



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101918069 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 10

(21) 申请号 200980102385. X

(22) 申请日 2009. 01. 16

(30) 优先权数据

0800981. 3 2008. 01. 18 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/000106 2009. 01. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02009/090390 EN 2009. 07. 23

(73) 专利权人 普拉克技术有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 S·布拉彻 R·H·G·欧文

J·P·科里根 T·纽德克

A·P·斯丘达莫尔

Y·P·L·乌尔曼得

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 张广育 姜建成

(51) Int. Cl.

A61M 25/00(2006. 01)

A61B 10/00(2006. 01)

A61B 5/15(2006. 01)

(56) 对比文件

US 4762130 , 1988. 08. 09,

US 4762130 , 1988. 08. 09,

US 2005/0015048 A1, 2005. 01. 20,

US 4629694 , 1986. 12. 16,

US 5011488 , 1991. 04. 30,

审查员 孙玉晗

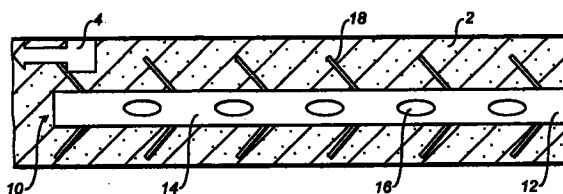
权利要求书2页 说明书19页 附图11页

(54) 发明名称

导管

(57) 摘要

一种用于从一段血管中获取多个样本的导管及其相关方法。所述导管包括一个延长的中心体，所述中心体被设置成插入到血管的中心区域并沿着血管的中心区域定位。沿所述延长的中心体限定了多个采集区域，以用于在血管的中心区域采集样本。在所述延长的中心体的径向向外提供了多个混合器，所述混合器被设置为使得血液从血管壁的边界层流动至所述延长的中心体。这样使得所述采集区域能够采集来自所述边界层的样本。



1. 一种用于从一段血管中获取多个样本的导管,所述导管包括:  
一个延长的中心体,所述中心体被设置成插入到血管中并沿着血管定位;  
沿所述延长的中心体限定的至少一个采集区域,以用于在血管的中心区域采集样本;  
以及

在所述延长的中心体的径向向外、绕所述延长的中心体周向伸展,并基本上覆盖其全部径向方向提供的至少一个混合器,所述混合器被设置为沿血管扰动血流从而使得血液从血管壁的边界层围绕血管壁整个外周流动至所述延长的中心体,从而使得所述至少一个采集区域能够采集来自所述边界层的样本。

2. 根据权利要求1的导管,其中所述至少一个混合器为一种静态混合器。

3. 根据权利要求1或2的导管,其中所述至少一个混合器可以从非活动状态展开为活动状态;当处于所述非活动状态时所述至少一个混合器靠近所述延长的中心体,以便于被插入至血管中;当处于所述活动状态时,所述至少一个混合器相对远离所述延长的中心体,以便于干扰血管的边界层。

4. 根据权利要求1或2的导管,其中所述至少一个混合器包括从所述延长的中心体径向向外伸展的多个相应的混合部件。

5. 根据权利要求4的导管,其中每个混合部件可枢轴转动地连接至所述延长的中心体,以使得所述每个混合部件能够沿着所述延长的中心体的延长方向枢轴转动,从而接近和远离所述延长的中心体。

6. 根据权利要求4的导管,其中每个混合部件为相对于所述延长的中心体沿径向和切向伸展的桨形部件。

7. 根据权利要求4的导管,其中每个混合部件具有一个平坦面,所述平坦面与穿过所述延长的中心体的相应直径的相应剖面相重合。

8. 根据权利要求4的导管,其中所述混合部件布置在沿着所述延长的中心体的连续的位置处,并且围绕所述延长的中心体成连续的相应角度。

9. 根据权利要求8的导管,其中沿着所述延长的中心体处于相邻位置的每两个混合部件之间、围绕该延长的中心体的相对角度基本为 $90^\circ$ 。

10. 根据权利要求8的导管,其中所述混合部件成对布置,每一对混合部件被定位在沿着所述延长的中心体的相应位置处,并且一对混合部件中的每一个部件位于所述延长的中心体的各自相对侧。

11. 根据权利要求10的导管,其中所述至少一个混合器包括至少两对混合部件。

12. 根据权利要求8的导管,其中所述混合部件在间隔上和形状上满足以下条件:当位于沿着所述延长的中心体的长度方向的相邻位置的两个部件发生偏转从而与所述延长的中心体的外表面基本平行时,这两个相邻位置的混合部件基本不会彼此重叠。

13. 根据权利要求1的导管,其中所述至少一个采集区域包括位于沿着所述延长的中心体的相应位置的至少一个采集端口,以用于在该位置采集相应的样本。

14. 根据权利要求13的导管,其中所述延长的中心体包括在所述延长的中心体内部沿着所述延长的中心体延伸的至少一个腔,所述至少一个腔与所述至少一个采集端口相连接。

15. 根据权利要求14的导管,其中所述延长的中心体包括在所述延长的中心体内部沿

着所述延长的中心体延伸的多个腔,所述多个腔分别与相应的采集端口相连接。

16. 根据权利要求 13 的导管,其中在所述至少一个采集区域处,所述延长的中心体包括一个外壁和一个内体,所述外壁具有一个外表面和一个内表面,所述内体限定有所述至少一个采集端口,所述外壁的内表面和所述内体之间为一个周向的空隙,并且在所述外表面和内表面之间限定呈周向排列的穿透所述外壁的多个通孔,由此所述周向的空隙形成一个集流腔,用于使来自多个径向方向的血液流至所述至少一个采集端口。

17. 根据权利要求 1 的导管,包括沿着所述中心体的长度方向布置的多个混合器,其中在所述混合器之间限定有采集区域。

18. 根据权利要求 17 的导管,其中在相邻的混合器之间限定有至少一个采集区域。

19. 根据权利要求 17 的导管,其中在所述导管的一端限定有一个采集区域,从而使得在使用该导管时该采集区域位于所有混合器的上游。

20. 根据权利要求 1 的导管,还包括一个套,所述延长的中心体和所述至少一个混合器能够被收紧至所述套中,所述套能够回缩以使得暴露出所述至少一个混合器以及所述至少一个采集区域。

21. 一种生成关于一种或多种来源于血管壁的生物标记的数据图谱的方法,所述方法包括分析来源于血流的多个血液样本,所述血流已经在血管径向范围内被充分混合,从而包括存在于血管壁边界层的血液,所述血液样本采集自沿着血管长度的相应部位;所述分析包括下述步骤:

测量一种生物标记在每一血液样本中的浓度水平;

针对每一相应的血液样本,确定一个第一浓度校正因子,用以校正不同血液样本之间样本体积和稀释度的差异;

确定一个第二浓度校正因子,用以针对血流中总体循环中存在的生物标记来校正测得的背景浓度水平;

对于每一血液样本,对每一血液样本中测得的生物标记水平分别应用所述第一浓度校正因子和第二浓度校正因子,以确定所述生物标记的经校正的浓度水平;以及

生成所述生物标记经校正的浓度水平沿血管的长度的数据图谱。

22. 根据权利要求 21 的方法,包括下述步骤:分析采集自上游部位的至少一个血液样本,以确定将要应用于测得的生物标记浓度水平的所述第二浓度校正因子。

23. 根据权利要求 21 或 22 的方法,其中分析血液样本以测量血流中总体循环中的已知或已测得浓度的参照标记的浓度,由此针对每一血液样本计算相应的第一浓度校正因子,用以校正血液样本中参照标记的测得浓度和其在总体循环中的浓度之间的差异。

## 导管

### 背景技术

[0001] 本发明涉及导管,具体而言涉及用于在一段血管中采集多个样本的导管。本发明还涉及相关的方法,具体而言涉及生成关于一种或多种来源于血管壁的生物标记的数据图谱的方法,沿着血管长度方向绘制图谱以确定血管壁的病理性或生理状态的方法,以及在体内从血管采集血液样本的方法。

[0002] 从 WO 2006/126002 可以获知沿着血管长度获取多个血液样本的方法。所述样本从血管壁附近获取,并可被分析以确定该处存在的生物标记的浓度,从而确定不稳定斑块(vulnerable plaque)等在血管中、在导管取样区长度方向上的位置。

[0003] 虽然这些现有的装置都可以使用,并且很有效,但是当导管构型以及待测血管的位置和/或大小发生变化时,它们还存在一些困难。例如,由于血管可能变化的几何形状和导管定位方面的限制,将导管的样本采集区域定位至接近血管壁的位置并不总是那么容易实现。本申请的目标是解决上述困难,并提高测量结果的一致性,并使得在首次采样位置所采集的生物标记样本能够更接近地反映该生物标记实际来源位置处的情况。如下文所详述,以上目标通过使得血液从边界层向样本采集区域进行流动而实现。

### 发明内容

[0004] 根据本发明的第一方面,提供了一种用于在一段血管中采集多个样本的导管,所述导管包括:

[0005] 一个延长的中心体,所述中心体被设置成插入血管中并沿着血管定位;

[0006] 沿着所述延长的中心体限定的至少一个采集区域,以用于在血管的中心区域采集样本;以及

[0007] 在所述延长的中心体的径向向外提供的至少一个混合器,所述混合器被设置为使得血液从血管壁的边界层流动至所述延长的中心体,从而使得所述至少一个采集区域能够采集来自所述边界层的样本。

[0008] 优选地,所述至少一个混合器能够使得血液流向导管的采集区域,从而使得所述至少一个采集区域所采集的样本能够代表导管和血管内壁之间的体积内 360 度的径向切面内所存在的流体物质。

[0009] 所采集的样本可以代表血管内整个切面面积(即从所述延长的中心体的中心直至血管壁)内的血液。

[0010] 通过使用所述至少一个混合器,可以使得最远自血管壁和其邻近的边界层位置释放的血液组分(例如生物标记)被迅速地运送至沿着所述导管的延长的中心体的采集区域以供采样。这样一来,由(之前放置在血流中的)导管采集的样本就能够更准确地反映这些组分(例如生物标记)所来源的实际位置处的情况。此外,由于血液流到所述至少一个采集区域的速度更快,使得从生物标记的实际来源位置到该生物标记的采样位置所产生的纵向偏移更短,从而使得检测的准确度、精确度和灵敏度更高。此外,由于所述纵向偏移更趋于一致,使得能够进行合适的校正步骤。

[0011] 所使用的术语“边界层”包括所有类型的边界层,包括速度边界层和扩散边界层。

[0012] 从血管中获取的血液样本可能含有生物标记,所述生物标记可被定义为:能够作为正常生理过程或病理过程或对治疗干预的药理学反应的指征且能够被客观地测量和评估的任意特征,所述特征可包括全血、细胞、细胞组分、化合物和分子(例如脂类、蛋白质、核酸和代谢产物)。

[0013] 可以使用不同类型的混合器,例如刷式混合器、海绵混合器、泡沫混合器、片状混合器、刀片式混合器、桨式混合器、螺旋状混合器等等。但是优选地,至少一个混合器为静态混合器。

[0014] 由于静态混合器不需要有任何运动的部件,并且能够提高生物标记(或任何血液组分)在多种流动条件下(层流至紊流)的扩散速度,因此是优选的。正常的动脉血流是层流,并且扩散非常缓慢。静态混合器可通过例如将血流分离为两股,并将这两股血流以彼此相反的方向旋转 $90^{\circ}$ ,然后再重新混合,这样使得被分开的血流经历一个相对于彼此的物理旋转,从而可用于增强生物标记的扩散。这种分离、旋转和重新混合的过程使得血流中的生物标记逐渐靠近采集区域。重复上述过程就可以使所述生物标记更加靠近采集区域,并且增强扩散而使血流更均一化。

[0015] 虽然可以提供截面积相对较小的混合器,从而使得该导管能够在混合器处于正常状态时移动至血管中定位,但是优选地,其中所述至少一个混合器可以从非活动状态展开为多个活动状态;当处于所述非活动状态时所述至少一个混合器靠近所述延长的中心体,以便于插入至血管中;当处于所述活动状态时,所述至少一个混合器相对远离所述延长的中心体,以便于干扰血管的边界层。

[0016] 在这种方式中,当处于非活动状态时,导管的总体截面积较小,从而便于沿着血管插入。然后所述混合器可展开至其活动状态,以便于更好地混合血管中的血液。

[0017] 所述混合器也可以与动脉的血管壁相接合,并与血管壁相吻合(这要依赖于血管壁该位点的内径)。这样就可以在不需要任何其他限制力(例如来自于鞘的限制力)的条件下控制所述混合器展开后的直径。

[0018] 优选地,所述混合器能够从所述延长的中心体展开至合适的程度,以便于最好地干扰如下所述的边界层:所述边界层沿着血管(例如动脉)壁分布,并且可能(相对于自由流动的血液或整体流动的血液)含有不同浓度的生物标记,这是因为所述生物标记从血管壁释放或吸附在血管壁上,从而预计可能在不同的位置具有不均一的生物活性。对于某些血管直径而言,这可能意味着所述混合器会展开到接触血管壁的程度,而对于更大直径的血管而言,这可能意味着所述混合器仅能移动到比较接近血管壁的位置而已。

[0019] 如下所述的实施方案也是可能的,即其中所述至少一个混合器在所述延长的中心体的一侧展开。依赖于所述混合器的性质,可能还需要在所述延长的中心体的对侧再包括另外的至少一个混合器。然而,优选地,所述至少一个混合器沿所述延长的中心体的圆周伸展,并基本上覆盖其全部径向方向。通过这种方式,所述混合器能够有效地混合来自血管外围任何位置的血液。优选地,所述至少一个混合器由此能够使得来自围绕整个血管外围的边界层的血液流动。

[0020] 所述混合器可以作为一个单独部件整体成型,但是所述至少一个混合器也可以包括从所述延长的中心体径向向外伸展的多个相应的混合部件。

[0021] 所述至少一个混合器的多个混合部件可以共同形成沿所述延长的中心体的圆周伸展,并基本上覆盖其全部径向方向的构型

[0022] 每一个混合部件相对于所述延长的中心体的位置可以是固定的。然而,任选地,每个混合部件与所述延长的中心体的连接方式为枢轴连接,以使得所述每个混合部件能够沿着所述延长的中心体的延长方向枢轴转动,从而接近和远离所述延长的中心体。换言之,每一个混合部件的转动轴线均垂直于所述延长方向,或至少与该延长方向成一定角度。

[0023] 这种方式的效果是:每一个混合部件均可以折叠为非活动的状态,从而贴紧或接近所述延长的中心体的外表面。或者,每一个混合部件也都可以枢轴转动起来并远离所述延长的中心体,从而成为活动状态。根据所插入的血管的直径或内部大小,所述混合部件枢轴转动而远离所述延长的中心体的程度可以有所变化。

[0024] 每一个混合部件可以由与所述延长的中心体相分离的相应部件形成,并通过任何合适的枢轴机构固定到所述延长的中心体上。或者,至少在所述混合部件与所述延长的中心体相连接的部位,至少一部分的该混合部件是由合适的柔性材料制成。

[0025] 任选地,每一个混合部件为相对于所述延长的中心体沿径向和切向伸展的桨形部件的形式。

[0026] 所述桨形部件可以为鳍状或片状的,它从所述延长的中心体的纵向表面向外伸展,以便于扰乱血管中的血流并导致血流的混合。因此,所述混合部件应具有一定的纵向长度,其相对于所述延长的中心体至少部分地沿径向方向进行伸展。另一方面,所述混合部件还具有一定的侧向长度,其沿平行于所述延长的中心体的外表面的切向方向进行伸展。

[0027] 每一个混合部件可以与所述延长的中心体的纵向轴线成一定角度,从而形成螺旋桨的叶片形状,这样可以根据所形成的角度方向,引导血流按照预定的圆周方向或螺旋方向流动。

[0028] 任选地,所述混合部件被布置在沿着所述延长的中心体的连续位置处,并且沿着所述延长的中心体的长度方向具有一定纵向间隔。在沿着所述延长的中心体的连续位置处,所述混合部件可以围绕所述延长的中心体按照相应的连续角度定位。

[0029] 通过这种方式,当处在沿着所述延长的中心体的第一位置的混合部件使得血流在圆周方向偏转时,沿着所述延长的中心体长度方向排列的随后的混合部件处于不同的径向位置,以便干扰所述延长的中心体周围的血管横截面上的不同部分。特别地,这样可以使得从一个混合部件流过的偏转的血流流向布置在下一个延长位置的混合部件。

[0030] 任选地,沿着该延长的中心体处于相邻位置的两个混合部件之间,围绕所述延长的中心体的相对角度基本为 $90^\circ$ 。

[0031] 这样,在每一个混合部件分割或偏转血管中的血流之后,由于下一个混合部件基本上偏转 $90^\circ$ 设置,使得血流在血管横截面上的偏转方向也随之偏转 $90^\circ$ 。这种布置特别适用于具有基本上为 $90^\circ$ 的径向跨度的混合部件。如果混合部件本身具有的径向跨度较小,那么相邻位置的混合部件之间的径向夹角也可以相应减小。优选地,所述混合部件的径向跨度稍大于相邻混合部件之间的径向夹角,使得从轴向方向看去,相邻混合部件之间彼此有一定的重叠。

[0032] 任选地,其中所述混合部件成对布置,每一对混合部件沿着所述延长的中心体定位在相应位置,并且一对混合部件中的每一个部件位于所述延长的中心体的相对侧。换而

言之,一对混合部件中,一个混合部件在所述延长的中心体的上方伸展,另一个混合部件在所述延长的中心体的下方伸展。当连续的混合部件成相应连续的角度时,下一对混合部件中,一个混合部件在所述延长的中心体的一侧伸展,另一个混合部件在所述延长的中心体的另一侧伸展。

[0033] 也可以仅使用一对混合部件。然而任选地,所述至少一个混合器包括至少两对这样的混合部件。

[0034] 这样可以在不提供过多的混合部件和实现充分的混合之间达到良好的折衷。

[0035] 也可以提供更多对混合部件来进一步提高混合的效率。通常,使用 3 对、4 对或 6 对混合部件可以达到良好的效果。

[0036] 为了将所述混合器置于非活动状态,可以偏转每一个混合部件使其基本上贴靠在所述延长的中心体的外表面上。优选地,所述混合部件的形状和间隔应满足以下条件:当它们以上述方式偏转时,处在沿着所述延长的中心体的相邻位置的各混合部件基本上不会彼此重叠。通过这种设置可以使得所述导管的体积尽量小,从而使所述导管易于移动至目标位置。

[0037] 也可以将所述混合部件的外侧部分设计得较薄或设计为特定的形状,以使得相邻的混合部件在彼此重叠时不会占用过多的径向深度。

[0038] 所述采集区域可以以任何已知的或合适的方式设置以用于采集样本。然而,所述至少一个采集区域包括位于沿着所述延长的中心体的相应位置的至少一个采集端口,以用于在该位置采集相应的样本。当然,在该位置处采集的样本应有效地代表在混合前处于边界层的样本。

[0039] 还可以提供具有多种不同的混合器和采集区域的排列方式的导管。例如,每一个混合器中可以提供多个采集区域。类似地,每一个采集区域可以包括多个采集端口。然而,在一个优选实施方案中,在相邻的混合器之间仅提供一个单独的采集端口。可以在任意混合器的上游位置提供一个采集端口,用于提供未混合的血液样本进行分析以用于标准化。

[0040] 所述采集端口可以以任何已知的或合适的方式提供用于采集样本的端口,例如与可任选地含有吸收材料的采样袋连接的开口。然而,在一个实施方案中,所述延长的中心体包括在所述延长的中心体内部沿着所述延长的中心体延伸的至少一个腔,所述至少一个腔与至少一个采集端口相连接。

[0041] 所述腔形成一容积,血液样本可以从各采集端口流进该容积中。所述腔中可以预先装有盐水或等价物。可以应用自然的血压使样本收集在所述腔中。或者,可以在所述腔的另一端施加低压以吸引血流通过各采集端口。所述腔可以包被有抗凝血物质(例如肝素或磷酸胆碱)。

[0042] 任选地,所述延长的中心体包括在所述延长的中心体内部沿着所述延长的中心体延伸的多个腔,所述多个腔分别与相应的采集端口相连接。通过这种方式,可以同时获得多个样本,例如从每个混合器之间采集一个样本。

[0043] 为了降低对所述混合器的混合能力的要求,可以使用如下所述的混合器:所述混合器仅使得血液从边界层流向所述延长的中心体,而不必将所述延长的中心体周围的整个横截面积中的血液进行混合。这意味着来源于血管一侧的边界层的血流可能仅出现在所述延长的中心体的同侧。为了确保获得这样的血流样本,可以围绕所述延长的中心体的外围

提供多个采集端口。然而,在一个实施方案中,在至少一个采集区域中,所述延长的中心体包括一个外壁和一个内体,所述外壁具有一个外表面和一个内表面,所述内体中限定有所述至少一个采集部分。所述外壁的内表面和所述内体之间为一个圆周形状的空隙。在所述外表面和内表面之间,可以设置呈圆周形状排列的穿透所述外壁的多个通孔。这样所述圆周形状的空隙形成一个集流腔 (manifold),用于使来自多个径向方向的血液流至所述至少一个采集端口。

[0044] 换而言之,来源于绕血管外围任何位置处的边界层的血流都可被提供至所述延长的中心体。通过绕所述延长的中心体的整个外围间隔地设置通孔,就总是可以通过这些通孔中的至少一个来采集含有所述导管周围 360° 方向的代表性样本的血流样本。

[0045] 由于所有的通孔都通过所述集流腔与所述采集端口相连接,所以即使来源于边界层的血流被提供至所述延长的中心体关于采集端口的相对侧,该采集端口仍然能够采集到合适的样本。

[0046] 任选地,所述导管还包括一个套,所述延长的中心体和所述至少一个混合器能够收紧在所述套中。通过使所述套回缩就能够使得所述至少一个混合器以及所述至少一个采集区域暴露出来。

[0047] 在一个实施方案中,使至少一个混合器暴露出来就能够使得该混合器从其收紧的非活动状态运动至其展开的活动状态。优选地,当将所述套重新移回所述延长的中心体时,所述混合器可以运动回至其收紧的非活动状态。

[0048] 根据本发明的第二方面,提供了一种生成关于一种或多种来源于血管壁的生物标记的数据图谱的方法,所述方法包括分析来源于血流的多个血液样本,所述血流已经在沿着血管径向范围内被充分混合,从而包括存在于血管壁边界层的血液,所述血液样本采集自沿着血管长度的相应部位;所述分析包括下述步骤:

[0049] 测量一种生物标记在每一血液样本中的浓度水平;

[0050] 针对每一相应的血液样本,确定一个第一浓度校正因子,用以校正不同血液样本之间样本体积和稀释度的差异;

[0051] 确定一个第二浓度校正因子,用以针对血流中总体循环中存在的生物标记来校正测得的背景浓度水平;

[0052] 对于每一血液样本,对每一血液样本中测得的生物标记的浓度水平应用相应的第一和第二浓度校正因子,以确定所述生物标记的经校正的浓度水平;以及

[0053] 生成所述生物标记经校正的浓度水平沿血管的长度的数据图谱。

[0054] 任选地,所述方法还包括下述步骤:分析采集自上游部位的至少一个血液样本,以确定将要应用于测得的生物标记的浓度水平的所述第二校正因子。

[0055] 任选地,分析血液样本以测量血流中总体循环中的已知或已测得浓度的参照标记的浓度,由此针对每一血液样本计算相应的第一校正因子,用以校正血液样本中参照标记的测得浓度和其在总体循环中的浓度之间的差异。

[0056] 任选地,从冠状动脉中获取血液样本和从主动脉弓中获取至少一个血液样本。

[0057] 根据本发明的第三方面,提供了一种沿着血管长度方向绘制图谱以确定血管壁的病理状态或生理状态的方法,包括下述步骤:

[0058] 在血管中导入一个柔性的血管导管,所述导管具有管体部分,所述管体部分具有



多个血液采集端口,用于沿着血管长度方向采集样本;

[0059] 使至少一个混合器从所述导管管体径向向外展开,由此使得所述混合器充分地混合血管径向范围内的血液,从而使得包括存在于血管壁边界层的血液;

[0060] 在所述至少一个混合器下游的血液采集端口处采集血液;

[0061] 分析由所述导管的血液采集端口采集的血液,以确定一种或多种生物标记沿着血管长度方向的浓度水平的数据图谱。

[0062] 根据本发明的第四方面,提供了一种在体内从血管采集血液样本的方法,包括下述步骤:

[0063] 在血管中导入一个柔性导管,所述导管具有管体部分,所述管体部分具有多个血液采集端口,用于沿着导管长度方向采集样本;

[0064] 使至少一个混合器从所述导管管体径向向外展开,由此使得所述混合器充分地混合血管径向范围内的在血管内流动的血液;以及

[0065] 在位于所述混合器下游的一个或多个血液采集端口处采集血液以用于随后的分析。

#### 附图说明

[0066] 参照附图,通过下文仅以示例性方式给出的描述可以更清楚地理解本发明。附图中:

[0067] 图 1 示意性地图示了本发明的一个实施方案;

[0068] 图 2 示意性地图示了另一个实施方案;

[0069] 图 3 示意性地图示了另一个实施方案;

[0070] 图 4(a) 和 4(b) 示意性地图示了另一个实施方案;

[0071] 图 5 示出了本发明的一个优选实施方案;

[0072] 图 6 示出了与图 5 所示实施方案相类似的一个实施方案的截面图;

[0073] 图 7 示意性地图示了可用于本发明的一个混合部件;

[0074] 图 8 示意性地图示了可用于本发明的另一类混合部件;

[0075] 图 9 示意性地图示了可用于本发明的另一类混合部件;

[0076] 图 10 示意性地图示了被折叠处于收紧位置的混合部件;

[0077] 图 11 示意性地图示了收紧的相邻的两个混合部件;

[0078] 图 12 示意性地图示了折叠在一起的两个混合部件;

[0079] 图 13(a) 至 13(e) 示出了可用于本发明的折叠的线状结构;

[0080] 图 14(a) 至 14(e) 从另一不同视角示出了图 13(a) 至 13(e) 所示的折叠的线状结构

[0081] 图 15 示意性地图示了构造混合器的一个实例;

[0082] 图 16 示意性地图示了安装混合部件的一个实例;

[0083] 图 17 示意性地图示了安装混合部件的另一个实例;

[0084] 图 18 示意性地图示了一种多腔管;

[0085] 图 19(a) 至 19(e) 示出了适用于本发明实施方案的多腔管的截面图;

[0086] 图 19(f) 示出了适用于本发明另一实施方案的另一种多腔管的截面图;

- [0087] 图 20 示意性地图示了可用于本发明优选实施方案的一种集流腔；
- [0088] 图 21 示意性地图示了用于封闭所述集流腔的套；
- [0089] 图 22 示意性地图示了用于封闭导管突起部分的套；
- [0090] 图 23(a) 至 23(c) 分别图示了在相同长度的血管中，与斑块发展的不同阶段相关的分子或生物标记的三种不同的个体 / 群组或其它组合；
- [0091] 图 24(a) 和 24(b) 图示了在血管内基本没有混合或完全没有混合的条件下，在血管中心区域存在的由斑块导致的生物标记的浓度；以及
- [0092] 图 25(a) 和 25(b) 在血管内使用混合的条件下，在血管中心区域存在的由斑块导致的生物标记的浓度。

### 具体实施方式

[0093] 本发明考虑的是在用于血管内取样的导管上提供至少一个混合器。所述至少一个混合器用于使得血流从血管的外侧区域流向血管的内侧中心区域，从而在此处样本可被导管采集。例如，可以沿着一段血管（例如冠状动脉）获取多个样本，并且分析这些样本来检测生物标记，由此识别会将生物标记释放至血管的血流中的不稳定斑块或其他现象。这类现象可能为受损的上皮组织、愈合的上皮组织或者通常为任何正在发生生理或药理过程的局部过程，例如组织对于固定支架的反应，测量由支架释放的药物的摄取，组织对于气球式血管成形术的反应，支架移植，以及可能导致局部组织反应的任何其他天然过程或干预性过程。特别地，可能需要使血液从血管壁边界层流向血管的中心区域。通过这种方式，可以通过导管对由斑块导致的在血管壁处产生的生物标记进行采样和检测，而不必考虑导管在血管中的径向定位。

[0094] 图 1 示意性地图示了一段血管 2，其中导管 10 已插入至该段血管 2 中。所述导管 10 包括一个延长的中心体 12，所述中心体 12 上具有沿着其长度方向的多个采集区域 14。在示出的该实施方案中，每一个采集区域 14 包括一个用于采集个别样本的相应的采集端口 16。当然，所述采集区域 14 也可以采用其他已知用于采样的装置，或者实际上也可以包括多于一个采集端口用于采集相应的样本。

[0095] 如图所示，沿着所述导管 10 的长度上还提供了多个混合器 18。特别地，所述混合器在所述延长的中心体 12 的径向向外分布。所述混合器 18 在血管 2 的区域内伸展，至少接近于血管 2 的外壁和外壁的边界层。

[0096] 在多个采集区域 14 的上游只需要有一个混合器 18 就足够了。当然，每多一个混合器，血管 2 中的血液的混合效果就会更好一些，同样在血管中心区域采样的结果也就会更好。因此，需要提供多个混合器 18，这些混合器最有利地在相邻的采集区域之间交替分布，这样就可以使得每一个连续的采集区域都可以采集到混合得更好的血样。

[0097] 图 1 示出了例如由血管 2 的血管壁上的斑块导致的生物标记的释放流 4。释放至边界层中的生物标记在没有干扰的情况下，仍倾向于停留在该边界层中，这样就使得具有位于血管 2 的中心区域的采集区域的导管难以实现最佳的采样。

[0098] 也有可能所述导管（例如由导丝牵引）是偏心的。如下文所述地将逐渐清楚，所述混合器可能具有另一种功能，即使导管偏移向血管的中心（例如通过其固有的回复力 / 刚度而对抗导丝产生的任何偏心力）。

[0099] 通过使用例如图 1 所示的其中提供了多个连续的混合器 18 的结构,完全不必要求每一个混合器能够提供 100% 的混合效率。应该理解的是,如果一个混合器 18 具有 50% 的混合效率,那么在连续采集区域中采集的血样的混合比例就应该依次为 50%、75%、87.5%、93.8%、96.9% 和 98.4%。类似地,如果一个混合器具有 75% 的混合效率,那么上述混合比例就依次为 75%、93.8%、98.4%、99.6%、99.9% 和 100%;如果一个混合器具有 90% 的混合效率,那么上述混合比例就依次为 90%、97.5%、99.4%、99.8%、100% 和 100%。

[0100] 考虑了上述混合比例,就可以预计生物标记释放流 4 源自导管 12 的长度的哪一处。当然,如果所述生物标记释放流 4 及其相关的斑块确实位于沿导管 12 的长度的某处,那么在生物标记释放流上游的采集区域 14 采集到的样本将完全不含有生物标记(或最多将仅含有背景水平的生物标记)。

[0101] 在一个实施方案中,在任意混合器 18 的上游提供一个采集区域,以便于获取未经混合的样本,以提供任意背景水平的指示。在对从样本获得的数据进行标准化的时候,这种附加的上游采集区域就特别有利。

[0102] 图 1 示意性图示的混合器 18 可以以多种不同的方式设置,例如可以以层流静态混合器或紊流混合器的形式设置。静态混合器是一种通过保持不动而实现其混合作用的混合器。在该系统中不施加能量。它可以在层流和紊流条件下工作。在紊流条件下工作的混合器可以包括静态混合器,并且需要在流体中具有足够的能量来产生紊流再循环。在以产生紊流作为混合的核心工作原理的混合器中,所述混合器需要通过剪切流体来实现混合,或通过继发性流动或有动力的运动部件来施加能量而实现混合。优选地,对所述静态混合器按照层流混合进行优化,但是理想地它应该能用于所有流体类型,即层流和紊流(最好限定为雷诺数(Reynolds Number)从  $1 \times 10^{-6}$  至 10,000)。术语层流和紊流在此处是复合的,因为当分析尺度发生变化时,紊流实际上也可以看作是层流,即一个紊流轨迹可以看作是由多个不同方向的层流部分组成的。因此,在冠状动脉的尺度上,虽然来自心脏的脉动可被看作是“紊流型”的,但是该动脉内的净流体特征最好是被看作为层流型。

[0103] 另一方面,在一些实施方案中,所述混合器可以由一个第一收紧的非活动状态伸展至一个第二展开的活动状态。特别地,在一些实施方案中,混合器 18 开始处于收紧的非活动状态,此时所述混合器接近所述延长的中心体 12 的外表面,从而使得所述导管 10 所占用的总体截面积相对较小。这使得所述导管 10 能够更容易地插入至血管 2 中。当所述导管 10 插入至血管 2 的所需区域之后,所述混合器 18 就运动至其展开的活动状态。在这一状态下,所述混合器 18 朝着血管 2 的外部区域向外伸展,所述导管 10 所占用的总体截面积变大。

[0104] 还可以使用泡沫形成所述混合器,图 2 示意性地图示了具有展开的泡沫混合器 28 的导管 20。

[0105] 在图 3 示意性地图示的装置中,导管 30 使用了由多个纤维或毛刷构成的混合器 38。所述纤维或毛刷从延长的中心体 32 径向伸展。

[0106] 优选地,混合器能够在多种不同内径的血管中工作。在这一方面,需要所述混合器的展开状态能够展开至不同的直径范围。对于较小直径的血管而言,所述混合器 18、28、38 从所述延长的中心体 12、22、32 伸展,并接触血管 2 的血管壁。为获得所需的混合效果,只

需使所述混合器伸展至接近血管 2 的血管壁的区域并仅仅扰动边界层即就已足够。血管的大小并不均匀,而且可能逐渐变窄。需要所述导管能够在血管的一定长度上均能够工作,而不论血管的内径有多大。因此,通过使用可展开的混合器,混合器可以在一定范围内伸展至不同的程度,以便接触或伸展接近血管壁,而不论在该位置处血管的内径是多大。

[0107] 在某些设置中,混合器不论流动方向如何均可以实现所需的混合效果。此外,当混合器从所述延长的中心体向血管壁弯曲时,应该理解,它们可能朝向或背离流动的方向成一定角度。实际上,当所述混合器处于展开状态时,它们的远端或尖端会接触到血管壁,如果所述延长的中心体在血管内移动,混合器可能会被偏转,从而使得它们在朝向流向或背离流向的两种状态之间运动。考虑到这一因素,优选的混合器布置应该不论在所述混合器朝向流动方向或背离流动方向时均能够实现混合该流体。

[0108] 本发明的某些实施方案使用静态混合器,这使得能够最大程度上满足不同的大小、伸展状态、混合和可操作性方面的各种需求。

[0109] 可期望提供完全的混合,以使得任何生物标记均能够在血管的整体血流的圆周方向和径向方向上扩散。

[0110] 在其他技术领域,提供了使用一系列螺旋部分的流体混合器,每一个螺旋部分相对于临近的螺旋部分而言,扭转的方向彼此相反。

[0111] 图 4(a) 和 4(b) 图示了静态混合器的两种可能的布置。

[0112] 图 4(a) 和 4(b) 所示的每一个混合器均包括从所述延长的中心体径向伸展的多个混合部件。

[0113] 在图 4(a) 所示的混合器 48 中,沿着所述导管 40 的延长的中心体 42 的长度方向上布置有四个混合部件 44、45、46 和 47。每一个混合部件 44、45、46 和 47 具有螺旋和螺旋形状,以便于在流体沿着所述延长的中心体 42 的纵剖面方向流动时使流体的流动旋转。如图所示,每一个混合部件旋转达到  $360^\circ$ ,并且每一个混合部件与其相邻的任意混合部件的旋转方向是相反的。通过这种方式,尽管一个混合部件使得流体向一个方向旋转,但是当所述流体流动到达下一个混合部件时,该流体又被改变其流向而向相反的方向旋转。应当理解的是,可以使用任何数目的混合部件作为混合器 44,但是优选的是使用两个或更多个混合部件。还应当理解的是,其他的设置中也可以使用旋转大于或小于  $360^\circ$  的类似混合部件。

[0114] 在某些设置(例如图 4(a) 所示的设置)中,从一个混合部件向外流出的流体被导向至下一个混合部件的表面。在图 4(a) 所示的实施方案中,以上目的通过下述方式实现:一组交替设置的混合部件 44 和 46 相对于另一组交替设置的混合部件 45 和 47 偏转  $90^\circ$  的角度。

[0115] 在图 4(b) 的设置中,图 4(a) 所示设置中的混合部件 44、45、46 和 47 被成对的混合部件 54、55、56 和 57 所代替。

[0116] 在图 4(b) 的设置中,螺旋状、螺旋形或螺旋状的部件被两个径向相对的且彼此呈一定角度的平坦部件所代替。由于混合部件 54 是成对的,其中第一混合部件 54a 从所述导管 50 的延长的中心体 52 的一侧呈  $180^\circ$  的扇形伸展,从而占据血管内部空间的一半。所述第一混合部件 54a 穿过该延长的中心体 52 的直径,但相对于垂直于延长的中心体 52 的轴线的平面呈一定角度。另一方面,该成对混合部件 54 中的第二混合部件 54b 也类似地为

穿过该延长的中心体 52 的直径的扇形并与垂直于该延长的中心体 52 的轴线的平面呈一定角度,但该角度与混合部件 54a 和垂直于延长的中心体 52 的轴线的平面所成的角度相反。通过这种方式,成对混合部件 54 基本上可以起到类似于一个 360° 的螺旋或螺纹状部件的作用。优选地,所述第一混合部件 54a 和第二混合部件 54b 中,至少有一个为圆心角略大于 180° 的扇形,从而使得在从轴向看去时,这一对混合部件略有重叠。

[0117] 对于图 4(a) 的实施方案而言,优选的是从一对混合部件 54 流出的流体流至下一对混合部件 55 的相对的表面。因此,如图 4(b) 中所示,交替设置的成对混合部件 54 和 56 相对于另一系列的交替设置的混合部件 55 和 57 关于所述延长的中心体 52 的轴线偏转 90° 的角度。

[0118] 图 5 示出了另一种设置,其中混合部件也是成对布置。但是在图 5 的设置中,成对混合部件中的每一个混合部件呈圆心角小于 180° 的拱式的扇形。所述混合部件仍然能够有效地使得流体围绕导管旋转地流动,并能够使得流体方向在沿着导管的长度方向的混合器的不同部分处产生反向扭转。

[0119] 图 5 示出了非螺旋状的混合器。所述混合部件或鳍并不是相对于所述延长的中心体的轴线呈倾斜方向(除了略微向内折叠之外)。

[0120] 如上所述,需要所述混合器能够从接近所述导管的延长的中心体的收紧位置展开至远离所述延长的中心体并向外朝向血管的外周伸展的位置。

[0121] 通过至少在混合部件与所述延长的中心体相连接的位置使用合适的材料来制造图 4(a) 和 4(b) 以及图 5 中的混合部件,可以使得这些混合部件能够折叠起来贴近所述延长的中心体的外表面。然而,可能需要使所述混合器收紧至比通过上述设置能够达到的程度更紧凑的程度。应当理解的是,图 4(a) 和 4(b) 所示的设置的混合部件的范围意味着,所述混合部件为了折叠贴近其相应的延长的中心体的外表面,该混合部件本身必须要有一定程度的形变。

[0122] 图 5 图示了本发明的一个实施方案,在该实施方案中可以实现较好的混合以及混合器在展开之前有效的收紧。图 6 基本上显示了图 5 所示设置的剖面图,但是其中还显示了采集端口,关于该类型的采集端口将在下文中具体参照图 20 进行更详细的描述。

[0123] 如图所示,所述混合部件成对布置,成对部件 124 的单独的混合部件 124a 和 124b 被设置在所述导管 120 的延长的中心体 122 的相对侧。所述单独的混合部件从所述延长的中心体 122 沿径向和圆周方向伸展,并形成伸展至血管的内部外周的桨形或鳍形部件。所述混合部件为相对较小角度范围的扇形,例如圆心角为约 90°。每一个单独的混合部件可以基本上为一个平坦面,并且所述平坦面与穿过所述延长的中心体 122 直径的相应剖面相重合。当处于非活动状态时,成对混合部件中的相对的混合部件可以垂直于所述延长的中心体 122 的轴线向外延伸并且处于同一个公共平面内。图 5 显示了沿同一纵向方向偏斜的混合部件,而图 6 显示了沿相反的纵向方向偏斜的混合部件。

[0124] 在所示的实施方案中,相邻的成对的混合部件从所述延长的中心体 122 伸展向不同的径向方向。在所示的实施方案中,交替设置的第一系列成对混合部件向一个径向方向伸展,而与其交错设置成对混合部件向不同的径向方向伸展,优选地与所述第一系列的混合部件成 90° 的夹角。这样,在图 6 的剖面图中,可以看到穿过相对的混合部件 124a 和 124b 的剖面,而看不到混合部件 125b,仅能看到混合部件 125a 位于所述延长的中心体 122

的后面。

[0125] 图 5 和图 6 所示设置的优势在于：各混合部件可以容易地沿着所述延长的中心体 122 的长度方向折叠起来，并部分地围绕在所述延长的中心体 122 的外围。

[0126] 应当理解的是，虽然图 5 和图 6 示出的实施方案包括六对混合部件，其中每一个混合部件具有的圆心角约为  $90^\circ$ ，并且相邻的成对混合部件相对于彼此的也成约为  $90^\circ$  的角度；但是使用具有不同圆心角的混合部件，在所述延长的中心体 122 的长度方向上使用不同数目的成组混合部件，以及在每组中使用不同数目的混合部件等等其它类似布置方案都是可能的。从这方面而言，优选的是至少一个所述混合部件的圆心角略大于相邻的两对混合部件之间的径向角度，这样就可以使得从轴向方向看去时，连续的交替的成对混合部件之间彼此有一定程度的重叠。例如，对于这一类设置而言，混合部件为圆心角为  $100^\circ$  的扇形可能是比较合适的。

[0127] 所述设置使得可以提供一种可展开的包括至少两个混合部件的静态混合器，所述至少两个混合部件在血管内保持固定的位置，以便于依次地分离、旋转和重新混合流体，从而实现血管半径范围内的混合。由于所述设置具有对称性，所以可以对两个方向的流体流动均起作用。此外，所述设置可以在混合部件呈不同角度（即混合部件朝向所述延长的中心体 122 被折叠的程度）条件下起作用。连续设置的多组混合部件可以在整体血流内引发反向旋转的流动。通过将所述混合部件连接至延长的中心体 122 并铰接至接近所述延长的中心体 122 和血管的轴线，所述混合部件可以发生折叠以适应用于不同血管直径的混合器。换言之，对于直径较小的血管，所述混合部件可以呈一定程度的折叠，从而与所述延长的中心体 122 成一定夹角；但是对于直径较大的血管，所述混合部件可以直接从所述延长的中心体 122 向外伸展，可能这样也不能接触到血管壁，而是仅扰动紧邻这些血管壁的边界层。

[0128] 对于能够折叠贴近所述延长的中心体的混合部件而言，可以在导管 120 周围设置一个同轴的鞘或套。所述鞘或套可以从导管 120 回缩，以使得暴露所述混合部件，并使得所述混合部件能够从收紧位置向外偏转至活动位置。当所述导管使用完毕后，可以再推回所述鞘或套，使其覆盖所述混合部件，从而使得所述混合部件向着所述延长的中心体 122 偏转并回复其收紧位置，并被装入所述鞘或套中。

[0129] 在一个实施方案中，所述混合部件在其朝向或背向流体流动方向时均能够发挥作用。因此，对于混合器的功能而言，所述混合部件以什么方式从所述鞘或套中暴露出来并不重要。实际上，如果所述导管 120 在血管内轴向移动，使得所述混合部件可能会从与流体流动方向成正向或反向夹角的方向偏转为另一个与流体流动方向成正向或反向夹角的方向，则在上述情况下，所述混合器的功能都是不会受到影响的。

[0130] 在一个实施方案中，所述混合部件为柔性的。因此任选地，所述混合部件具有足够的弹性，以使其既具有必要的回复性，又具有必要的顺应性，从而能够在血管内安全有效地工作。任选地，这确保了，所述混合部件在伸展时，其最外部的直径与血管的最外部的直径紧密配合，且不会损伤血管，或者至少与血管壁接近以便于干扰其边界层。此外，如上所述，由于这类可伸展的混合部件具有回复性，它们可使得所述导管保持在血管的中心位置。

[0131] 可以使用多种不同的材料以多种不同的方式来制备所述混合器部件，并且仍能满足本发明的基本要求。优选地，所述混合部件能够在内径为 2.3 至 4.0mm、更优选为 2.0 至

5.0mm 的血管中展开并起作用。

[0132] 任选地,用于制备所述混合部件的材料能够提供足够的抗性,以使得所述混合部件能够通过(从所述延长的中心体向外弯曲的方式)扩展而展开(例如在鞘回缩后立即展开),直至所述混合部件完全展开或者接触血管内壁。任选地,用于制备所述混合部件的材料在展开后具有足够的刚性,以抵抗血流的冲击。但是,它们也应该具有足够的柔软度,以免磨损或损伤血管的内皮细胞层(内壁)。另外任选地,用于制备所述混合部件的材料使得所述混合器在受到来自操作者的外压力(例如将鞘或套移动覆盖展开的混合部件以使其回到收紧状态)时可以被折叠起来。

[0133] 合适的材料优选地为生物相容性材料,包括医用弹性体材料,例如硅酮、聚氨酯、热塑性硫化橡胶等。还可以使用医用非弹性材料,并通过控制其几何形状(例如其截面积)来提供合适的刚性特征。可用于制备所述混合部件的材料为可被注塑成型、铸造、无模具制造(喷墨、SLA 等等)、机床加工或沉积的材料。

[0134] 所述混合部件可以由单体的材料(例如模制的弹性体)制成,或者用例如由形状记忆金属或聚合物(例如镍钛诺)形成的金属管切割或弯曲而成。在这方面,图 7 显示了通过在一个管壁上切割出一个鳍状造型、然后再将其向外折叠以形成鳍形或桨形部件、最后形成所述混合部件的方案。

[0135] 混合部件还可以制备为复合部件,即所述混合部件的不同部分使用不同的材料。图 8 显示了一个可被称为根部、桅部或支架部的部件 130,例如由线材制备,所述线材例如弹性线材的或形状记忆线材或超弹性线材。该部件将混合部件的主体 132 连接到所述导管的延长的中心体上。所述主体 132 可由不同的材料制备,特别是能够顺应管的圆周的材料。还可以提供一个端部 134,所述端部 134 由非常柔软的弹性体制备,以使可能对血管壁造成的任何损伤最小化。所述主体或帆状部件可以模塑成型、铸造成型或压制成型。

[0136] 图 9 图示了这样一种设置,其中主体 132 由一种聚合物膜包裹着支架 136 而形成,所述支架 136 从根部或桅部伸展,并优选地具有形状记忆性质,并形成一种超弹性线状框架或支架。

[0137] 图 10 示意性地图示了处于其收紧状态并位于延长的中心体 122 和外鞘 140 之间的混合部件的主体 132。如图所示,所述混合部件的柔性结构使其可以顺应所述延长的中心体 122 的外表面或外壁。

[0138] 从图 10 可以看出并应当理解的是,在一些实施方案中,不同混合部件并不彼此重叠。在这方面,可以使用具有特定形状的边缘的部件(例如图 11 所示的形状),来防止所述混合部件在折叠贴近所述延长的中心体外表面时彼此重叠。

[0139] 还可以使用变化的鳍厚度来使上鞘时的所述混合部件的总厚度最小化。例如如图 12 所示,在混合部件 132a 和 132b 的重叠区域,鳍形部件的厚度较小。

[0140] 图 13(a) 至 13(e) 和图 14(a) 至 14(e) 图示了例如图 9 中显示的线状结构。图 13(a) 和图 14(a) 显示了展开状态。后面几幅图连续地显示了所述部件由展开状态运动至图 13(e) 和图 14(e) 所示的完全收紧于鞘内的状态的过程。图 13(a) 至 13(e) 显示了从导管一端看去时的视图,其中线状结构为 136,鞘为 140;而图 14(a) 至 14(e) 显示了从导管侧面看去时的视图,其中线状结构为 136,鞘为 140。

[0141] 如图所示,每一个线状结构 136 都可以通过从所述线状结构 136 的前方挤压而折

叠至鞘 140 中。参照上述对于图 9 的描述可知,所述线材可以作为柔性薄膜的框架,并由此总体成为混合部件。

[0142] 在制备带有混合部件的导管的方案中还存在多种可能的变化。

[0143] 所述混合部件可以分别形成,再分别粘至所述延长的中心体的外壁上。例如,可以使用粘合剂、热焊接、冷缩配合或超声焊接等方法将所述混合部件连接到所述延长的中心体上。

[0144] 可以以包括其所有混合部件的独立单元的形式制备每一个混合器。例如,可以先在一个具有合适直径的栓上外模成型 (over molded) 一个包括所述混合部件的混合器,再将其取下并粘附到所述延长的中心体上。

[0145] 图 15 示意性地图示了在管 122 上外模成型的多个混合部件 124。如图所示,所述混合器直接在所述延长的中心体 122 上外模成型,当然,类似地,所述混合器也可以在一个成型栓上外模成型,然后在转移到所述延长的中心体 122 上。

[0146] 在图 16 所示的设置中,各个混合部件 124 或成对混合部件 124 通过一个管状、带状或其他结合结构 150 (例如热缩管或粘性衬里收缩配合管) 连接到所述延长的中心体 122 上。这一结构实际上可以构成集流腔结构的一部分。

[0147] 对于例如图 8 或图 9 所示的混合部件而言 (所述混合部件具有桅部或根部等结构或例如由具有形状记忆性质或超弹性性质的材料构成的线材制备 (例如镍钛诺或由 mNemoscience GmbH 公司生产的形状记忆聚合物),可以如图 17 所示在所述延长的中心体 122 上提供一个孔 152,可将根部 130 插入孔中并固定。或者,所述混合部件及其根部可被插入式模塑至所述延长的中心体 122 中。换言之,所述延长的中心体 122 围绕所述混合部件的根部 130 形成。

[0148] 如图 7 所示,还可以从所述延长的中心体外壁上切割出各个混合部件并向外弯曲至所需角度。如果所述中心体外壁是由形状记忆聚合物或金属制成,则可以根据所需的刚性和展开特征进行编程。

[0149] 如上所述,可以使用鞘 (例如鞘 140) 来使所述混合部件保持在其收紧位置。然而,经由形状记忆金属或形状记忆聚合物、使用形状记忆作用,还可以使混合部件具有自致动 (self-actuating) 功能。

[0150] 如上所述,本文所述的混合器可以适用于任何合适的用于获取多个样本的导管。然而,在一个优选的实施方式中,使用具有多腔管的延长的中心体。特别地,所述延长的中心体优选地包括和限定有多个沿着其长度方向的延长的通道或腔,每一个通道或腔可以与一个采集端口相连以用于采集相应的样本。

[0151] 多种不同设计类型的多腔管均可用作导管的延长的中心体的一部分。图 18 示意性地图示了一种多腔管。

[0152] 图 19(a) 至 19(e) 图示了多种不同的多腔管设置,它们均适合用于导丝式 (OTW) 导管导入技术。

[0153] 如图所示,所述多腔管包括围绕所述延长的中心体的外围周向布置的多个腔 160,每一个腔适于与连接至相应的连接端口并采集相应的样本。在所示的实施方式中,还提供了中心延长的孔 162 以用于容纳用于导管的导丝。

[0154] 如图所示,多种不同的设置都是可能的。图 19(a) 至 19(e) 分别图示了具有下述



数量和直径的腔的延长的中心体:10个直径为200 $\mu\text{m}$ 的腔、8个直径为240 $\mu\text{m}$ 的腔、5个直径为400 $\mu\text{m}$ 的腔、8个直径为400 $\mu\text{m}$ 的腔、以及10个直径为400 $\mu\text{m}$ 的腔。优选的实施方式的选择需要考虑采集速度、纵向空间分辨率和腔的总截面积等因素的优先级。优先级顺序应使直径尽量小(理想地适用于2.00mm(6F)或更小的导管)从而尽量提高分辨率,同时可以接受为采集足够样本而需要更长的时间。为了与2.00mm(6F)导管配合使用,处于收紧状态时导管的外径应小于1.5mm。

[0155] 图19(f)示意性图示了适用于快速交换(Rx)导管导入技术的另一种多腔管设置。在这种设置中,所述采集腔160相对于导丝腔163偏置。使用这种构型,所述导丝腔可具有一个用于相关的快速交换导丝的出口孔,这样所述导丝就可以从中穿出而不必通过任何采样腔160。

[0156] 例如如图1示意性所示,每个腔160可以直接与位于所述延长的中心体外表面上的各采集端口相连接。然而,也可以使用仅在所述延长的中心体一侧提供有效径向混合的混合器,以将生物标记从血管的边界层运送至所述延长的中心体。使用这种设置,如果连接端口与待采集的生物标记的来源恰好分别位于所述延长的中心体的相对侧,那么可能会导致降低的采样效率。

[0157] 图20图示了这样一种设置,其中采集区域包括一个围绕所述延长的中心体164的外壁170,从而在所述外壁170和所述延长的中心体164之间形成一个圆周形状的空隙或集流腔172。在所述外壁170的整个圆周上设置有穿过所述外壁170的通孔174,这样使得所述集流腔172与所述外壁170外面的流体相连通。这一方案在图6中也有所显示。在所述延长的中心体的外表面上提供有采集端口166,所述采集端口166分别与各个腔160相连通。所述采集端口166能够从集流腔172中的流体中采集样本。不过由于所述集流腔172通过通孔174与围绕导管整个圆周的流体相连通,因此即使生物标记来源于导管的对侧,所述采集端口166也能够采集到生物标记样本。

[0158] 图20图示了这样一种设置,其中仅提供了一个用于在相应采集区域采集样本的采集端口166。然而,在同一采集区域中,图20中所示的其他腔160也可以与采集端口相连。例如,在同一采集区域中,两个径向相对的腔160可以均分别与相应的采集端口相连。

[0159] 图21示意性地图示了一种使用外壁170的设置,其中使用一个单独的鞘140来展开和约束所述混合部件124,所述鞘还可以封闭集流腔的通孔174。所述鞘140使所述混合部件124收紧并与突起的外壁170接合。

[0160] 图22示意性地图示了类似的设置,只是其中没有使用集流腔,其中所述采集端口166只是突起的,并且延伸至与鞘140接合的高度。

[0161] 在某些设置中,可能需要所述鞘140封闭通孔174或采集端口166。然而,这在其他设置中并不是必须的,因为可以通过调节腔内的压力来控制所述采样。

[0162] 所述腔和鞘内的体积可以用盐水填充,以防止鞘回缩和系统展开时放出气泡。应当注意的是,通常,血压已经足够使血液进入暴露的腔中,并足以克服腔内固有的任何空气/大气压力。但是也可以施加负压(相对空气/大气压力而言的负压)来采集样本;因为这样可以增加流速。

[0163] 当用导管获得样本之后,可以通过任何方便的方式将样本取出以进行分析。可以通过在腔的一端吸液来将样本移出所述腔。在一个优选实施方案中,所述采集端口166或

通孔 174 的大小和形状适于容纳一个标准实验室用移液管。当使用具有通孔 174 的外壁 170 时,可能仅需要保持一个通孔 174 开放而关闭其他所有通孔 174,就可以从该保持开放的通孔 174 中吸出样本。

[0164] 下文开始描述如何对多个样本进行分析。

[0165] 当用于获取多个样本的导管插入至血管例如冠状动脉中之后,就可以获得导管在血管中的位置的影像。

[0166] 可以使用常规的经皮冠状动脉介入 (PCI) 技术将所述导管插入至血管中。因此,可以通过标准 PCI 设备将本发明的导管导入,所述标准 PCI 设备包括引导器、导丝和引导管。这种导入过程可以通过导丝式 (over-the-wire, OTW) 技术或通过快速交换 (Rx) 技术完成。其中快速交换 (Rx) 技术是优选的。

[0167] 临床医生可以使用已知技术来识别需要研究的血管中的目标位点。例如,临床医生可以将造影物质注射进血管中进行成像,以确定目标位点。替代地或附加地,可以使用标准成像工具例如 IVUS 或 InfraRedx 斑块定位系统。当识别出目标位点之后,可以如上所述地导入用于获取的多个样本导管。在已经使用导丝将成像工具导入血管之后,可以在取出成像工具之后利用同一导丝再将导管导入。

[0168] 可以使用标准荧光镜技术跟踪血管内的导管,并利用不透射线标记 (例如以成像的方式) 来记录所述导管和每一个采集端口的的位置。所述不透射线标记可以位于关键性参照位置,例如鞘的端部和血液采集区域。任选地,可以在邻近每一个血液采集端口处设置一个不透射线标记带。

[0169] 使用这些数据,随后就可以将样本的任何分析结果对应显示到血管的成像图中。

[0170] 当需要分析冠状动脉的样本时,优选的是采样的总长度足够长,以包括冠状动脉的大部分长度和能够获得来自主动脉弓的整体血流样本的部位。因此,优选的是,在获取样本之前,已事先将所述导管插入至冠状动脉和主动脉内。

[0171] 可以针对多种蛋白来检测由导管获得的多个血液样本。例如,可以选择与心血管疾病的各种阶段有任何关系的蛋白。所述阶段可以包括健康内皮、内皮功能初步丧失、早期炎症、晚期炎症、纤维帽变薄、不稳定斑块、血栓形成分子的泄漏、斑块破裂、斑块钙化和斑块稳定化等。与上述不同阶段有一定关系的可能分子的实例包括:

[0172] -ICAM 和 VCAM-1

[0173] - 可溶性 CD40L

[0174] - 基质金属蛋白酶家族的任何成员

[0175] - 可溶性 E- 选择凝集素

[0176] - 单核细胞趋化蛋白 -1

[0177] - 巨噬细胞集落刺激因子

[0178] -P- 选择凝集素

[0179] -E- 选择凝集素

[0180] - 组织蛋白酶 S

[0181] - 嗜中性粒细胞弹性蛋白酶

[0182] - 内皮细胞 - 白细胞粘附分子 -1

[0183] - 细胞间粘附分子 -1

- [0184] - 可溶性脉管细胞粘附分子-1
- [0185] - 组织因子
- [0186] - 孕相关血浆蛋白 A
- [0187] - 胰岛素样生长因子结合蛋白
- [0188] - 新喋呤
- [0189] - 可溶性 P- 选择凝集素
- [0190] - IL-1、IL-6、IL-7
- [0191] - 胆碱
- [0192] - 热休克蛋白
- [0193] - 衣原体肺炎脂多糖
- [0194] - 来源于斑块的降解的间质胶原 (I 型 +III 型)
- [0195] - TNF- $\alpha$
- [0196] - 髓过氧化物酶

[0197] 还可以检测由导管获得的多个血液样本中的 mRNA。mRNA 是一种用作蛋白质产生过程中的暂时性模板的核酸——它是指导从 DNA 模板形成蛋白质的生物学实体。可以寻找指导细胞产生蛋白质的基因表达信号,或者寻找蛋白质本身。

[0198] 当将导管从其采集位点取出时,可以获取各个样本,并根据并参考样本采集的长度位置将各样本保留在各样本容器中。

[0199] 各种不会降低灵敏度的分析方法都是可以的。

[0200] 在一个优选系统中,推荐采用约 12 倍的稀释度。这样,对于采集到的 2  $\mu$  l 样本而言,根据合适的测定准则推荐所述样本使用最多 23  $\mu$  l 的测定缓冲液。

[0201] 在一个系统中,推荐使用多个 Luminex( 商标 ) 平台来进行检测。根据这一设置,将稀释的样本与多种不同种类的 6  $\mu$  M 微球一起孵育,使得目的蛋白结合在微球所携带的抗体上。然后使用专门的流式细胞仪来一一检测微球上结合的蛋白。作为该方法的一部分,可以使用 LINCOpIex( 商标 ) 多重分析系统 ( 由 Linco Research Inc. 公司提供 )。这使得可以同时检测低至皮克 / 毫升水平的多种蛋白。

[0202] 因此,使用高多重测定来分析经稀释的获取的样本以寻找蛋白质或核酸,从而测定每一个样本中的多种分析物。用于蛋白分析的系统 ( 例如 Luminex 系统 ) 将使得可以以约 1 皮克 / 毫升的灵敏度分析最多达 100 种蛋白质。

[0203] 作为分析获取的样本的优选实施方案的一部分,针对参照分析物 ( 例如存在于每一个样本中的蛋白质 ) 对测定数据进行标准化。所谓参照蛋白是这样一种蛋白质:可预计它在使用所述导管采样的整个血管长度上的浓度都是恒定的。特别地,所述参照蛋白不是该血管区域内产生的蛋白,也不会在该血管区域内被吸收。所述参照蛋白的实例 ( 特别是对冠状动脉而言 ) 包括血清白蛋白或  $\gamma$  球蛋白。对于由所述导管获取的每一个分离样本都将进行这种附加的“参照”蛋白的测定。

[0204] 来自任一测定的数据均可通过将样本的数据点与预先测定的参照曲线比较而用于确定特定蛋白在相应样本中的质量。由于假设参照蛋白的浓度在每一个样本中都是恒定的,因此所测定的质量将与测定的样本体积的量直接成正比。

[0205] 通过这种方式,对于由所述导管获取的所有样本而言,所获得的每一种生物标记

的数据都可以针对参照蛋白进行标准化。

[0206] 在一个系统中,通过从所有获取的样本中计算所有参照值的平均值,确定了一个体积校正因子。然后参考该体积校正因子对各个生物标记数据进行标准化。任意地,每一个样本的参照值均表示为平均参照值的分数。

[0207] 然后,可将所述体积校正因子用于校正所有样本中的所有蛋白的数据,用以校正从导管转移出的体积差异造成的偏差。特别地,通过将每一个原始数据值乘以体积校正因子来实现上述校正。

[0208] 下表显示了用于分析的一系列八个样本 (A 至 H) 的数据。

[0209]

| 被提取和例<br>如在微量滴<br>定板孔中测<br>定的血液 | A     | B     | C     | D     | E     | F     | G     | H     |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 测定的参照<br>蛋白量                    | 17    | 15    | 16    | 17    | 19    | 21    | 16    | 17    |
| 所有分析的<br>平均参照蛋<br>白量            | 17.25 | 17.25 | 17.25 | 17.25 | 17.25 | 17.25 | 17.25 | 17.25 |
| 校正因子                            | 1.01  | 1.15  | 1.08  | 1.01  | 0.91  | 0.82  | 1.08  | 1.01  |
| 生物标记 1 在<br>测定中的原<br>始峰值数据      | 140   | 159   | 179   | 190   | 185   | 182   | 170   | 160   |
| 经校正的生<br>物标记 1 浓度               | 142   | 183   | 193   | 193   | 168   | 150   | 183   | 162   |
| 生物标记 2 在<br>测定中的原<br>始峰值数据      | 4000  | 3790  | 3800  | 3960  | 4250  | 4700  | 3900  | 3870  |
| 经校正的生<br>物标记 2 浓度               | 4059  | 4359  | 4097  | 4018  | 3859  | 3861  | 4205  | 3927  |

[0210] 如上表所示,对于参照蛋白和生物标记 1 和 2 均获得了原始数据。因此,对于样本 A,获得的参照蛋白的数值为 17、生物标记 1 的数值为 140、生物标记 2 的数值为 4000。对于其他样本,也获得了参照蛋白的其他数值。例如,样本 E 的参照蛋白的数值为 19。使用这一参照蛋白的数值,可以相对于样本 A 使样本 E 的原始数据标准化(样本 E 中生物标记 1 的数值为 185,生物标记 2 的数值为 4250)。具体而言,对于样本 E,生物标记的原始数据应乘以 17/19。

[0211] 如上表所示,在上述设置中,通过对所有样本中的参照蛋白的各个参照数值取平均,得到了所有样本的平均参照数值。通过将每一个样本的实际个体参照数值与该平均参照数值相比较,对于每一个样本都可以获得一个个体校正因子。然后就可以将该校正因子应用于原始生物标记数据,由此可以标准化所有样本的该数据。

[0212] 经过校正的生物标记/分子的数值可以通过任何用户界面(即数字形式或图形形式)来表示。使用者就可以按照自己的需要来使用这一数据。特别地,分子浓度数据可以与最上游采样端口处获得的数据相比较,并表示为相对差异。

[0213] 当导管插入至冠状动脉中时,优选地,最上游采集端口从主动脉弓处采样。这样就可以显示冠状动脉内的血液相对于冠状动脉入口处的血液的微分结果。由于所述导管的各部分接近于冠状动脉的相应各个部分,因此从导管的各部分采集的样本能够显示出:在上述冠状动脉区域内,相对于总体循环中的水平,特异性分子的浓度增加,并由此表明这些分子被释放。

[0214] 所述导管可带有不透射线标记,以便在采样时将生物标记异质性的区域与所述导管在血管中的位置建立关联。这使得可以识别血管中的生物异质性或化学异质性的局部区域。

[0215] 在一种设置中,所获得的生物标记的各种信息均可以与其血管(例如冠状动脉)中的相应位置直接关联性地显示。

[0216] 如上所述,导管可带有不透射线标记。这样,当对血管(例如冠状动脉)进行成像时,有利的,特定生物标记的数值就可以以数字或图形的形式对应显示到该图像上。可以提供用于以上述方式合适地处理数据和显示数据的设备和显示器。也可以提供可供装载和运行的合适计算机程序/软件来实现上述效果。

[0217] 图 23 示意性地图示了以与血管(例如冠状动脉)成像关联性方式显示数据的实例。

[0218] 图 23(a)、23(b) 和 23(c) 分别显示了在同一段血管长度上,三种与斑块发展的不同阶段相关的分子或生物标记的不同个体/组或其他组合。作为检测到的释放的结果,按照相对于血管长度的各个位置显示了不同的斑块阶段。

[0219] 沿迁移区段示意性地示出血管,同时一系列方格覆盖于其上,每一个方格表示一个采样位置。

[0220] 可以分析不同的分子,并将其与斑块发展阶段联系起来,从而生成一个风险评估图谱。在图示的实例中显示了早期、不稳定期和稳定期的斑块。上述不同阶段可以用相应的不同形式来表示,例如不同的线条密度或颜色。这样,每一个实例中的线条密度或颜色可以显示释放的总量,并由此显示任意斑块的风险比例。

[0221] 认为这一技术可用于确定临床疗法的有效性。特别地,可以评估随时间变化的真实不稳定斑块的数量和程度。

[0222] 这一方法还可以用于发现专门的生物标记。所述方法使得可以采集到精确的分子信息并对其进行分析。在患者接受治疗的整个过程的多个时间点(实际上也可以应用于多个患者),都可以获取和分析分子数据。通过这种方式,可以在分子表达和临床表现之间建立关联。通过使用上述信息,可以识别具有预测性生物标记状态的分子。

[0223] 还可以通过分析来提供与基于局部器械的疗法的影响相关的信息,所述基于局部

器械的疗法例如支架或血管成型术。特别地,可以测定和分析与损伤(例如炎性过程或内皮细胞壁物质的释放)相关的分子。这样就可以对损伤的部位和程度进行准确的评估,如果多次使用还可以评估损伤的恢复。

[0224] 图 24(a) 和 24(b) 以及图 25(a) 和 25(b) 分别显示了由斑块 P 产生的、存在于血管 V 的中心区域 C 处的生物标记浓度。

[0225] 图 24 显示了在血管 V 中不发生或基本不发生混合时的情况。如图 24(a) 所示,生物标记的浓度呈羽状漂流,然后逐渐扩散至血管 V 的血流中。如图 24(b) 所示,当所述羽状漂流达到血管 V 的中心区域 C 时,检测到的生物标记的浓度非常迅速地上升到一个相当高的水平。然而,检测到的浓度基本上立即开始下降。实际上,当所述羽状漂流在血管中扩散时,检测到的浓度通常会下降到所述生物标记平均分布在整个血管截面积时的浓度水平(如虚线 E 所示)。

[0226] 图 25(a) 一定程度上示意性图示了当使用混合时,生物标记如何在血管 V 的血流中分布。具体而言,根据混合的效率,所述生物标记会非常快地分布于整个血管截面积中,并达到图 25 中虚线 E 所示的平均分布的水平。当所述生物标记的分布首次达到中心区域 C 时,它应已在很大程度上被混合,并因此不会处于像针对图 24 时所述的那样的高浓度。实际上,它很可能仅比平均分布的浓度 E 略高一点,并迅速下降至平均分布时的浓度。

[0227] 从未经混合或经过混合的实例中都可以看出,首次检测到生物标记的位置总是处于斑块 P 的实际位置的下游。对于图 24 所示的未经混合的实例,偏移的距离会长得多,并且该偏移距离的可预测性较低。

[0228] 对每种情况而言,都建议在获得生物标记的校正的浓度数据之后和显示该信息(例如图 23 所示)之前增加一个步骤。具体而言,建议引入一个针对偏移的附加校正。考虑到各种因素(例如血管直径、流速和导管的性质),可能需要对显示的浓度进行偏移校正,以使得数据显示在血管图像中的位置能够更准确地代表任何斑块等的实际位置。

[0229] 如上所述,在经混合的血流中,所述偏移更小并且更具有可预测性,因此经混合的血流具有显著的优势。当对经混合的血流校正偏移时,可以考虑有关混合的特征。特别地,考虑所述混合器截断和转移来自血管边界层的血流并将其运送至沿着所述导管的延长的中心体分布的采集端口的路线,可以提高生物标记释放相对于动脉位置的定位的准确性。

[0230] 目前为止,仅是考虑了实际检测值(或经校正的值)。然而,当对经混合的导管获取的样本进行分析时,上述实际检测值通常较小,并且多呈现步进式变化而不是一个峰值,从而给使用者的识别带来困难。

[0231] 考虑到这一点,还建议对经校正的所述生物标记的浓度值进行微分处理。

[0232] 当使用混合时,会非常迅速地达到生物标记的混合浓度。与此相比,当不使用混合时,所述浓度会有一定程度的波动。通过对上述值进行微分处理,可以获得生物标记的原始检测值的非常清晰的指标。所得的微分数值可以按照图 23 所示的方式显示,也可以按照上述方式进行偏移校正。

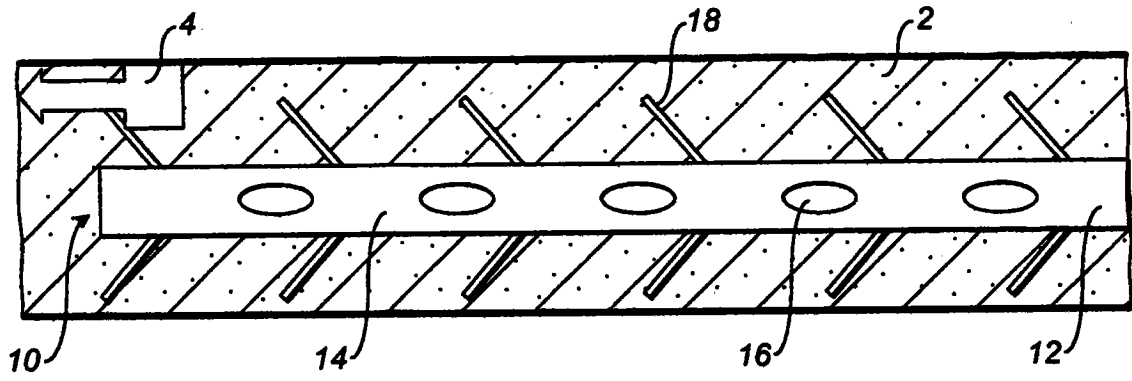


图 1

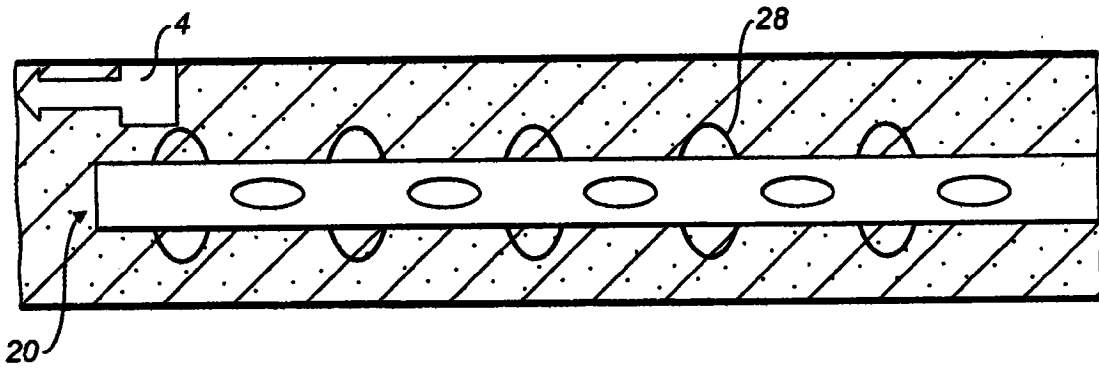


图 2

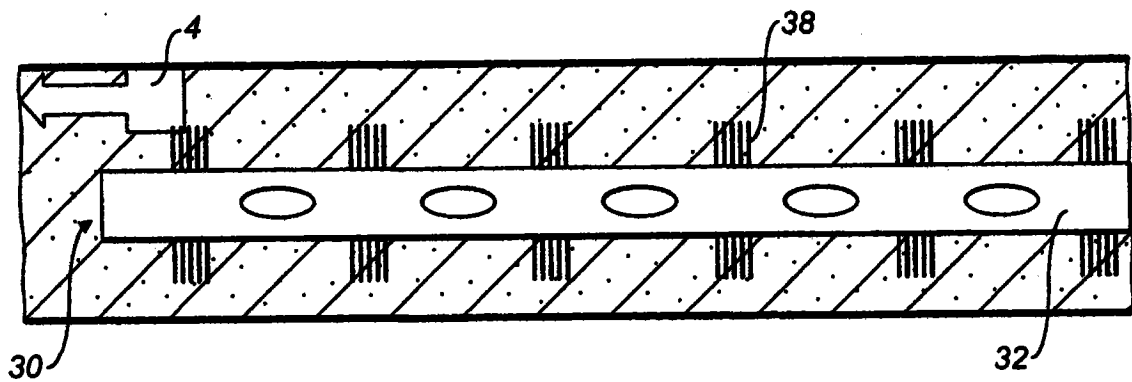


图 3

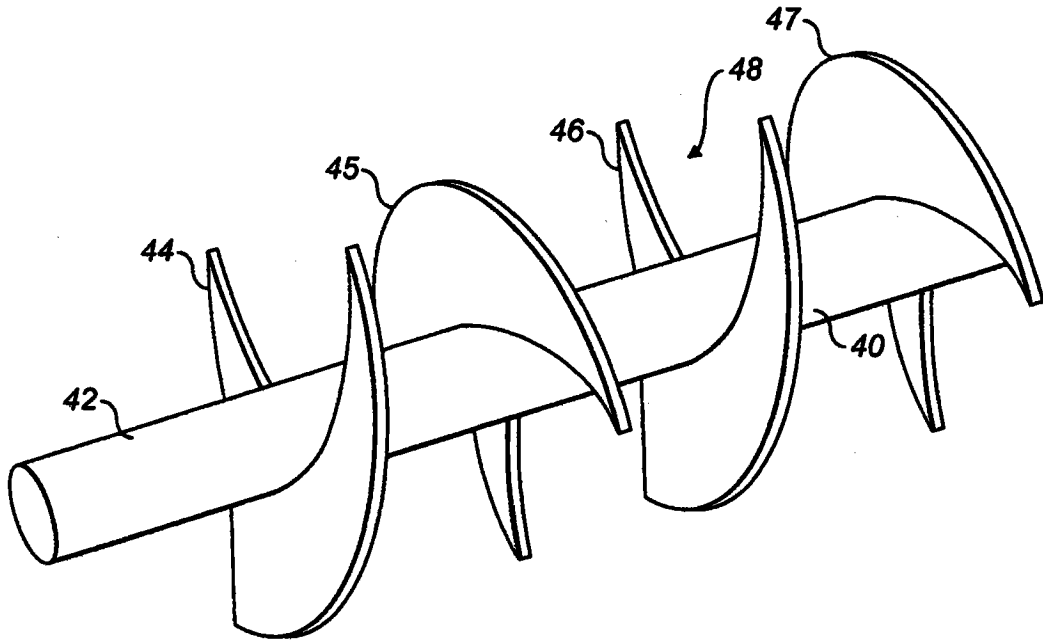


图 4a

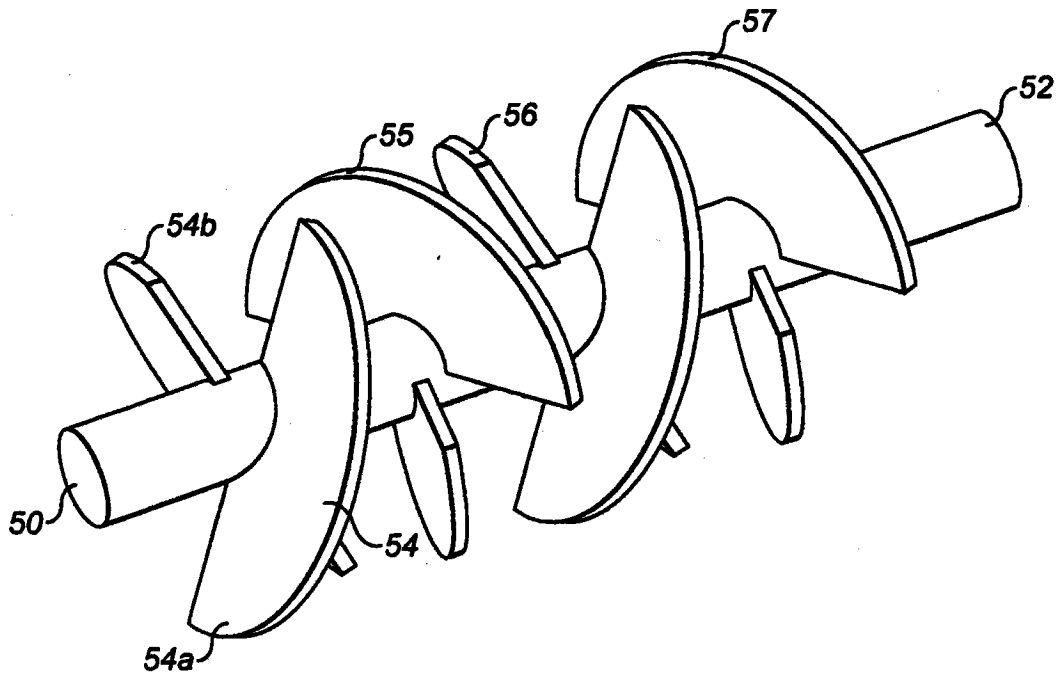


图 4b



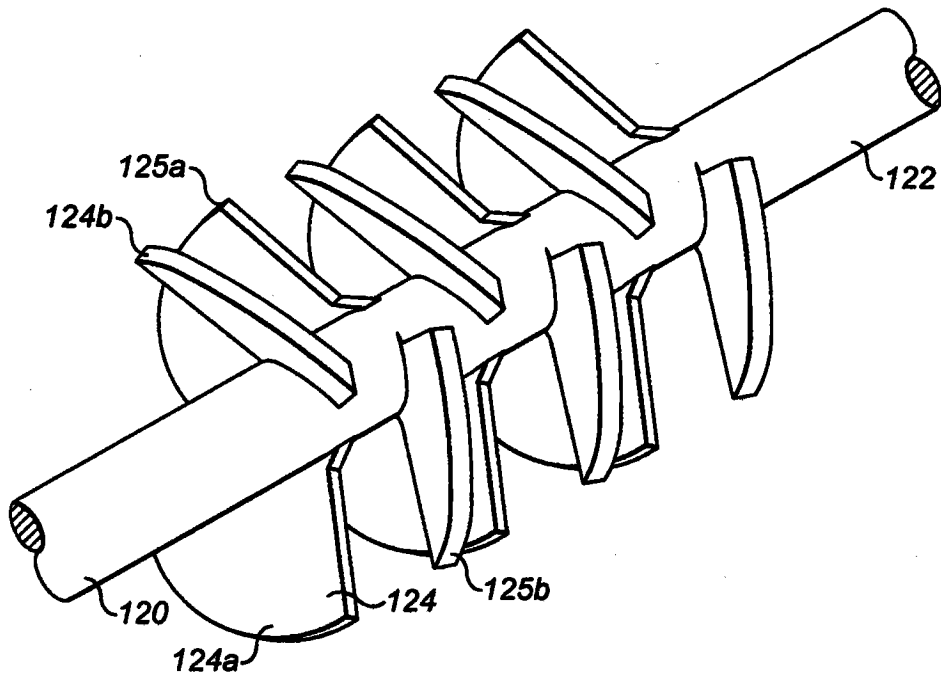


图 5

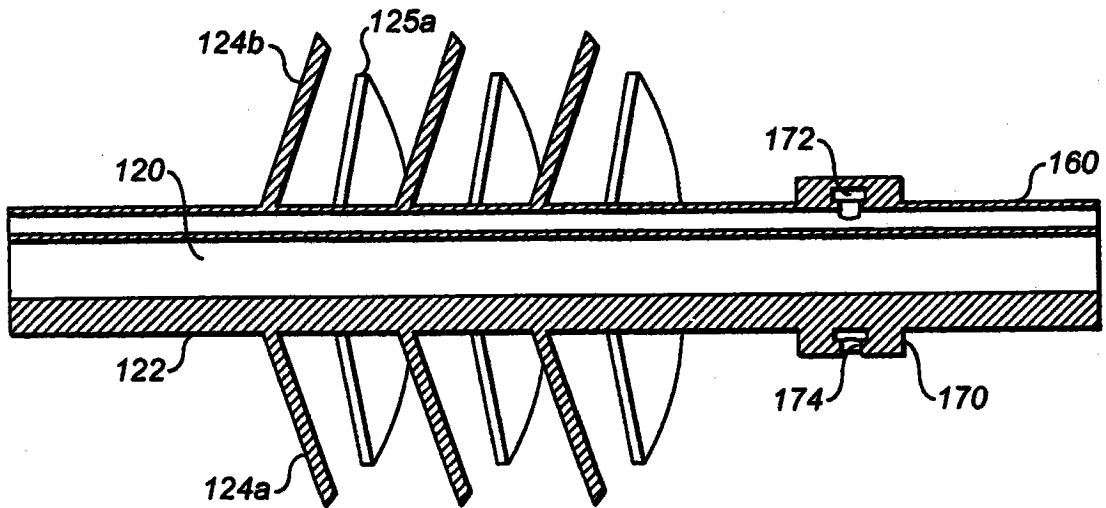


图 6

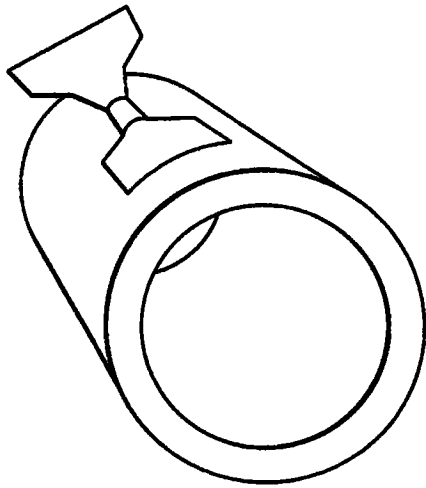


图 7

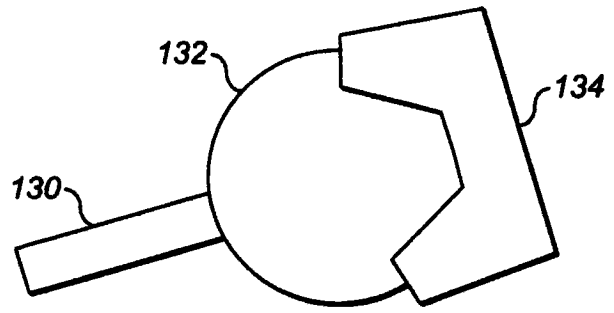


图 8

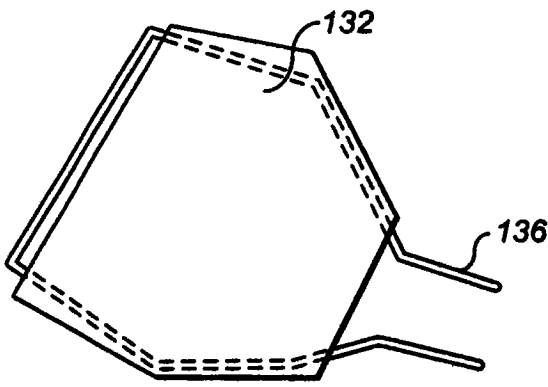


图 9

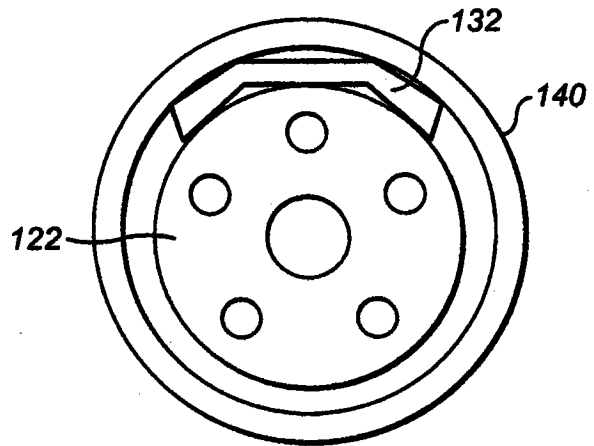


图 10

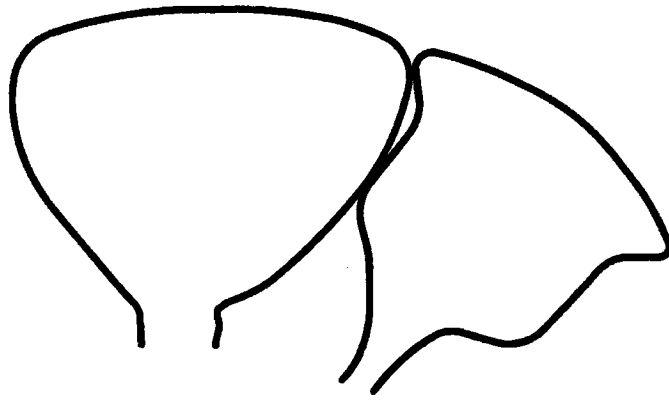


图 11

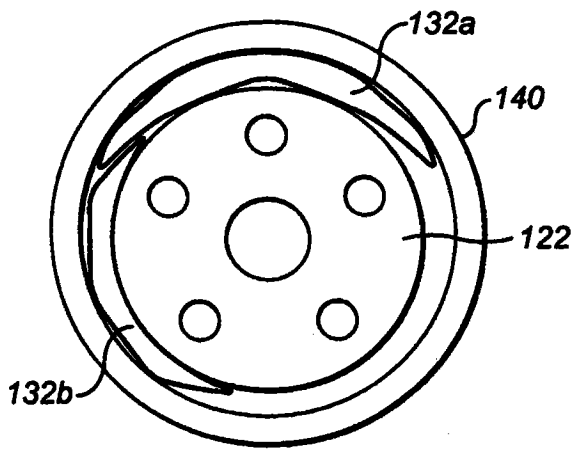


图 12

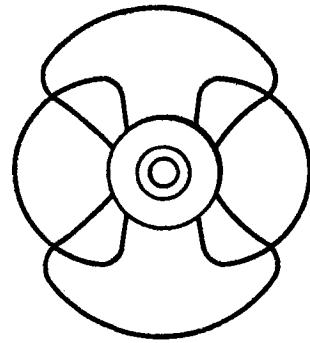


图 13a

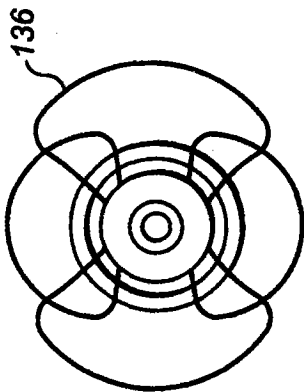


图 13b

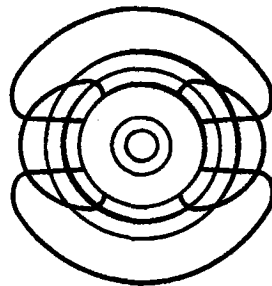


图 13c

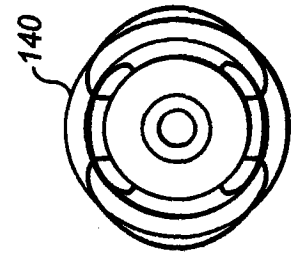


图 13d

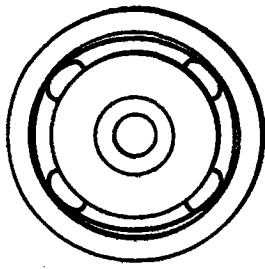


图 13e

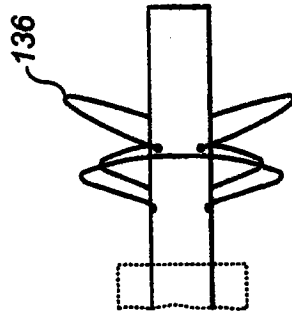


图 14a

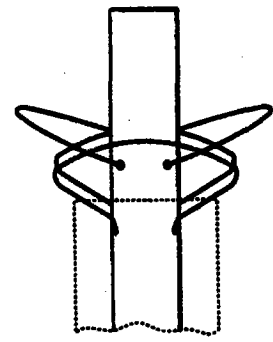


图 14b

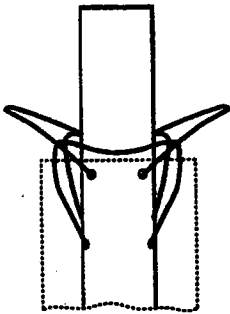


图 14c

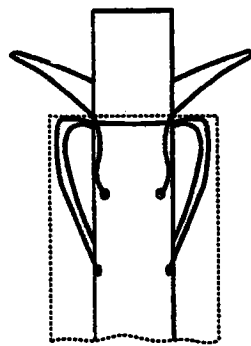


图 14d

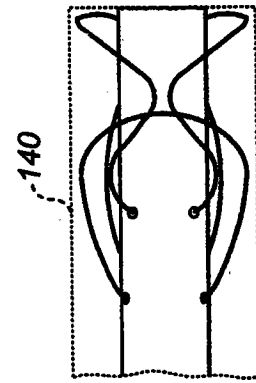


图 14e

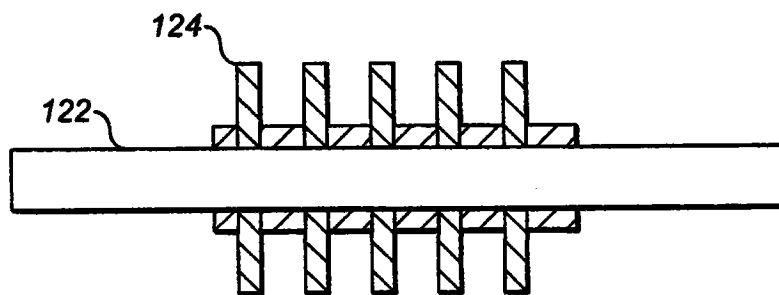


图 15

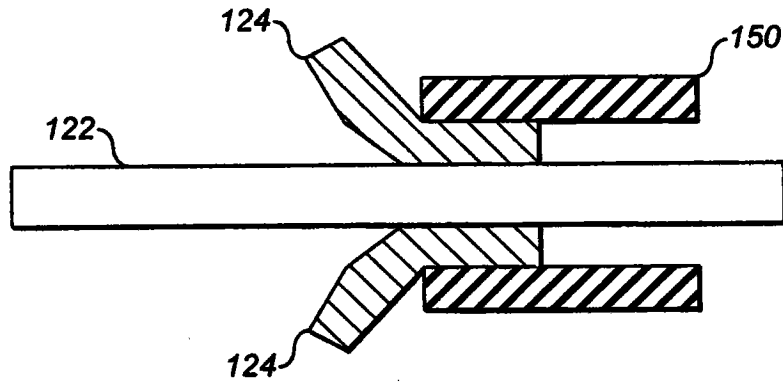


图 16

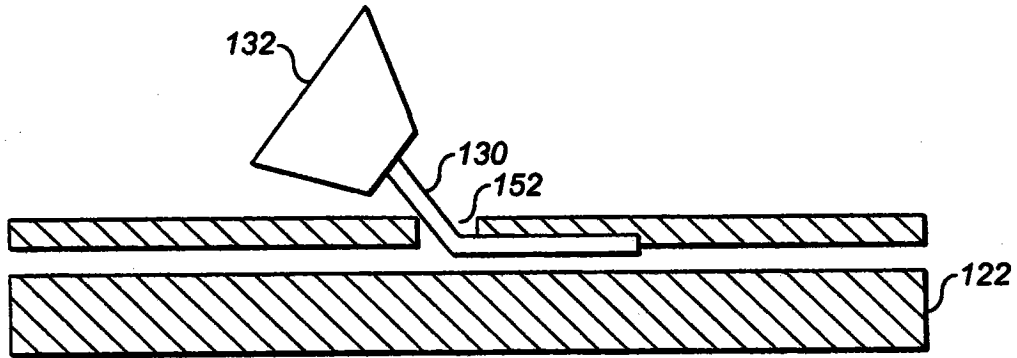


图 17

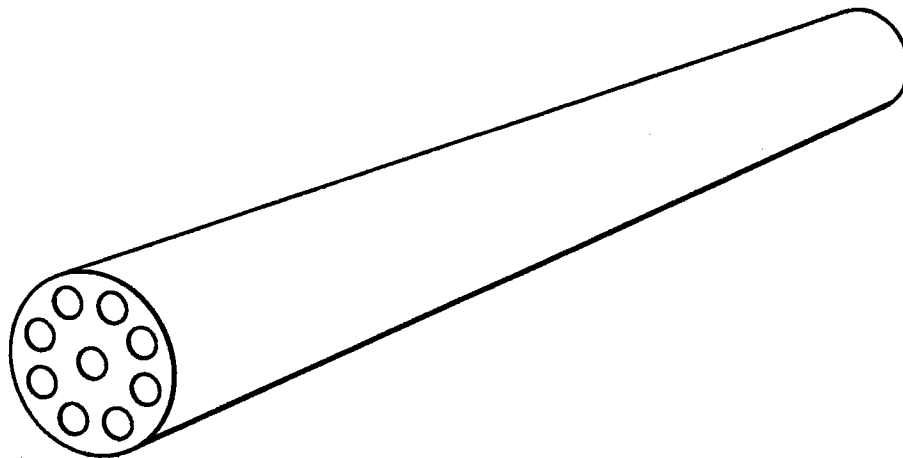


图 18

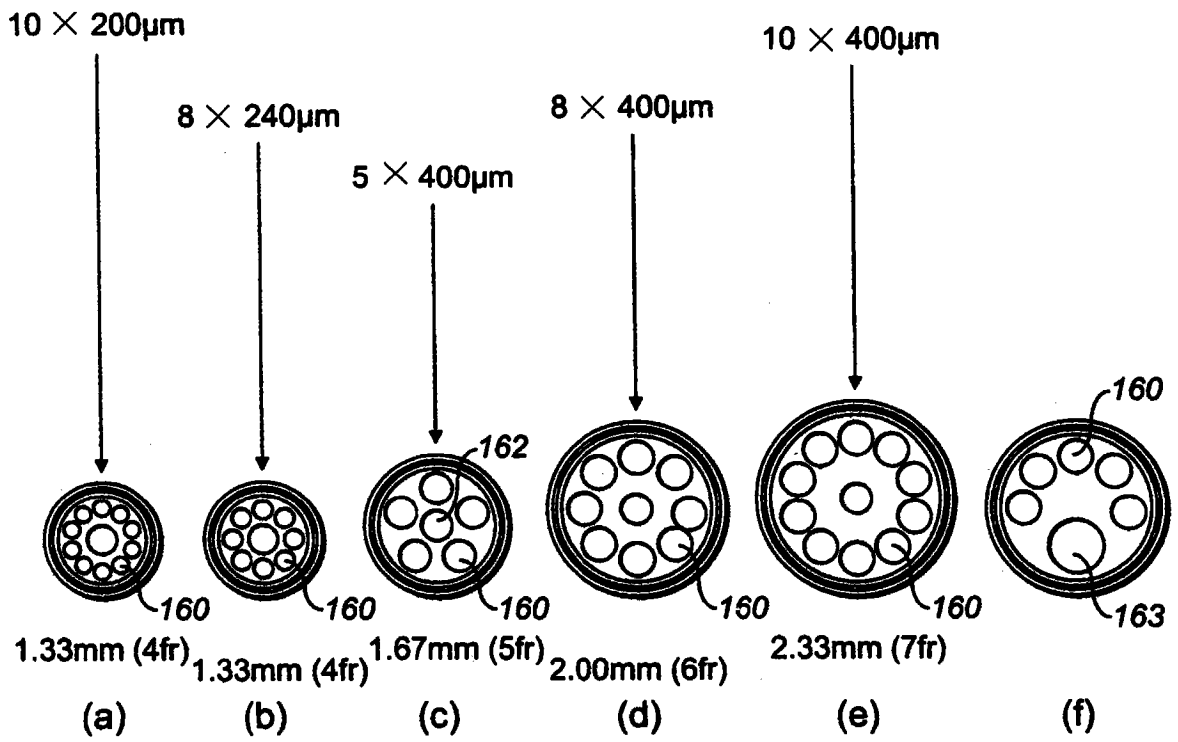


图 19

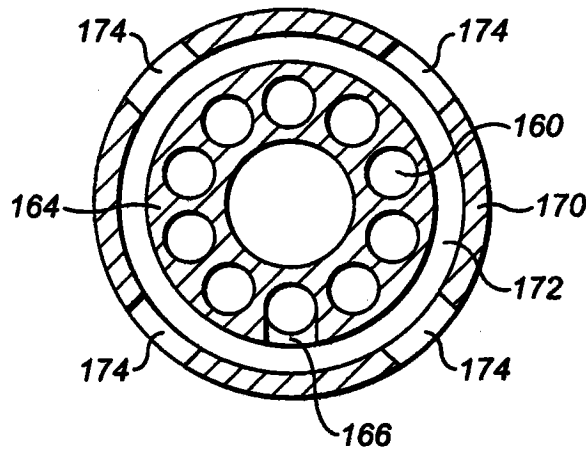


图 20

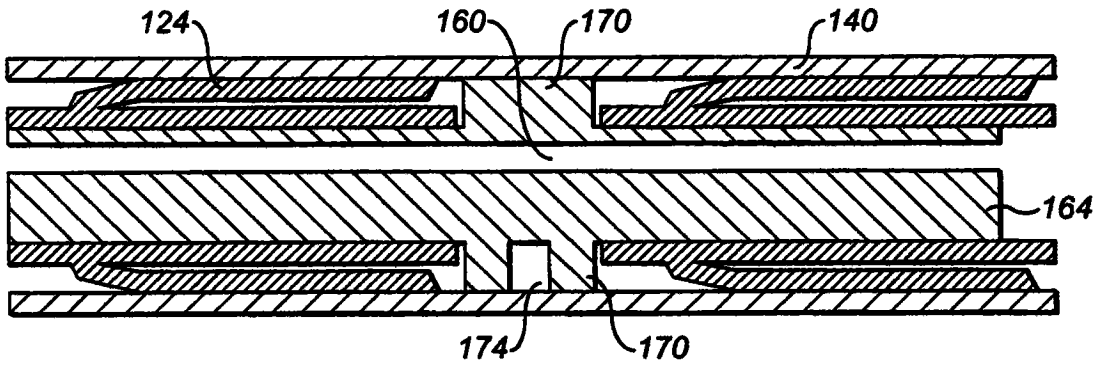


图 21

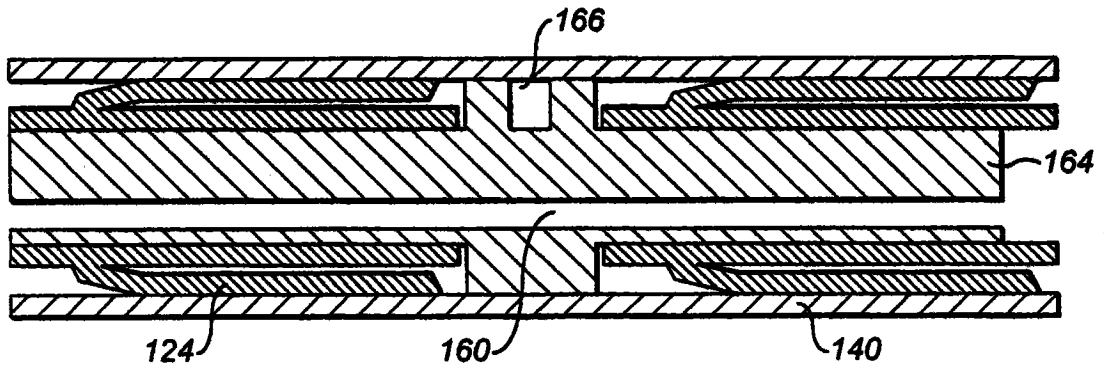


图 22

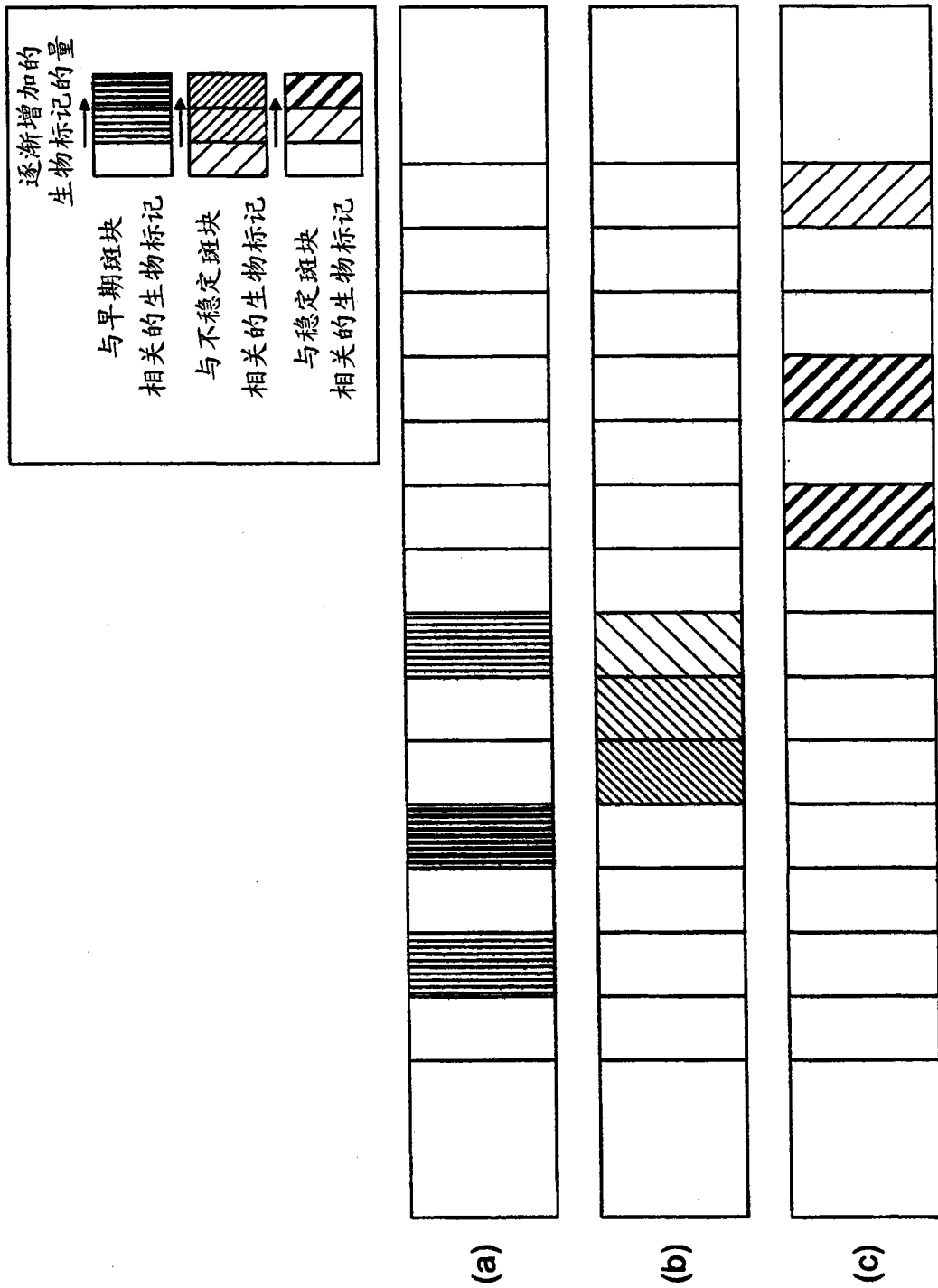


图 23



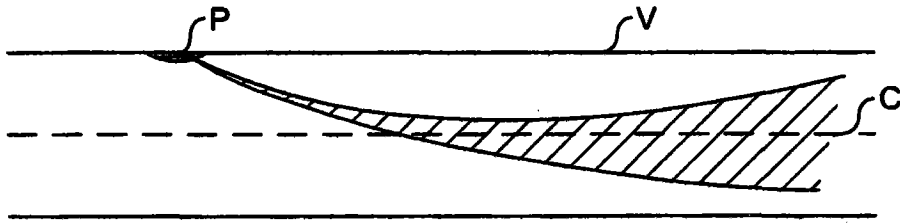


图 24a

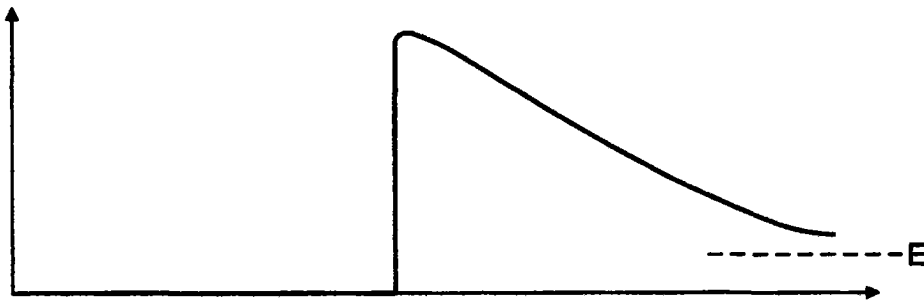


图 24b

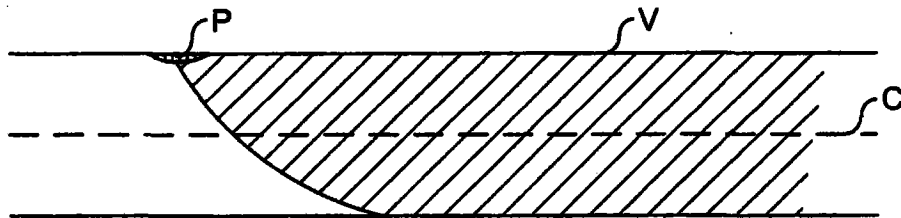


图 25a

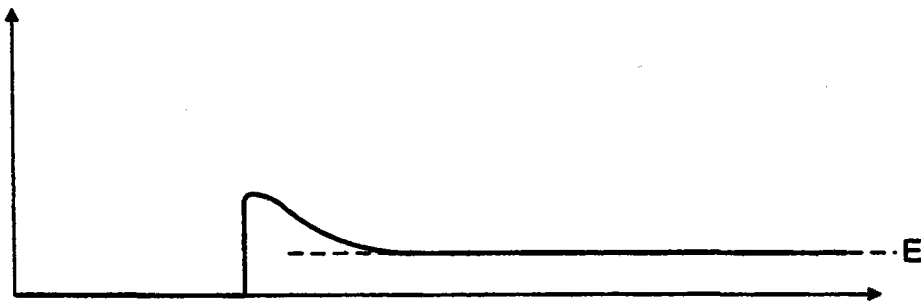


图 25b