

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97118335

A61k 49/06 (2006.01)

※ 申請日期：97.5.19

※ I P C 分類：

A61k 103/34 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於判斷腸道屏障功能的系統

SYSTEM FOR DETERMINING FUNCTION OF INTESTINAL BARRIER

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

國立臺灣大學

NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY

代表人：(中文/英文) 李嗣澐 / LEE, SI-CHEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

台北市羅斯福路四段 1 號

No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, Taipei, 10617 Taiwan

國 籍：(中文/英文) 中華民國/R.O.C.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 余佳慧 / YU, CHIA-HUI

2. 蕭仲凱 / HSIAO, JONG-KAI

國 籍：(中文/英文) 1.2. 中華民國/R.O.C.

四、其他事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為：97年3月30日，論文「The Detection of Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Magnetic Resonance Imaging in a Rat Model of Acute Mesenteric Ischemia/Reperfusion Injury」公開於國防醫學院舉辦之第23屆生物醫學聯合學術年會。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：**【發明所屬之技術領域】**

本發明係關於判斷受試者腸道屏障功能的系統；本發明係進一步關於在受試者活體內及活體外判斷受試者腸道屏障功能的系統。

【先前技術】

消化道主要功能為吸收食物養分，同時作為抵抗經口入微生物病原之第一道防禦線。由單層上皮細胞組成的腸道屏障經由緊密接合而連接，且在形成物理性防禦線中扮演著重要角色，將有害的管腔內容物與全身分隔。在腸道管腔中有很多共生的細菌而構成腸內微生物區系。萬一腸道屏障受損，腸內細菌流入內部器官及全身循環，這現象叫做「細菌移位」。在器官中增加的細菌及抗原性產物與腸道通透失常引起黏膜中發炎媒介因子的釋放及白血球聚集有關，這些都會使內臟受損惡化。也因此，腸道屏障的受損與器官功能不良、全身性免疫反應症候群、敗血症及多重器官衰竭有關。

這種屏障功能喪失的病理現象常可見於細菌感染、腸躁症、食物過敏、腸缺血再灌注(ischemia/reperfusion; I/R)、腸阻塞以及一些心血管疾病等病症中。嚴重受傷的病人通常會呈現全身性循環衰退，例如：敗血性休克或創傷性休克。這些症狀在恢復後會有內臟灌流不足的情況，而且進一步可能受到重複的缺血再灌注傷害的威脅。腸道上皮細胞對缺血再灌注傷害很敏感，且因為缺血再灌注傷

吾而王况各種形態及功能上的損害，例如：絨毛縮短、絨毛頂端瓦解、上皮細胞脫落、細胞死亡增加、粒腺體腫脹、能量耗盡以及活性氧及活性氮自由基產生。腸道缺血再灌注傷害亦在其他情況，如：體外循環、腹部手術、主動脈瘤手術、小腸移植、絞勒性疝氣及初生兒壞死性腸結腸炎等發生。

關於測量消化道屏障功能的技術有限。先前已建立用來偵測腸道通透的方法應用酵素探針、螢光探針或放射性探針，在活體外加到分離的腸段的腔室面或漿膜面。之後，監測及測定探針通過屏障流到腸子另一側，以此作為組織通透性。上述技術的缺點在於需要將組織從其生理環境及解剖學上的位置分離出來，而且這些檢驗大多在疾病發展或發作後實行。而唯一用於人類個體或試驗動物活體內的檢驗方法係為喝下混合糖溶液，再以高效能液相層析術(HPLC)測量其尿液排出量來決定腸道屏障功能。雖然糖攝取方法克服了需要將組織分離的情況，但此技術費力且浪費時間，數據的解釋亦有可能受到腎臟分泌作用的影響。

核磁共振造影術(MRI)一般運用在偵測組織器官形態改變，如腫瘤形成，腔室狹窄膨脹或器官中的血液流通情況。目前利用MRI偵測器官解剖位置及評估病理症灶有賴於靜脈注射投予顯影劑以增強T1或T2加重造影。一般常用的MRI之含釷(gadolinium)顯影劑給予方式為單劑之靜脈注射，所使用之濃度為0.5M，使用量為2至20ml。

一項新興的技術稱做「核磁共振腸灌注法」應用腸子內壁的靜脈內照亮來偵測腸腫瘤、狹窄、阻塞及其他能動性相關的疾病。口服陰性超順磁性顯影劑係用於加強消化道腔室與腹部其它器官之影像對比，或用以擴張管腔來增加黏膜表面的暴露以觀察膿瘍及息肉。臨床上的應用包括評估克隆氏症病人的小腸損害。時至今日，尚未有以 MRI 技術發展出評估腸道生理性作用的方法。

因此，對於腸道屏障功能的評估，仍需要發展出一種活體內或活體外且即時的方法。為解決上述問題，本發明經設計以經消化道方式投予顯影劑，再以 MRI 監控腸道通透性。此為活體內、快速且即時監控腸道屏障功能的檢驗。或者，以經消化道方式投予顯影劑，再藉由顯影劑於血液中的情況，活體外、快速且即時監控腸道屏障功能的檢驗。對於許多腸道疾病的研究、臨床診斷技術或預後發展均非常有幫助。

【發明內容】

本發明係藉由顯影劑及偵測裝置探討腸道生理功能，而非分析其解剖構造的影像。

本發明之一態樣係為用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，包括：顯影劑，其係投予至受試者腸道中，與一般於 MRI 造影時以靜脈注射方式投予顯影劑相異；偵測裝置，用以活體內偵測該受試者內臟中顯影劑顯現強度；以及分析裝置，用於分析在該顯影劑投予前後，該受試者內臟中該顯影劑顯現強度之增加值，其中，該增加值係代表

該文試者腸道屏障功能之受損狀況。

根據本發明，該顯影劑可為陽性顯影劑（例如含釷（gadolinium）顯影劑，氯化鐵，碘劑），其中，該顯影劑較佳為含釷顯影劑。該顯影劑的使用濃度範圍為 0.05 至 1 M，較佳為 0.1 至 0.3 M。該顯影劑的使用量範圍為 0.1 至 1 ml，較佳為 0.3 至 0.6 ml。

根據本發明，該偵測裝置係於不同時間點偵測該受試者內臟中多處區域之顯影劑顯現強度，其中，該時間點的範圍為投予該顯影劑後 5 至 60 分鐘，較佳的時間點範圍為投予該顯影劑之後 5 至 30 分鐘。該時間點的範圍係依賴於該受試者內臟，其中，該受試者內臟可為肝臟或腎臟。之後，藉由該分析裝置計算相對於顯影劑投予前，該受試者內臟中多處區域之顯影劑顯現強度的增加值，且進一步計算該顯影劑顯現強度的增加值之平均，以代表該受試者腸道屏障功能之受損狀況。相較於過去單一時間點及定位的方式，本分析方法因此得以排除個體之背景值差異。

根據本發明，該偵測裝置可為核磁共振造影機。

本發明之另一態樣係為用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，包括：顯影劑，其係投予至受試者腸道中，與一般於 MRI 造影時以靜脈注射方式投予顯影劑相異；偵測裝置，用於活體外偵測該受試者血液樣本中顯影劑顯現強度；以及分析裝置，用於分析在該顯影劑投予前後，該受試者血液樣本中該顯影劑顯現強度之增加值。

其中，該增加值係代表該受試者腸道屏障功能之受損狀況。

根據本發明，該受試者血液樣本可為全血、血漿或血清。

根據本發明，該顯影劑可為陽性顯影劑（例如含釷（gadolinium）顯影劑，氯化鐵，碘劑），其中，該顯影劑較佳為含釷顯影劑。該顯影劑的使用濃度範圍為 0.05 至 1 M，較佳為 0.1 至 0.3 M。該顯影劑的使用量範圍為 0.1 至 1 ml，較佳為 0.3 至 0.6 ml。

根據本發明，該偵測裝置係於不同時間點偵測該受試者血液樣本中之顯影劑顯現強度，其中，該時間點的範圍為投予該顯影劑後 5 至 60 分鐘，較佳的時間點範圍為投予該顯影劑之後 5 至 30 分鐘。

根據本發明，該偵測裝置可為核磁共振造影機。

根據本發明，該分析裝置係計算相對於顯影劑投予前，該受試者血液樣本中之顯影劑顯現強度的增加值。除了計算血液樣本中之顯影劑顯現強度之外，本發明亦藉由該分析裝置，根據該受試者血液中顯影劑顯現強度，進一步計算血液中顯影劑的濃度，藉以推斷量化該受試者腸道屏障功能之受損狀況。

【實施方式】

以下係藉由特定的具體實施例說明本發明之實施方式，熟習此技藝之人士可由本說明書所揭示之內容瞭解本發明之其他優點與功效。

於本實施例中，術語「顯影劑」亦稱為對比劑，習知顯影劑的用途係為將之置入人體後，在核磁共振造影機和電腦斷層攝影機擷取影像中，可加強組織形態呈像或使影像對比改變。普通 X 光無法清楚看到的胃、腸、膽道、泌尿系統、血管等，可藉由顯影劑將這些構造顯現出來。而本發明係利用經消化道投予顯影劑再偵測內臟或血液中顯影強度，藉以判斷腸道屏障功能之受損狀況，而非單純地利用顯影劑使組織影像對比改變。顯影劑可分為陽性顯影劑及陰性顯影劑。陽性顯影劑使影像亮度增加，例子包括含釷顯影劑、氯化鐵、碘劑等。陰性顯影劑使影像亮度下降，例子包括空氣、二氧化碳、水、超順磁性顯影劑等。核磁共振造影技術可利用含釷化合物或其它之陽性顯影劑，而電腦斷層攝影技術則可利用碘劑為陽性顯影劑使影像呈現亮度。本發明較佳使用含釷(Gadolinium (Gd))顯影劑，其係為無組織專一性、非離子性、低毒性、低過敏性的顯影劑，主要用在磁共振造影(MRI)或磁共振血管攝影(MRA)時施打。釷化合物於 24 小時內完全由腎臟排除。目前使用方式為以靜脈注射將顯影劑投予至目標器官。於下述實施例中，主要係由經消化道方式投予顯影劑至腸道。而於其他實施例中，亦可使用內視鏡的方式將顯影劑投予至腸道。

於下述實施例中，術語「偵測裝置」係指可偵測到顯影劑強度的裝置。此類偵測裝置可例如但不限定為核磁共

於以下實施例中所述之術語「缺血」的情況為無法提供血液而造成腸道氧氣及葡萄糖供應不足。術語「再灌注」為缺血之後局部組織血流恢復，而因此造成的自由基-媒介損害稱做再灌注損害。

實施例：

實驗步驟

本發明係使用重量為 250 g 至 300 g 的公 Wistar 大鼠。隨機將大鼠分為 2 組(假操作控制組(CON)及缺血/再灌注組(I/R))。實驗前，將動物禁食一晚，僅能喝水。於無菌環境進行本實驗步驟。以胺甲酸乙酯(1.2 g/kg)腹膜內注射麻醉 2 組大鼠後，對 2 組大鼠進行中線剖腹手術且在十二指腸懸吊韌帶末端 10 公分的地方做出 10 cm 空腸囊。將帶有 PE-10 導管的 1 ml 注射器插入囊的一端且對 2 組大鼠緩慢注射 0.5 ml 的 Krebs 緩衝液至囊中。Krebs 緩衝液的配方為 115 mmol/L NaCl、8 mmol/L KCl、1.25 mmol/L CaCl₂、1.2 mmol/L MgCl₂、2.0 mmol/L KHPO₄ 及 25 mmol/L NaHCO₃ 且 pH 7.33 至 7.37。對 I/R 組大鼠處理，分離其上腸系膜動脈(SMA)且以無菌無損傷動脈鉗(0.6 cm)夾住 SMA 根部(此處為從腹部主動脈分支出來)，封閉動脈達 20 分鐘，之後鬆開使之再灌注 1 小時。假操作控制組係接受剖腹手術但無封閉 SMA。之後收集組織作組織學檢查及細菌移位分析(如下所示)。

在實驗程序末尾，收集空腸段且固定於在 4% 三聚甲醛 (pH 7.4, 於 PBS 中) 以及將之以適當的腺管至絨毛軸的方位包埋於石蠟中。將 4 μ m 厚度的切片以二甲苯及分級乙醇去石蠟且以蘇木紫及伊紅 (H & E) (Sigma-aldrich Co., MO, USA) 染色。使用低倍顯微鏡觀察組織切片。

細菌移位分析

外科手術程序之後，使用無菌器具割下大鼠的脾及肝且稱重。以 PBS 將組織在塑膠瓶中均質成濃度 0.1 g/ml，且將均質物 100 μ l 注至新鮮血液瓊脂盤及 MacConkey 瓊脂盤 (Scientific biotech corp., Taipei, Taiwan)。在 37°C 培養瓊脂盤一夜以檢驗全部細菌及 G(-) 細菌的生長。計算菌落形成單位 (CFU) 且以每克組織菌落形成單位 (CFU/g) 的方式呈現其量。

核磁共振造影術 (MRI)

為評估腸道通透率，將顯影劑投予至空腸囊的管腔，接著以臨床 1.5 T MR 系統 (Signa excite, GE Healthcare, USA) 進行腹部 MRI 的程序。被肝門靜脈排至肝及腎臟系統排泄之釷流出量 (從腸道管腔面至漿膜面) 係作為腸道通透率的指標。

在 I/R 動物於動脈鉗鬆開後，立刻以 0.5 M、0.5 ml 的量將含釷顯影劑 (Omniscan™, MW 574, GE Healthcare Ireland, Cork, Ireland) 逐漸灌入空腸囊。在假操作控

劑組 T，於假操作之後，將含釷顯影劑注入至空腸囊。2 組動物之後經 MRI 掃瞄。將大鼠置於自製的共振線圈(內部直徑 6 cm)。使用 FSE-XL/90 提供的二維 T1 加重快速自旋回波波序 (TR/TE= 140/4.2 ms 回波鏈= 1/1, 帶寬=65.4 kHz)。片寬為 1.4 mm 及 0.03 mm 間隔。視野 (FOV) 為 12 x 8.4 cm² 以展示大鼠腹部器官的影像。總掃瞄時間為 1 分 04 秒。

數據分析

影像數據

再灌注及管腔內投予含釷顯影劑之後，在時間點 0 分鐘、5 分鐘、10 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘及 60 分鐘進行 MRI 掃瞄，且分析影像的訊號強度。在肝、左腎及右腎標誌 3 個圈(表面積 38.83 mm² /圈)，且每個器官的平均訊號強度以單位/mm² 表示。標誌區域包括肝臟的左葉、右上葉及右下葉，與兩腎臟的上端、中間區域及下端。於每個動物中所得之各時間點的訊號強度，不同時間點的器官訊號強度分別減掉其在時間點 0 分鐘時的值來控制背景差異。含釷顯影劑從管腔至漿膜流出率以在肝臟及腎臟所測得之單位/mm²/分鐘的強度增加量表示，作為腸道通透率的指標。

血液數據

為了定量空腸含釷顯影劑至全身循環的穿壁流出率，在外科手術操作之前，以 PE-50 管子插管至大鼠的左

取切脈。在再灌注及將含釷顯影劑加至實驗動物的空腸囊之後，在 0 分鐘、15 分鐘、30 分鐘及 60 分鐘時抽取動物 0.5 ml 的血液量。在 4°C 下以 3500 g 離心全血 15 分鐘而分離出血漿樣本。以混合血漿(得自 3 隻控制組大鼠)連續稀釋 0.5 M 含釷顯影劑來製備已知濃度的顯影劑，用以建立標準曲線。將所有實驗樣本及標準顯影劑濃度(80 μ l)收集至 0.5 ml 管中，且置於 96 孔架(水浴)進行 MRI 掃瞄。分析所有樣本 2 次。利用影像分析裝置圈出表面積 4 mm² 來測量每個樣本的訊號強度，且以單位/mm² 表示數據。依訊號強度(單位/mm²)繪製標準顯影劑濃度(mM)而做出標準曲線，用來計算在各個時間點時實驗動物血漿中含釷顯影劑的濃度。以 mM/min 表示腸內含釷顯影劑至全身循環的管腔至漿膜流出率。

統計分析

所有值均以平均值 \pm 標準誤差表示，且對 MRI 實驗數據以單向變異數分析(ANOVA)比較，接著以 Student-Newman-Keul 檢定法比較。對於細菌移位分析，以非參數 Mann-Whitney *U* 檢定法比較數據的中間數。建立顯著性 $p < 0.05$ 。

結果

缺血及再灌注(I/R)在腸黏膜誘發形態損害及功能性缺陷

接受 20 分鐘 SMA 封閉及 60 分鐘再灌注處理的大鼠在空腸黏膜中出現組織改變，即為與頂端瓦解有關的絨毛破

壞及上反脫落(第 1C 圖及第 1D 圖),而與在假操作控制組的小腸中所觀察到的完整絨毛結構相反(第 1A 圖及第 1B 圖)。此外,在 I/R 大鼠的空腸中見到絨毛長度縮短而寬度增加(第 1C 圖及第 1D 圖)。

為了評估腸道屏障作用被破壞的程度,研究在肝臟及脾臟中活細菌的存在量以判斷腸內細菌移位的量。在接受缺血,接著經 30 分鐘及 60 分鐘再灌注處理的大鼠中,與假操作控制組(22.5 ± 13.33 CFU/g)相比,觀察到其每克肝臟組織的細菌菌落形成單位(CFU)有顯著的增加,分別為 363.3 ± 133.2 及 1204 ± 484.8 CFU/g(第 2A 圖)。與假操作控制組的脾臟比較,在 I/R 大鼠的脾臟中亦出現增加的細菌數。在肝臟及脾臟中的細菌移位量係依賴於再灌注持續的時間。

核磁共振造影術(MRI)顯示在 I/R 大鼠的腹部器官中訊號強度的增加

本發明發展出 MRI 技術即時偵測活體內腸道上皮通透率變化的創新應用。在再灌注開始時,將惰性之釷化合物顯影劑(MW = 574)注射至綁起來的空腸囊,且以 MRI 檢測顯影劑至內部器官的流入量,包括肝門靜脈排至肝臟以及系統排泄至腎臟。在投予腸內含釷顯影劑之前造影腹部影像作為時間點 0 分鐘的數據(第 3A 圖及第 3B 圖, 0 分鐘)。在 I/R 處理後,投予含釷顯影劑,在再灌注後的不同時間點造影影像(第 3A 圖及第 3B 圖, 15 分鐘、30

假操作控制組大鼠的肝臟及腎臟的腹部 MRI 影像顯示顯影劑從腸管腔至內部器官的基準線轉移率(第 3A 圖)。在接受 I/R 處理的大鼠中，在再灌注後 15 分鐘時肝臟的 MRI 影像訊號強度比 0 分鐘時較高且看得出較亮，而訊號強度直到再灌注後 60 分鐘仍然持續。而在 I/R 大鼠中，再灌注後 15 分鐘時，腎臟的 MRI 影像訊號強度升高，但在再灌注後 30 分鐘便降低。在腎臟中影像訊號的降低可能是因為顯影劑累積於器官中的高濃度導致較高的 MRI 之 T2 影響，因而降低 T1 加重影像的訊號強度。

在假操作大鼠及 I/R 大鼠的肝臟及腎臟中定量 MRI 影像訊號

進一步以影像分析裝置定量 MRI 訊號，且在減掉肝臟及腎臟的背景訊號後，測定每個大鼠肝臟及腎臟的強度單位。再灌注後 I/R 大鼠肝臟的強度單位與假操作控制組相比顯著較高(第 4A 圖)。較早在再灌注後 5 分鐘時，與假操作控制組的大鼠相比，在經缺血處理大鼠肝臟中顯見增加 5 倍的訊號，且該訊號在整個實驗期間持續升高(第 4A 圖)。動力分析顯示在 I/R 大鼠中訊號增加的速率於再灌注後的早期(即 0 至 5 分鐘及 5 至 10 分鐘)最為顯著(第 4B 圖)。

與肝臟相似，在再灌注後的早期，I/R 大鼠腎臟中訊號強度比假操作控制組顯著較高(第 5A 圖)。在再灌注後

及 5 至 10 分鐘，I/R 大鼠腎臟的訊號增加率比假操作控制組高出 10 倍以上(第 5B 圖)。再者，在再灌注後 30 分鐘，I/R 大鼠腎臟中的訊號強度到達最大值，之後便降低，此可能反映出在腎臟中顯影劑的高濃度導致 T2 加重訊號的增加。

I/R 大鼠中血漿釷濃度顯著高於假操作控制組

為了定量在 I/R 大鼠中含釷顯影劑從腸道上皮屏障滲漏至全身循環的量，在再灌注後的不同時間點收集血漿樣本以測量 MRI 造影之訊號強度。繼而，以混合正常的血漿稀釋已知的含釷顯影劑濃度，再與其絕對訊號強度值繪圖以作為標準曲線(第 6A 圖)。因而得出在再灌注後 15 分鐘，從 I/R 血漿樣本中含釷顯影劑濃度為 0.220 ± 0.044 mM，比控制組的值(0.006 ± 0.004 mM)明顯較高(第 6B 圖)。此外，在再灌注後 15 分鐘內，與假操作控制組相比，I/R 大鼠中的含釷顯影劑流出率顯著較高(第 6C 圖)。

結論

腸道屏障功能與顯影劑於肝臟或腎臟中顯影強度

上述實驗證實大鼠中腸系膜缺血/再灌注傷害後增加的細菌移位(即為腸道屏障功能受損)與 MRI 偵測到的增加之腸道通透率(即為顯影劑在肝臟及腎臟的顯影強度)相關。顯示當造成腸道屏障功能改變的情況發生時，可藉由本發明活體內及活體外直接即時監控腸道的屏障功

肥，進一步及早控制腸道屏障功能的變化以及細菌從腸道移位時所造成的病症。

上述實施例僅例示性說明本發明之系統，而非用於限制本發明。任何熟習此項技藝之人士均可在不違背本發明之精神及範疇下，對上述實施例進行修飾與改變。因此，本發明之權利保護範圍如後述申請專利範圍所載。

【圖式簡單說明】

第 1A 至 1D 圖顯示在假操作控制組及 I/R 大鼠中空腸的組織。

(A)與(B)組顯示在假操作控制組(CON)大鼠中正常的空腸結構(放大倍數：A，100×；B，400×)。(C)與(D)組顯示 I/R 大鼠的空腸中受損的絨毛形態。I/R 處理導致黏膜結構的損害，包括裸露絨毛端、上皮脫落及絨毛結構變短與變寬(放大倍數：C，100×；D，400×)。(n = 6 至 8 / 組)

第 2A 及 2B 圖顯示在 I/R 大鼠內部器官中腸內細菌移位的增加。

將來自假操作控制組(CON)及 I/R 大鼠的肝臟(A)與脾臟(B)之均質液培養在新鮮血液瓊脂盤，且計算細菌菌落形成單位(CFU)並將之標準化為 CFU/每克組織。I/R 大鼠經 SMA 封閉 20 分鐘及再灌注後 30 分鐘(I/R30)或 60 分鐘(I/R60)的處理。圖中的直線表示各組的平均值。(與 CON 相比，*P<0.05、**P<0.01；與 I/R30 相比，#P<0.05)(n = 6 至 10 / 組)

第 2A 及 2B 圖顯示假操作控制組及 I/R 大鼠內部器官的代表性 MRI 影像。

在再灌注後 0、15、30 及 60 分鐘造影假操作控制組 (CON) 與 I/R 大鼠的腹部影像。(A) 與 (B) 組中的箭狀物、箭頭及星號分別表示肝臟、脾臟及綁住之空腸囊位置。(A) 與 (B) 組中，0 分鐘代表在投予含釷顯影劑至空腸囊之前所造影的影像。其他時間點 (15、30 及 60 分鐘) 是在再灌注後所造影的影像。(n = 4 至 6 / 組)

第 4A 及 4B 圖顯示 I/R 處理後肝臟中釷訊號增加。

(A) 與假操作控制組 (CON) 相比，I/R 處理導致肝臟訊號強度的增加。(B) 控制組與 I/R 組的肝臟中訊號強度的動力變化。在再灌注早期，I/R 大鼠肝臟中訊號速率變化與 CON 相比顯著較高。再灌注後，在 I/R 大鼠中，於 0 至 5 分鐘及 5 至 10 分鐘期間訊號增加達最高，之後便減少。各值以平均值 \pm SEM 代表 (與 CON 相比，*P<0.05、**P<0.01)。(n = 4 至 6 / 組)

第 5A 及 5B 圖顯示 I/R 處理後腎臟中釷訊號的增加。

(A) 與假操作控制組 (CON) 相比，再灌注後 15 分鐘 I/R 大鼠腎臟中的訊號強度顯著較高。(B) CON 及 I/R 組中動力變化。在再灌注後早期，I/R 大鼠腎臟中訊號速率變化與 CON 相比顯著較高。再灌注後，在 I/R 大鼠腎臟中，於 5 至 10 分鐘訊號增加率達最大值。各值以平均值 \pm SEM 代表 (與 CON 相比，*P<0.05、**P<0.01)。(n = 4 至 6 / 組)

圖 5A 至 6C 圖顯示定量大鼠中鈆的血漿濃度作為腸道通透率的指標。

(A)含鈆顯影劑的已知濃度(mM)與 MRI 訊號強度繪製的標準曲線。(B)於再灌注後 0、15、30 及 60 分鐘，從假操作控制組(CON)及 I/R 大鼠收集血漿樣本中的含鈆顯影劑濃度。(C)假操作控制組及 I/R 大鼠中含鈆顯影劑流出率。各值以平均值 \pm SEM 代表(與 CON 相比，* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ I/R)。(n = 6 / 組)

【主要元件符號說明】

無。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，該系統包括：顯影劑，其係投予至受試者腸道中；偵測裝置，用於活體內偵測該受試者內臟中顯影劑顯現強度；以及分析裝置，用於分析在該顯影劑投予前後，該受試者內臟中該顯影劑顯現強度之增加值，其中，該增加值係代表該受試者腸道屏障功能之受損狀況。

六、英文發明摘要：

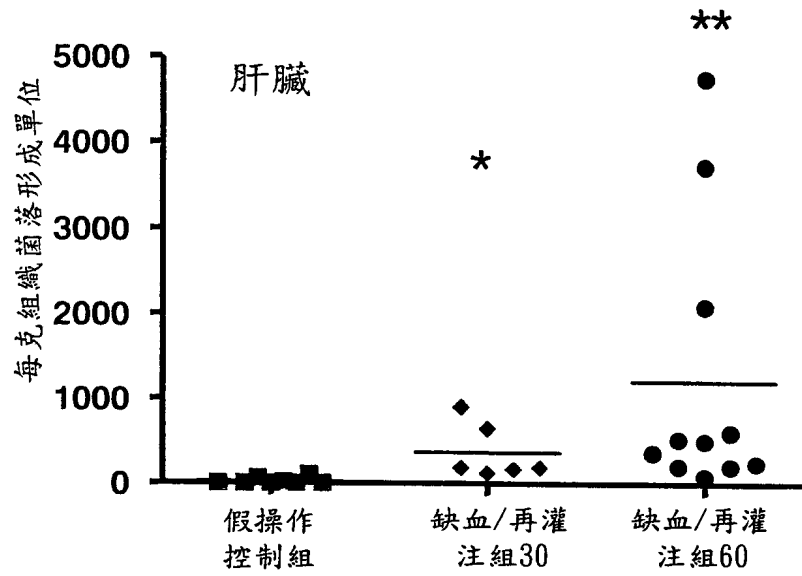
The present invention provides a system for determining functions of the intestinal barrier in a subject. The system includes a contrast agent to be administered to intestine of the subject; a detecting device for detecting the signal intensity of the contrast agent in organs of the subject *in vivo*; and an analyzing device for analyzing the increase of the signal intensity in the organs of the subject after the administration of the contrast agent, wherein the increase represents the damage of the intestinal barrier in the subject.

1. 申請專利範圍：

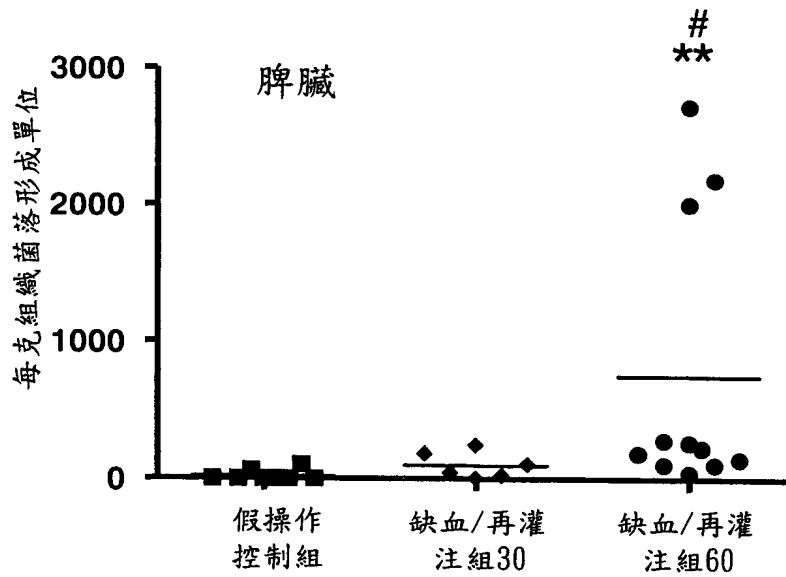
1. 一種用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，包括：
顯影劑，其係投予至受試者腸道中；
偵測裝置，用於活體內偵測該受試者內臟中顯影劑顯現強度；以及
分析裝置，用於分析在該顯影劑投予前後，該受試者內臟中該顯影劑顯現強度之增加值，
其中，該增加值係代表該受試者腸道屏障功能之受損狀況。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該偵測裝置係於不同時間點偵測該受試者內臟中多處區域之該顯影劑顯現強度之增加值，其中，該時間點的範圍為投予該顯影劑後 5 至 60 分鐘。
3. 如申請專利範圍第 2 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該分析裝置係計算相對於該顯影劑投予前，該受試者內臟中多處區域之該顯影劑顯現強度之增加值。
4. 如申請專利範圍第 3 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該分析裝置係計算該受試者內臟中該多處區域之該顯影劑顯現強度之增加值的平均，以代表該受試者腸道屏障功能之受損狀況。
5. 如申請專利範圍第 1 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該顯影劑之使用濃度範圍為 0.05

6. 如申請專利範圍第 1 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該顯影劑之使用量範圍為 0.1 至 1 ml。
7. 如申請專利範圍第 1 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該顯影劑為陽性顯影劑。
8. 如申請專利範圍第 1 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該顯影劑為含釷(gadolinium)顯影劑。
9. 如申請專利範圍第 1 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該偵測裝置為核磁共振造影機。
10. 一種用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，包括：
 顯影劑，其係投予至受試者腸道中；
 偵測裝置，用於活體外偵測該受試者血液樣本中顯影劑顯現強度；以及
 分析裝置，用於分析在該顯影劑投予前後，該受試者血液樣本中該顯影劑顯現強度之增加值，
 其中，該增加值係代表該受試者腸道屏障功能之受損狀況。
11. 如申請專利範圍第 10 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該偵測裝置係於不同時間點偵測該受試者血液樣本中之該顯影劑顯現強度之增加值，其中，該時間點的範圍為投予該顯影劑後 5 至 60 分鐘。

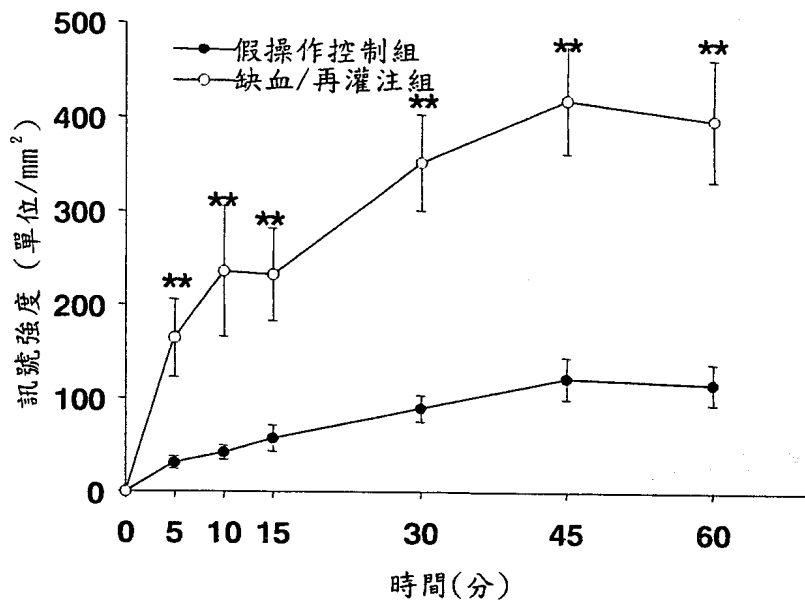
- 請專利範圍第 10 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該分析裝置係進一步根據該受試者血液樣本中該顯影劑顯現強度之增加值，計算該血液樣本中該顯影劑的濃度，藉以推斷該受試者腸道屏障功能之受損狀況。
13. 如申請專利範圍第 10 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該顯影劑之使用濃度範圍為 0.05 至 1 M。
 14. 如申請專利範圍第 10 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該顯影劑之使用量範圍為 0.1 至 1 ml。
 15. 如申請專利範圍第 10 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該顯影劑為陽性顯影劑。
 16. 如申請專利範圍第 10 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該顯影劑為含釷(gadolinium)顯影劑。
 17. 如申請專利範圍第 10 項之用於判斷受試者腸道屏障功能的系統，其中，該偵測裝置為核磁共振造影機。



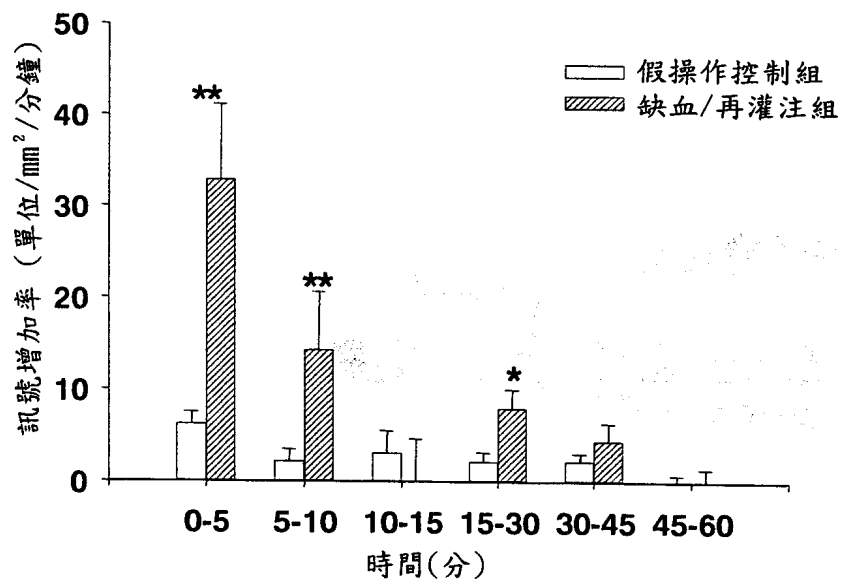
第 2A 圖



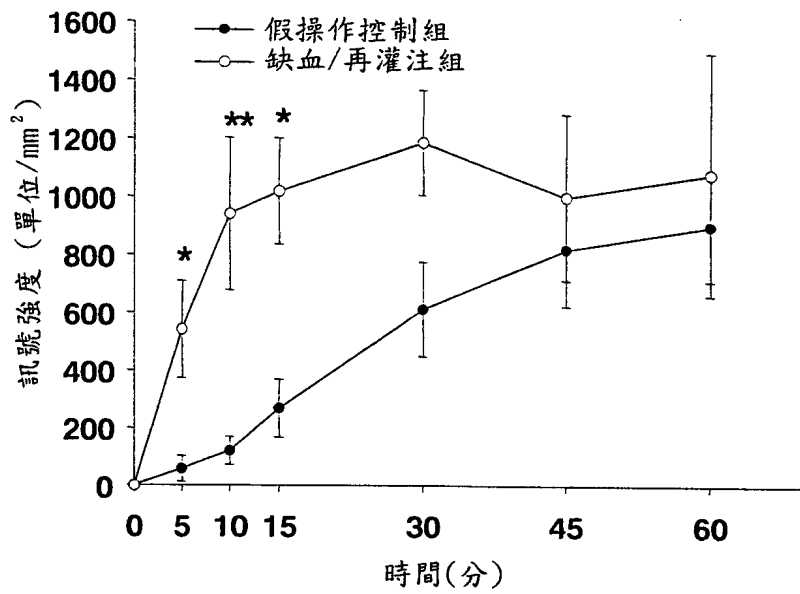
第 2B 圖



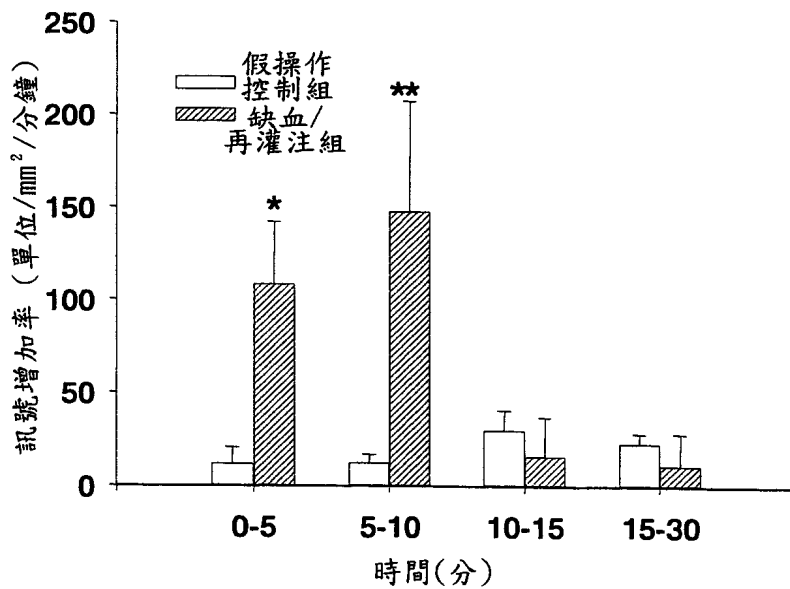
第 4A 圖



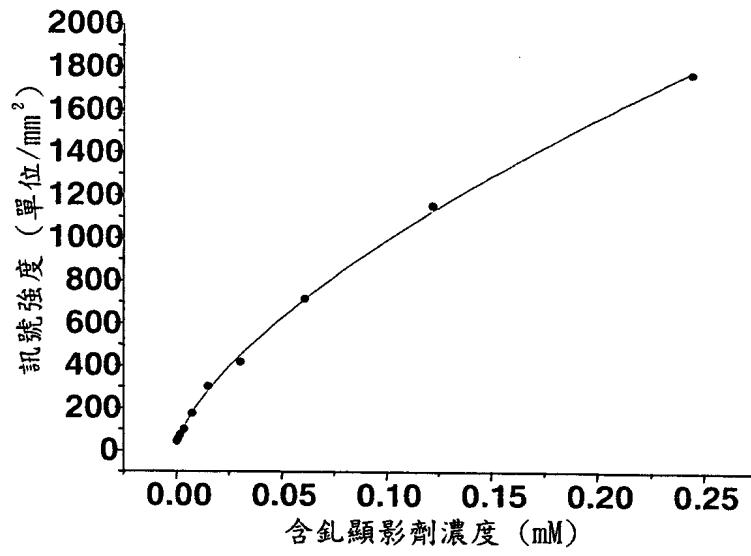
第 4B 圖



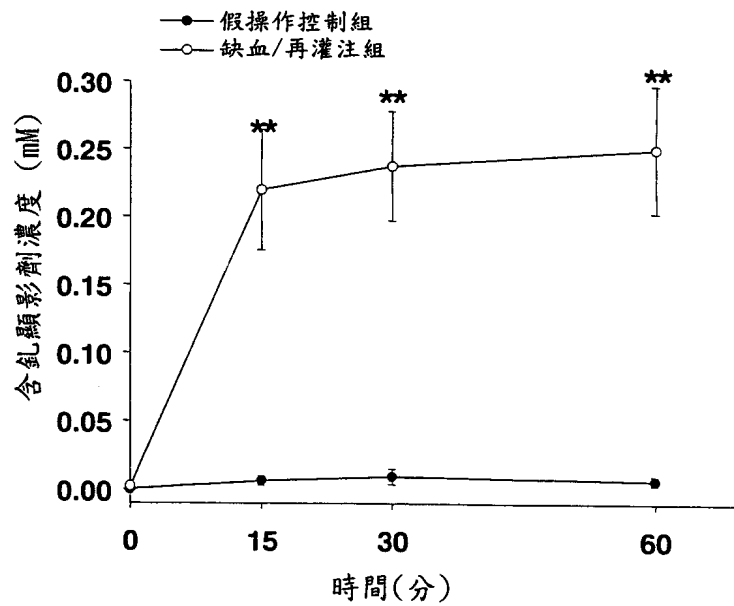
第 5A 圖



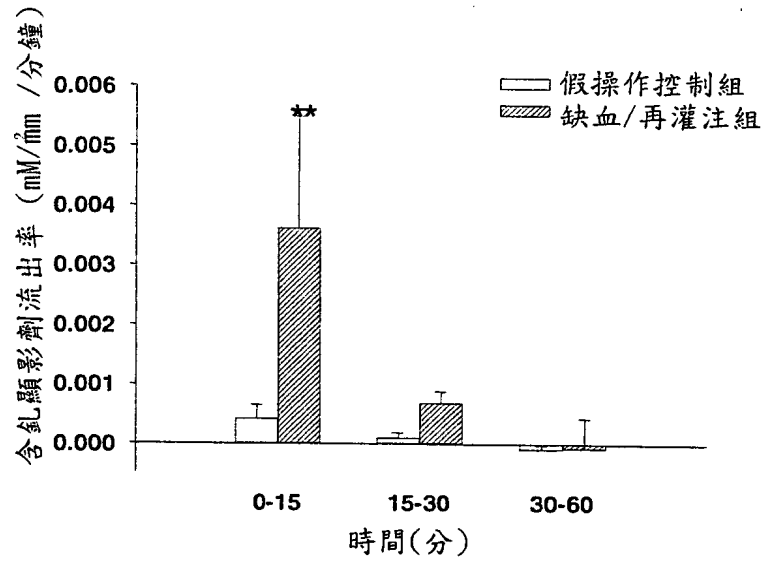
第 5B 圖



第 6A 圖



第 6B 圖



第 6C 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：無。

由於本案的圖為實驗數據，並非本案代表圖。故本案無指定代表圖。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無。