

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局(43) 国际公布日
2015 年 7 月 23 日 (23.07.2015)

WIPO | PCT



(10) 国际公布号

WO 2015/106378 A1

(51) 国际专利分类号:

A61B 18/20 (2006.01) A61M 37/00 (2006.01)
A61N 1/18 (2006.01)(74) 代理人: 南京经纬专利商标代理有限公司
(NANJING JINGWEI PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市鼓楼区中山路 179 号 12 楼 B 座, Jiangsu 210005 (CN).

(21) 国际申请号:

PCT/CN2014/070554

(22) 国际申请日:

2014 年 1 月 14 日 (14.01.2014)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(71) 申请人: 无锡慧思顿科技有限公司 (WUXI WISDOM TECHNOLOGY CO, LTD) [CN/CN]; 中国江苏省无锡市无锡新区太湖国际科技园大学科技园清源路 530 大厦 C905, Jiangsu 214135 (CN)。 武汉飞恩微电子有限公司 (WUHAN FINEMEMS INC.) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市洪山区珞瑜路 1037 号华中科技大学武汉光电实验室 F101, Hubei 430074 (CN)。

(72) 发明人: 刘胜 (LIU, Sheng); 中国湖北省武汉市洪山区珞瑜路 1037 号华中科技大学武汉光电实验室 F101, Hubei 430074 (CN)。 徐涌 (XU, Yong); 中国湖北省武汉市洪山区珞瑜路 1037 号华中科技大学武汉光电实验室 F101, Hubei 430074 (CN)。 戴宜全 (DAI, Yiquan); 中国湖北省武汉市洪山区珞瑜路 1037 号华中科技大学武汉光电实验室 F101, Hubei 430074 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: MULTIFUNCTIONAL MEDICAL MEMS MICROPROBE

(54) 发明名称: 一种多功能医用 MEMS 微型探针

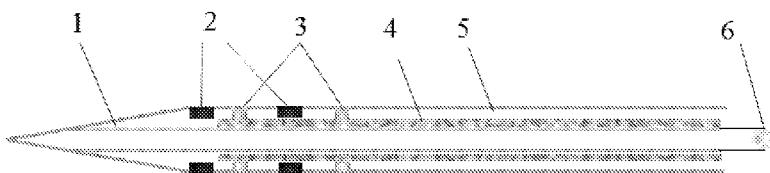


图 3 /Fig.3

(57) Abstract: A multifunctional medical MEMS microprobe, the microprobe being hollow tube-shaped; the hollow needle (5) having arranged therein an optical fiber (1), a microfluidic tube (4), and microelectrodes (2) and microfluidic tube outlets (3) fabricated on the sides of the needle tip; the tail of the probe having a flexible interconnection cable connecting to a control chip or a neural prosthesis control system, and the optical fiber (1) being connected to the tail of an optical fiber coupler (6). All in one, the microprobe has diagnostics, pathogen spectral discrimination, therapeutic efficacy monitoring, nerve impulse communication, and various treatments, and is particularly suitable for use in transdermal administration, nerve impulse signal acquisition and electric shock input, neural prosthesis interconnection, pathogenic cell spectral analysis and discrimination, and electrical breakdown therapy.

(57) 摘要: 一种多功能医用 MEMS 微型探针, 该微型探针为中空管形, 在中空针管 (5) 内部布置有光纤 (1)、微流管 (4)、在针尖侧面制作有微型电极 (2) 和微流管出口 (3), 在探针尾部有柔性互联线与控制芯片或神经假肢控制系统互连, 同时光纤 (1) 与尾部的光纤耦合器 (6) 相连。该微型探针兼有诊断、病原光谱鉴别、疗效监测、神经脉冲联通、多种治疗手段于一体, 特别适用于透皮给药、神经脉冲信号采集与电击输入、神经假肢互连、病原细胞谱分析及鉴别、电击穿疗法等。

一种多功能医用 MEMS 微型探针

技术领域

本发明涉及一种具有多种功能的医用微型探针，主要用于临床诊疗和神经假肢支撑互连，也可用于神经信号反馈控制研究。

背景技术

虽然针灸目前已在上百个国家和地区应用，但其精髓和相关技巧有时并未被真正理解，部分西方主流学界甚至质疑中医穴位的存在，认为其疗效只是心理安慰效应并没有实质疗效。另一方面，中医理论具有非实证的特点，对穴位的大小都没有确切的认识，也没有量化的工具和反馈验证系统，研究工具相当缺乏。而且针灸手法作为历代不传之术更是常被冠以繁琐神秘的名称，甚至以“只可意会、不可言传”的世家密宗传承，不利于教学、习练和深化研究。例如，即使是最基本的提插和捻转手法，其中反复上提下插的幅度、频率和时间，捻转的角度、频率及时间等都与病人的感觉和医生的感觉相关，问题是这种所谓“得气”感应本身就难以言表和准确理解。因此，作为国家抵御文化攻击的重要工具，如何构建适宜针灸特点的临床质量控制和疗效评价方法，用国际学界接受的科学数据展示针灸疗效是当务之急；建立针灸疗法标准和规范，通过通用临床实践指南形式推广，是针灸国际化的关键。

从现代医学的角度来讲，针灸是通过物理刺激，使人体内相应部位做出反应并产生生物电信号传达到大脑，而大脑在对传来的信息进行分析和整合之后，会对身体做出相应的调整，有时还会分泌有治疗作用的神经递质。这一系列调整作用会对整个身体的状态产生影响，从而使患者“自己治好自己的病”。基于此思想，本发明旨在提供一种微型探针作为研究平台，融合了透皮给药、微电极用于电击刺激和脑反应电势信号收集、光谱疗效跟踪、针尖压力与应力应变测量等高新技术，为针灸的科学量化研究提供支撑。

发明内容

本发明目的在于提供一种融合了透皮给药、微电极用于电击刺激和脑反应电势信号收集、光谱疗效跟踪、针尖压力与应力应变测量的多功能医用 MEMS 微型探针。

本发明为实现上述目的，采用如下技术方案：

一种多功能医用 MEMS 微型探针，其特征在于，在中空针管内部布置有光纤、微流管，在针尖侧面制作有微型电极和微流管出口，在探针尾部有柔性互联线与控制芯片或神经假肢控制系统互连，同时光纤与尾部的光纤耦合器相连。

所述中空针管可以单根使用，也可以阵列化使用，材料可以是硅或二氧化硅、金属、聚合物。

所述光纤置于中空针管内部，前端与针的前端胶结，并一起做尖锐化处理后作为激光出射口。

所述微流管置于针管内部用于药物投送，其中在针尖侧面制作有若干药剂流出口，也可以在流出口处存放少量缓释药剂。

所述微型电极固定于针的前端外侧面，可以是一个或多个，用于与神经元接触实现神经刺激或感应神经脉冲信号，也可用于在局部细胞部位形成电场用于电击穿。

所述光纤耦合器可以兼容单根光纤单波长激光接入或多根光纤不同波长的激光接入，实现激光对探针的输入。其中光源根据应用需要可以是飞秒激光、皮秒激光、红外激光、钬激光等。为了得到更加合适波长的光，在接入激光耦合器前可以加入相位延迟器以便调制出合适的受激拉曼输入光或诊疗用光，实现谱聚焦。

本发明微型探针在透皮给药、微电极等方面有重要应用价值：

传统的给药方式包括口服和注射两种，其中口服投药的主要问题在于胃肠道对药物的降解作用和肝脏的首过效应；静脉注射则有痛感，且需要医护人员操作。微探针阵列辅助经皮给药则能显著提高大分子药物的透皮速率和吸收量，可以实现高效、无痛投药。另外，由于目前微小局部的病变组织鉴别、药效监测还非常困难，本发明探针配合激光器等设备后还兼具红外谱或拉曼谱等谱分析的功能，根据病变细胞与正常细胞的光谱差别可以鉴别病变位置及病变治疗情况。同时采用不同的激光也可以进行激光针灸治疗。

微探针前端的微神经电极可以提取神经信号，为伤残人士，如帕金森、癫痫患者、盲人等提供与外界感应的控制通讯平台，这是研究人体神经反馈信号以及接通智能假肢的关键桥梁。另外，通过电极电场对细胞膜脂开孔，即电穿孔，也是目前治疗癌症的一种方法，而拉曼光谱对于鉴别癌细胞特别有效，再同时结合探针微管药物大分子在细胞处于电穿孔情况下易于进入细胞内部，从而实现化学疗法和电穿孔疗法结合起来提高治疗癌症的效率，并实现局部治疗。

本发明提出一种全新的神经探针和探针阵列，相比于传统探针，本发明可采用电化学腐蚀等已有 MEMS 工艺制作，成本低、精度高、探针更长且可装配多电极进行电击和反馈，从而形成具有三维空间分辨能力的三维电极阵列，同时实现了微流管药物投送功能。已经完成的实验表明，当小白鼠处于人为噪声环境时，基于本发明制作的探针成功

的采集到了小白鼠脑部两个听觉神经元的脉冲反应电位信号，如图 1、2 所示。由图可见，该探针有足够的灵敏度，足以区别不同神经元反应信号。

本发明的有益效果：本发明所述探针可以兼有诊断、病原光谱鉴别、疗效监测、神经脉冲联通、多种治疗手段于一体，可以适用在不同的应用场合。特别适合于透皮给药、神经脉冲信号采集与电击输入、神经假肢互连、病原细胞谱分析及鉴别、电击穿疗法等。

附图说明

图 1 小白鼠脑部两个听觉神经元的脉冲反应电位信号

图 2 用分类程序进行有效差分处理后的脉冲反应信号

图 3 为本发明结构示意图。

具体实施方式

如图 1 所示，一种多功能医用 MEMS 微型探针，微型探针管 5 和内部的光纤 1 胶结在一起，并进行尖锐化处理得到微型探针尖端。在探针前端外壁制作有微型电极 2 和微流管出口 3，其中电极信号通过针管外壁槽中的镀金线引出用于外接控制芯片或智能假体控制系统（图中未画出），电极根据应用需要可以用作神经元刺激互连或在局部细胞处产生击穿电场；微流管出口则用于将微流管 4 中的药剂或预存在管口的缓释药剂与患处接触。激光耦合器 6 可以满足不同波长的激光接入，其中激光可以是飞秒激光、皮秒激光、红外激光、钬激光等，其选择由实际诊疗应用决定。当采用拉曼光谱鉴别病变组织时，可以将两种不同波长的激光耦合进入探针光纤，且在耦合前可以对其中一路激光先增接位相延迟器，借助位相延迟器的调节可以在探针光纤中产生受激拉曼散射所需要的输入光波长，实现谱聚焦以提高光谱分辨率。另外，受激而产生的光信号收集也可以采用该探针，此时在激光耦合器后连接雪崩二极管、光电成像探头等，这样可以极大地避免由于镜头等配件造成空间拥挤。

权利要求书

1. 一种多功能医用 MEMS 微型探针，其特征在于：所述微型探针为中空针管形，在中空针管内部布置有光纤、微流管，在针尖侧面制作有微型电极和微流管出口，在探针尾部有柔性互联线与控制芯片或神经假肢控制系统互连，同时光纤与尾部的光纤耦合器相连。
2. 根据权利要求 1 所述的多功能医用 MEMS 微型探针，其特征在于：所述微型探针其针管采用硅或二氧化硅或碳纳米管制作，单根探针使用，或组成微型探针阵列使用。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的多功能医用 MEMS 微型探针，其特征在于：所述光纤与探针前端进行胶结固定和尖锐化处理，并从探针前端射出激光；光纤在探针的尾部与光纤耦合器相连，根据应用不同将单波长激光或多种不同波长的激光耦合进入所述光纤。
4. 根据权利要求 3 所述的多功能医用 MEMS 微型探针，其特征在于：所述激光为激光针灸用激光、红外光谱分析用激光或用于激励共振拉曼光谱的激光；所述拉曼光谱用于病理分析和病变组织鉴别。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的多功能医用 MEMS 微型探针，其特征在于：所述微流管置于针管内部用于药物投送，微流管出口设置在针尖侧面，在出口处存放少量缓释药剂。
6. 根据权利要求 1 或 2 所述的多功能医用 MEMS 微型探针，其特征在于：所述微型电极固定于针的前端外侧面，一个或多个，用于与神经元接触实现神经刺激、感应神经脉冲信号或用于在局部细胞部位形成电场用于电击穿。

附 图

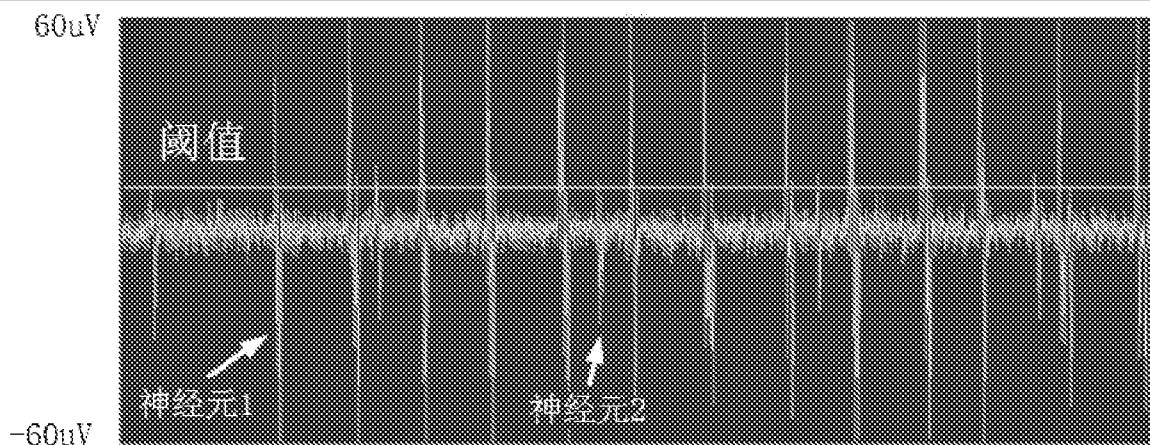


图 1

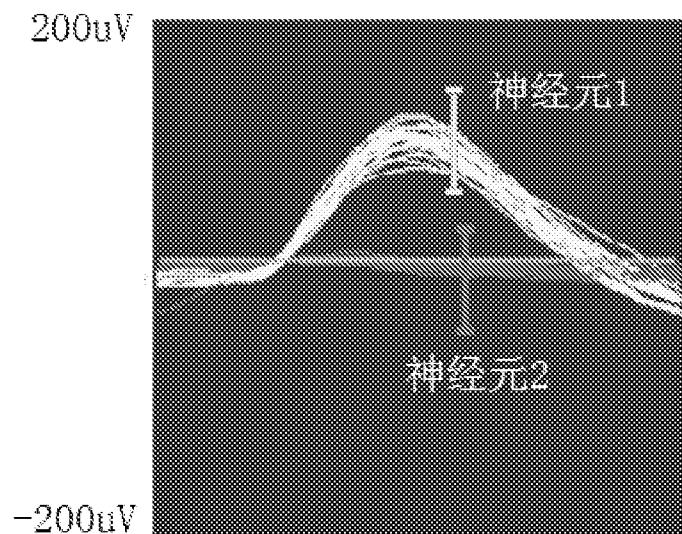


图 2

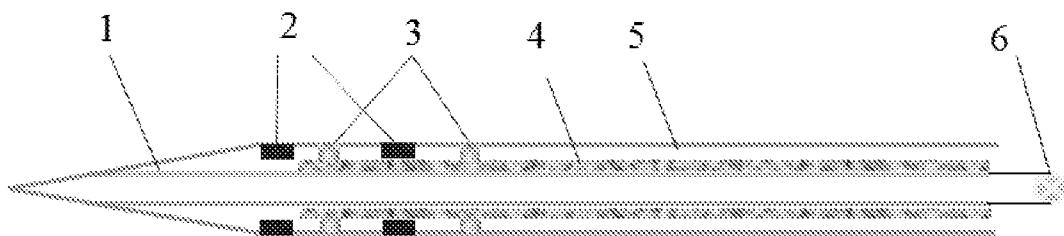


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/070554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 18/20 (2006.01) i; A61N 1/18 (2006.01) i; A61M 37/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B A61N A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC WPI CNABS CNTXT CNKI: microneedle?, stylet?, electrode?, medicine, laser, fiber, coupl+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5458597 A (ZOMED INT INC.) 17 October 1995 (17.10.1995) description, column 5, lines 30-43, column 7, line 47 to column 8, line 2 and figures 1,4, 5 and 10	1, 3-6
Y	US 5458597 A (ZOMED INT INC.) 17 October 1995 (17.10.1995) description, column 5, lines 30-43, column 7, line 47 to column 8, line 2 and figures 1,4, 5 and 10	2
Y	CN 102755691 A (UNIV JILIN) 31 October 2012 (31.10.2012) description, paragraphs [0010],[0017] and [0028] and figures 1-6	2
A	CN 102014746 A (STANFORD RES INST INT) 13 April 2011 (13.04.2011) the whole document	1-6
A	CN 1662187 A (CELON AG MEDICAL INSTRUMENTS) 31 August 2005 (31.08.2005) the whole document	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
- “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 October 2014

Date of mailing of the international search report
22 October 2014

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

WANG, Yang

Telephone No. (86-10) 62085505

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2014/070554

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101516286 A (BIOFORM MEDICAL INC.) 26 August 2009 (26.08.2009) the whole document	1-6
A	US 2007276318 A1 (MIT LLP) 29 November 2007 (29.11.2007) the whole document	1-6
A	US 2005137671 A1 (LIU L et al.) 23 June 2005 (23.06.2005) the whole document	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/070554

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 5458597 A	17 October 1995	WO 9513113 A1 AU 1051495 A	18 May 1995 29 May 1995
CN 102755691 A	31 October 2012	None	
CN 102014746 A	13 April 2011	JP 20111519635 A EP 2271260 A2 US 8452356 B2 WO 2009135197 A2 US 2010121163 A1	14 July 2011 12 January 2011 28 May 2013 05 November 2009 13 May 2010
CN 1662187 A	31 August 2005	WO 2004000149 A1 JP 2005529702 A US 2005283215 A1 AT 460124 T AU 2003242722 A1 EP 1517646 A1 DE 10228085 A1 CN 100346750 C EP 1517646 B1 DE 50312503 D1	31 December 2003 06 October 2005 22 December 2005 15 March 2010 06 January 2004 30 March 2005 08 January 2004 07 November 2007 10 March 2010 22 April 2010
CN 101516286 A	26 August 2009	WO 2008014465 A2 EP 2068740 A2 KR 20090071546 A	31 January 2008 17 June 2009 01 July 2009
US 2007276318 A1	29 November 2007	None	
US 2005137671 A1	23 June 2005	US 2007233216 A1 US 7245973 B2 US 8078287 B2	04 October 2007 17 July 2007 13 December 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/070554

A. 主题的分类 A61B 18/20(2006. 01) i; A61N 1/18(2006. 01) i; A61M 37/00(2006. 01) i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61B A61N A61M 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) EPODOC WPI CNABS CNTXT CNKI:微、探针、电极、光纤、药、激光 microneedle?, stylet?, electrode?, medicine, laser, fiber, coupl+		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US 5458597 A (ZOMED INT INC) 1995年 10月 17日 (1995 - 10 - 17) 说明书第5栏第30-43行、第7栏第47行到第8栏第2行, 附图1、4-5、10	1, 3-6
Y	US 5458597 A (ZOMED INT INC) 1995年 10月 17日 (1995 - 10 - 17) 说明书第5栏第30-43行、第7栏第47行到第8栏第2行, 附图1、4-5、10	2
Y	CN 102755691 A (吉林大学) 2012年 10月 31日 (2012 - 10 - 31) 说明书第[0010]、[0017]、[0028]段, 附图1-6	2
A	CN 102014746 A (SRI国际公司) 2011年 4月 13日 (2011 - 04 - 13) 全文	1-6
A	CN 1662187 A (塞隆医疗设备公司) 2005年 8月 31日 (2005 - 08 - 31) 全文	1-6
A	CN 101516286 A (特偲芙医药公司) 2009年 8月 26日 (2009 - 08 - 26) 全文	1-6
A	US 2007276318 A1 (MIT LLP) 2007年 11月 29日 (2007 - 11 - 29) 全文	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>		<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>
国际检索实际完成的日期 2014年 10月 10日		国际检索报告邮寄日期 2014年 10月 22日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10) 62019451		受权官员 王洋 电话号码 (86-10) 62085505

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A 全文	US 2005137671 A1 (LIU L 等) 2005年 6月 23日 (2005 - 06 - 23)	1-6

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/070554

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
US	5458597	A	1995年 10月 17日	WO	9513113	A1	1995年 5月 18日
				AU	1051495	A	1995年 5月 29日
CN	102755691	A	2012年 10月 31日		无		
CN	102014746	A	2011年 4月 13日	JP	2011519635	A	2011年 7月 14日
				EP	2271260	A2	2011年 1月 12日
				US	8452356	B2	2013年 5月 28日
				WO	2009135197	A2	2009年 11月 05日
				US	2010121163	A1	2010年 5月 13日
CN	1662187	A	2005年 8月 31日	WO	2004000149	A1	2003年 12月 31日
				JP	2005529702	A	2005年 10月 06日
				US	2005283215	A1	2005年 12月 22日
				AT	460124	T	2010年 3月 15日
				AU	2003242722	A1	2004年 1月 06日
				EP	1517646	A1	2005年 3月 30日
				DE	10228085	A1	2004年 1月 08日
				CN	100346750	C	2007年 11月 07日
				EP	1517646	B1	2010年 3月 10日
				DE	50312503	D1	2010年 4月 22日
CN	101516286	A	2009年 8月 26日	WO	2008014465	A2	2008年 1月 31日
				EP	2068740	A2	2009年 6月 17日
				KR	20090071546	A	2009年 7月 01日
US	2007276318	A1	2007年 11月 29日		无		
US	2005137671	A1	2005年 6月 23日	US	2007233216	A1	2007年 10月 04日
				US	7245973	B2	2007年 7月 17日
				US	8078287	B2	2011年 12月 13日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)