



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104024859 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 03

(21) 申请号 201280065226. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 12. 26

G01N 33/86 (2006. 01)

(30) 优先权数据

G01N 35/08 (2006. 01)

10-2011-0143242 2011. 12. 27 KR

G01N 33/49 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 06. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2012/011426 2012. 12. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/100536 KO 2013. 07. 04

(71) 申请人 高丽大学校产学协力团

地址 韩国首尔

(72) 发明人 林采承 申世铉 金京娥

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 朱胜 陈炜

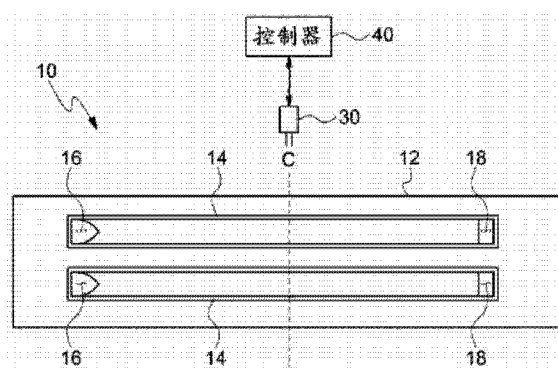
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54) 发明名称

使用血液流动性测量止血功能的装置和方法

(57) 摘要

本发明涉及一种使用血液流动性来测量止血功能的装置和方法。本发明可以包括测量试剂盒；以及设置在测量试剂盒中一个或多个毛细管，在该毛细管中，血液入口形成在一个端部处、并且和与外部通信的孔形成在另一端部处。此外，向内凹陷的凹入部可以纵向地形成在毛细管的至少一个横向侧上。根据本发明，可以快速地测量血液的止血功能、并且可以通过测量在毛细管中流动的少量血液的移动性同时检查多个样本。



1. 一种使用血液迁移率的止血功能测量装置,包括:
测量试剂盒;以及
至少一个毛细管,所述毛细管设置在所述测量试剂盒中,并且具有在其中形成血液被注射到其中的入口的一个端部和在其中形成与外部通信的孔的另一端部。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中,形成沿所述毛细管的纵向方向从至少一侧向内凹陷的凹入部。
3. 根据权利要求1所述的装置,其中,凹入部沿所述毛细管的纵向方向对称地形成在两侧中。
4. 根据权利要求1所述的装置,其中,凹入部沿所述毛细管的纵向方向以之字形形式形成在两侧中。
5. 根据权利要求1所述的装置,其中,具有小的流动区域的至少一个阻力部形成在所述毛细管中。
6. 根据权利要求1所述的装置,其中,在所述毛细管中形成刻度以显示血液迁移距离。
7. 根据权利要求1所述的装置,还包括异常血液检测传感器,所述异常血液检测传感器布置在所述血液的正常迁移距离的外部的中、并且被配置成检测所述血液。
8. 根据权利要求7所述的装置,还包括控制器,所述控制器被配置成接收由所述异常血液检测传感器检测的信号、并且确定血液的止血功能是否正常。
9. 根据权利要求1所述的装置,其中,所述测量试剂盒是一次性的。
10. 根据权利要求1所述的装置,其中,胶原与肾上腺素、以及胶原与ADP的任何试剂相混合并且被注射到所述血液中。
11. 根据权利要求10所述的装置,其中,所述胶原为 1.84mg/ml 或更多,并且所述 ADP 为 37.5mg/ml 或更多。
12. 一种使用血液迁移率测量止血功能的方法,所述方法包括:
将血液注射到形成在毛细管的一个端部中的入口中;
测量被注射到所述入口中的所述血液的迁移距离或迁移完成时间;以及
当所述血液的所述迁移距离或所述迁移完成时间在正常的范围内时、将止血功能确定为正常,并且当所述血液的所述迁移距离或所述迁移完成时间不在正常的范围内时、将止血功能确定为异常。
13. 根据权利要求12所述的方法,还包括:
检测正常迁移距离外部的血液;以及
通过接收血液的检测信号来确定所述血液的止血功能是否正常。

使用血液流动性测量止血功能的装置和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于使用血液迁移率来测量止血功能的装置和方法,并且更具体地,涉及一种用于使用血液迁移率来测量止血功能的装置和方法,其中可以通过测量试剂处理管内部的血液的迁移距离和测量止血功能来容易地确定血小板异常。

背景技术

[0002] 测量血液的止血功能的方法广泛用于筛选先天性血小板功能障碍或者术前筛选实验,特别是用于在具有非数值性血小板紊乱的出血性疾病中筛选由于先天性或获得性血小板功能障碍引起的出血性疾病的重要试验。

[0003] 最近,该方法被广泛用于测试由于用于治疗 and 预防心脑血管疾病的抗血小板药物引起的出血增加趋势和耐药性。

[0004] 当前使用的血液止血功能测量方法是大约 100 年前开发出的并且仍经常被用作作为血小板功能筛查试验的出血时间 (BT) 测试。出血时间测试通过主要使用采血针引起出血,然后测量到出血停止时的时间来进行。详细的方法包括杜克 (Duke) 方法、Ivy 法、模板法等。

[0005] 然而,这些方法的问题在于其难以标准化出血时间测量;临床有用性很低;以及需要侵入性的方法。因此,需要简单和客观的测量方法。

[0006] 此外,当前医院中使用的并且使用自动血液止血功能测试方法的 PFA-100 是能够使用当血液在体外流动时到止血完成时的压力变化来测量血小板功能的测试装置。该装置提供了与当测量在体外出血时间时相类似的在体内的环境,但是该装置需要约 100 秒到 150 秒的长测量时间并且同时仅能对一个血液样本进行测试。

发明内容

[0007] 技术问题

[0008] 鉴于现有技术中的上述问题,本发明提供了一种用于使用血液迁移率来测量止血功能的装置和方法,其中在测量血液止血功能时测量时间很短,并且包括多个试剂盒以使得能够同时测量多个血液样本。

[0009] 技术解决方案

[0010] 根据本发明的一个方面,本发明包括测量试剂盒;以及至少一个毛细管,该毛细管设置在测量试剂盒中,并且具有在其中形成血液被注射到其中的入口的一个端部和在其中形成与外部通信的孔的另一端部。

[0011] 可以形成沿毛细管的纵向方向从至少一侧向内凹陷的凹入部。

[0012] 凹入部可以沿毛细管的纵向方向对称地形成在两侧中。

[0013] 凹入部可以沿毛细管的纵向方向以之字形形式形成在两侧中。

[0014] 具有小的流动区域的至少一个阻力部可以形成在毛细管中。

[0015] 可以在毛细管中形成刻度以显示血液迁移距离。

[0016] 该装置还可以包括异常血液检测传感器,该异常血液检测传感器布置在正常血液迁移距离的外部的的位置中并且被配置成检测血液。

[0017] 该装置还可以包括控制器,该控制器被配置成接收由异常血液检测传感器检测的信号、并且确定血液的止血功能是否正常。

[0018] 测量试剂盒可以是一次性的。

[0019] 胶原与肾上腺素、以及胶原与 ADP 的任何试剂可以混合并且被注射到血液中。

[0020] 胶原可以为 1.84mg/ml 或更多,并且 ADP 可以为 37.5mg/ml 或更多。

[0021] 根据本发明的另一方面,本发明包括将血液注射到形成在毛细管的一个端部中的入口中;测量被注射到入口中的血液的迁移距离或迁移完成时间;以及当血液的迁移距离或迁移完成时间在正常的范围内、时将止血功能确定为正常,并且当血液的迁移距离或迁移完成时间不在正常的范围内时、将止血功能确定为异常。

[0022] 该方法还包括检测正常迁移距离外部的血液;以及通过接收血液的检测信号来确定血液的止血功能是否正常。

[0023] 有益效果

[0024] 根据本发明,使用一次性测量试剂盒测量迁移通过毛细管的少量血液的血液迁移率。因此,可以快速测量血液的止血功能并且同时对多个样本进行测试。

附图说明

[0025] 图 1 是示出根据本发明的实施方式的使用血液迁移率的止血功能测量装置的平面图。

[0026] 图 2 是示出根据本发明的另一实施方式的使用血液迁移率的止血功能测量装置的平面图。

[0027] 图 3 示出了根据本发明的实施方式的通过测量血液的止血功能获得的比较结果的图。

[0028] 图 4 示出了根据本发明的实施方式的通过测量由于胶原与 ADP 的浓度差别产生的血液的变化而获得的结果的图片。

[0029] 图 5 示出了根据本发明的实施方式的通过测量由于胶原与 ADP 的浓度差别产生的血液的变化而获得的结果的图片。

[0030] 图 6 示出了根据本发明的实施方式的血液的迁移过程以及根据胶原与 ADP 的浓度差别的血液迁移率的比较结果的图。

[0031] 图 7 是示出在 ADP 被添加后通过根据反应时间和反应温度比较血液迁移率的下降而获得的结果的曲线图。

[0032] 图 8 示出了在 ADP 被添加后根据反应时间血液迁移率降低的样本的图片。

[0033] 图 9 示出了本发明的实施方式的根据反应时间、通过测量血液迁移距离的变化获得的结果的图片。

[0034] 图 10 示出了本发明的另一实施方式的、根据反应时间通过测量血液迁移距离的变化获得的结果的图片。

[0035] 图 11 示出了曲线图,示出通过在注射血小板抗凝聚剂后测量 PFA-100 血小板功能测量装置和血液迁移率获得的结果。

[0036] 图 12 示出了曲线图,示出在注射血小板抗凝剂后通过流式细胞仪测量的结果。

具体实施方式

[0037] 在下文中,将参照附图对根据本发明的实施方式的使用血液迁移率的止血功能测量装置进行详细描述。

[0038] 图 1 是示出根据本发明的实施方式的使用血液迁移率的止血功能测量装置的平面图。

[0039] 如图所示,根据本发明的实施方式的使用血液迁移率的止血功能测量装置 10 可以包括测量试剂盒 12 和至少一个毛细管 14,毛细管 14 被设置在测量试剂盒 12 中,并且毛细管 14 具有在其中形成血液注射到其中的入口 16 的一个端部和在其中形成与外部通信的孔 18 的另一端部。

[0040] 测量试剂盒 12 是用于根据血液凝固测量止血功能的小型试剂盒,并且测量试剂盒 12 可以被制造为一次性的。当以该方式将测量试剂盒 12 制造为一次性的时,可以使用小型化的仪器容易地测量血液凝固并且也可以测量少量的血液凝固。测量试剂盒 12 可以由任何材料例如激光加工的聚合物材料、注射成型的聚合物材料以及陶瓷材料制成。当然,测量试剂盒 12 的材料不限于上述材料。

[0041] 可以将至少一个毛细管 14 并行地布置在测量试剂盒 12 中。虽然在图 1 中并行地布置了两个毛细管 14,但是本发明不限于此,可以并行地布置三个或更多个毛细管 14。因此,即使当多个血液样本被测试时,可以使用单个测量试剂盒 12 通过多个毛细管 14 来同时测试止血功能是否异常。

[0042] 毛细管 14 需要被制造成具有能够引起毛细现象的纵向方向和宽度。此外,毛细管 14 可以被制造成具有圆形形状或多边形形状如三角形形状或矩形形状的横截面。

[0043] 在本实施方式中,根据用途目的可以以各种尺寸来制造毛细管 14。然而,一般而言,优选地使纵向方向为 60mm、宽度为 2mm 以及深度为 0.5mm。此外,可以以光学上透明的方式来制造毛细管 14,以使得可以从外部进行观察。

[0044] 此外,可以在毛细管 14 的在其中入口 16 被降低的直立状态下进行测试,或者也可以在其中毛细管 14 位于底部表面上的状态下进行测试。

[0045] 此外,用于注射血液的入口 16 形成在毛细管 14 的一个端部中。入口 16 相对于图 1 中的血液的迁移方向可以具有例如半圆形形状,或者可以形成为各种形状如圆形形状、三角形形状以及矩形形状。

[0046] 此外,用于在毛细管 14 的内部与外部之间进行通信的孔 18 形成在毛细管 14 的另一端部上。孔 18 可以形成为例如图 1 中的矩形形状,或者可以形成为各种形状如圆形形状和三角形形状。当以该方式形成孔 18 时,注射到一个端部中的血液可以迁移通过毛细管 14。

[0047] 同时,根据本发明的实施方式的止血功能测量装置 10 还包括异常血液检测传感器 30,异常血液检测传感器 30 被布置在正常血液迁移距离的外部的的位置中。异常血液检测传感器 30 被配置成检测注射到入口 16 中的血液何时偏离于正常迁移距离。例如,在图 1 中,如果假定血液的止血功能在血液在中心线 (C) 内迁移时是正常的,则异常血液检测传感器 30 被布置成沿中心线 (C) 的延长线放置。当然,可以相对于正常血液迁移距离将异常

血液检测传感器 30 布置在期望误差范围内的区域中。

[0048] 当异常血液检测传感器 30 检测血液的迁移时,将检测信号发送给控制器 40。当信号发送自异常血液检测传感器 30 时,控制器 40 确定血液的止血功能异常,并且通过显示单元(未示出)等显示异常。此外,可以配置使得指示异常止血功能的声音通过设置在控制器 40 中的声音信号输出单元输出到外部。

[0049] 虽然,异常血液检测传感器 30 和控制器 40 在上文被例示为用于确定止血功能测量装置 10 的装置,但是本发明不限于此。刻度被显示在毛细管 14 上,以检查血液的正常迁移距离范围。

[0050] 此外,在本实施方式中,作为凝剂的胶原与 ADP、以及胶原与肾上腺素的任何试剂可以混合并且注射到血液中。

[0051] 在下文中,将参照附图对根据本发明的另一实施方式的使用血液迁移率的止血功能测量装置进行详细描述。

[0052] 图 2 是示出根据本发明的另一实施方式的使用血液迁移率的止血功能测量装置的平面图。

[0053] 如图所示,与上述实施方式不同,在本实施方式中,可以形成沿毛细管 14 的纵向方向向内凹陷的凹入部 20。此处,凹入部 20 可以形成在各种位置中。作为凹入部 20,如图 2A 所示,例如可以形成沿毛细管 14 的纵向方向从一个侧向内凹陷的凹入部 20。可以以预定的间隔在毛细管 14 的纵向方向的方向上形成多个凹入部 20。当以该方式形成凹入部 20 时,对血液迁移距离的分析能力增加。

[0054] 同时,如图 2B 所示,可以相对于毛细管 14 的纵向方向在两侧对称地形成凹入部 20。

[0055] 此外,如图 2C 所示,可以相对于毛细管 14 的纵向方向在两侧以之字形形式形成凹入部 20。以该方式,根据血液特性、实验条件等,凹入部 20 可以形成在各种位置中。

[0056] 此外,在上文上描述的凹入部 20 的形状不限于图 2 中示出的形状。也就是说,虽然图 2 示出凹入部 20 形成为圆形,并且血液在凹入部 20 上顺畅地流动,但是本发明不限于此,凹入部 20 可以具有各种形状如三角形形状和矩形形状。

[0057] 同时,作为结果,上文描述的凹入部 20 在血液的流动路径中形成具有小的流动区域的流动阻力部 22。也就是说,流动阻力部 22 是具有由于毛细管 14 内部的凹入部 20 而减小的流动区域的部分,并且可以横跨整个毛细管 14 形成至少一个流动阻力部。当流动阻力部 22 以该方式形成在毛细管 14 中时,增加了血液的流动阻力并且增加了血液的分辨率。

[0058] 根据在上述实施方式中描述的止血功能测量装置 10,基于血液的迁移距离和迁移完成时间将血液的止血功能确定为正常或异常。

[0059] 图 3 示出了根据本发明的实施方式的通过测量血液的止血功能获得的比较结果。

[0060] 如图 3A 所示,当试剂如胶原和肾上腺素以及胶原和 ADP 被添加到抽取的血液时,正常受试者的血液迁移距离被测量。如图所示,到完全凝固时正常受试者的血液迁移距离为例如 10mm,并且迁移完成时间为 60 秒。

[0061] 接下来,图 3B 示出了具有异常止血功能的血液迁移距离。如图所示,当血液具有异常止血功能时,到完全凝固时迁移距离为 14mm 并且迁移完成时间为 100 秒。因此,测试者确定图 3B 中的血液具有异常止血功能,并且可以开始进行与其相对应的处理。

[0062] 接下来,测试者确定图 3C 中的血液具有正常止血功能,这是因为其与图 3A 中被确定为正常的血液具有相同的迁移距离和迁移完成时间。

[0063] 示例 1

[0064] 图 4 示出了根据本发明的实施方式的、通过测量由于胶原与 ADP 的浓度差别产生的血液的变化而获得的结果的图片。

[0065] 如图 4 所示,“T”指示胶原和 ADP 的试剂被注射到其中的血液,而“N”指示没有试剂被注射到其中的血液。

[0066] 制备了四个样本,并且注射到每个样本中的胶原和 ADP 的试剂的浓度如下。

[0067] (1) 样本 1 :胶原 0mg/ml 和 ADP0mg/ml

[0068] (2) 样本 2 :胶原 1.84mg/ml 和 ADP25mg/ml

[0069] (3) 样本 3 :胶原 1.84mg/ml 和 ADP30mg/ml

[0070] (4) 样本 4 :胶原 1.84mg/ml 和 ADP37.5mg/ml

[0071] 以该方式,通过改变每个样本中胶原和 ADP 的试剂的浓度来测量血液的变化。作为结果,可以看出 37.5mg/ml 的 ADP 试剂被注射到其中的血液具有相对短的血液迁移距离。

[0072] 图 5 示出了根据本发明的另一腔室微结构的实施方式的、通过测量由于胶原与 ADP 的浓度差别产生的血液的变化而获得的结果的图片。

[0073] 如图所示,类似地,在图 5 中,“T”指示胶原和 ADP 被注射到其中的血液,而“N”指示没有试剂被注射到其中的血液。

[0074] 制备了四个样本,并且注射到每个样本中的胶原和 ADP 的试剂的浓度如下。

[0075] (1) 样本 1 :没有试剂被注射

[0076] (2) 样本 2 :胶原 1.84mg/ml 和 ADP25mg/ml

[0077] (3) 样本 3 :胶原 1.84mg/ml 和 ADP31.25mg/ml

[0078] (4) 样本 4 :胶原 1.84mg/ml 和 ADP37.5mg/ml

[0079] 以该方式,通过改变每个样本中胶原和 ADP 的浓度来测量血液的变化。作为结果,可以看出 1.84mg/ml 的胶原和 37.5mg/ml 的 ADP 被注射到其中的血液具有相对短的血液迁移距离。

[0080] 基于上述示例,确定胶原和 ADP 的最合适的注射浓度为 1.84mg/ml 和 37.5mg/ml。

[0081] 图 6A 示出了计算血液迁移率的方法。当用作为血小板聚集激动剂的 ADP 没有被注射时,血液可以迁移到端部。然而,当 ADP 被注射时,血液中途凝固并且迁移停止。在此时,相对于血液的每个迁移距离的比值由 $y/Y \times 100\%$ 表示。

[0082] 图 6B 示出了通过在时间上观察实际血液迁移距离获得的结果的图片。在注射试剂后,随着时间的流逝,血液迁移率从 95% 下降到约 30%。

[0083] 图 6C 示出了用于确定 ADP 和胶原的最佳注射浓度的实验。此处,当使用 1.84mg/ml 的胶原和 37.5mg/ml 的 ADP 时,发生最佳凝固现象并且血液迁移率下降。

[0084] 图 7 是示出在用作为血小板聚集激动剂的 ADP 被添加后、通过根据反应时间和反应温度比较血液迁移率的下降而获得的结果的曲线图。根据曲线图,迁移率由于在 8 分钟与 10 分钟之间在 37℃ 处的最大凝固而下降。

[0085] 图 8 示出了在用作为血小板聚集激动剂的 ADP 被添加后、根据反应时间血液迁移率降低的样本的图片。此处,可以观察到在时间 (d) 处凝固较大地增加。

[0086] 示例 2

[0087] 图 9 示出了本发明的另一实施方式的根据反应时间、通过测量血液的变化获得的结果的图片。

[0088] 如图所示,“T”指示从示例 1 得到的最佳浓度—1.84mg/ml 的胶原和 37.5mg/ml 的 ADP—的样本被处理。“N”指示没有试剂被注入到其中的血液。

[0089] 在注射血液后,以 5 分钟的间隔、10 分钟的间隔以及 15 分钟的间隔来测量每个血液样本的变化。与图 6 类似,可以看出,随着时间的流逝,血液迁移距离在经过 10 分钟时比经过 5 分钟时增加,并且该迁移距离在经过 15 分钟时又减小。此处,迁移距离的减小可以认为是由于血液迁移停止造成的,而该血液迁移停止是缘于由于血小板的凝血而引起的出血停止。

[0090] 图 10 示出了本发明的另一实施方式的根据反应时间、通过测量血液迁移距离的变化获得的结果的图片。

[0091] 如图所示,与图 9 类似,在注射血液后,以 5 分钟的间隔、10 分钟的间隔以及 15 分钟的间隔来测量每个血液样本的变化。可以看出血液样本的迁移距离随着时间的流逝而减小。

[0092] 同时,图 11 示出了曲线图,示出通过在注射血小板抗凝剂后、测量 PFA-100 血小板功能测量装置和血液迁移率获得的结果。具体地,当人工注射被称为 MRS2179 或 MRS2395 的血小板抗凝剂后,制备异常情况和正常情况,并且测量 PFA-100 血小板功能测量装置和血液迁移率。此处,随着血小板抗凝剂的浓度增加,PFA-100 的闭合时间和血液迁移率变为异常。

[0093] 图 12 示出了曲线图,示出在注射血小板抗凝剂后、通过流式细胞仪测量的结果。具体地,当人工注射被称为 MRS2179 或 MRS2395 的血小板抗凝剂后,制备异常情况和正常情况,并且使用流式细胞仪来进行测量。可以观察到在正常情况下,P-选择素(cd62)最大限度地提高。然而,在异常情况下,可以观察到血小板的表达降低到中等水平(蓝色部分)。

[0094] 本发明的范围不限于上述示例,而是由所附权利要求限定。显然,本领域的技术人员可以在所附权利要求的范围内进行各种修改和变型。

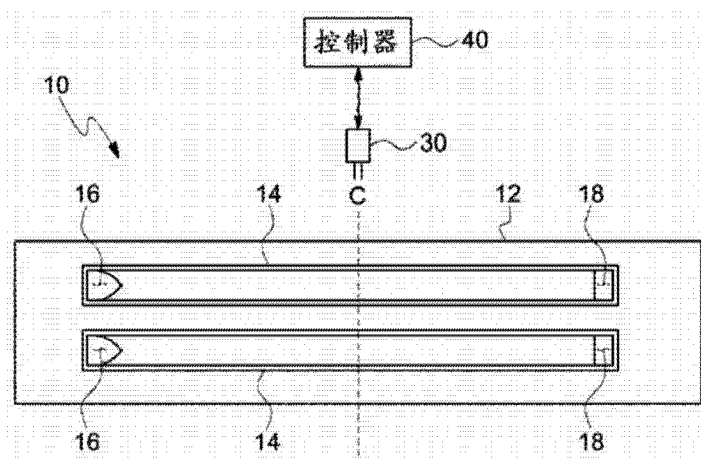


图 1

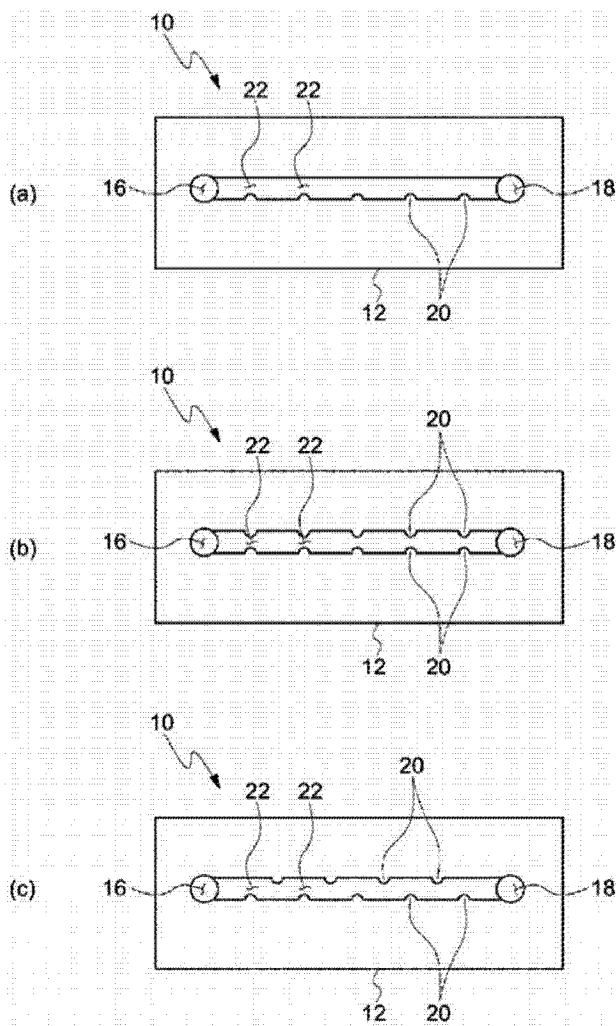


图 2

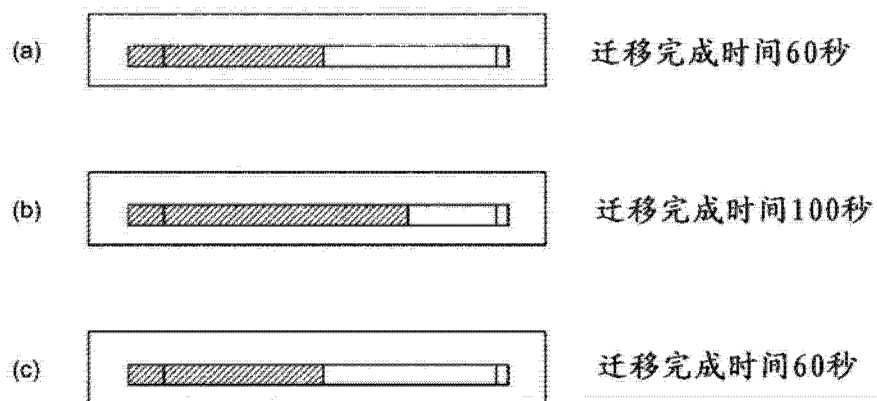


图 3

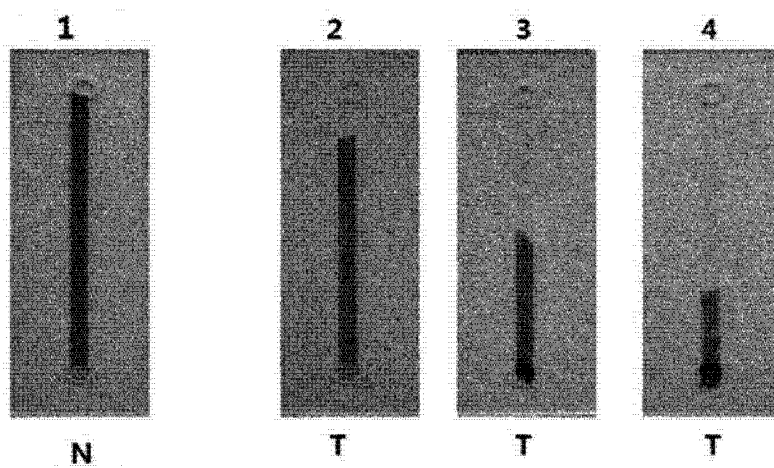


图 4

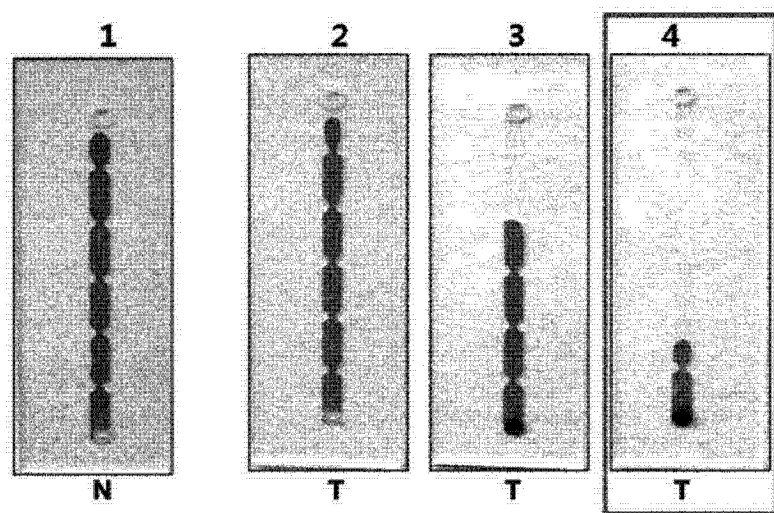


图 5

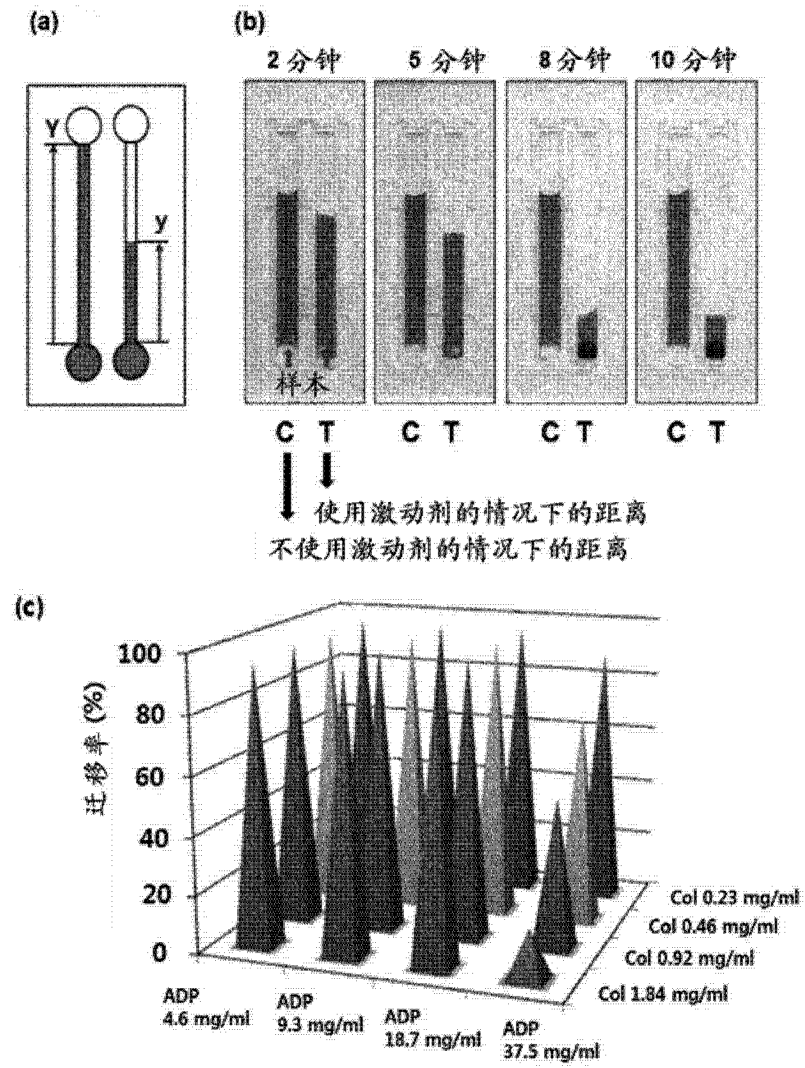


图 6

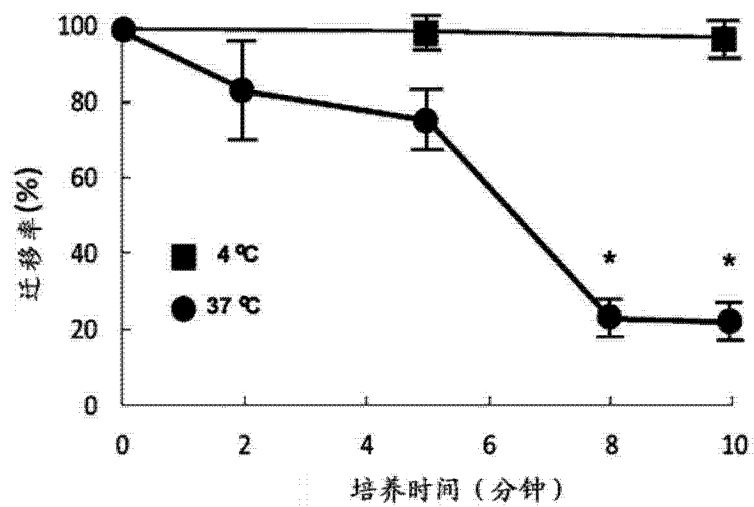


图 7

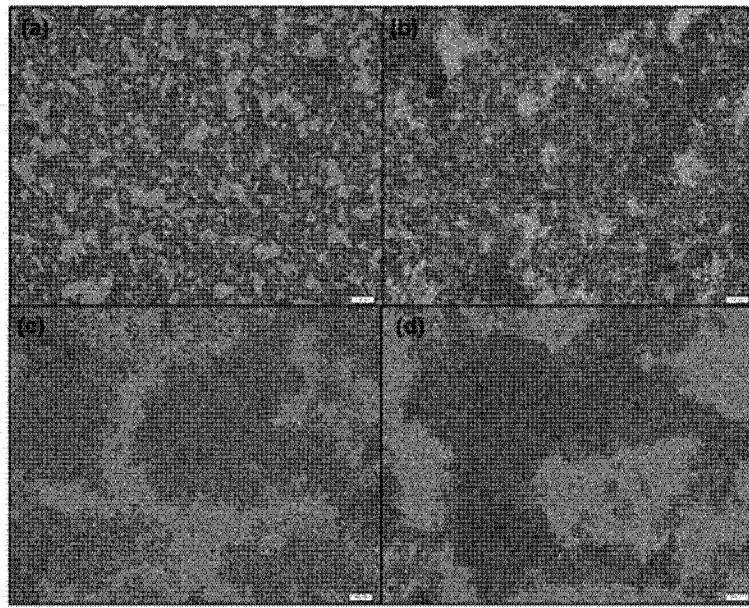


图 8

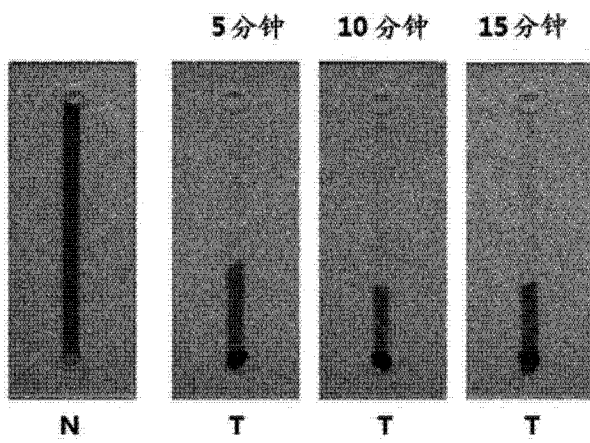


图 9

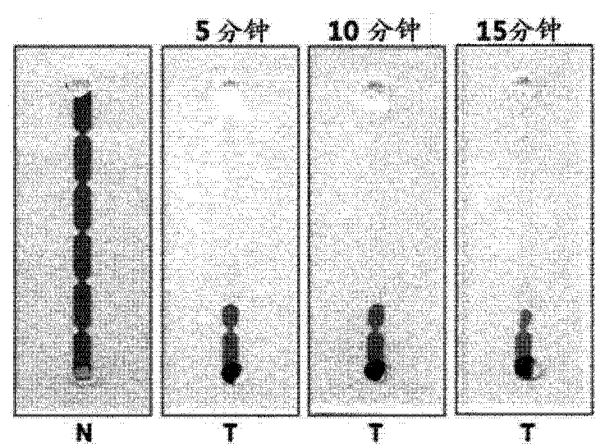


图 10

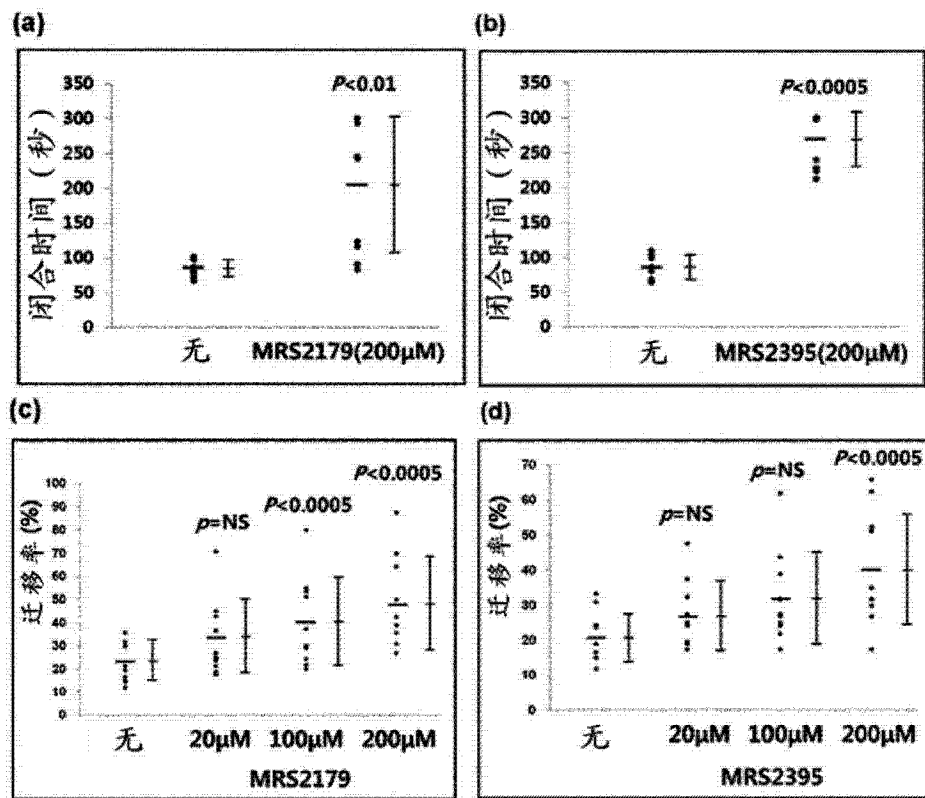


图 11

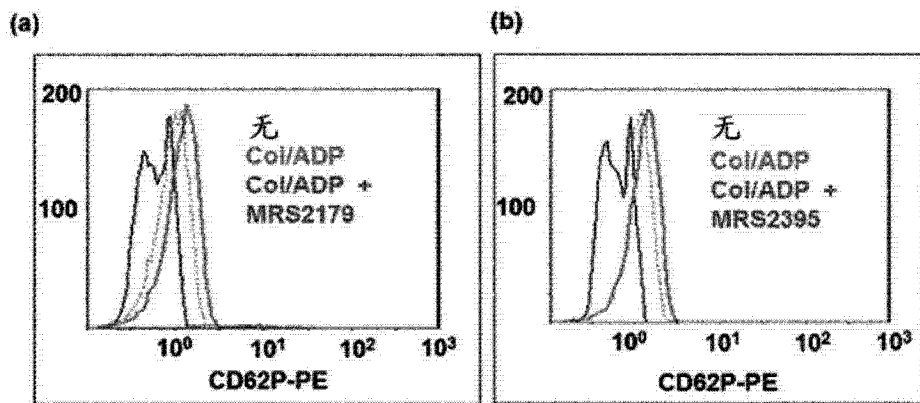


图 12