



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105813576 B

(45)授权公告日 2019.11.12

(21)申请号 201480064585.1

(22)申请日 2014.11.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105813576 A

(43)申请公布日 2016.07.27

(30)优先权数据
61/909,218 2013.11.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/067143 2014.11.24

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/081019 EN 2015.06.04

(73)专利权人 科菲戈公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 J·S·斯珀林

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 过晓东

(51)Int.Cl.
A61B 8/14(2006.01)

(56)对比文件
US 2007/0233226 A1, 2007.10.04, 说明书
第[0013]、[0053]、[0055]、[0057]、[0061]、
[0066]–[0068]、[0098]–[0099]段及图1、2A–2C、
3A.

US 2003/0125721 A1, 2003.07.03, 说明书
第[0102]–[0117]段及图3.

US 2009/0182317 A1, 2009.07.16, 说明书
第[0023]–[0031]、[0044]段及图4b.

审查员 杨星

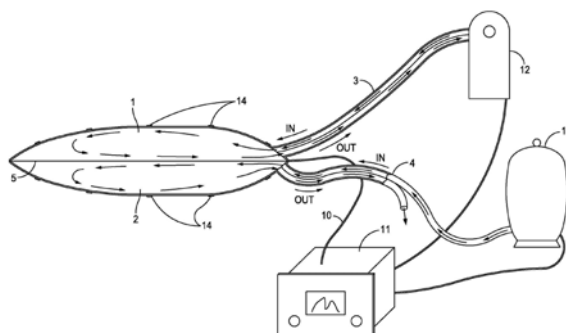
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54)发明名称

作用/反作用叠加双腔室宽面积组织消融装置

(57)摘要

一种非线性消融装置,其包括两个相对的表面,其与两个叠加的和分隔的隔间相关联。所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第一隔间配置用于发射或吸收能量。所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第二隔间配置用于既吸收又发射能量到达所述第一隔间的转移能量的反方向。其他非线性消融装置的实施方案将进一步揭露。



1. 一种用于消融内部器官的外表面的非线性消融装置,所述装置包括一个消融主体,其包括:

- a. 冷冻消融表面,其用于限定冷冻消融隔间的部分;
- b. 绝缘表面,其用于限定连接在所述冷冻消融隔间的绝缘隔间的部分;
- c. 折叠递送配置,其中所述消融主体包括卷起的尺寸和形状使所述消融装置可通过微创程序部署;
- d. 展开部署配置,其中:
 - (i) 所述的冷冻消融表面是基本平坦的形状,并且其尺寸和形状处于所述展开部署配置中以接触患者的内部器官的外表面的大平面区域;以及
 - (ii) 所述的绝缘隔间包括注入式配置,其中所述绝缘隔间被注入了绝缘流体;
- e. 消融流体运输线路,其与所述冷冻消融隔间流体连通,并被耦合至所述消融主体的第一表面;以及
- f. 消融流体去除线路,其与所述冷冻消融隔间流体连通,并耦合至所述消融主体的第一表面,

其中所述消融流体运输线路被构造和排布用于运输消融液而流体去除线路被构造和排布用于移除消融液,以便使消融液不断地在所述冷冻消融隔间穿梭通过,

其中所述绝缘表面被置于消融主体与冷冻消融表面相对的一侧,以及
其中绝缘隔间被配置用于隔离所述冷冻消融隔间周边的组织。

- 2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述的冷冻消融隔间通过冷烙术或冷冻吸收能量。
- 3. 根据权利要求2所述的装置,其中所述的绝缘隔间发射能量或者隔绝冷烙术。
- 4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述冷冻消融表面包含一个角被进一步置于远离其他三个角。
- 5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述的装置通过卷起机制折叠为折叠配置或展开为展开配置。
- 6. 根据权利要求1所述的装置,其中至少一个隔间具有集成的温度传感器。
- 7. 根据权利要求1所述的装置,其中所述展开配置包含所述的绝缘表面是凸出的。
- 8. 根据权利要求1所述的装置,其中每个表面具有至少 6cm^2 的表面积。

作用/反作用叠加双腔室宽面积组织消融装置

[0001] 本申请的相关参考

[0002] 本申请要求了于2013年11月26日提交的美国临时专利申请US61/909218的优先权,题为ACTION/COUNTERACTION SUPERIMPOSED DOUBLE CHAMBER BROAD AREA TISSUE ABLATION DEVICE (作用/反作用叠加双腔室宽面积组织消融装置),其全部内容在此通过引证并入本申请。

[0003] 发明背景

[0004] 活组织的消融已经作为一种治疗干预来治愈或改善某些疾病状态。更具体的说,心脏组织的消融已经用于治疗各种心律失常,包括那些在心房(上腔)和心室(下腔)发生的心律失常。这些技术中的大多数涉及到能源的使用(射频能量、冷烙术(cryotherapy)、微波、超声波或者激光)来破坏活组织并把这种组织表现为不能传导电能的疤痕。对于具体的房颤,大多数的消融策略瞄准的是肺静脉口和过渡到左心房,而其他的则是为了在左心房和右心房内部和周围创建线性疤痕。在另外一种技术中,肺静脉口的球囊冷冻,通过冷冻球囊放置用于阻断肺静脉的区域创建宽阔的环形损伤,理想的是在其与左心房适当的接合处。所有这些策略的目的都是包围或者“围绕(box-in)”目标区域,或者局灶性切断被认为是房颤的重要来源的区域(总是在肺静脉的主要焦点)。

[0005] 最近,对左心房心室的后壁的作用已经被公认为是形成房颤的更为“先进的”标志,而“维持”房颤的作用,可能是由于偏心疤痕形成变为超导。彻底消融肺静脉起源和左心房的全部后壁已经被认定是一个非常有效的策略,特别是用于房颤(包括持续的情况)的先进的形成,以及用于实施这种策略的方法已经出现,但是使用的工具有限。虽然对于具有较小左心房心室和那些具有早期房颤(阵发性或间歇性)的患者来说使用肺静脉消融策略很好,但是很多患者具有更为持续性的房颤形式,不能够单独使用肺静脉消融(或“隔离”)成功治疗。人们已经试图从左心房“内(within)”消融左心房的后壁,但是为了更为有效,很多损伤需要被传递,每一个小的但使其他器官受伤的有限风险,包括气管和食管。

[0006] 以前的手术策略(切缝式迷宫手术(cut-and-sew Maze procedure))在这些先进的情况下表现出可再生的成功,但是这些手术是高风险的(需要心肺及其和心脏骤停的使用)。试图使用显示的某些承诺的微创技术或微创工具(相比于“切缝”)来复制广泛的手术损伤,但是成功率很小且“微创”的性质仍然被认为是实质上大多数还是侵入的。

[0007] 在房颤专家中,已经广泛认为的是,在解剖学上,肺静脉过渡是通常引发房颤的最不规则的电压的来源,但是在先进的情况下,左心房的后壁方面在某种程度上维持了房颤的过程,即使肺静脉已经被消融与左心房电隔离。不幸的是,以导管为基础的策略,目的是治疗心房内部的后壁,其是比通常使用的手术更为危险的手术,这是因为对邻近结构的潜在破坏,例如食道,为位于左心房的右后方,可能由于不当的能量传递受损伤。此外,与导管治疗(称为CFAE消融:复杂心房碎裂电位)的结果大大不同,因为导管治疗损伤(烧伤或冻伤)太小(像点或点焊)从而有效地治疗(消融)左心房组织的后部的大量的和连续的面积。最近,一种线性消融装置已经使用,能够从外部(避免伤害邻近器官,例如气管或食管)消融左心房后部的多个小条(small strips),但是以零碎的方式(piece-meal fashion)。这种

方法已经在有限的经验上表现出用于治疗持续性形式的房颤的原理的良好的证明。相对于“在左心房内”的方法(导管消融)来说,这种方法似乎更为有效,但其使用繁琐,因为它作为一个装置使用,创建大约 $3\text{cm} \times 0.5\text{cm}$ 的线性损伤来模仿切缝式迷宫手术的方面,但是这是一种不完美的装置和治疗整个左心房后部的方法,因为它包括了一个更大的表面。另外一个重要的限制是射频能量算法通常随着靶向组织的阻抗(电阻)的增加自我限定能量传递,例如伴随心外膜脂肪存在的发生,有时会使左心房后部表面隔离并可能明显抑制消融。此外,到达左心房的后壁的某些部分需要一定水平的技术能力,可能很难重复达到。因为房颤是一种严重的疾病,其在生命中的某个时候影响超过40岁的四分之一的美国人,一种有效的/可重复的、创伤小、快速且易于学习和应用的治疗具有引人注目的吸引力,其可以节省医疗系统的数十亿美元。

发明内容

[0008] 本发明的一方面涉及的是一种非线性消融装置,其包括两个相对的表面。所述的相对的表面与两个重叠的和分隔的隔间(compartment)相关联,所述的两个重叠的和分隔的隔间中的第一隔间配置用于发射或吸收能量,所述的两个重叠的和分隔的隔间中的第二隔间配置用于既吸收又发射能量到达所述第一隔间的能量转移的反方向。

[0009] 所述的装置的实施方案可以被配置以使所述的第一隔间通过冷烙术或冷冻(例如穿梭(shuttling)和排出气体,例如氮氧化物(N_2O)或氩气,或者其他合适的气体)吸收能量以及所述的第二隔间发射能量或隔绝冷烙术(例如,既可通过使用能源变暖也可通过循环和排出微温的或温的生理盐水或其他液体)从而防止在所述的第一隔间下面的能量吸收,此处不会发生能量吸收(通过冷冻的消融)。

[0010] 所述的第一隔间可以通过射频、超声波、微波、磁力或激光发射能量。然后所述的第二隔间可以利用冷却机制,可以使用气体穿梭来实现,例如 N_2O 或氩气,或者使用不冷不热的或冷盐水(或其他)溶液持续注入,其在多余的能量的循环和吸收之后排出腔室外部。

[0011] 至少一个端口可以与所述两个隔间的每个单独连通。所述的至少一个端口可用于穿梭气体或液体,或者运转/控制电器元件,例如射频、激光或者超声波。

[0012] 至少一个隔间的表面可能定型为四边形的形状,相比于其他三个角相对于另外一个是如何布置的,其中一个角被进一步放置为远离其他三个角(通常是下方的左侧角,如图所示)。

[0013] 所述的隔间可以由较小的折叠形状扩展而成。所述的装置可以通过卷起机制(roll-up mechanism)被折叠或者展开;所述的装置可以通过将气体或液体注入到所述的隔间或者其他机械方法打开或者展开。至少一个所述隔间可以集成温度传感器。至少一个隔间的表面可以是凸起的。每个表面可能具有至少 6cm^2 的表面积。

[0014] 本发明的另一方面涉及的是一种用于在加热或冷却与消融靶面相对的表面时消融宽的和通常大型的组织从而防止相对表面消融的方法。

[0015] 所述方法的实施方案可以通过一种具有两个相对的表面非线性消融装置实现。所述的相对的表面可能与两个叠加的和分隔的隔间相关联,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第一隔间配置用于发射或者吸收能量,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第二隔间配置用于既吸收又发射能量到达所述第一隔间的能量转移的反方向。每个表面可以具有

至少 6cm^2 的表面积。所述的第一隔间可以通过冷烙术或冷冻吸收能量和所述的第二隔间可以发射能量或者隔绝冷烙术。

[0016] 本发明的另一方面涉及的是一种包括两个相对的表面的非线性消融装置。每个表面具有至少 6cm^2 的表面积。所述的相对的表面与两个叠加的和分隔的隔间相关联,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第一隔间配置用于发射或吸收能量,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第二隔间配置用于既吸收又发射能量到达所述第一隔间的能量转移的反方向。所述的非线性消融装置可从一个最初较小的、折叠的配置展开。

[0017] 本申请的另一面涉及的是一种包括两个相对的表面的非线性消融装置。每个表面具有至少 6cm^2 的表面积。所述的相对的表面与两个叠加的和分隔的隔间相关联,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第一隔间配置用于通过冷烙术或冷冻吸收能量,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第二隔间配置用于发射能量到所述的第一隔间的冷烙术的反向。

[0018] 本发明的进一步的方面涉及的是一种包括两个相对的表面的非线性消融装置。每个表面具有至少 6cm^2 的表面积。所述的相对的表面与两个叠加的和分隔的隔间相关联,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第一隔间配置用于发射或吸收能量,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第二隔间配置用于既吸收又发射能量到达所述第一隔间的能量转移的反方向。所述的装置的表面定型为四边形的形状,其中一个角被进一步放置/延长为远离其他三个角,所述的其他三个角相对于另外一个被布置。所述的被布置的/延长的角可能是左下角,如图所示。

[0019] 本发明的另一方面涉及的是具有下垂的/细长的左下角的表面积的装置,所述的表面积可以包括所述装置的向左下角更为逐步延伸,如图所示。这种安排能够使更多的刚性子组件被纳入到所述装置的消融隔间,例如微波或超声波单元或者不同长度的射频/能量线圈。

[0020] 本发明的进一步方面涉及的是一种包括两个相对表面的非线性消融装置,每个表面具有至少 6cm^2 的表面积。所述的相对的表面与两个叠加的和分隔的隔间相关联,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第一隔间配置用于通过冷烙术或冷冻吸收能量,所述的两个叠加的和分隔的隔间中的第二隔间配置用于发射能量到所述的第一隔间的冷烙术的反向。所述的非线性装置可从最初较小的、折叠的配置展开。至少一个隔间的表面一般形状像四边形,其中的一个角被进一步布置远离其他三个角。

[0021] 所描述的设备克服了左心房后壁表面消融的当前方法的技术局限,所述的左心房后壁表面消融是通过消融大的和合适尺寸的左心房后壁面积,其能够克服射频能量消融的局限性,同时保护了通过提供尺寸相匹配同时反作用于所述消融能源的相邻(意外)面积的消融伤害。一个重要的迭代是一种装置,其以较小的尺寸布置,以便用于微创手术。本发明的易于实现的其他方面是表面形状一般与左心房后壁匹配,其具有偏心形状,像是具有下垂/延长的左下角的矩形。

附图说明

[0022] 所附的附图并非按照比例绘制。在所述的附图中,在不同的附图中,每个相同或几乎相同的部件使用相似的数字表示。为了清晰的目的,并不是每个组件都可以在每个附图中进行标记。在所述附图中:

[0023] 附图1A是从其右侧以紧缩条件显示的装置,所述的装置包括上部消融腔室,其被叠加到可能展开或可能不会展开的下部(反消融)腔室;

[0024] 附图1B是以膨胀条件显示的所述装置;

[0025] 附图2显示的是形状像左心房后壁的装置的俯视图,具有平滑过渡的角和被放置远离其他角的左下角的四边形;

[0026] 附图3A-3C显示折叠装置,其从左侧和右侧被卷起,过渡到所述装置的打开配置;以及

[0027] 附图4A-4C显示的是一种具有从右到左表面积逐步增加的装置,当以平面视角看时,向所述装置的左下角或极的增加发生,所述的装置利用微波或超声波单元或者不同长度的射频线圈迭代。

具体实施方式

[0028] 在此公开的是一种用于同时消融相对大面积的组织的装置,其形状与大部分或全部左心房的后壁的表面积接触。所述的装置具有极性,具有前表面和后表面,其仅有一个表面与所述的左心房后壁接触,而另一表面与所述的左心房后壁相对。一般来说,所述的装置的形状可以是非线性的,所述的前表面和后表面可以是平面或凸出的且超过 6cm^2 的表面积。所述的左心房后壁的形状可以是复杂和偏心的,但是一般可以被认定是与具有非平行的边和圆边的四边形,具有从右到左逐渐变细和增加的下部方面。

[0029] 在一个实施方案中,显示和描述的装置能够在理想的消融位置,或者,例如,少于四个消融位置,彻底消融全部左心房。此外,所述的装置可以理想的使用既定的微创方法部署从而消融所述的左心房后壁,并且在这些情况下,其可以从较小的折叠的初始配置展开。理想的能源可以是克服射频消融算法的心外膜脂肪绝缘局限性的一种,以使所有的左心房后壁可以成功且迅速地以最小的风险消融。辅助程序,例如肺静脉球囊消融,可以被添加来完善所述的消融手术。

[0030] 在主要的迭代方案中,所述的装置由折叠的配置展开成为相对平坦的或者凸出的气囊(隔间)或者气囊(隔间)的叠加设置展开的,其是使用视频手术被递送到后心包膜(左心房后壁下方)或者通过直接方法被递送到心脏下方,消融左心房后壁的宽的表面积,同时保护邻近器官不受损伤。当所描述的能源是冷烙术时,可想而知,也可以使用替代能源,例如射频、微波、磁力、超声波或激光等。所述设备的一个重要特征是左心房后壁冷却或加热的反作用,不管是通过隔绝还是用在相对气囊(隔间)中的反加热或冷却作用的大面积准备来保护与左心房的后壁相对的邻近组织。所述的消融表面或者腔室可能与通过隔膜的抗消融腔室分隔,或者,可能是两个独立的但是叠加的腔室或气囊。

[0031] 在一个实施方案中,所述的装置作为折叠的物品被递送到其位置,其通过填充气体或液体或通过任何其他机制来展开或充气。当展开后,所述的装置可以以正方形、长方形、椭圆形、圆形和梯形或其他形状实现。一个优选的迭代方案是一个单一装置,其以人类左心房的后表面的一般形状设计,具有通常为四边形或长方形形状的装置具有四个角或极,其中一个角是被拉长的和/或加宽的,所述装置的表面积一般超过 6cm^2 的面积。在一个实施方案中,相比于相对于另一个角如何布置其他三个角,所述的装置的形状像是具有左下角被进一步布置远离其他三个角的四边形。基本上会被放置与所述的左心房后壁接触的

所述的消融表面或腔室用消融能力被启动、加载或填充,如通过冷冻或加热,所述的抗消融腔室(在所述消融腔室/表面的相反侧的极上,且通常具有相似尺寸)用加热或冷却的能力或者其他一些方法加载或填充,从而保护所述左心房后壁邻近结构不受损伤。

[0032] 所述的装置可以包括两个塑料(如聚氨酯(polyurethane))隔间或者气囊,所述的消融腔室被注入液体或气体,例如,硝酸或者氧化亚氮、氩气或者氦气,从而达到零度以下的温度,而所述的抗消融腔室被注入加热的气体或液体溶液,或者通过任何方式发出热量或能量。所述的抗消融部分可以是一个保护层或绝缘层且其无需气体或液体的穿梭。一个或两个腔室可以包含集成的温度计来监测消融过程中的动态的和稳态的温度,为了达到和维持完全用于消融和保护免受损伤的特定的目标。所述的装置一般像是放置在左心房心室后面的双面气囊一样工作。所述的气囊的一侧可以被放置直接与所述左心房的后壁接触,而所述装置/气囊的另一侧可以与后心包膜接触,但是没有与左心房或心脏自身接触。所述装置的抗消融部分保护了在该区域(例如,食道、主动脉、肺、气管、神经和膈肌)内的后心包膜的另一侧的结构。在消融程序完成后,然后展开的装置可以再次部分或完全折叠从而再次收回。

[0033] 参考附图1A,其示出了在紧缩条件下的装置,其具有两个折叠的隔间1、2的主体。每个隔间1、2具有基本平坦或者凸出的表面面积,其可以展开也可以不展开。在某个实施方案中,所述的装置被连接到电气线路10上,所述的电气线路10连接到控制器11上,所述的控制器11用于控制能源的操作或者用于通过端口3、4用气体或液体填充所述的隔间1、2或从隔间1、2通过端口3、4释放气体或液体。端口3或4可以是复杂的电气控制器来驱动微波、超声波、激光或者嵌入在隔间内的用于加热或冷却的其他机制。附图1B示出的是相同的具有展开的消融隔间1和展开的抗消融隔间2的装置。在所示出的实施方案中,其表面积是凸出的。所述的控制器11可以向电气能源或通过端口3或4向隔间1、2提供气体或液体的流体源或气体源来供应能量,其分别专用于所述的消融隔间和所述的抗消融隔间。在一个实施方案中,可能存在一个公用的隔膜5,其将所述的消融隔间1与抗消融隔间2分隔开。所述的隔膜5配置用于具有绝缘性能。

[0034] 参考附图2,所述的装置是四边形的形状,其具有光滑过渡的角,其左下角被放置到远离其他角的位置,看下来为消融隔间1。如图所述,端口3递送气体或液体(或提供能量)到腔室1以及从腔室1回收气体或液体,同时端口4单独地访问抗消融隔间2,其被置于隔间1之后。所述的装置的形状与左心房后壁的一般形状一致,具有上边缘8(左心房的圆顶)、紧靠左侧肺静脉后方的边缘7、紧靠右侧肺静脉后方的边缘6,以及紧靠左心房后壁的最下方的边缘9,接近解剖结构称为冠状静脉窦的接合处。应该注意的是,左下角被放置远离四边形的其他部分。

[0035] 参考附图3A-3C,附图3A和3B显示了处于折叠方式的所述装置的主体,其同时从左侧和右侧卷起。在这个实施例中,滚筒的特定的图案允许了抗消融隔间2处于卷起的装置底部或者外层,而所述的消融隔间1处于内部。附图3B显示的是所述装置更为完整的视图,其具有连接到卷起的装置上且在其尾部(例如,显示在附图2中的边缘9)的端口3和4。附图3C显示的是所述装置部分展开或张开,被展开的抗消融隔间2处于被张开的装置所暴露的消融隔间1的下部。所述设备的前端,例如边缘8,是在心(未示出)的下方,一旦展开,所述的消融隔间1进入直接接触所述左心房的后壁。

[0036] 参考附图4A,在另一个实施方案中,显示的是一种向左下角或极(从上方看时)逐步延伸的装置,具有不同尺寸的电子线圈来产生热量。相似地,附图4B显示的是具有表面形状从左向右延伸的单独单元的耦合,其在左下方的面积最大;这些单元可以发射超声波、微波、激光或者其他能源。附图4C显示的是与右侧观看附图4B中示出的装置相似的装置,具有消融表面隔间1和分隔的和置于其下的隔间2来与隔间1进行反作用消融,通过专用于每个隔间的端口被启动或控制。

[0037] 重新参考附图1A和1B,在一个实施方案中,所述的消融隔间1通过端口/线路3被连接到氧化亚氮(或其他气体/液体)的来源12上。所述的抗消融隔间2通过端口/线路4被连接到温盐溶液的来源13上。在另一个实施方案,所述的来源12、13可以是电气能源。如上所述,所述的控制器11被配置用于根据所述装置的操作员提供的输入控制所述的装置的操作。

[0038] 在此公开的装置可以以不同配置体现。在一个实施方案中,所述的第一隔间1被配置用于通过冷烙术或者冷冻吸收能量,所述的第二隔间被配置用于发射能量或隔断冷烙术。

[0039] 在另一个实施方案中,所述的第一隔间1被配置用于通过射频、超声波、微波、磁力或者激光发射能量,而第二隔间2被配置用于利用冷却机制。

[0040] 在某些实施方案中,至少一个端口3或4单独与所述两个隔间的每个连通。在另一个实施方案中,至少一个端口3或4被用于穿梭气体或液体。

[0041] 在一个实施方案中,参考附图1A和1B,至少一个所述的隔间1或2已经集成了温度传感器,每个以14指示,用于在所述隔间中测量或检测温度。在其他实施方案中,隔间1和2同时集成温度传感器。所述的传感器14被耦合到所述的控制器上,例如,通过线路10,将信息提供到控制器11。基于从所述传感器14的反馈,所述的控制器11和/或控制器的操作员可以分别通过端口/线路3和4操纵来自源12和13的材料/能量流。

[0042] 本发明并没有将其应用限制在以下的描述说明和用于举例说明的附图中设定的部件的排列和结构的细节上。本发明能够通过其他的实施方案予以实施,并可以通过各种不同的方式进行实践。同样地,本文中所使用的术语和措辞仅仅是出于进行描述的目的,而不是一种限制。术语“包括”、“含有”、“具有”、“包含”、“涉及”以及以上术语的结合使用是指包括在其后所列的项目和等同替换无,以及附加物。

[0043] 因此,在此描述的本发明的至少一个实施方案的几个方面,值得赞赏的是其各种改变、修改以及改进对于本领域技术人员来说很容易发生。这种改变、修改以及改进被视为本发明的一部分,并视为落入本申请的精神和保护范围内。因此,上述描述和附图仅是以实施例的方式示出。

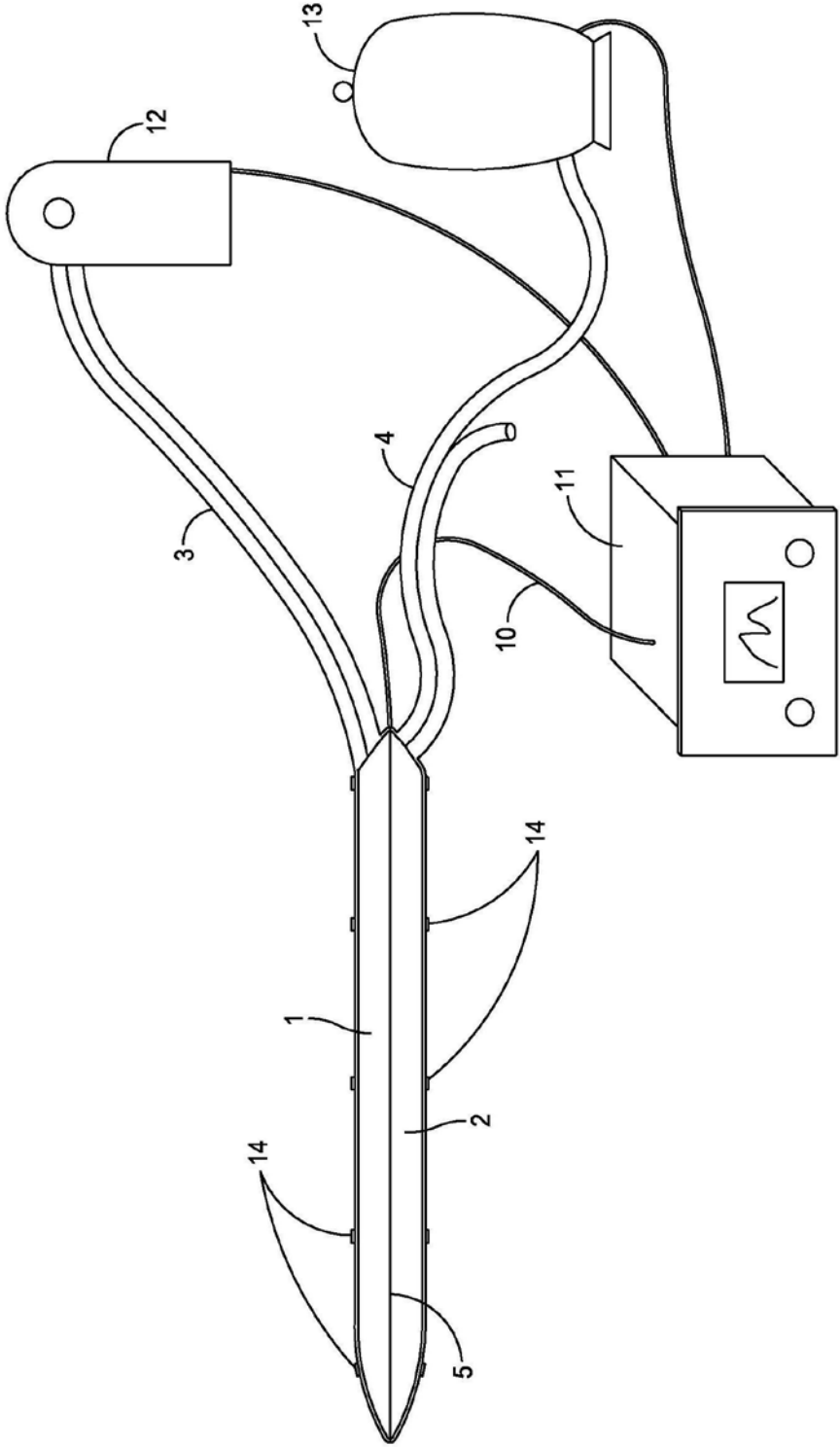


图1A

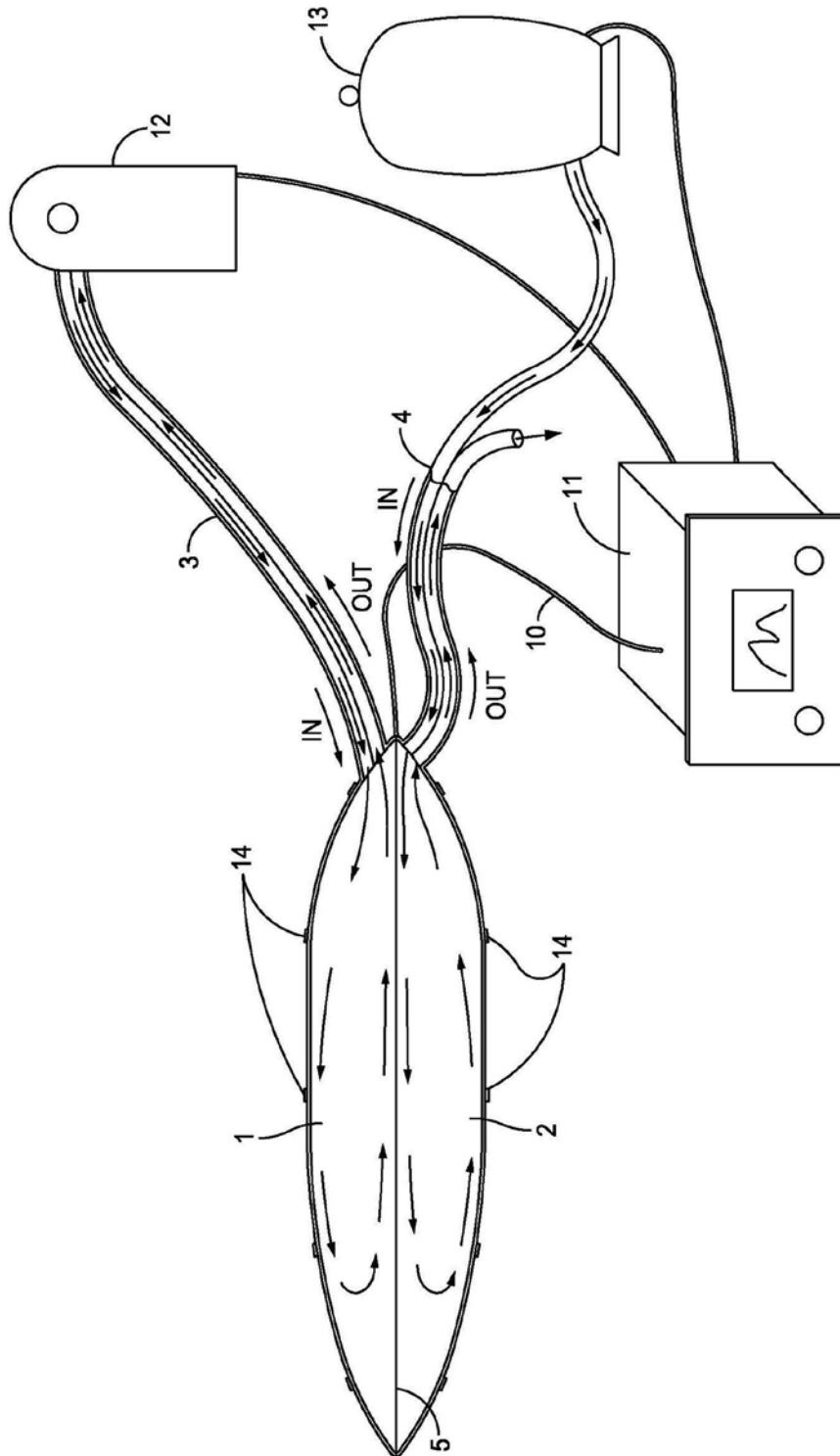


图1B

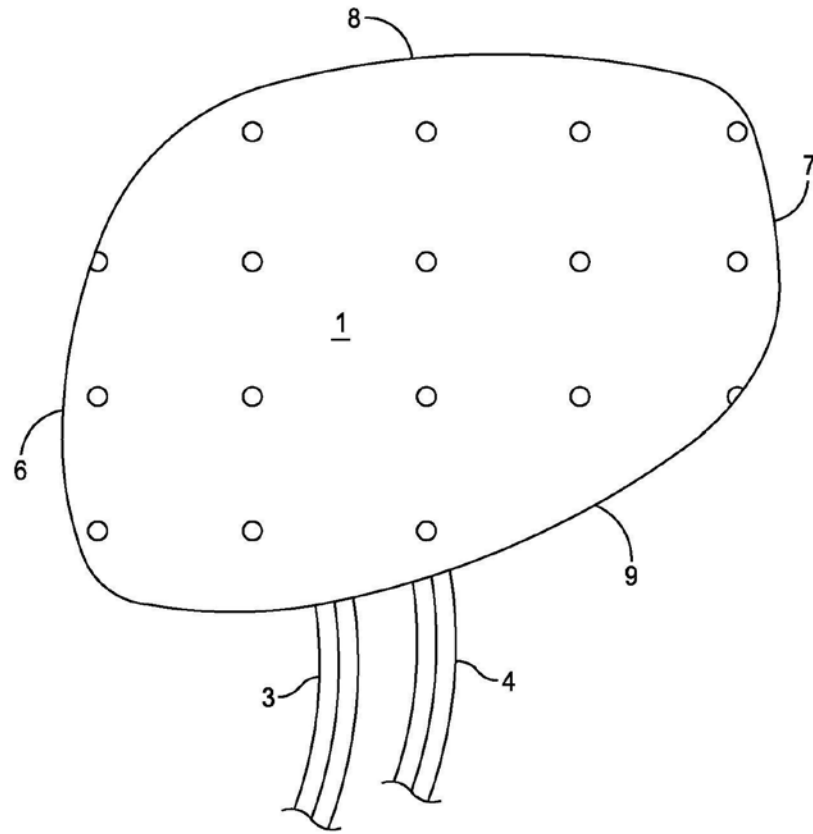


图2

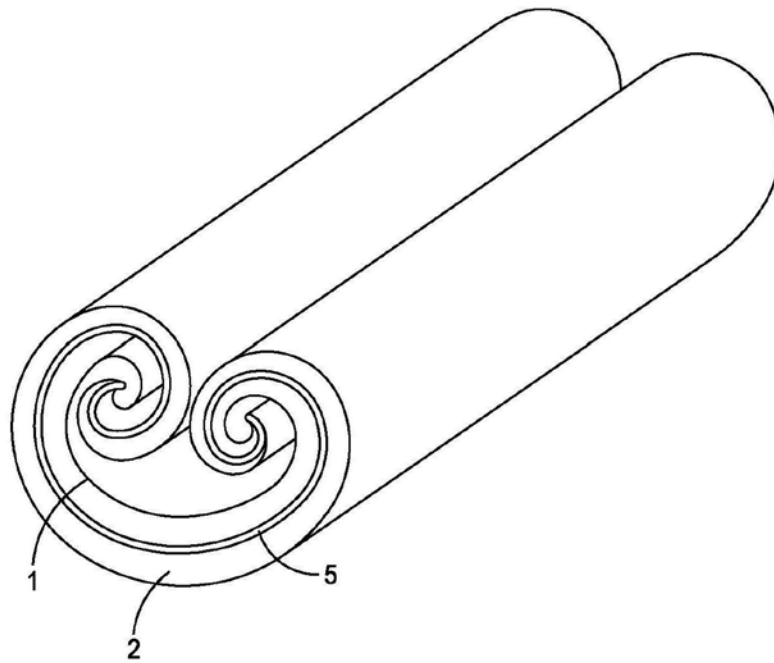


图3A

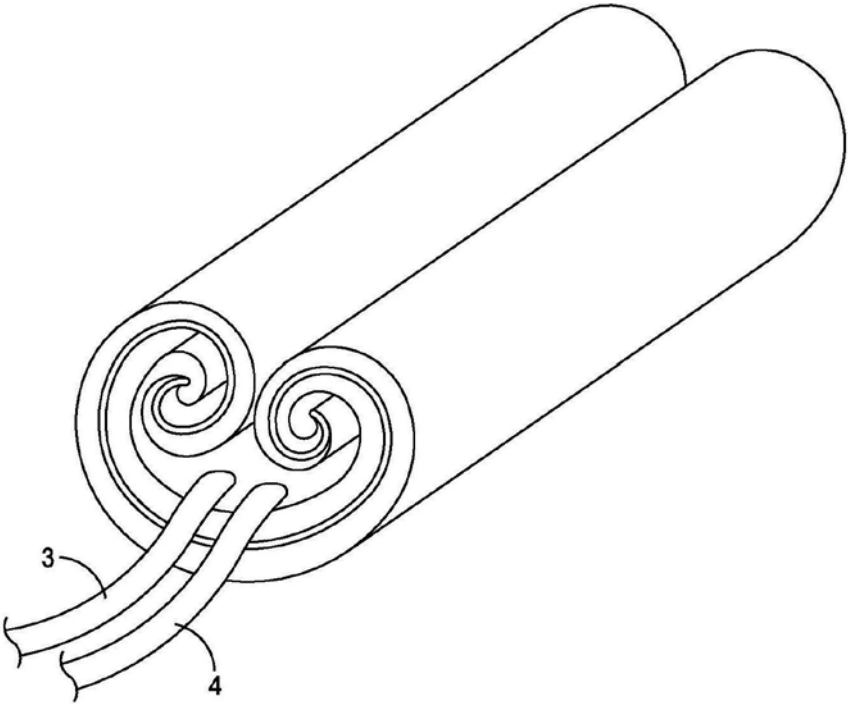


图3B

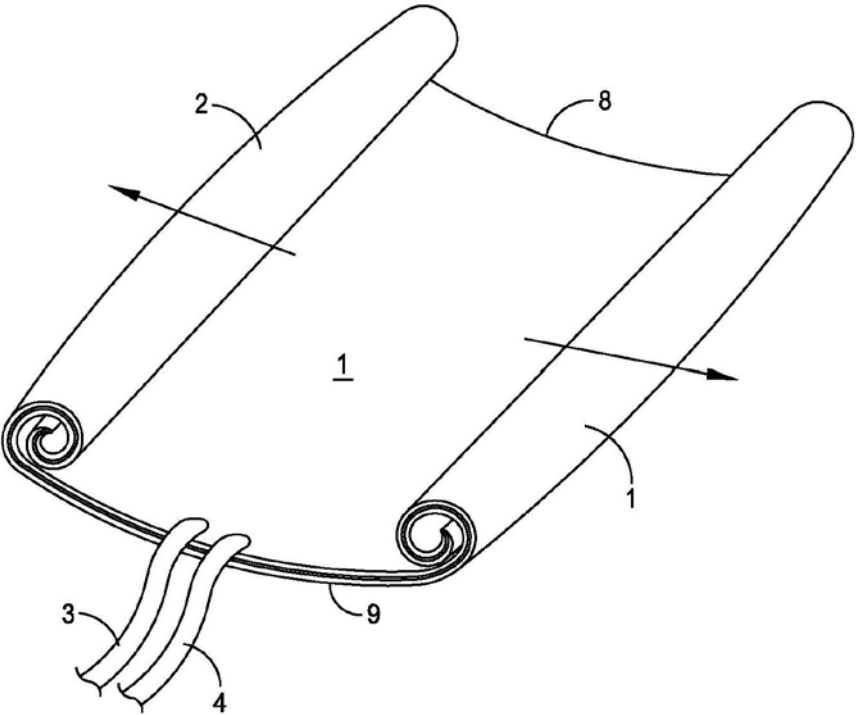


图3C

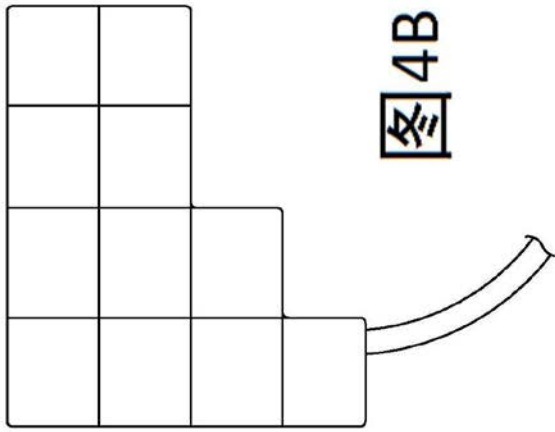


图4B

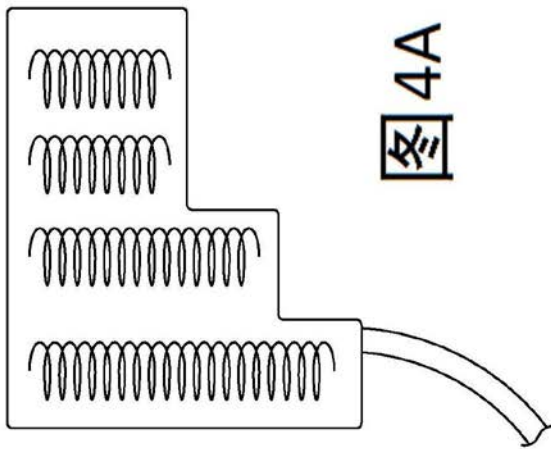


图4A

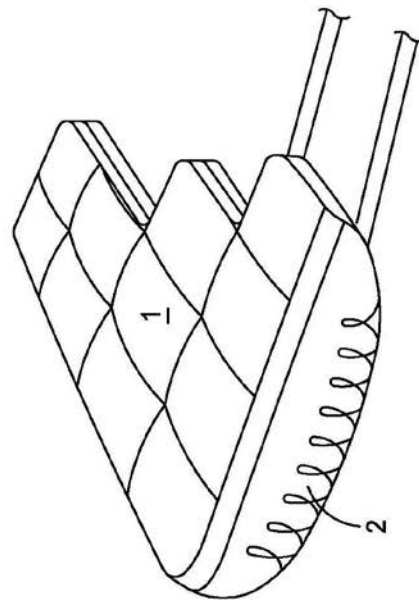


图4C