属股线的数量比外侧金属织物所具有的编织金属股线数量多,并具有较小的金属丝直径,这样产生的装置仍然可便利地变形成较小的横截面尺寸以通过患者体内管道传送,然而增加外侧和内侧金属织物的金属股线总体数量,可致使装置提供更加迅速阻塞并且不需要缝入的阻塞织物。例如,该外侧编织的金属织物可以具有72股线;每个股线是第一直径,同时该内侧金属织物可以从144股线编织,每股直径比外侧织物层中的股线直径更小。外侧金属织物也可用144股或更多股编织。

[0027] 在其它实施方式中,结构层可以相反,最内层可以具有数量较少的编织金属丝,其中编织金属丝的直径大于围绕内层的结构层的直径。在另一实施方式中,直径较大而金属丝较少的层可位于内层与最外层之间。在又一实施方式中,所有结构层具有相同数量、直径相同或不同的金属丝。在另一种变型中,结构层都可以具有直径相同的金属丝,而各层的金

属丝数量可以相同或不同。

[0028] 在其它实施方式中,以同心共轴排列的不同结构层具有预先设置的不同形状。在另一实施方式中,内层不与外层共轴而是并排设置。在又一实施方式中,限定一预定形状但适合容量的外层围绕一预置成珠链状、非常长的同心织物。在此实施方式中,将内置的珠链织物插入外层织物的容量内,充满所述容量并使所述容量具有所放置的内腔的形状。由于金属的密度高,所述被充满的容量可迅速止血同时保持小直径管道输送的外形。

附图说明

[0029] 从以下详细叙述的优选实施方式,特别是结合附图说明,本发明上述的特征和优点对本领域技术人员来说是显而易见的,附图中的相同标记参见说明书中的相应部件。

[0030] 图1是结合本发明的ASD阻塞件的放大侧视图。

[0031] 图2是图1装置的放大正视图。

[0032] 图3是图1装置纵向拉伸时的放大侧视图。

[0033] 图4是图3所示装置的右端正视图。

[0034] 图5是结合本发明的PDA阻塞件的放大侧视图。

[0035] 图6是图5装置的右端正视图。

[0036] 图7是图6的放大图。

[0037] 图8所示为多层血管塞。

[0038] 图9所示为图8血管塞与中心夹具的组合。

[0039] 图10所示为另一多层血管塞。

[0040] 图11a-11f为治疗PDA或VSD的阻塞件的另一种实施方式的侧视图、端视图和横截面图,其中包括植入在4种不同解剖体中的阻塞件。

[0041] 图12a-12f所示为加入不同形状的各种设计,用于各编织层以及结构层与金属丝末端的连接装置。

[0042] 图13a-13f为瓣膜周边漏解剖体的实施例示意图,以及治疗PVL的各种任选阻塞件的设计。

[0043] 图14a-14c为无共轴内织物的实施方式的示意图。

[0044] 图15为内织物以蛇状充填外织物容量的实施方式的示意图。

[0045] 图16a-16d是另一治疗心室中隔缺损周边膜(PMVSD)实施方式的示意图。

具体实施方式

[0046] 本发明提供用于阻塞患者体内异常开口的经皮导管引导的阻塞装置,诸如心房间隔缺损(ASD)、心室间隔缺损(VSD)、动脉导管未闭(PDA)和卵圆孔未闭(PFO)等。也可用于构成流量限制器或者动脉瘤桥或者放置到血管系统中的其它类型的封堵器。在经由本发明的方法制造该医疗装置的过程中,提供平面的或者管状的金属织物。这种平面和管状织物由大量的金属丝股线构成,在这些线之间具有预定的相互取向。管状织物具有可限定两组基本平行、通常为螺旋形的股线,其中一组股线具有与另一组相反的“旋(hand)”,即旋转方向。该管状织物在纺织工业中也称为管状编织物。

[0047] 金属丝股线的斜度(即在一圈金属丝和织物的轴线之间确定的角度,pitch)和织

物的纬纱(即每英寸跨过的金属丝数量,pick)以及其它因素,诸如用于管状织物的金属丝的数量及其直径,对决定装置的性能都至关重要。例如,织物的纬纱和斜度越大,因此织物中金属丝股线密度越大,对于给定的金属丝直径所述装置就越硬。高密度的金属丝还可提供具有更大金属丝表面面积的装置,这一般会增加装置用于血管中阻塞血管的趋向。通过例如涂敷促血栓剂可增强这种血栓形成(thrombogenicity),或通过例如涂敷润滑的抗血栓形成的化合物而减弱。当采用管状织物来构成Kotula的'261专利的装置时,直径大约4mm、斜度约50度、以及纬纱约74(每线性英寸)的管状织物可能适用于制造能够阻塞内径大约2mm—4mm的异常开口的装置。然而,该阻塞不是实时形成的。

[0048] 平面金属织物是更加常见的织物,并可定形为平面编织层、针织层等。在织物中通常有两组金属丝,其中一组股线相对于另一组股线以一角度定向,例如一般是相互垂直(具有约45度的斜度)。如上所述,可选择织物的纬纱和斜度(或者,在针织物的情况下,例如平针织物或双面针织物,选择针织的斜度和图案),以使得到的医疗装置所需的特性最优化。

[0049] 平面或管状金属织物的金属丝股线最好由被称为形状记忆合金制成。这种合金往往具有引起相位变化的温度,以致使材料具有优选的构型,该构型可通过加热材料至特定的转变温度以上以引起材料相位的变化而得以固定。当合金冷却降温时,合金将“记住”加热处理期间它的形状并且趋向呈现该结构,除非对其加以限制。

[0050] 在没有任何故意的限制时,适合的金属丝股线材料可以从如下组中选择:在本领域中称为ELGLOY的基于钴的低热膨胀合金;Haynes International公司名下的商品名为HASTELLOY的镍基高温高强度“超合金”;International Nickel公司以商品名INCOLOY销售的镍基可热处理的合金,以及和许多不同等级的不锈钢。选择适合的金属丝股线材料的重要因素在于,在经受预定的热处理时,该金属丝可保持适当程度的由模制表面(如下所述)引起的变形。

[0051] 在较佳的实施方式中,金属丝股线用形状记忆合金NiTi(称为NiTiNol,镍钛合金)制成,该合金是一种镍和钛的近似化学计量比的合金,并也可包括微量的其它金属以实现所需特性。NiTi合金组合物的处理要求和组分变化是本领域公知的,因此本文不作详细讨论。美国专利号5,067,489(发明人Lind)和4,991,602(发明人Amplatz等人)所讨论的形状记忆合金NiTi在引导线中的应用,在此作为本文的参考。这种NiTi合金至少部分是优选的,因为它们可以从市场上买到,而且有关处理此种合金比其它公知的形状记忆合金更为人所知。NiTi合金也极有弹性,可说是“超弹性”或“拟弹性”(pseudoelastic)。这种弹性可使本发明装置在使用时能恢复到预置的展开构型。

[0052] 依据本发明形成的医疗装置,不是只具有单个的编织层,而是将多层尺寸适合的管状或平面金属织物片相对于彼此适当的分层,并插入到同一模具中,织物层在模具中变形,以与模具的内腔形状基本一致。该内腔的形状可使多个金属织物层基本变形成医疗装置需要的形状。管状或平面织物层的金属丝末端应该紧固,以防止金属织物松开。可采用以下所述的夹具或焊接,以紧固金属丝股线的末端。本发明的优点在于可通过分别对内侧和外侧织物层进行热处理,并随后将一个或多层内侧层插入外侧层的之中。

[0053] 进一步可以设想到,内外编织层可热定形成不同的几何形状后再一层位于另一层内的装配,或者可一起热定形成不同几何形状。在这种情况下,如果所有层的金属丝末端的每一端连接在一起,一个织物的编织斜度可选择与其它织物的不相同。换句话说,多层的金

属丝末端只在装置的一端连接在一起,而另一端具有分开的层端接头,一端接头相对于其它接头在该装置端浮动。这使得所有层的编织斜度相同,并可适应两种不同形状被压缩(轴向拉伸)以便于输送时而发生的长度变化。还可以设想到,在装置中部的选择点通过例如缝合使一层附着于另一层,而不是在多层编织金属丝的末端共同连接。当不同层具有不同形状和不同的受压轴线长度时,较短的轴线长度端可通过弹性件与较长长度的织物一端或两端连接。作为进一步解释,图12a-12f将叙述几种具有不同形状和连接方式的实施例。

[0054] 在管状织物的情形下,在插入模具之前可将一模件设置在织物的内腔中,以致进一步限定模制表面。如果管状金属织物的末端已用夹具或焊接固定,可通过手工将编织层的金属丝股线移动开并将模件插入到最里面的层管状织物的内腔中,从而将模件插入内腔。通过使用这种模件,完成的医疗装置的尺寸和形状可控制得相当精确,而且确保织物与模具的内腔一致。

[0055] 该模件可选择使用允许模件被破坏或能从金属织物内部取出的材料制成。例如,模件可由松脆易碎的材料制成。一旦这种材料经热处理与模具内腔和模件接触时,可将模件打碎成可以容易地从该金属织物中取出的小片。例如,如果这种材料是玻璃,可以将模件和金属织物对着坚硬的表面击打,使玻璃破碎。然后,可以从金属织物的外壳中取出这些玻璃碎片。

[0056] 替换地,模件可以由能用基本不影响金属丝股线特性的化学试剂来化学溶解或者分解的材料制成。例如,模件可用耐高温但能够被适当的有机溶剂溶解的塑料树脂制成。在这种情况下,织物和模件由于经热处理而使织物的形状与模具内腔和模件形状相一致,然后模件和金属织物可浸没在溶剂中。一旦模件基本上溶解,可从溶剂中取出金属织物。

[0057] 要注意确保所选择的制成模件的材料能够经热处理直到至少多层织物层定型为止而不丧失它们的形状。例如,模件可用熔点高于定形金属丝股线所需温度但低于构成金属织物层股线熔点的材料制成。模件和最终组成该医疗装置的金属织物的诸层随后经热处理而使金属材料定形,并且可以将温度升高以使模制组件基本上完全熔化,藉此从该金属织物中去除该模件。本领域的技术人员可以理解到,为了生产具有预定大小和形状的该医疗器械,模具内腔和这些模制组件的形状可以变化。

[0058] 可以理解到,特定形状的特别模件可产生特定的形状,如果需要,也可以使用具有不同形状结构的其它模件。如果需要更复杂的形状,模件和模具可包括含有凸轮布置的附加部分,但如果要制造较简单的形状,模具只需较少部分。给定的模具中部件的数量和那些部件的形状几乎全部由与该金属织物基本一致的所需医疗器械的形状决定。

[0059] 例如,当管状织物的多层处于其松弛构型时,构成管状织物的金属股线相对于彼此具有第一预定的相关取向。当管状织物沿其轴线向压缩时,该织物层倾向于从其轴线向外张开,与模具的形状一致。在这样变形时,金属编织层的金属股线的相关取向将改变。当装配模具时,外侧和内侧金属织物一般与模具内腔的表面形状一致。医疗装置具有预调整的展开构型以及可使医疗装置通过导管或其它类似传送装置的收缩构型。当编织层的形状变形成与模具的模制表面基本上一致时,该编织层的形状基本确定了展开构型。

[0060] 一旦将管状或平面金属编织层正确地安放在预选的模具内,而且该金属编织层与模具内腔的模制表面基本上一致时,在编织层接受加热处理的同时保持与模制表面接触,对包括多层金属丝股线的金属织物进行热处理基本上设定了这些金属丝股线的形状,所述

金属丝股线从这些形状被编织到当该编织层与该模制表面相一致时的重新定向的相对位置。当医疗装置从模具中取出时,编织层可保持模具内腔的表面形状,从而限定医疗装置所需的形状。这种热处理很大程度上取决于制作金属编织层的金属丝股线的材料,但是热处理的时间和温度应当选择为基本上使织物层处于它们的变形状态,即其中的金属丝股线处于其重新定向的相对构型中,且编织层一般与模制表面相一致。

[0061] 在热处理后,该器械从与之相接触的模制表面取出,并将基本保持其变形状态时的形状。如果使用模制组件,该模制组件可以如上面描述的那样取出。

[0062] 取决于制作金属丝股线所使用的材料,热处理的时间和温度有很大不同。如上所述,优选的一类制作金属丝股线的材料是形状记忆合金,其中NiTiInol镍钛合金最好。如果使用NiTiInol制作编织层的金属丝股线,当该金属处于其奥氏体相态时,金属丝股线则趋向具有很好的弹性;这类极佳的弹性相态常常认为是超弹性或拟弹性相。通过将NiTiInol加热至一定的相态转换温度以上,NiTiInol金属的晶体结构将趋于“设定”织物层的形状以及金属丝股线的相关构型位于在热处理时它们所处的位置中。

[0063] 将镍钛诺设定成所需形状的合适的热处理在本领域是公知。例如,螺旋形卷曲的NiTiInol线圈可用于许多医疗装置,例如制成通常围绕在引导线的远端连接上的线圈以及制成本领域公知的其它医疗装置。在这些装置中使用NiTiInol已广为人知,在此不再赘述有关本发明所优选的NiTiInol织物的热处理参数。

[0064] 简言之,虽然已知将NiTiInol织物保持在500-550℃时持续约1-30分钟,这取决于模具的尺寸和所制作装置的硬度,可以使编织层在其变形状态中定形,即其与模具内腔的模制表面相一致。较低温度时的热处理时间较长,而较高温度时的热处理时间则较短。这些参数可以随着需要而变化,以适应NiTiInol的确切成分、NiTiInol的预热处理、最终成品中所需的NiTiInol特性、以及其它为本领域普通技术人员所公知的因素中的变化。

[0065] 除了依靠对流加热或类似的方法外,以施加电流来加热NiTiInol也是本领域公知的。在本发明中,可通过例如将电极连接于金属编织层相对的末端来实现。为了实现所需的加热处理,电阻加热可以将金属丝加热以达到所需的热处理温度,这样不需要加热整个模具至所需的热处理温度。模制管状或平面金属织物医疗装置所需的材料、模件和方法在美国专利No.5,725,552、5,944,738和5,846,261做了进一步的描述,这些专利已转让给本发明同一受让人,专利公开的内容在此引入本文作参考。

[0066] 一旦制成了具有预先选定形状的装置,该装置可用于治疗患者的生理疾病。基本上根据如下所述的其中一种实施方式,选择适合于治疗疾病的医疗装置。在选好合适的医疗装置后,可在患者体内管道中放置导管或其它传送装置,将传送装置的远端置于邻近所需治疗的位置,诸如紧靠患病组织(甚至在其内部)的异常开口的分流处。

[0067] 传送装置(图中未显示)可具有任何合适的形状,但理想地包括一个长形柔性金属杆或海波管(hypotube),或金属丝编织的聚合物管,它们具有与在医疗装置的夹具中形成的螺纹孔相接合的螺纹远端。传送装置可用于推动医疗装置通过导管/套管的内腔以在患者体内的管道中展开。当该医疗装置从该导管的远端展开时,该传送装置仍与其连接。一旦医疗装置正确定位于异常开口的分流处,传送装置的杆可绕其轴线旋转,以从传送装置上松开该医疗装置。

[0068] 在封堵器的一实施方式中,输送导管和导管/套管可容纳滑动通过该装置、末端夹

具和输送导管中央内腔的共轴导丝,从而帮助将传送装置和外导管/套管引到需要的部位。导丝可独立地通过脉管系统输送并跨越目标治疗部位,或可部分地延伸到传送装置和导管/套管的远端,并与传送装置和导管/套管一起推进,同时操纵导丝引导封堵器至需要的部位。在另一实施方式中,可控导管/套管有助于传送装置和阻塞件的安置。

[0069] 如果确定医疗装置没有正确定位于分流处,籍医疗装置连接在传送装置上,手术人员可收回装置而相对异常开口重新设定位置。连接在医疗装置上的螺纹夹具允许手术人员以使该医疗装置在导管远端打开的方式进行控制。当医疗装置离开导管,其将趋向于弹性地恢复到优选的展开形状,该形状在织物热处理时设定。当装置弹回到该形状时,其趋向于反作用于该导管的远端,有效地推动其自身向前越过该导管的末端。如果在管道内的装置位置至关重要,例如必须置于两脉血管之间的分流处时,这种弹性作用将导致装置的定位不正确。因为螺纹夹具能使手术人员在展开过程中继续保持握住医疗装置,故该器械的弹性作用可以由手术人员控制以确保在展开过程中适当置于的正确位置。

[0070] 所述医疗装置可收缩到其直径减小的构型并插入导管的内腔中。装置的收缩构型可以是适合于容易通过导管内腔和在导管远端外适当展开的任何形状。例如,ASD阻塞装置可具有相对细长的收缩构型,其中该器件沿其轴线伸长。一般通过沿装置的轴线拉长该装置可简单地得到这种收缩构型,例如用手抓住夹具并把夹具拉开,这会使装置的展开的直径部分朝向装置的轴向内收缩。以同样的方式也可操纵PDA阻塞装置,通过沿装置的轴施加张力使装置收缩成可插入导管中的收缩构型。关于这一点,这些装置类似于在轴向张力作用下紧缩直径的“中国式手铐”。

[0071] 如果要使用装置永久地阻塞患者体内的管道,手术人员可简单地收回导管并将其从患者身体取出。这样将留下配置在患者血管系统中的医疗装置,以便阻塞患者体内的血管或其它管道。在某些环境下,医疗装置可以以将装置固定在传送装置末端的方式与传送系统连接。在取出该系统中的导管之前,可能需要使医疗装置与传送装置中的医疗装置分离,再取出导管和传送装置。

[0072] 虽然该装置可回弹至其最初的展开构型,也就是被收缩以通过导管之前的形状,但应理解到,装置可能不会总是完全恢复到该形状。例如,可能需要装置具有最大外径的展开构型,所述外径至少要与使用该装置的异常开口的内腔内径一样大,而且最好更大些。如果在较小内腔的脉管或异常孔隙内配置这种装置,与内腔的接合将会限制装置完全恢复到其展开构型。不过,因为装置与内腔的内壁接合以容置该装置,故装置可以适当展开。

[0073] 当在患者体内使用装置时,血栓倾向于集聚在金属丝的表面。由于本发明的多层结构提供较高密度的金属丝以及金属丝之间较小的液流管道,金属丝的总表面积和血流阻力将会增加,从而增加了该器械血栓形成的能力,并且使其相对快速地阻塞使用该装置的脉管。可以这样认为,以最外侧直径4mm的管状织物构成的阻塞装置可提供足够的表面积,在少于5分钟的极短时间内基本上可以全部阻塞内径约2-4mm的异常开口或血管,其中外侧管状织物的股线直径约0.004英寸、纬纱约40、斜度至少约30度,且围绕股线直径约0.001英寸、纬纱和斜度相同的内侧管状织物。如果需要提高装置的阻塞速度,可增加第三或第四层同心设置的编织层。此外,以形成血栓的涂料来涂覆装置的金属丝有助于阻塞的速度。

[0074] 现参见附图,接着将对本发明的医疗器械的实施例进行讨论。图1-4所示为本发明

的医疗装置10弥补心房中隔缺损(ASD)的第一优选的实施方式。参照附图1—4,该器械10被很大程度的放大以便示出组成该装置的多层。该ASD装置处于其松弛、非拉伸状态,两个对准的盘12和14通过短的中圆柱形部分16连接到一起(图3)。其目的是该装置10也可以很好适用于阻塞本领域公知的卵圆孔未闭(以简称PFO)的缺损。本领域技术人员将应该理解这种结构的装置也可以适用于有孔缺陷方丹(Fenestrated Fontan's)过程中输卵管的闭合。ASD是心房中隔的先天性异常,其特征为心房中隔结构缺失。在心房中隔内可能出现分流,使得心脏的右心房和左心房之间流通。在较大的缺损中,其中具有通过该缺损显著从左向右的分流,右心房和右心室的容量超负荷,该增加的容量射入低阻力的肺部血管床。

[0075] 肺部的血管闭塞疾病和肺动脉高压(atrial hypertension)在成年期逐步显示出来。具有显著分流(由肺部血流与全身血流的比率大于1.5来确定)的二孔型ASD患者理想的是在2-5岁或者在以后确诊时接受手术。随着二维超声波心动描记术和多普勒(Doppler)彩色血流图的出现,可以显现该缺损的精确解剖学组织构造。由气囊测量确定的该缺损的大小相应于所使用的ASD装置10所选的尺寸。

[0076] 该装置10,在图1和2中示出其自由或者松弛状态,其适合配置在包括ASD或者PFO的分流部位中。出于举例目的,上述提及的Kotula的'261专利中描述了在ASD闭合过程中如何使用装置10,并且如果需要进一步的信息,可参考该专利。首先回到器械10的结构特点,该ASD阻塞件的大小与要阻塞的分流部位成比例。在松弛的方位上,该金属织物的形状是:两个盘状件12和14是轴线向对准的,并由短圆柱段16连接到一起。该圆柱段16在没有拉伸时的长度最好近似于心房中隔的厚度,其范围在3到5mm之间。该近端盘状件12和远端盘状件14最好具有比分流部位足够大的外径,以防止该装置移动。近端盘状件14具有相对平的结构,而远端盘状件12最好呈杯状地朝向近端并与近端盘状件14稍微交迭。以这样的方式,装置10的弹性作用将导致远端盘状件的周边18充分与隔膜的侧壁接合,并且同样地,近端盘状件14的外缘将充分与隔膜相对侧壁接合。与图1所示相比,盘状件12的周边18以及盘状件14的周边可交互构成半径较大的外缘,以消除对毗邻装置的组织的压力。

[0077] 本发明的装置10包括外侧编织层20、第一内层22和可能包括可选的第三层或最内层24,从而显著增加织物的密度而不过度增加此装置的硬度,或在纵向伸拉时呈现使外径减小的能力。如需要,可使用多个内层。

[0078] 该管状金属织物装置10的末端通过焊接或用夹具26夹在一起以避免磨损。所有层的末端可聚集到一起并用两个夹具紧固,每一末端用一个夹具或在每一层的各末端用单独的夹具。当然这些末端也可用选择该领域技术人员已知的其它方法固定在一起。在一端将多层的金属股线系在一起的夹具26还用于将该器械连接到传送系统。在图1示出的实施例中,夹具26通常是圆柱形,并具有用于接纳金属织物末端的凹槽(图中未示出),以基本防止组成编织织物的金属丝彼此相对移动。该夹具26还具有螺纹孔28。该螺纹孔适于接纳和接合传送装置例如推进线(push wire)的螺纹远端。

[0079] 本发明该实施例的ASD阻塞装置10可以有利的根据上面描述的方法制造。装置10的外层20最好用直径0.004-0.008英寸的NiTiNi金属丝制造,但是同样可以用较小或者较大直径的股线制造。包括外层的金属丝网的编织可以通过使用具有72个导线器(wire carrier)的Maypole编织机(braider)以大约64度的屏蔽角(shield angle)和每英寸28纬纱来实施。编织层22和24各自包括144股直径范围在0.001英寸到0.002英寸的NiTiNi金属

丝,以相同斜度编织。ASD装置100的硬度可以通过改变金属丝的大小、屏蔽角、纬纱率以及导线器的数量或者热处理过程来增加或者减少。本领域普通技术人员应该从前述讨论理解,该模具内腔的形状必须与所需的ASD装置的形状相一致。同样的,应该理解某些所需的结构可能需要内腔的一些部分凸起。图3示出该ASD器械10在稍微纵向拉伸的状态。该远端和近端盘状件12和14分开的距离最好是等于或者略小于圆柱段16的长度。每一盘状件12和14的杯形外形确保各盘状件12和14的外缘与房间隔之间充分接触。通过适当放置,新的内皮细胞心内膜层在阻塞装置10上形成,从而减少患细菌心内膜炎和血栓栓塞的机会。

[0080] 可增加阻塞装置10的盘状件12和14分开的距离,使该阻塞装置适用于患者体内的其它管道,在使用中具有像血管闭塞装置那样的独特优点。装置10一般包括管状中间部分16和一对展开的直径部分12和14。该展开的直径部分一般位于管状中间部分的任一端。管状中间部分16和展开的直径部分12-14的相对尺寸可根据需要改变。该医疗装置可用作血管阻塞装置以基本阻止通过患者血管的血流。当将装置10配置在患者血管内时,其安放于该血管内从而使其纵轴基本与其插入的脉管段的轴线相一致。希望用哑铃形可限制该血管阻塞装置相对于血管轴线转动一个角度的能力,以确保其留在手术人员将其安置在血管中时基本相同的位置。

[0081] 为了与血管内腔相对牢固的接合,展开的直径部分12-14的最大直径应当选择为至少和配置该装置的脉管内腔的直径一样大,并且最好是比该直径稍大。当将血管阻塞装置在患者脉管内展开时,该血管阻塞装置将在两个隔开的部位与该内腔接合。希望该装置沿其轴线的长度比其最大直径长些,这将基本上防止血管阻塞装置10在内腔中绕其轴线旋转一个角度,根本上防止该装置在通过该脉管的血流中移动和沿该脉管翻滚。

[0082] 血管阻塞装置的通常为管状的中间部分16和展开的直径部分12-14的相对尺寸可根据任何具体应用的需要通过在装置的热处理设定过程中适当选择所使用的模具而变化。例如,中间部分16的外径可以在展开的直径部分的最大直径约1/4至约1/3之间的范围内变化,并且中间部分16的长度可以是装置10全长的约20%至约50%。虽然如果该装置仅仅用于阻塞脉管壁血管的话,这些尺寸是合适的,但应理解到,如果将该装置在其它应用中使用,诸如心室中隔缺损阻塞件(VSD),可以改变这些尺寸。

[0083] 在该实施例中示出的装置10的纵横比(也就是,该装置的长度与其最大直径或者宽度的比率)希望是至少大约1.0,最好在大约1.0到大约3.0的范围内,并且特别优选的纵横比是大约2.0。具有较大纵横比将趋向防止装置10一般沿其轴线垂直方向旋转,这被称为翻滚(end-over-end roll)。只要装置10的展开的直径部分12-14的外径大到足以使该装置相当牢固地靠在配置该装置的管道内腔,该装置就无法翻滚,这有助于保持该装置正好配置定位在病人的脉管系统中或者病人体内的其它管道中。替换地,使展开的直径部分12-14的自然松弛的直径明显大于其中配置该装置的脉管内腔,也应该足以将该装置在脉管中楔入就位,而不需要过分关注该装置的纵横比。

[0084] 以下参考图5-7,其中示出适合阻塞动脉导管未闭(PDA)的装置100。PDA实际上是这样一种疾病,其中两条血管:邻接心脏的主动脉和肺动脉,在它们各自内腔之间有分流部位。血液可以通过该分流部位直接在这两条血管之间流动,导致心力衰竭和肺部血管疾病。PDA装置100具有一般呈钟形的主体102和向外张开的前端104。钟形主体102适合定位于主动脉内,帮助该装置的主体固定在分流部位中。主体102和端部104的大小在制造过程中可

以根据需要变化以适合不同大小的分流部位。例如,主体102沿其基本细长的中部一般具有大约10mm的直径和沿其轴线具有大约25mm的长度。在这种医疗装置100中,主体的底部通常可以放射状的向外张开,一直达到与前端104的外径相等的外径,而该前端104的外径可以是大约20mm量级的直径。

[0085] 底部106需要相对迅速地向外张开,以限定从主体102放射状向外逐渐变大的肩状部位108。当装置100配置在脉管中,肩状部位108将以较高压力紧靠待治疗的内腔周边。前端104保持在脉管内并推动主体102的底部打开,以确保该肩状部位108与脉管的壁接合从而防止该装置在分流部位内移动。

[0086] 本发明实施例的PDA阻塞装置100可以有利地根据上面所述的方式制造,也就是使通常同心定向的管状金属织物的多个层110,112和114(图7)变形以与模具的模制表面相符合,并对这些织物层热处理以使这些织物层处在它们的变形状态。继续参照图7中更大的放大图,外层110包括限定医疗装置100的外形的框架(frame)。它优选以直径在约0.003至约0.008英寸范围的72或144编织股线制成。该织物的斜度可以变化。在该框架内的是层112,其形成外套(outer liner)。还可以证明引入第三层114作为内衬(inner liner)是有利的。该外套和内衬可以使用144股直径为0.001到0.002英寸的形状记忆金属丝编织。层112和114中编织的斜度可以相同。如上所述,应该固定织物层的末端116和118以防止该织物松脱。在较佳的实施例中,在形成阻塞装置100的管状编织对象的各端116和118,使用夹具120将该金属丝股线的各自末端系在一起。可选择地,可以使用与固定每个内层金属丝线股的末端所使用的夹具不同的夹具来固定外层织物层的金属丝股线的末端。应该理解,可以用其它方式将其它合适的固定装置连接到这些末端,例如通过焊接、锡焊、铜焊、使用生物兼容的粘合材料或者以任何其它合适的方式。外层的一个或者两个夹具120可以包括用于将装置100连接到传送系统的螺纹孔122(图中未示出)。在该实施例中示出,该夹具120一般呈圆柱形的,并具有卷边的凹槽以接纳该金属丝股线的末端,从而基本防止这些金属丝彼此相对移动。

[0087] 当使用未经加工的NiTi织物时,这些股线将趋向于恢复其未编织时的构型,织物层110、112和114可以相当迅速地松开,除非使被切割形成该装置的编织层长度的末端相对彼此约束。夹具120有效地防止织物的诸层在任一端松开。尽管NiTi合金的锡焊和铜焊被证明是相当困难的,这些端可以焊接到一起,例如通过用激光焊接器点焊。当切割包括多个层110、112和114的织物到所需的尺寸时,应该注意确保织物层不会松开。例如,在由NiTi合金制成的管状织物情况中,这些股各自将趋向于恢复到它们加热固定的构型,除非受到约束。如果对该织物热处理以将这些股线设定在织物结构中,它们将趋向于保持在编织的形状,并且只有末端将被磨损。然而,仅形成该织物而不热处理该织物可以更加经济,因为在形成医疗装置时该织物将再次经过热处理。

[0088] 一旦该织物被压缩以便与确定该模具内部的壁相一致,该织物层可以经受如上所述的热处理。当再次打开该模具,该织物将基本保持其变形、压缩的构型。形成的装置100可以收缩,例如通过在基本上轴线向推动夹具120彼此远离,这将使装置100趋向于朝向其轴线收缩。该收缩的装置然后可以与传送装置例如伸长的柔性推进金属丝连接,并经过传送导管以配置在患者体内的预定位置。使用所得装置阻塞PDA的方案与Kotula的‘261专利中描述的相同,在这里不需要重复。

[0089] 由于在该复合的多层结构中显著增加了金属丝股线的数量,不再需要引入缝进的聚酯材料来减少建立PDA全部阻塞所需要的时间。这不仅减少了制造的成本,还便于将所得装置加载到尺寸缩减的French传送导管中。缩减的French导管尺寸意味着能够治疗更年幼的患者,这具有很大好处。

[0090] 图8-10显示各种血管塞子的安排。这些塞子理想地适合治疗各种动静脉畸形和血管瘤。这些塞子也可用阻断通往肿瘤或创伤部位的血流。同样可用这些塞子阻断通过身体脉管的一部分的液流,与其它医学状况的治疗相结合。

[0091] 图8-10所示的各实施方式具有多层编织结构150,即两层或多层织物。当多层编织呈为管状时,提供一对末端夹具152和154以防止此多层编织结构松开。本领域技术人员可以理解,如果织物呈袋形,与具有管状相对,则只需要一个末端夹具。

[0092] 图8所示的实施方式具有圆柱形壁155,其相对壁的两端具有两端面156和158。通常来说,当装置处于如图8所示的展开构型时,圆柱形壁紧靠脉管壁,在所述的脉管壁中所述装置展开以保持就位。两端面156和158阻止液体流过所述装置。

[0093] 在某些治疗病况时,可能需要增加端面的数量以提高装置阻止液流流过装置的能力。图9和10显示如何实现这一点。

[0094] 图9所示的装置也有圆柱形壁155、近端面156和远端面158。图9的实施方式还设有夹住多层编织材料的中间部分的中间夹具160。这样,将圆柱形壁被分成两段155a和155b,并形成另外的两端面162和164。当图9的装置展开时,圆柱形壁155的两段155a和155b仍紧靠脉管壁以保持装置在应有的位置中,而液体必须横穿所有端面(即端面156、158、162和164)而流过装置。设置另外的两端面162和164以减少流量可致使更快血凝。

[0095] 图10显示与图9相同的基本结构,主要的区别在于应用中间夹具160致使两段155a和155b呈球根状而非圆柱形。两段155a和155b的最宽部分在展开后仍与脉管壁接合并保持装置在应有的位置中。虽然端面是弯曲的,与图9所示的平面相反,该结构仍然有四个端面(156、158、162和164)。

[0096] 中间夹具160可用任何合适的材料制作。用缝合线证明有效。两末端夹具152和154最好用不能透过射线的材料制成,以便易于用例如荧光镜观察它们。中间夹具也可用这种材料制作。此外,加入更多的中间夹具可进一步增加端面的数量。例如,如果使用两个中间夹具,将总共包括六个端面。每增加一个夹具可多提供两个端面。

[0097] 此外,当多层编织结构(或其中至少一层)用超弹性或形状记忆材料制作时,有可能取消中间夹具,并且改用模具使装置具有当装置完全展开并在其展开的预调整构型中时的一种形状(举例来说,如图8所示形状)。当然,所有这些实施方式,包括图8-10所示的方式,都可变形为较小的断面尺寸以通过导管输送。

[0098] 图11a-11d显示治疗动脉导管未闭(PDA)的另一种改进实施方式。以下给出的尺寸涉及关于PDA幼儿管道的典型尺寸范围,并非作为限制。本发明的这种实施方式的PDA阻塞装置200可优选地根据上述的方法制造,即将通常以同心定向的管状金属织物的多层210和212变形,以与模具的模制表面相符,并且热处理该编织层以基本上将编织层设置在其变形状态。该装置中至少两编织层具有相同的模制形状。阻塞装置200有个两盘状件202、204,每个端部各有一个盘状件,所述盘状件的外部从直径C开始延伸至直径B,以角F向装置中心逐渐成收拢,角F的范围是20-40度,优选为30度。每一盘状件具有垂直于装置200中心轴并

向外延伸至直径C的中心部分206,其中C的直径范围为3-6mm。每一盘状件是另一具有外径B在9-12mm范围内的盘状件的镜像体。盘状件具有薄形的盘状壁,该壁基本上略大于背对背形成的两层的厚度,在0.005-0.010英寸的范围内,优选0.007英寸,或0.014英寸的双壁(4层)厚度。

[0099] 装置200包括在2-6mm范围内的直径C的中央圆柱形部分214。圆柱形中央段A的长度在2-8mm的范围内。在每一端的盘状件和中央圆柱形部分之间是非常小的直径E,其在1-2mm范围内,优选为1mm(或紧绑成一组的金属丝)。大的盘状件直径B与上述小的直径E的比例为6至12。

[0100] 这种高比例使盘状件能与相对于PDA轴的大范围的壁角度相一致(枢转)。这种一致性显示在图11c-11f的4个实施例中。图11c示出盘状件202、204相对平行但与中央段或装置轴线大致成一角度的情况。由于管道比预计的要小,中央段被拉长,而且所述的拉长已包括在所述盘状件之间拉长的管道。在图11d中,不平行的盘状件适应主动脉的壁,并且中央段再次被拉长以便与盘状件之间的管道相一致。图11e示出一种位于心瓣膜周边VSD内的装置。在这种情况下下的装置显示与缺损上部的薄膜相符,以及与缺损底部较厚的隔膜相符。中央段完全展开以缩短盘状件之间的距离,从而帮助夹持力度和填充缺损。图11f示出一种位于通过心室中隔裂缝中的装置。装置的中央段214拉长以填充裂缝,并且盘状件与中隔壁相符。

[0101] 如图11a所限定的直径B与E以及C与E的比值,使盘状件和中央圆柱形部分以与装置的轴呈一角度与直径E铰接,并且更加容易与在盘状件接触区域上的脉管管道的变异性和组织不规则性相一致。直径C选择成略大(10-20%)于希望使用的管道,以对装置提供锚固。如果管道比预计的较长,中央部分可拉长成适应更长的长度。盘状件在最外点以1-3mm范围内的距离D分开,D最好为1mm。在垂直于装置中心轴的(C)部分中,每一盘状件的内表面之间的距离G定在3-7mm的范围内,优选5mm。距离G和A之间的差异提供了对管道长度的变化性和对不规则表面的一致性,以及起类似弹簧的作用在每一盘状件上向血管施加夹持力以保持装置在应有的位置中。

[0102] 继续参照图11a更大的放大图,外层210包括限定医疗装置200外形的框架。宜用直径0.001至约0.005英寸,优选0.0015英寸的72编织股线形成。编织的斜度在45-70度的范围内,优选60度。具有与外层210相同形状的内层212在该框架内。内层最好使用直径约0.001-0.003英寸,优选0.0015英寸的144股线的形状记忆金属丝编织。层210和212的编织斜度最好相同,但也可不同而不脱离本发明的范围。如上所述,应固定各编织层的末端216和218以防止织物松开。在优选的实施方式中,以铂-铱或不锈钢制作的夹具220用于使将形成阻塞装置220的管状编织件两末端216和218的股线各末端缚在一起。夹具220最好如图11a所示的那样从盘状件向外定位,但也可选择为凹进盘状件表面几分,然而夹具完全凹进需要在中央部分末端壁和盘状件壁内有能够适应夹具长度的凹槽。替换地,可使用不同夹具来固定外编织层的金属股线的末端,与固定各内层金属股线的末端的夹具不同。应该可以理解到,也可使其它适合的紧固装置以其它方式与末端连接,诸如焊接、焊锡、铜焊、采用生物兼容的连接材料或其它适合的方式。一个或两个夹具220可包括用于将此装置100与传送系统(图中未示出)连接的螺纹孔222。在所示的实施方式中,夹具220通常为圆柱形,并具有接纳金属丝股线末端的卷边凹槽,从而基本上可防止金属丝彼此相对移动。

[0103] 当使用未经处理的NiTi织物时,其股线倾向于恢复其未编织的构型,并且编织层210和212可能会很快散开,除非被切断形成装置的编织层长度的末端可彼此相对约束。夹具220用于防止编织层各末端散开。虽然焊锡或铜焊NiTi合金证明是相当困难的,但用如激光焊机通过点焊可以将末端焊接在一起。当切去包括多层210和212的织物以达到希望的尺寸时,应当注意确保编织层不会散开。例如,以NiTi合金形成的管状织物为例,单独的股线趋于恢复其热定形的构型,除非受到约束。如果织物经热处理设定了股线的编织构型,它们倾向于保持编织形状而且只是末端会磨散。然而不经过热处理而能简单形成织物可能更为经济,因为所述织物在形成医疗装置时要再次经过热处理。

[0104] 在设计成在引导线中被推进的阻塞件(图中未示出)的其中一实施方式中,夹具220包括两同心环,其中,通过使用上述方法或通过使外环挤锻在金属丝和内环上,将编织的金属丝约束在环之间。夹具220中的内环用于为引导线的滑动管道提供中央内腔。胎面夹具可以使用内螺纹(内环)或外螺纹(外环),假设存在引导线管道的话。

[0105] 一旦织物压缩成与限定模具内部的壁一致时,如上所述的那样,编织层可进行热处理。当再次打开模具,织物通常保持其受压的变形构型。例如通过迫使夹具轴向地彼此分离,使形成的装置200沿轴向收缩。然后,所述收缩的装置被连接到传送装置例如细长的柔软的推动丝,和通过输送导管以在患者体内的预定部位展开。使用所得的装置阻塞PDA的方案与Kotula'261专利中所述的相同,此地不需重复。

[0106] 图12a-12f示出另一种替换实施方式。各种设计加入了前述实施方式中的有利特征、尺寸范围、编织选择等,除了专门注明的以外。在图12a中,盘状件202'和204'由自身折迭的单一层制造,同时中央部分为双层。在这种情况下,内层的斜度必须相对于外层而增大,以致两层均具有相同的收缩长度。这样使设计者具有设计灵活性,使盘状件部分相对于装置中央部分具有不同特性。图12f示出一实施方式,其中设计被反转,使双层背对背地位于盘状件部分中,如所示的那样,而单层位于中央部分中,或使中央部分中的各层具有不同形状。

[0107] 图12b示出一种设计变化,其中织物多层使金属丝末端的一端以共用的夹具连接,但在内层的另一端设有自由浮动的夹具并与外层的夹具分开。在该设计中,一个自由度是具有不同的受压编织层长度,以致斜度可根据需要变化。如有需要,内层也可全部跟随外层的形状而在各层之间具有不同的斜度。

[0108] 在图12c的实施方式中,内层212用层间的缝合接头悬吊,并且各层的末端夹具相互独立。

[0109] 在图12d中,内层212具有如图12c那样独立的末端夹具,但各层不用缝合连接,层210和212使其末端夹具通过诸如由硅酮橡胶制作的弹性件连接。图12e与图12d类似,除了接头可以是非弹性体例如缝合线或金属丝、并且可选择只在一组末端夹具上连接之外。在图12a-12f中示出的所有实施方式都具有与直径B和C相比较小的直径E,以维持其连接优点。图11a限定了直径A、B、C和E。如图12a-12f所示,可以预计到,各种任选的特性在此可以以所希望的任何方法组合,用于所述的任一实施例。

[0110] 图13a-13f示出治疗瓣膜周边漏(PVL)的各种实施方式。图13a示出用缝线232将人造双心尖瓣膜230缝入患者体内。沿瓣膜套囊的三个条纹线区234、236和238代表开口区域,该区域中的组织因较弱组织或受损或缝线松开而从套囊被拉出。这些开口区域使瓣膜血流

短路并导致心功能不良和低血压。如图13a-13f所示,本发明在此设计成可闭合/阻塞这些PVL。

[0111] 本发明这种实施方式的PVL阻塞装置100可以有利地根据上述的方法制造,也就是使通常同心定向排列的管状金属织物的多层310、312变形以便与模具的模制表面一致,并且热处理编织层使其基本上设定在其变形状态。接着参照更大的放大图13b-I,外层310包括限定医疗装置300外形的框架。宜用直径范围在0.0015-0.0035英寸内,优选0.002英寸的144编织股形成。编织的斜度可在45-70度的范围内,优选60度。内层312位于该框架内。加入第三层314(图中未示出)作为最内层被证明是有效的。内层可用直径0.001-0.002英寸,优选0.0015英寸的144股形状记忆合金丝编织。层310和312的编织斜度最好相同。如上所知,编织层的末端316和318应固定以防止编织散开。在较佳的实施方式中,在形成阻塞装置300的管状编织件的各末端316和318上,使用夹具320将金属丝股线的末端缚在一起。替换地,用于固定外侧编织层的金属股线的末端的夹具,与固定各内层金属股的末端的夹具不同。应该可以理解到,也可用其它适合的固定装置以其它方式与末端连接,诸如焊接、焊锡、铜焊、采用生物兼容的连接材料或其它适合的方式。外层的一个或两个夹具320可包括用于连接此装置300与传送系统(图中未示出)的螺纹孔322。在所示的实施方式中,夹具320通常为圆柱形,并具有接纳金属丝股线末端的卷边凹槽,从而基本上可防止金属丝彼此相对移动。

[0112] 当使用未经处理的NiTi织物时,其股线倾向于恢复到其未编织的构型,并且编织层310和312可能会很快散开,除非被切断以形成所述装置的编织层长度的末端可彼此相对约束。夹具320用于防止编织层各末端松散。虽然焊锡或铜焊NiTi合金被证明是相当困难的,但用如激光焊机通过点焊可以将末端焊接在一起。当切去包括多层310和312的织物以达到希望的尺寸时,应当注意确保编织层不会散开。例如,以NiTi合金形成的管状织物为例,单独的股线趋于恢复其热定形的构型,除非受到约束。如果织物经热处理设定了股线的编织构型,它们倾向于保持编织形状而且只是末端会磨散。然而不经过热处理而能简单形成织物可能更为经济,因为所述织物要再次经过热处理才能形成医疗装置。

[0113] 因为PVL开口有各种形状,预计可能需要许多大小和形状的阻塞装置来闭合这些漏孔。安全定位阻塞件以防止装置的偏动或栓塞形成也很重要。如图13b-I所示,装置300由形状相同的两层形成。图13b-II是装置300的平面图,而图13b-III是其端视图。这一特定的设计意图阻塞形状稍为呈长椭圆形的开口。如有需要,不透射线的标记可放置在伸长形状的窄侧或宽侧上,以帮助医生定位装置。这些标记可以是不透射线的铂金丝或铂铱标记,以不妨碍织物收缩或自身展开的方式与织物连接。因为金属丝的直径小,长椭圆形可以与更圆或更长的形状相符。图13c示出月牙形的阻塞件324,图13d示出圆形的阻塞件326。在图13e中,装置336与套囊240接口的一边缘定型为与套囊的形状配合,而与组织242接口的另一边具有更适应于接口上组织厚度的形状。为了说明的目的,图13b给出了长椭圆形阻塞件的尺寸,它们与应用的其它形状类似。所有尺寸以毫米(mm)为单位,即A=6,B=2,C=10,D=6,E=6,F=9,G=7,H=2。

[0114] 图13f所示为用于装置300的一较佳的夹具320,意图与经引导线输送阻塞件兼容。在该设计中,夹具320必须具有能使引导线滑过的中央管道328。因此,夹具320可制成带有内径(约0.002-0.004英寸)略大于引导线直径的内环330。该夹具还具有足够大的外环332,以便在两环之间容纳编织金属丝末端。外环可锻制成使外环压住金属丝和内环,或者金属

丝末端和环以焊接、铜焊、焊锡或粘结或其它公知方法连接。至少其中一夹具在夹具的外环外侧或内环内侧具有螺纹。如果使用内侧螺纹,必须扩大内环以容纳外螺纹的传送装置,该这种置的内腔尺寸适合于引导金属丝通过螺纹夹具。

[0115] 一种经引导线的输送系统在PVL阻塞件的输送中特别有用。这种情形中最困难的一个方面是输送该装置通过瓣膜套囊附近的缺损。由于在瓣膜区内有血液的湍流,最好设置小表面且易操纵的引导线首先通过缺损,然后经引导线推进传送装置和导管。替换地,引导线可设置成穿过导管和传送装置,并引导系统的管道通过脉管系统。接近瓣膜缺损时,引导线可独立地操纵通过缺损处,并且然后经引导线推进导管和传送装置。

[0116] 治疗瓣膜周边漏的方法可以包括以下步骤:(1)推进引导线通过体内的脉管系统并跨过瓣膜漏孔;(2)经引导线推进含有与传送装置相连接的阻塞件的导管,直到导管的远端跨过瓣膜漏孔;(3)通过操纵传送装置使阻塞件的远端部分伸出导管远端以外,致使远端部分自身展开到其预定的形状,来使阻塞件的远端部分(远端至腰部)展开;(4)将导管和传送装置拉近,直到阻塞件的展开部分与邻近开口一侧的组织接触;(5)撤出相对于传送装置的最近的导管,露出阻塞件余下的近端部分,同时在阻塞件自身展开并与邻近开口另一侧的组织接触时,允许将传送装置推向远端;(6)一旦装置适当安置以阻塞开口,断开传送装置与阻塞件的连接;以及(7)从体内取出传送装置和导管。

[0117] 另一种治疗瓣膜周边漏的方法与上述相似,但包括以下的步骤:通过预定形状或易操纵的导管,推进引导线通过脉管系统,以便于管道通过瓣膜周边漏的开口。任选的附加步骤包括:在跨过边漏开口之后以及输送阻塞件之前,取出导管。

[0118] 阻塞件的另一种实施方式是图12a-12f所示装置的变型,如图14a-14c所示的阻塞装置400由柔软的且适合的外侧织物410构成,该外侧织物围住具有所需的预定形状的空间430,带有两个或多个并排的编织管状件412a、b、c,它们至少在一末端共用编织的金属丝末端接头。如图14b和14c所示,多个织物不需要同心排列。这种安置使内侧编织件412彼此相对移动以充填未知尺寸和形状的可用空间,诸如长椭圆形、月牙形或椭圆形内腔形状。通过选择热定形织物412可实现这一点,该织物具有足够大的直径对外侧管状织物施加压力,强迫外侧织物抵住装有装置的内腔壁。为了共用金属丝末端的夹具,内侧管状织物壁必须在末端彼此压迫,并且形成月牙形以环状方式配合如图14a所示的夹具420上的金属丝末端夹具。金属丝末端418上的近端夹具420组成连接输送导管的缝合线(图中未示出)。近端夹具420可以也可以不用夹住最接近金属丝末端的内侧织物末端。较佳地,由系绳或弹性件使夹具420与织物412的金属丝近端连接,以使织物的长度基于内腔中装置400的形状的变化而改变。该实施方式的外侧织物可以是直径在0.001-0.002英寸之间的NiTiNo1 144股线编织的金属丝。内侧的织物可用直径0.001~0.003英寸的Nitino1金属丝以72或36股线的方法编织。一种可选择的经由引导线输送的实施方法是通过金属丝末端夹具420而实践的,这种双环的设计如前所述。

[0119] 在图15所示的另一实施方法500中,外侧织物510预先定形成限定一特定容量的形状530。较小直径、预先定形为珠链状的管状织物512被包含在外侧织物内,并且共轴共用外侧织物金属丝远端夹具。内侧较小的织物512比外侧织物510长得多,且当织物512用来完全充满上述容量的形状时,它被设计成曲折进入外侧织物的限定容量的形状530中,并有助于使外侧织物与其所处的内腔形状相符。金属丝末端516上的远端金属丝末端夹具520最好是

一种两部分夹具,其内环和外环夹住在两个环之间的编织金属丝的。近端编织金属丝末端夹具522有相似的结构,但外环有螺纹以便与输送导管540上的螺纹配合,用于选择性地连接上述装置与输送导管。在这种实施方法中,当外侧织物完全展开时,内侧织物的一部分保留在输送导管内。为能使内部管状织物512平衡地送入容量530,位于输送导管540内的推动线528起抵住织物512的近端金属丝末端夹具523的作用,以将织物完全推出输送导管。推动线528可选择具有螺纹端,以便与金属丝末端夹具523的螺纹接合。输送导管540可以通过套管推到治疗部位。容量530中金属丝的密度高有助于快速止血,同时保持输送时的小外形。珠链的球形体以球体靠住球体再靠住外侧织物地装入上述容量中,并且由此将外侧织物的表面加载靠在待阻塞的内腔壁上。对于这一实施方法,外侧织物应是柔软和一致的。用144股、直径0.001~0.002英寸的Nitinol金属丝最为合适。内部织物可用直径0.001~0.003英寸的Nitinol金属丝以72或36股线的方法编织。外侧和内部织物可作热处理设定为前述所需的容量形状和所需的珠链形状。金属丝末端夹具520和523可以是双环构型,如前述的另一实施方法所述的,可使装置配置成经引导线输送。

[0120] 阻塞体腔的方法包括以下步骤:(1)提供一个阻塞件,该阻塞件包括至少第一限定预调整容量形状的可自身展开的编织管状层,以及比在收缩的输送构型中的第一编织件长的第二编织件,所述第二编织件在一端与第一编织层的端共轴连接,并具有重复的预调整的容量,所述预调整的容量占据远小于第一编织层的预定形状的形状,从而使第一和第二编织件都能够收缩、拉长成较小的外形以便通过导管输送,和具有用于占据体腔阻塞空间的自身展开的预调整容量;(2)推进包含阻塞件的输送导管的远端以及传送装置到达体腔;(3)将阻塞件的远端推移出导管,使阻塞件的第一编织层在腔内自身展开;在由第一编织件占据的容量内推进第二编织件的远端,直到整个自身展开的第二编织件包含在所述容量内;(4)断开传送装置与阻塞件的连接;(5)从体内取出导管和传送装置。上述方法的任选附加步骤为经引导线输送阻塞件、传送装置和导管,并且在第一编织层自身展开前,从内腔取出引导线。

[0121] 在图16a~16d所示的另一种实施方法中,主要用于心室中隔缺损VSD,该装置的中央直径可在其周围的扁平或翻转部分放宽,以减轻在隔膜肌肉部分上的心脏传导希斯氏束的压力,以防止心传导阻滞(图16a)。此外,该装置只有一个带有小直径E的咬合法兰600(右心室),并且位于对端的法兰602(左心室)可放宽直径以防止对主动脉瓣的干扰。可以预计到,单一的咬合法兰600会减少传导希斯氏束的压力,有助于防止心传导阻滞,并且在左心室侧边上缺少咬合能更好地阻止装置因动脉血压升高而移位(图16b和16c)。另一种放宽左心室法兰602直径以防止对主动脉瓣的干扰的实施方式是将左心室法兰移开轴线去到装置中央部位,这样法兰如图16d所示的那样被移开瓣膜。进一步的变型为,也预计如图16d所示,取消法兰的咬合。

[0122] 虽然给出了PDA阻塞装置的尺寸,但预计此装置的形状或变型也可用于其它阻塞的应用,例如ASD、VSD、PFO或其它类似异常。中央部分可替换地具有桶形、球形或圆柱形的外表面,带有直线形或锥形的端壁。中央部分可以是波纹管形,以便进一步适应管道长度的变化,也可以是中心点在最大直径上的双锥形,或所需的任何其它形状。类似地,盘状件不需要向内斜,但这是优选的。盘状件以非平行的方式而预先形成,并且一个盘状件的尺寸可与另一盘状件不同。虽然最好设计成两层,但也可预计到,附加的层(3、4层或更多)可用于

制造所述装置。同样地,各层可以有相同的纬纱数和相同的金属丝直径,或者可以以任何次序和方法而变化以适应具体的应用。在所述较佳的实施方式中,由于多层中大量的金属丝产生的小孔径和大表面面积,阻塞与现有技术相比相对快速、小型,具有改进的保持力以及改进的一致性,以在对自然血流的干扰最小的情况下调节各种血管管道。该装置的缩减的外形小到足以使装置通过4F(French)导管或套管输送。装置200还可以是对称的,以便可以由导管从根据医生所选的肺动脉侧或主动脉侧输送。静脉闭合PDA方法的优点是可治疗小至1公斤重的婴儿。用于稍大些的早产婴儿的动脉输送方法的优点是可经股动脉的共同入口点进行血管造影和装置植入。

[0123] 由于显著增加了复合的多层结构的金属股线数量,故不再需要通过加入缝进的聚脂材料,从而缩短阻塞PDA、VSD、ASD、PFO、PVL或其它血管部位所需的总时间。这不仅能够减低制作费用,也便于将所得的阻塞装置加载在减少French大小的输送导管内。尺寸较小的French输送导管意味着有能力处理更小的血管,这是其主要优点。本发明提供的阻塞件也更灵活、易跟踪和更适应各种缺损几何形状阻塞,同时具有改进的夹持并减少对进入脉管系统任一缺损侧的侵害。经引导线跟踪提供难以到达的解剖部位的输送选择。由于装置对称,一些实施方式可从缺损的心室侧或心房侧输送。

[0124] 在此已相当详细描述本发明以遵守专利法并且给本领域普通技术人员提供关于应用新颖原理和按照需要构造和使用各实施例所需的信息。然而,应该理解,可以利用各种不同的装置实施本发明,在不背离本发明范围的情况下可以实现各种变化。例如,一种实施方式的选择可容易地应用于其它实施方式。虽然许多实施方式显示为有两层织物的制造,但如果根据具体应用的要求,不背离本发明的范围的情况下也可在任何实施方式中加入更多层。

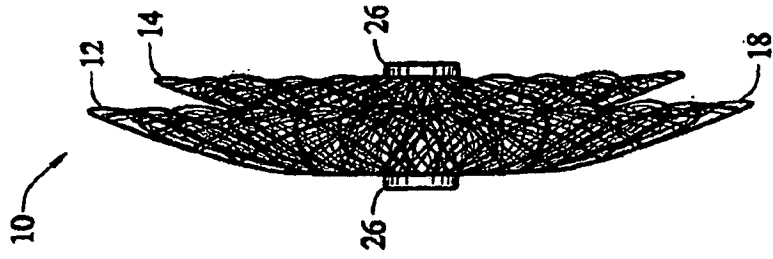


图1

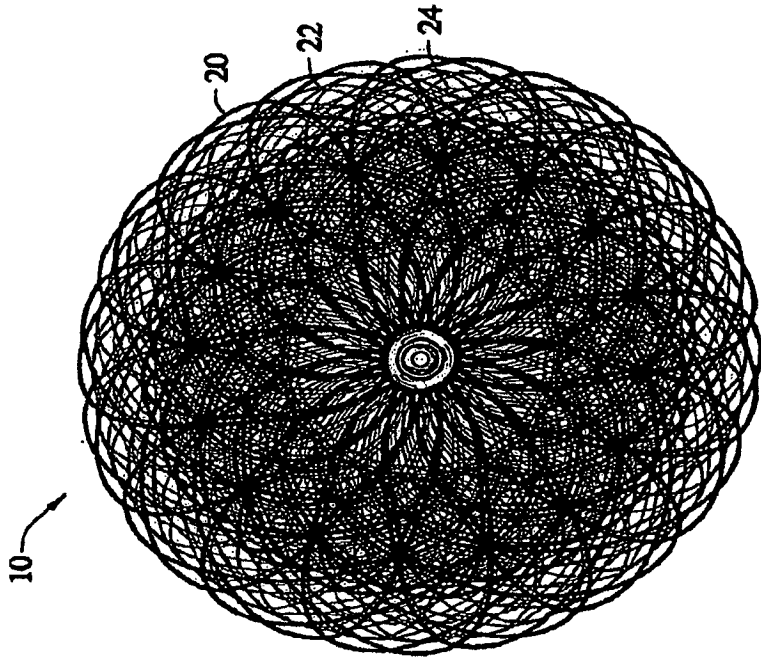


图2

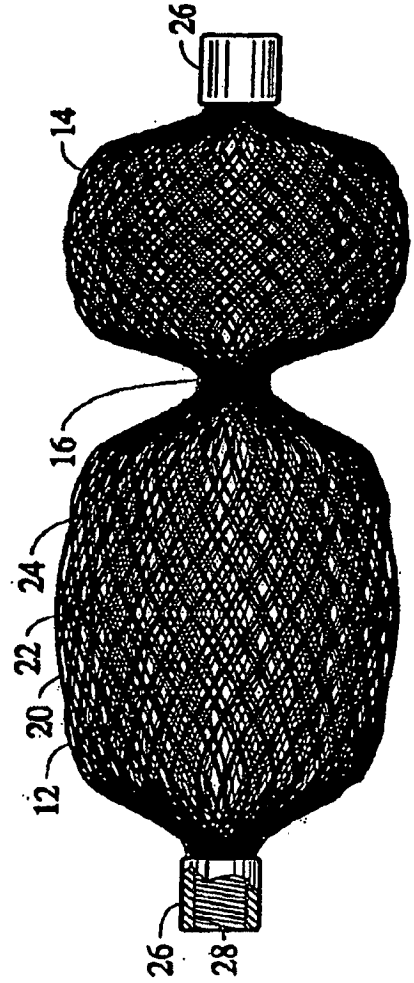


图3

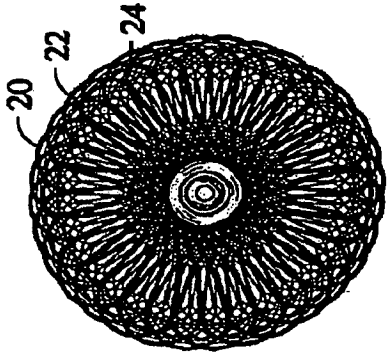


图4

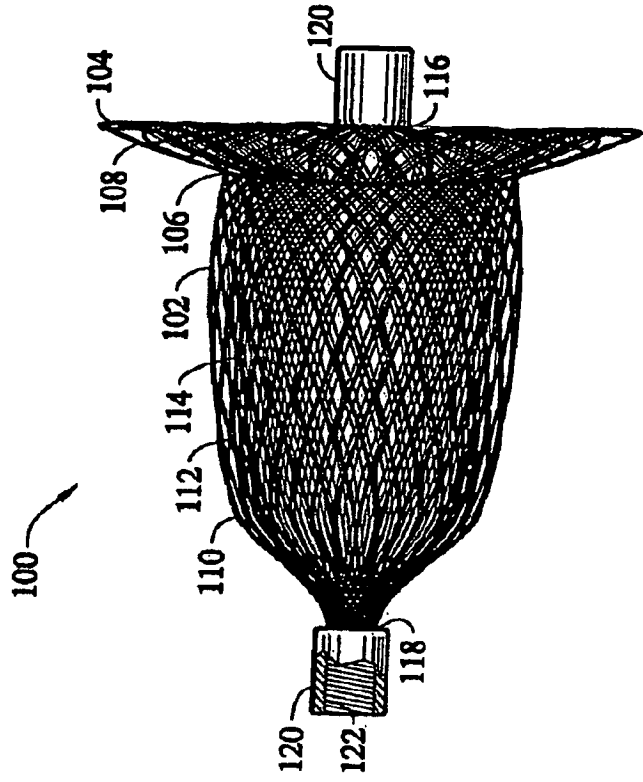


图5

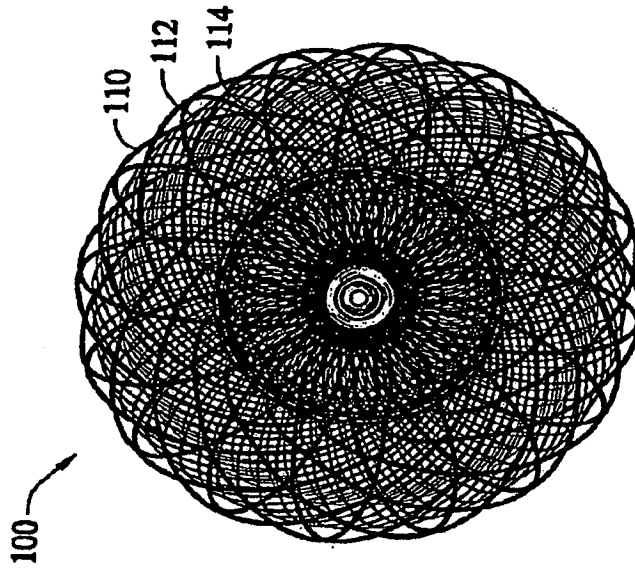


图6

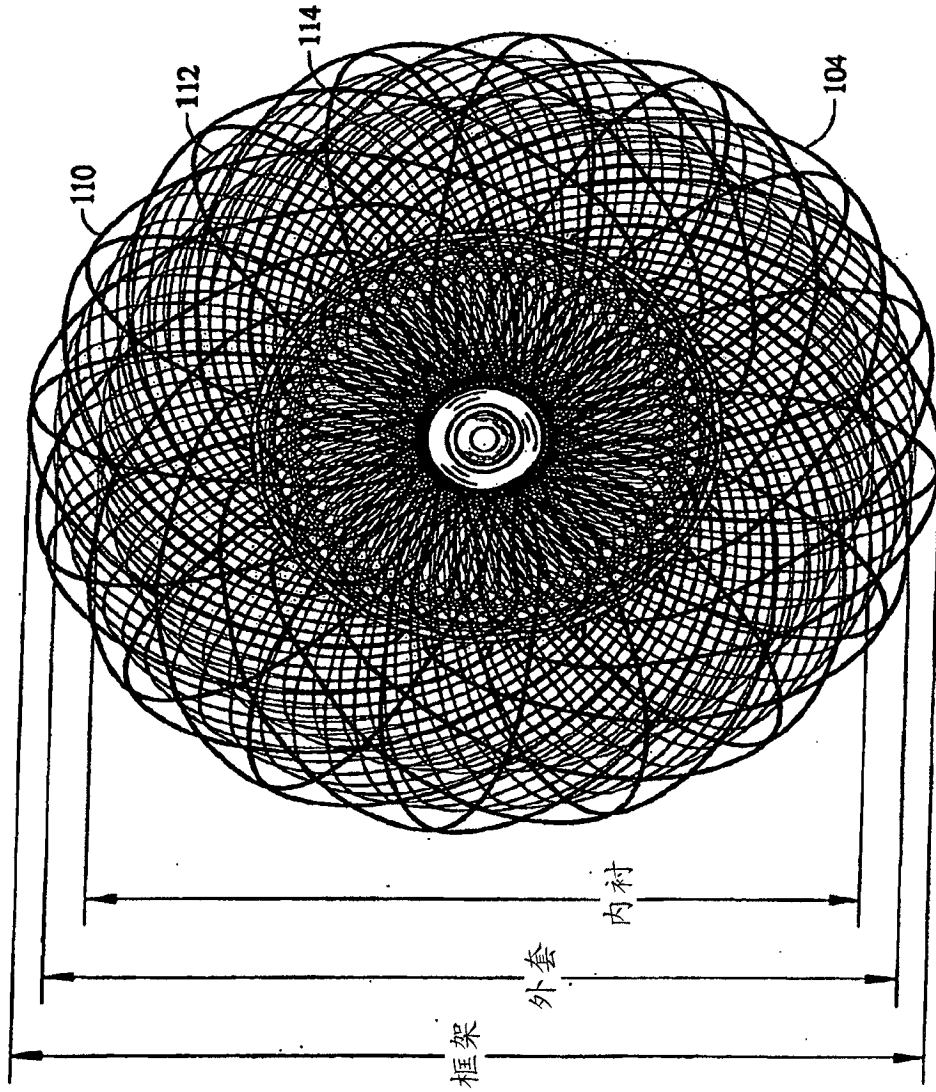


图7

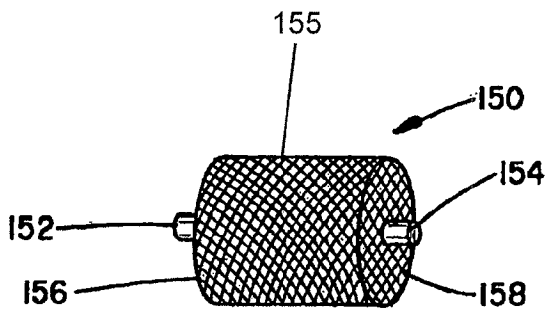


图8

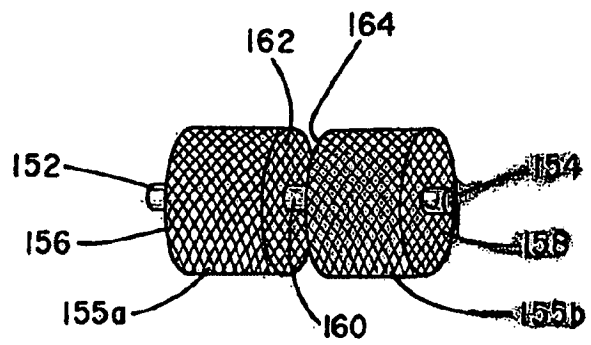


图9

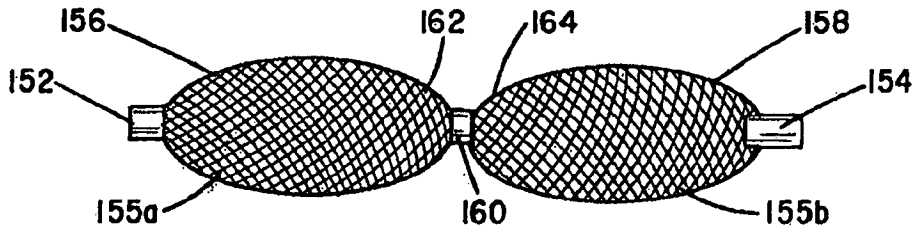


图10

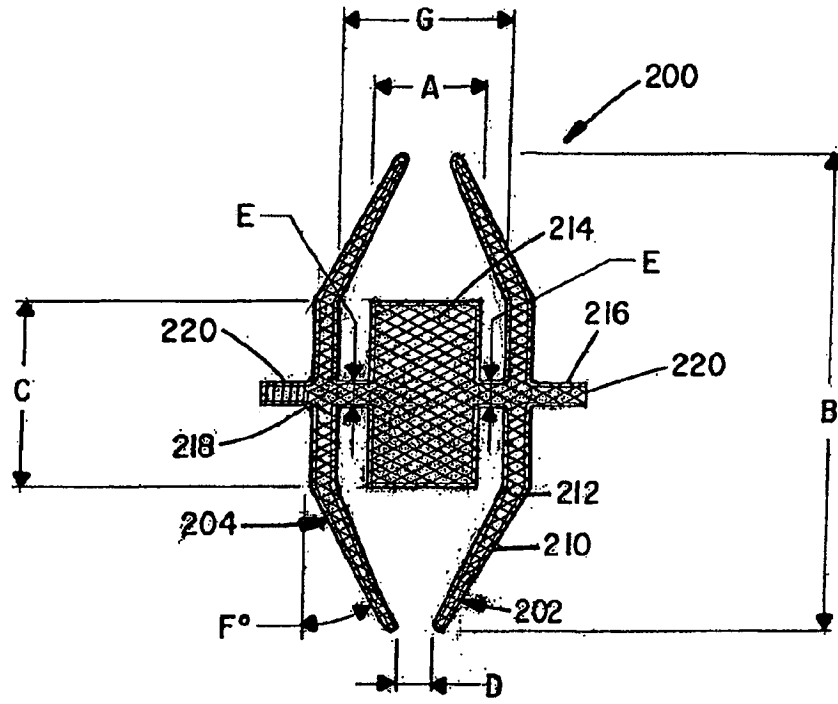


图11a

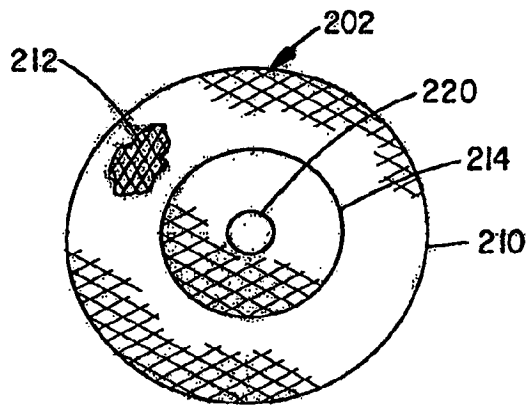


图11b

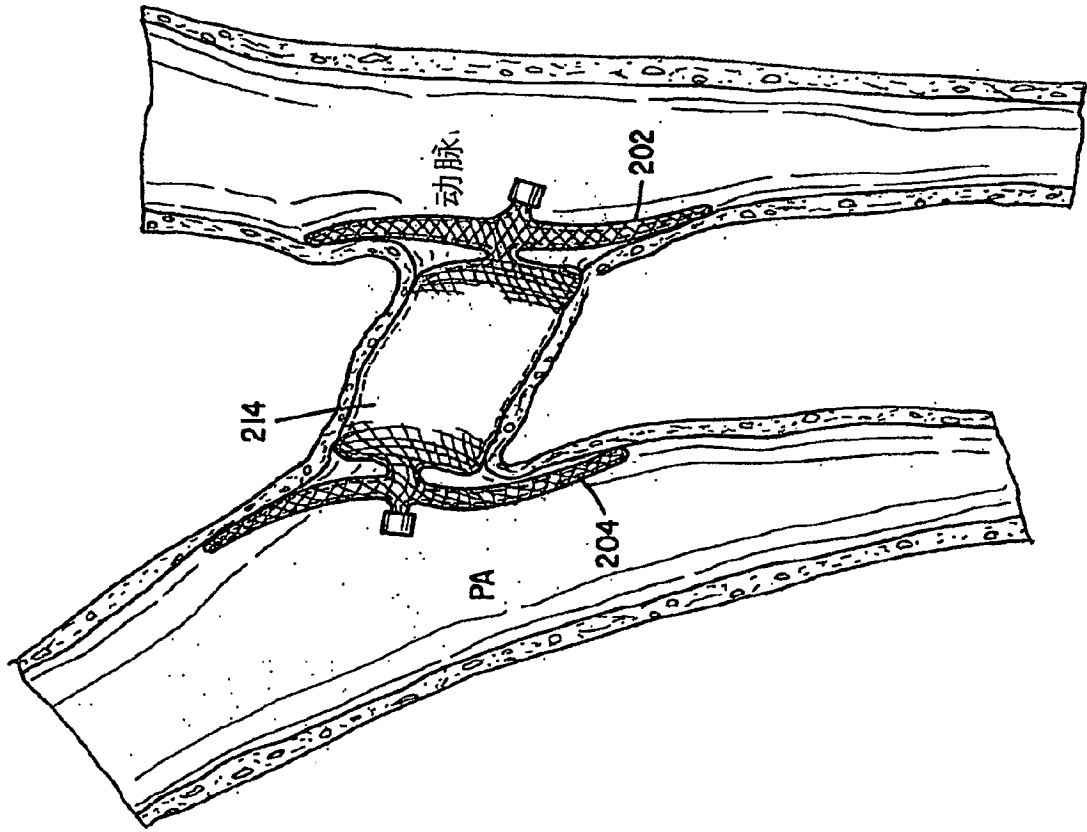


图11c

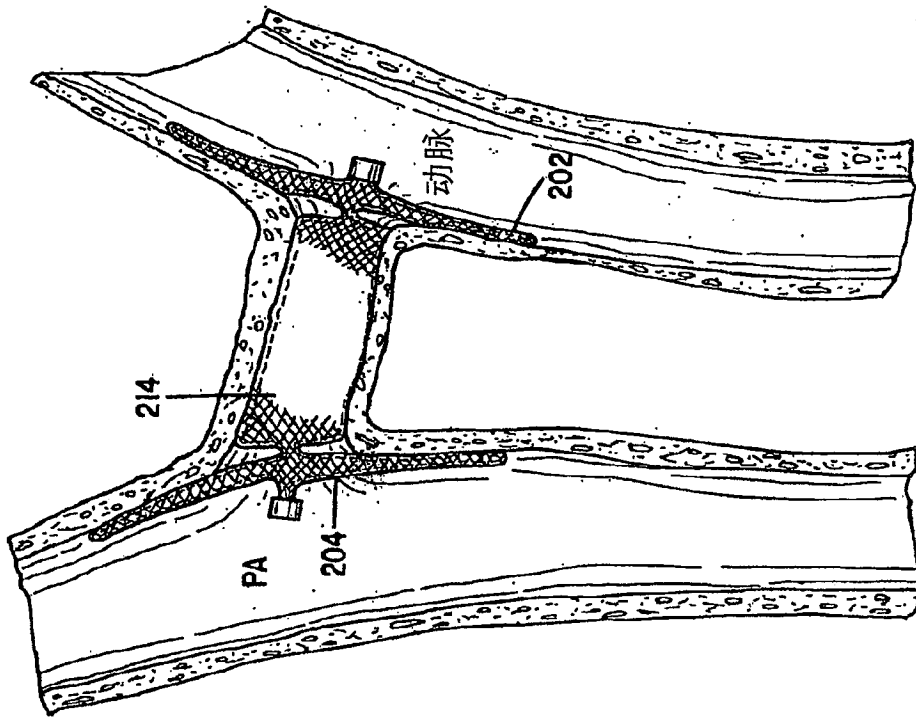


图11d

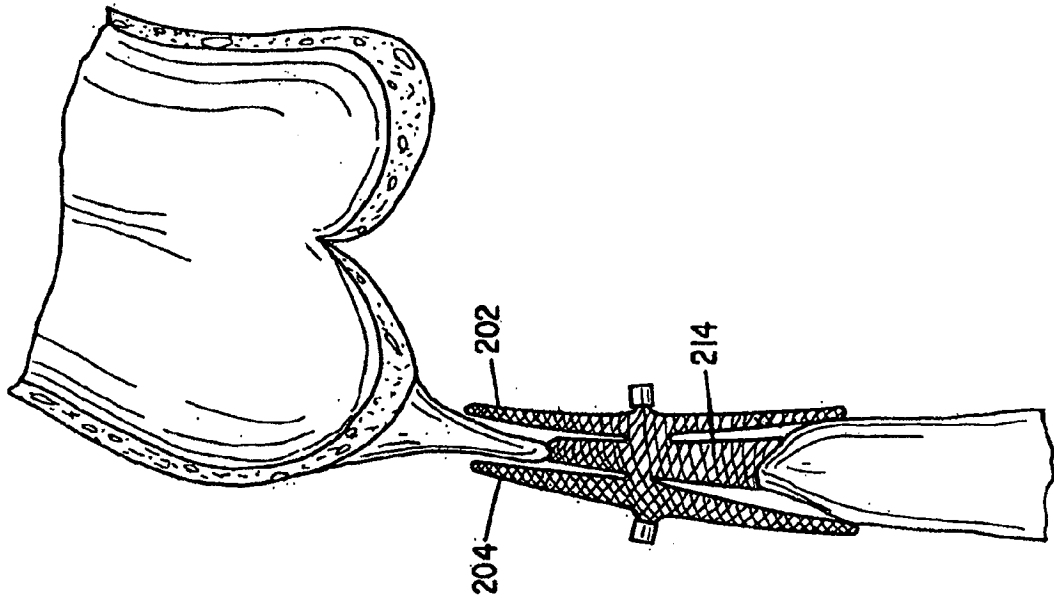


图11e

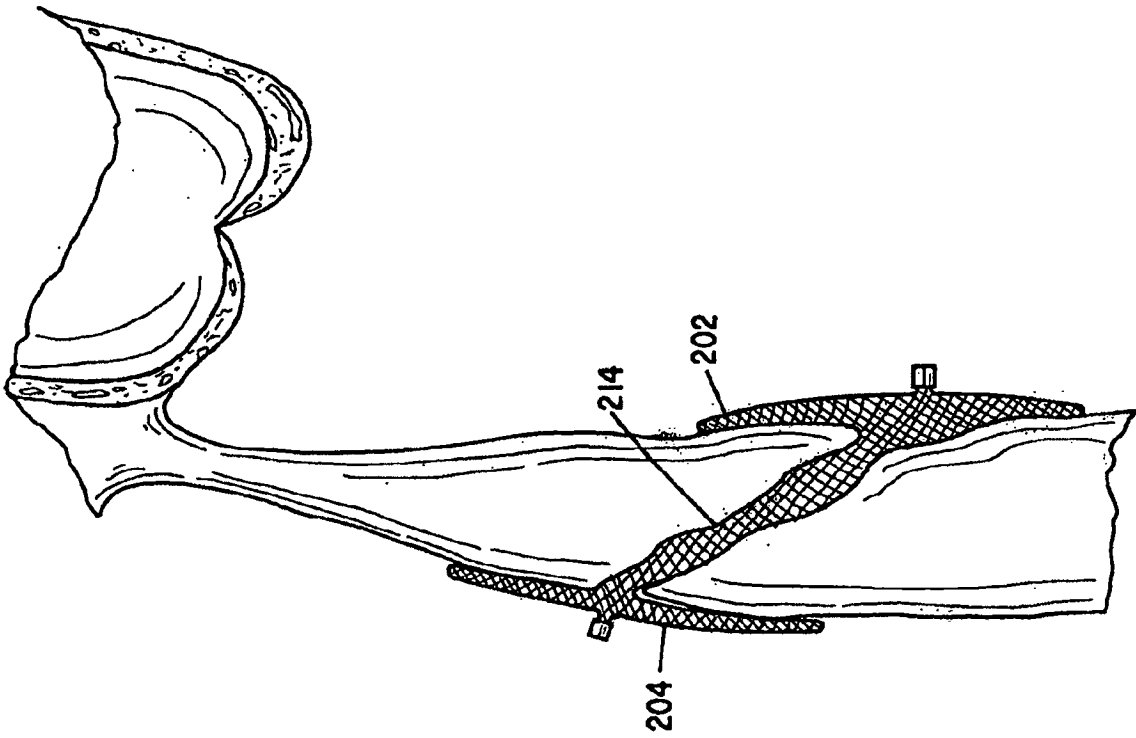


图11f

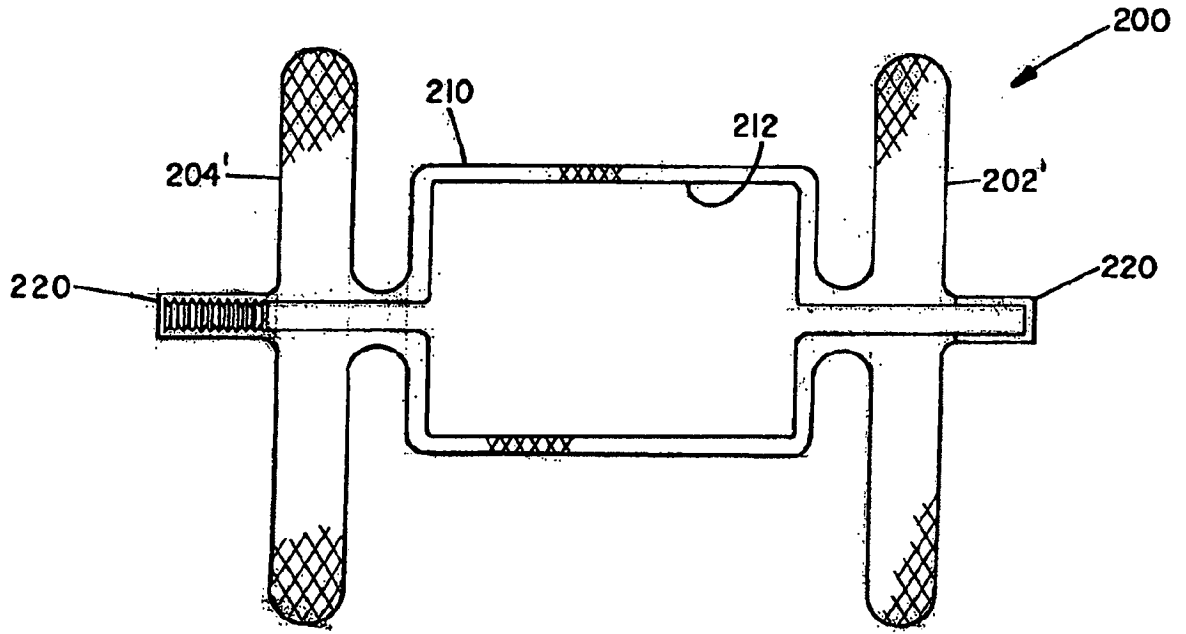


图12a

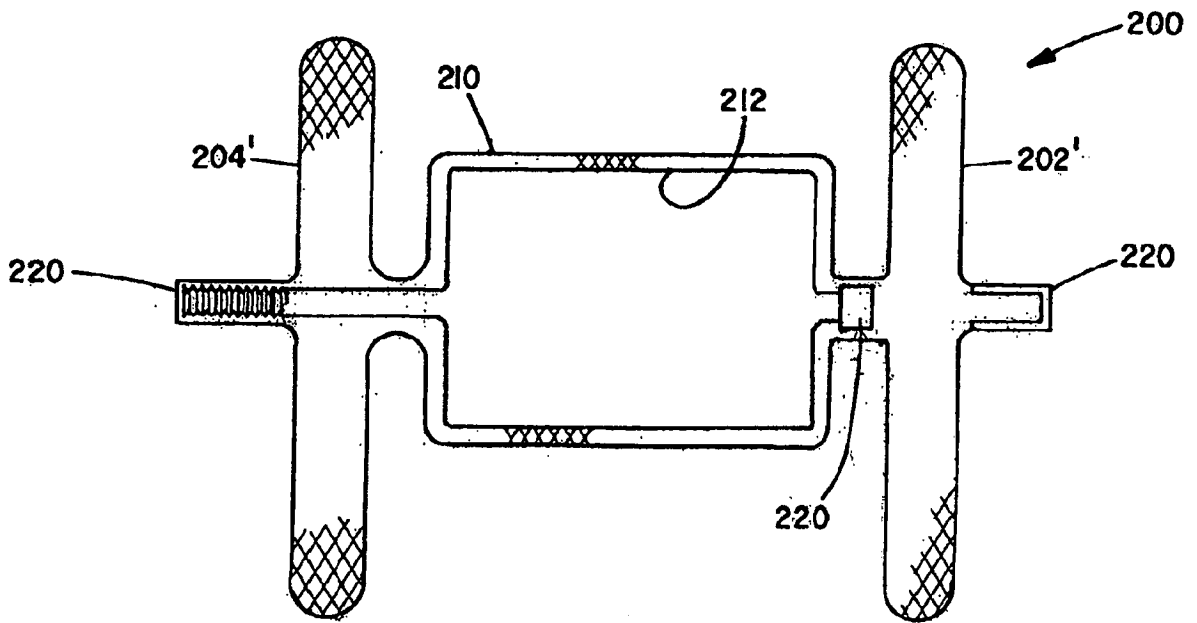


图12b

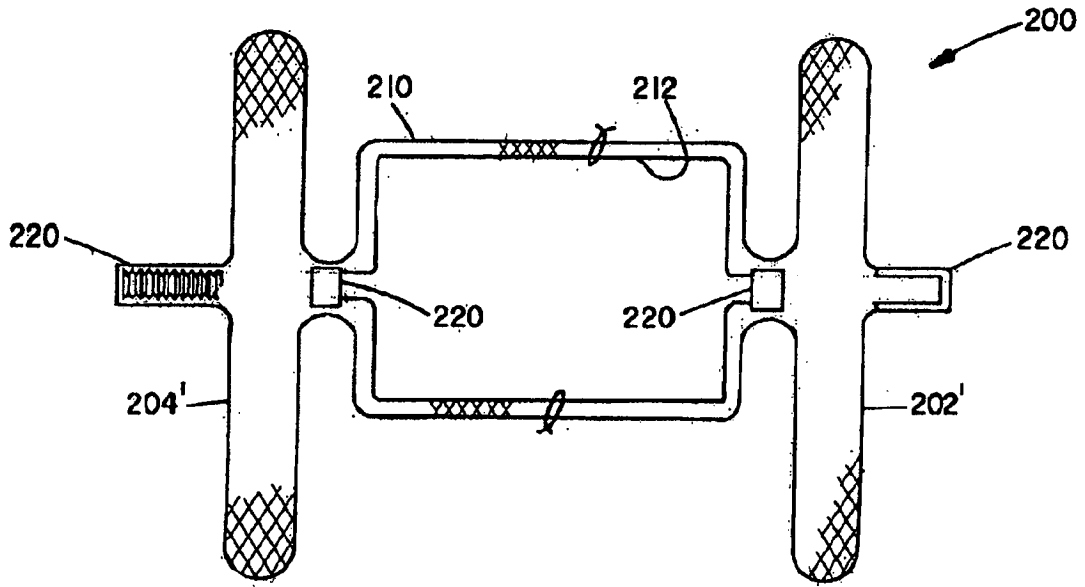


图12c

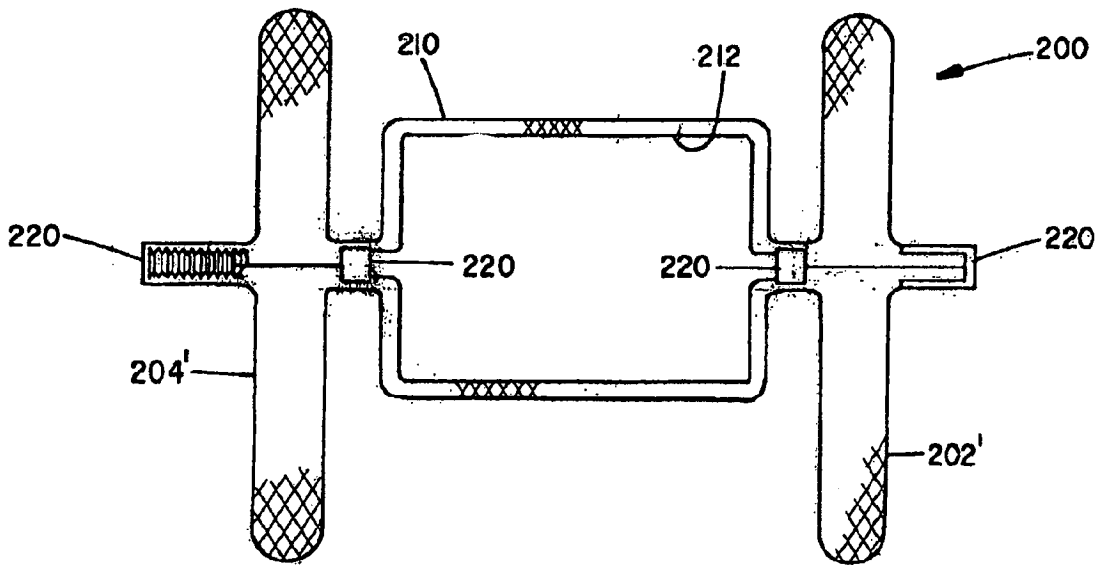


图12d

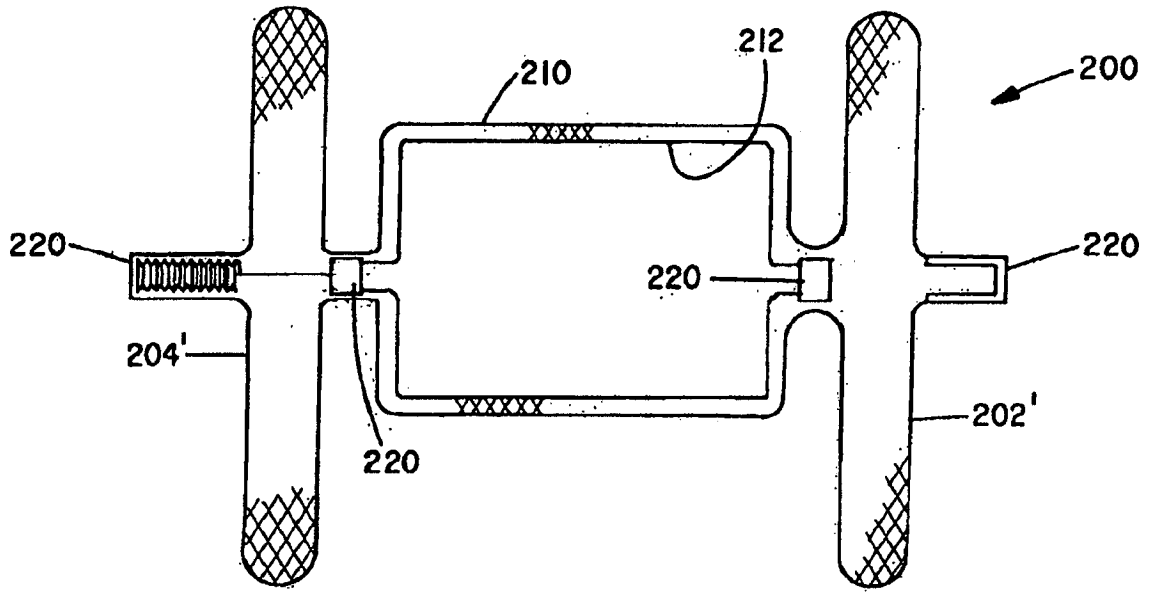


图12e

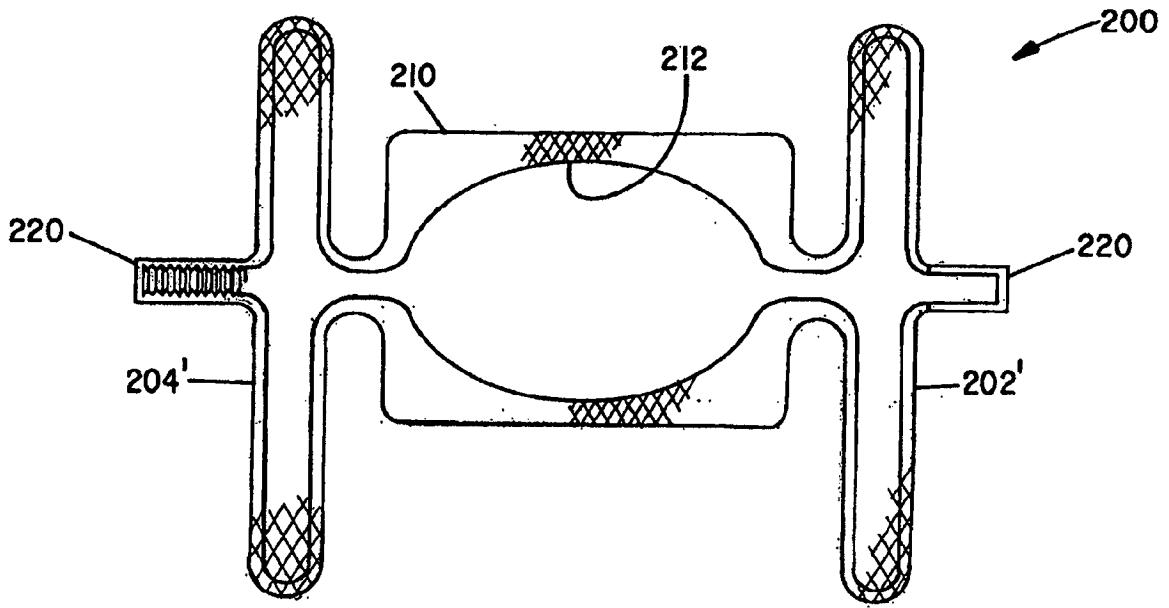


图12f

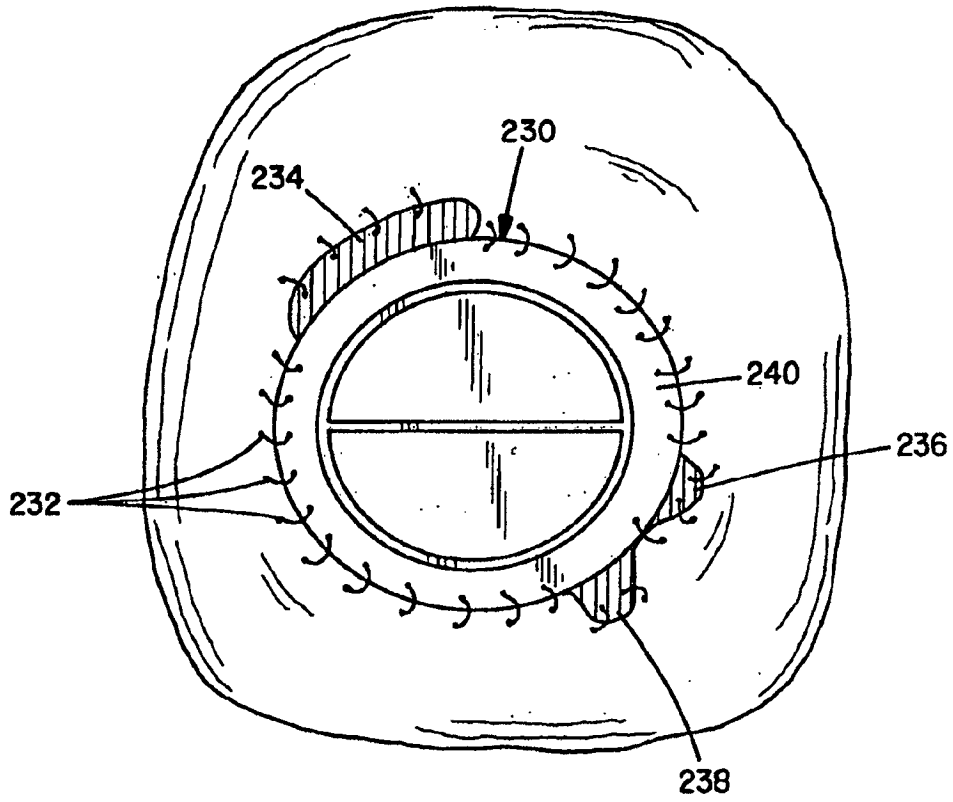


图13a

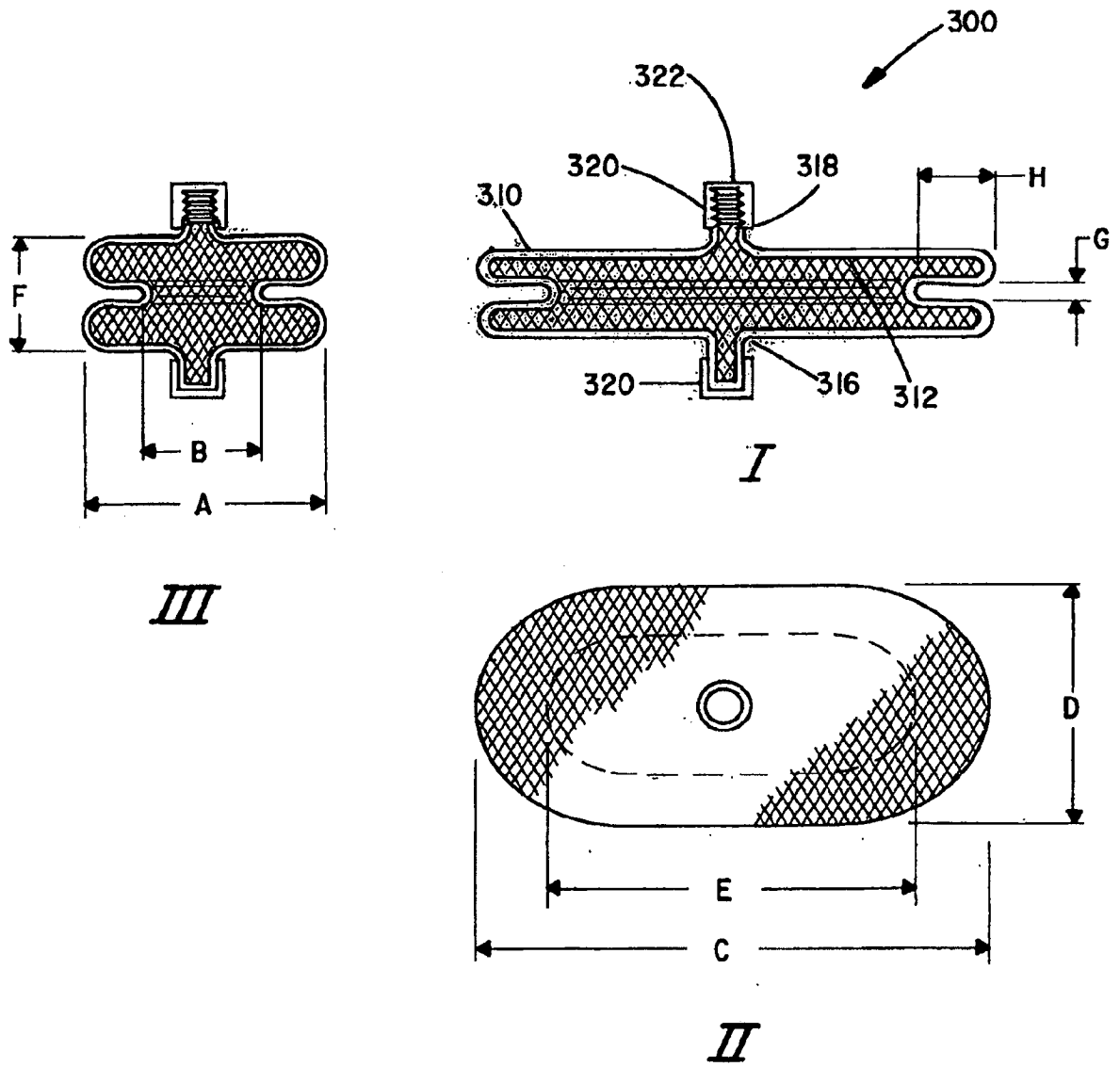


图13b

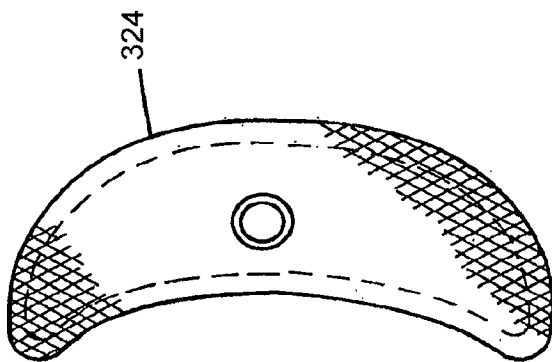


图13c

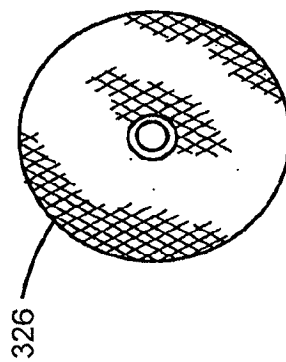


图13d

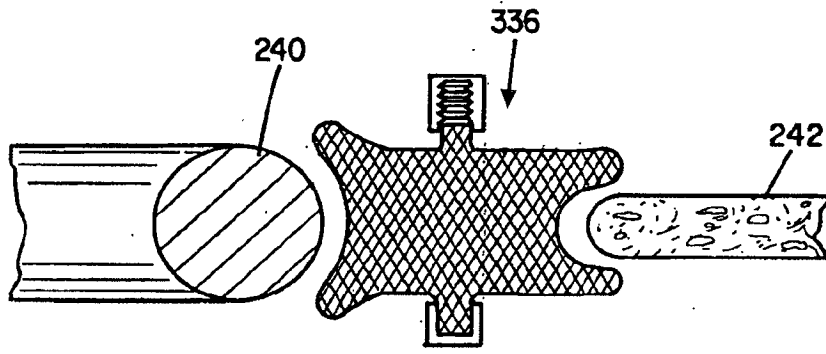


图13e

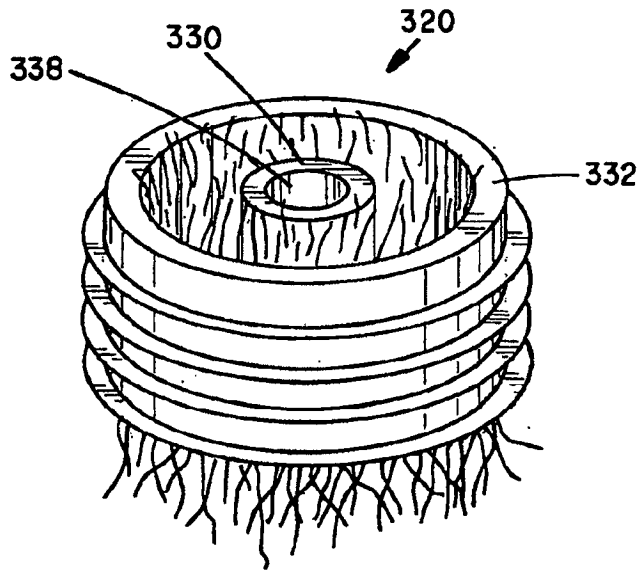


图13f

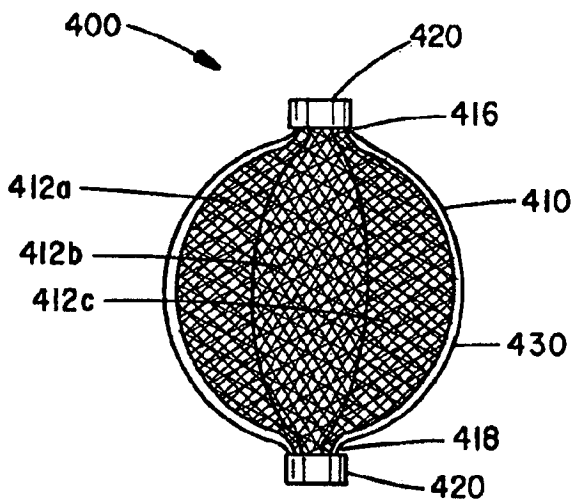


图14a

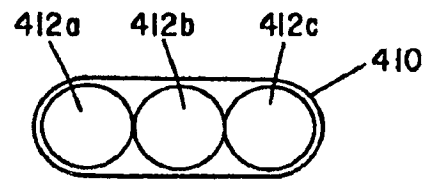


图14b

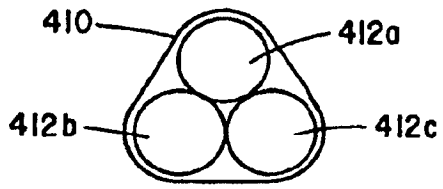


图14c

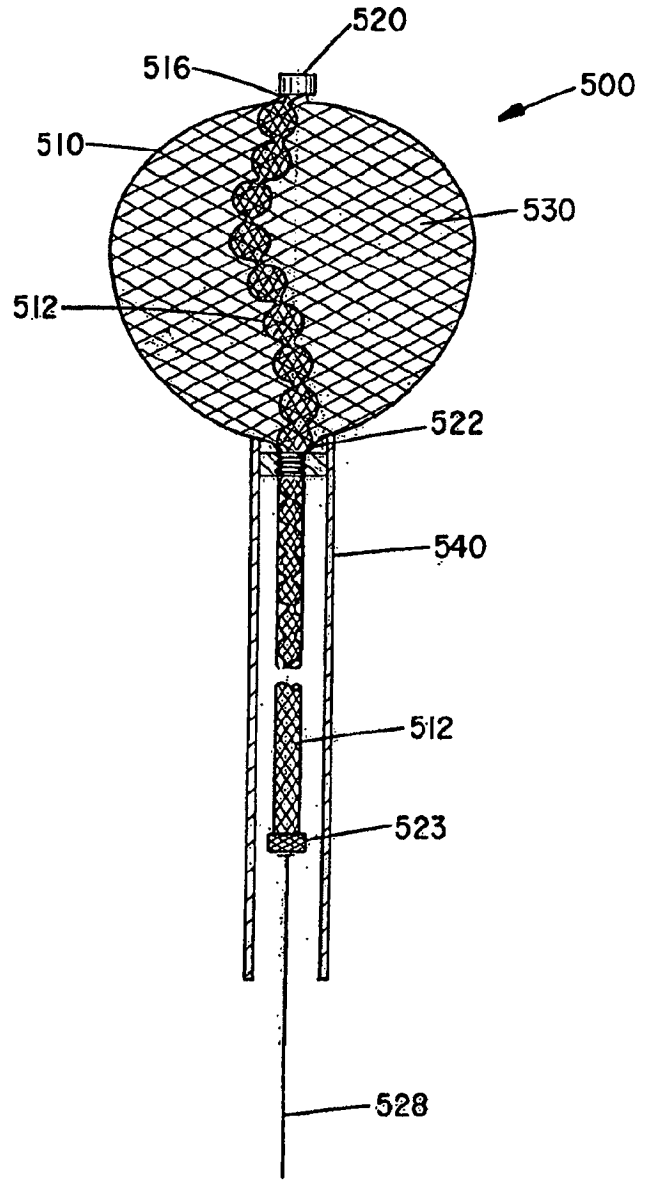


图15

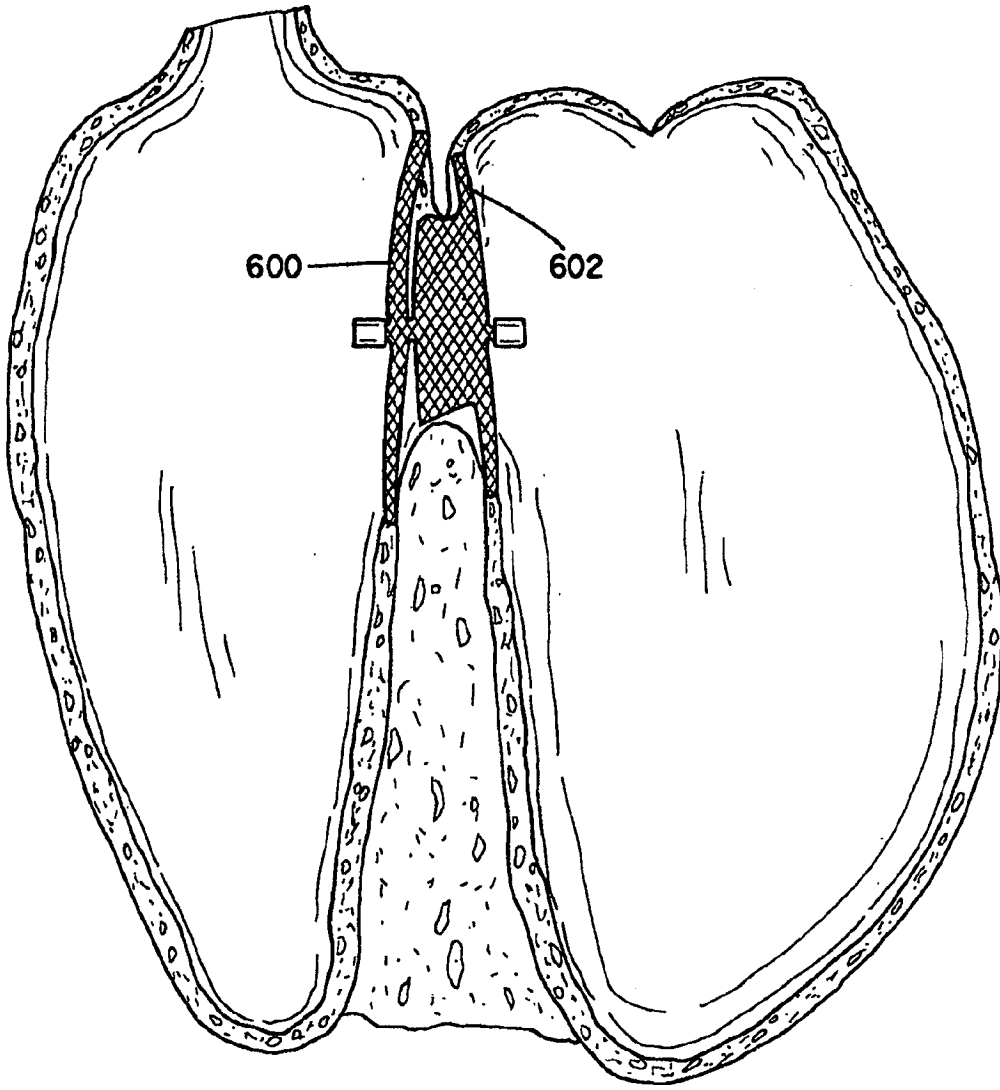


图16a

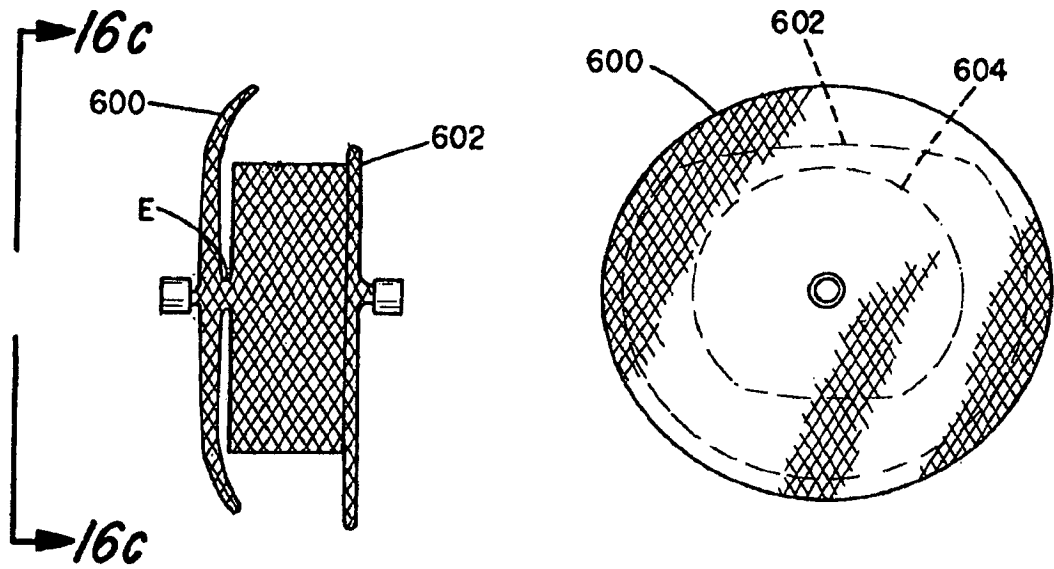


图16b

图16c

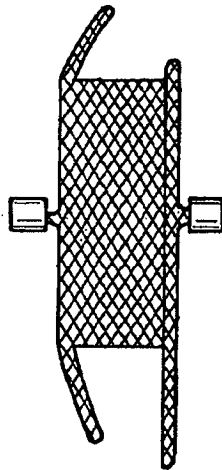


图16d