



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103908729 B

(45)授权公告日 2016.12.28

(21)申请号 201310317377.5

(22)申请日 2013.07.25

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103908729 A

(43)申请公布日 2014.07.09

(30)优先权数据
61/747,196 2012.12.28 US

(73)专利权人 米特拉利根公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 丹尼斯·古丁 乔治·珀特尔
史蒂文·D.卡哈拉尼
保罗·T.马德诺 约翰·P.布鲁内利
爱德华·I.麦克纳马拉

(74)专利代理机构 北京鼎佳达知识产权代理事
务所(普通合伙) 11348

代理人 王伟锋 刘铁生

(51)Int.Cl.
A61M 25/06(2006.01)

(56)对比文件
US 2009/0105654 A1,2009.04.23,附图1-3,5,9、说明书第0045,0047,0068段.

US 2005/0101984 A1,2005.05.12,附图1、说明书第0044-0045段.

WO 00/27312 A1,2000.05.18,全文.

WO 02/34164 A2,2002.05.02,全文.

审查员 李玉菲

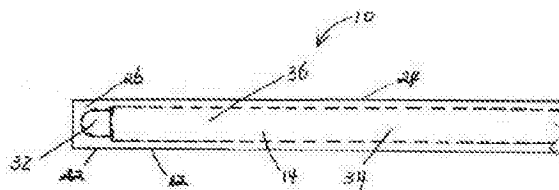
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54)发明名称

能量辅助组织穿刺装置及其使用方法

(57)摘要

一种能量辅助组织穿刺装置,其允许组织穿刺导丝经皮穿刺心脏组织。该能量辅助组织穿刺装置包括外部输送导管、内部组织穿刺导丝、以及能量源。内部组织穿刺导丝在输送期间纵向地穿过外部输送导管来布置。内部针具有柔性部,可使导丝在不受外部输送导管约束而弯曲。内部组织穿刺导丝具有传导性并且与能量源连接,心脏组织的穿刺借助于该能量来实现。



1. 一种用于经皮穿刺二尖瓣环的装置,其包括:

第一外部导管,其具有近侧端、远侧端和纵向布置在它们之间的管腔;

第二内部组织穿刺导丝,其具有近侧部和远侧部,其中第二内部组织穿刺导丝具有传导内丝和绝缘外层以及能量源,其与第二内部组织穿刺导丝相连接;其中第二内部组织穿刺导丝可滑动地布置在外部导管的管腔中;

所述第二内部组织穿刺导丝的传导内丝具有近侧部、远侧部及在传导内丝近侧部和远侧部之间的中间部,并且中间部比传导内丝的近侧部和远侧部狭窄。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述第二内部组织穿刺导丝包括传导内丝和绝缘外层之间的卷簧。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中所述第二内部组织穿刺导丝包括非绝缘远尖端。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述能量源是微波、红外光、可见光、紫外线、X射线、伽马射线、宇宙射线、声能量、热能量或射频能量。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述传导内丝的远侧部和近侧部具有不同尺寸。

6. 根据权利要求5所述的装置,其中所述传导内丝构造为中间部可偏转。

7. 一种用于经皮穿刺二尖瓣环的装置,其包括:

第一外部导管,其具有近侧端、远侧端和纵向布置在它们之间的管腔;

第二内部组织穿刺导丝,其具有近侧部、远侧部及在近侧部和远侧部之间的中间部;

其中第二内部组织穿刺导丝可滑动地布置在外部导管的管腔中;

所述第二内部组织穿刺导丝包括第一配置和第二配置,其中在所述第一配置中,所述第二内部组织穿刺导丝的远侧部布置在第一外部导管的管腔中,并与第二内部组织穿刺导丝的近侧部基本对齐;所述第二配置中远侧部在第一外部导管的管腔外;其能量源与第二内部组织穿刺导丝相连接。

8. 根据权利要求7所述的装置,其中所述第二内部组织穿刺导丝的远侧部在第二配置处并具有弯曲的轮廓。

9. 根据权利要求7所述的装置,其中所述第二内部组织穿刺导丝的远侧部在其第二配置处且径向偏转。

10. 根据权利要求7所述的装置,其中所述第二内部组织穿刺导丝的远侧部、近侧部以及中间部具有不同尺寸。

能量辅助组织穿刺装置及其使用方法

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及一种能量辅助组织穿刺装置,此装置可用于穿刺心瓣膜组织。本发明还涉及使用具有能量辅助组织穿刺装置的输送系统来经皮产生孔径。

背景技术

[0002] 经中隔穿刺是一种普通的进入左心房的手术操作程序。经中隔导管术常用于人工主动脉或二尖瓣心脏病患者与经受经皮二尖瓣球囊扩张术患者左心房压力的直接测量或提供进入左心室入口等手术的操作。

[0003] 传统的刚性长针,如Brockenbrough或Rose针,在上述病症手术的操作中多以机械地穿刺房中隔的方式,使Brockenbrough针在穿过房中隔的最薄位置后于卵形膜窝处定位。。尽管理论上该程序通常是安全的,但往往会产生严重的并发症,诸如刺穿过的不是隔膜的组织,而是心房游离壁等,对患者构成重大的风险。

[0004] 许多公司致力于改善与Brockenbrough针相关联的缺陷。St. Jude医疗公司的ACross™的经中隔进入系统,将护套、扩张器以及针合并于单个连锁手柄中,在精确定位上为临床医生提供了更大控制度,确保了穿刺针能够准确前进至预定距离。Baylis医疗公司的NRG™RF经中隔针使用从针尖端发出的射频能量装置以在经中隔进入时辅助针。NRG™RF针采用密封绝缘端,可安全地输送射频能量以在房中隔中产生小孔洞,使得针把增加的效率和控制力传至左心房。Pressure Product公司的SafeSept™经中隔穿刺系统包括输送导管和锋利的尖丝。在有输送导管12支撑时,导丝的锋利端确保了中隔组织的不费力定穿刺。在没有输送导管12支撑时,导丝的尖端呈现“J”字形,不能够穿刺组织。

[0005] 左心房是最难经皮进入的腔室。大多数经中隔穿刺位置是卵圆窝、房中隔的最薄部位处。因此,临床医生有时会操作失误,即在任意位置处经皮穿刺心脏组织,而不管该位置的组织是最厚的或是最薄的、是完整的或是有疤痕的。所以,理想的经中隔穿刺系统应该能够精确地控制穿刺位置,避免针滑动和误穿刺,且易于临床医生的实施。

发明内容

[0006] 本发明指导的一个方面提供了一种用于经皮穿刺心脏组织的装置。该装置包括第一外部导管、第二内部组织穿刺导丝以及与第二内部组织穿刺导丝相连接的能量源。第一外部导管具有近侧端、远侧端和纵向布置在它们之间的管腔。第二内部组织穿刺导丝具有传导内丝和绝缘外层。第二内部组织穿刺导丝可滑动地布置在外部导管的管腔中。第二内部组织穿刺导丝的传导内丝的近侧部、远侧部及中间部。中间部比传导内丝的近侧部和远侧部窄。

[0007] 本发明指导的另一个方面还提供了一种用于经皮穿刺心脏组织的装置。该装置包括第一外部导管、第二内部组织穿刺导丝以及与第二内部组织穿刺导丝相连接的能量源。第一外部导管具有近侧端、远侧端和纵向布置在它们之间的管腔。第二内部组织穿刺导丝具有近侧部、远侧部以及在近侧部和远侧部之间的中间部。第二内部组织穿刺导丝的构造

可从输送配置转变为展开配置。在所述输送配置中,第二内部组织输送导丝的远侧部布置在第一外部导管的管腔中,与第二内部组织穿刺导丝的近侧部基本对齐。所述的展开配置,远侧部暴露在第一外部导管的管腔外,并且可从第二内部组织穿刺导丝的近侧部枢转。

[0008] 附图简要说明

[0009] 图1是根据本发明指导的示例性能量辅助组织穿刺装置的透视图;

[0010] 图2是根据本发明指导的示例性能量辅助组织穿刺装置的透视图;

[0011] 图3a是根据本发明指导的示例性组织穿刺导丝的透视图;

[0012] 图3b是根据本发明指导的示例性组织穿刺导丝的透视图;

[0013] 图4是根据本发明指导的示例性传导内丝的透视图;

[0014] 图5是根据本发明指导的示例性传导内丝的透视图;

[0015] 图6是根据本发明指导的示例性传导内丝的透视图;

[0016] 图7是根据本发明指导的示例性能量辅助组织穿刺装置的透视图;

[0017] 图8a是根据本发明指导的穿过组织部署的示例性能量辅助组织穿刺装置的透视图;

[0018] 图8b是根据本发明指导的穿过组织部署的示例性能量辅助组织穿刺装置的透视图。

[0019] 详细描述

[0020] 下面的描述和附图阐明了某些具体细节,提供了对本发明指导的各个实施方式的理解,但是,相关领域技术人员也能够缺乏下文所述的一个或多个细节的情况下完成本发明指导下的其他实施方式。因此,申请人的意图不局限于限制或以任何方式限定在对所附权利要求的范围和细节的描述上。虽然下面公开描述了实施方式各个过程的步骤和顺序,但是,其步骤和顺序以及使用的术语不应该视为完成本发明指导的实施方式所必需的。

[0021] 如本文所使用的术语:“管腔”指代导管、输送管或对象体内的一般管状空间或腔,包括静脉、动脉、血管、毛细血管、肠等。

[0022] 如本文所使用的术语:“近侧”指代最靠近操作者的(较少进入体内),“远侧”指代最远离操作者的(更多进入体内)。在将医疗装置定位于患者内时,“远侧”指代远离导管插入位置的方向,“近侧”指代靠近插入位置的方向。

[0023] 如本文所使用的术语:“导丝”是指绳、索、纤维、纱线、细丝、电缆、螺线等,并且这些术语可以互换地使用。

[0024] 下面是参照图1至8所做的描述。本领域技术人员应理解,附图所示的和描述的只是诠释了本发明指导的部分实施方式,而不是用来限制所附权利要求的范围的。

[0025] 除非另有说明,说明书和权利要求书中所使用的表达数量、度量和其他属性或参数的所有数字应该理解为在所有情形中可由术语“大约”修饰。因此,除非另有说明,应该理解说明书和所附权利要求书中的说明的数字参数是近似值。至少,在不影响等同原则的以及权利要求书范围的基础上,对数字参数也应该根据所报告的有效位数和普通舍入技术的应用来理解。

[0026] 本发明指导涉及经由经皮穿刺路径穿刺二尖瓣环的装置和方法。该装置和/或方法能够用于修复二尖瓣,例如用于治疗二尖瓣反流或其他相关二尖瓣病症。同时,本发明指导还能够用于解剖学的其他部位或其他适应的病症。例如,穿刺房中隔、三尖瓣环等。

[0027] 本发明指导的一个方面涉及了能量辅助组织穿刺装置以及使用该装置经皮穿刺二尖瓣环的方法。在一些实施方式中,该装置通过产生施加射频(RF)能量的远侧尖端的实施可控穿刺。在一些实施方式中,该装置在穿刺前通常具有直线轮廓。在一些实施方式中,该装置在进入环组织的另一侧后具有弯曲轮廓,弯曲轮廓能够引导装置的远侧尖端离开心脏结构,进而降低了操作中发生心脏穿孔损伤的几率。

[0028] 根据本发明指导的一些实施方式,能量辅助组织穿刺装置包括输送导管、组织穿刺导丝、以及与组织穿刺导丝相连接的能量源。输送导管具有近侧部、远侧部以及从近侧部延伸至远侧部的细长管腔。组织穿刺导丝也具有近侧端、远侧端以及它们之间的细长体。组织穿刺导丝包括绝缘主体和非绝缘远侧尖端。在一些实施方式中,组织穿刺导丝具有可偏转的远侧部。穿刺装置偏转的性能可通过使用与远侧部接连的导丝的其余部分的柔性材料或形状记忆材料来实现可替代的,还可通过导丝的几何形状变化来实现。

[0029] 图1是根据本发明指导的实施方式制造的能量辅助组织穿刺装置10的远侧部的平面图。示例经皮穿刺装置10包括输送导管12、组织穿刺导丝14以及连接至近侧部(未示出)组织穿刺导丝14的能量源(未示出)。输送导管12具有近侧端(未示出)、远侧端22、在近侧端和远侧端之间的细长主体24以及沿输送导管12的长轴轴向布置的管腔26。在某些实施方式中,输送导管12通常直径为2-3mm。

[0030] 在一些实施方式中,组织穿刺导丝14轴向布置在输送导管12的管腔26中,如图1所示。组织穿刺导丝14还包括近端(未示出)、远端32以及细长主体34。组织穿刺导丝14在输送导管12中可进行往复和轴向运动。组织穿刺导丝14还能够旋转。在组织穿刺导丝14的远端部36的输送导管12的管腔26内处,该装置还具有输送配置,如图1所示。根据本发明指导的一些实施方式,组织穿刺导丝14的远端部36封装在输送导管12的管腔26中时,组织穿刺导丝14基本是直的,且整个长度平行于输送导管12的长轴。在组织穿刺导丝远侧上延伸出输送导管12管腔26外侧时,该装置具有展开配置,如图2所示。根据本发明指导的一些实施方式,在组织穿刺导丝14的远端部36不受输送导管12约束时,组织穿刺导丝14的远端部36径向上远离导丝的纵向轴弯曲。

[0031] 图3a是根据本发明指导的一个实施方式的组织穿刺导丝14详细构造的示例。组织穿刺导丝14包括传导内丝40、绝缘外层50。图3a显示了特定实施方式,其中绝缘外层50覆盖传导内丝40远端42近侧的传导内丝40一部分44,而留下的传导内丝40的远端42非绝缘。传导内丝40在展开期间,在输送导管12外侧滑动时,绝缘外层阻止了传导内丝40加热血液。绝缘外层50覆盖了近侧的传导内丝40的整个长度,远端42裸露。在一个实施方式中,绝缘外层50由诸如PTFE的材料制成;在另一实施方式中,该绝缘层以涂层、临时套管、永久套管或内丝40上挤压的形式。本领域技术人员还能够使用其他方法来形成非传导层。

[0032] 根据本发明指导的另一实施方式,如图3b所示,组织穿刺导丝140还包括覆盖导电内丝124和导电内丝124远端128部分122的卷簧120。在一个实施方式中,卷簧120位于导电内丝124和绝缘外层126之间。当然,卷簧120也能覆盖导电内丝124的整个长度。另外地,卷簧120能够通过本领域技术人员共知的诸如焊接、胶合、软焊等手段附接至导电内丝124上。

[0033] 仍然参照图3a,内丝40具有非绝缘远尖端42。在本发明指导的一些实施方式中,非绝缘远尖端是半球形形状。当然,内导丝40的远尖端42还可以具有其他的形状和构造。

[0034] 在本发明指导的其他实施方式中,导电内丝用传统的导丝的材料制成。如直的不

锈钢丝、盘绕的不锈钢丝、玻璃纤维、塑料材料、镍钛合金等；绝缘层由非传导聚合物制成，诸如聚酰亚胺、PEBAX.RTM.、聚乙烯、聚四氟乙烯(PTFE)、聚(氟化乙丙烯)(FEP)以及聚亚安酯等。

[0035] 在一些实施方式中，组织穿刺导丝14的近端与能量源相连接。能量源可以提供一种或多种类型能量，如微波、红外光、可见光、紫外线、X射线、伽马射线、宇宙射线、声能量、热能量或射频能量等等。在某些实施方式中，能量源是射频能量(RF)。在一些实施方式中，能量源直接与组织穿刺导丝14相连接；在某些实施方式中，能量源连接至输送导管12或输送导管(12)的部件，由其与组织穿刺导丝14相连接。需要说明，将能量源耦接至组织穿刺导丝14的其它模式也在本发明的指导范围内。

[0036] 根据一些实施方式，输送导管12提供了针对组织穿刺导丝14的结构支撑。在一些实施方式中，输送导管12还用作扩张器。在一些实施方式中，输送导管12管腔内径一般近似于组织穿刺导丝14的外径以使得在横穿期间输送导管12提供对导丝的支撑。

[0037] 在一些实施方式中，该装置还包括输送护套，装置穿过该护套且从患者体外穿过血管。在一些实施方式中，该装置在护套的近端处还设置控制手柄。该护套和/或输送系统的其他部件可以通过控制手柄上的制动器(未示出)来操纵，从而辅助装置沿通向治疗部位的迂曲血管通路输送和部署。

[0038] 图4是根据本发明指导的经中隔穿刺装置的组织穿刺导丝14的导电内层40的纵向视图。该示例性内丝40包括近侧部60、中间部62以及远侧部64。内丝40的中间部在直径上比内丝40的近侧部60和远侧部64狭窄。在一些实施方式中，内丝40在中间部62和远侧部64或近侧部60之间具有渐变和/或锥形过渡66、68，如图4所示。可替代的，从远侧或近侧部60、64至中间部62的外径变化可以是不连贯的。

[0039] 根据一些实施方式，内丝40的较窄的中间部62具有相比导丝其他部分的更大柔性或弯曲性。较窄中间部62能在内丝40的远侧部64延伸出输送导管12外时弯曲(如参照图7时所描述)从而阻止内丝40的远端42对心脏内侧非目的位置的损伤。

[0040] 根据一些实施方式，远侧部64的长度约为5mm至30mm。在一些实施方式中，中间部62的长度约为5-15mm。理想的，远侧部64长为11-13mm，中间部62长为12-14mm。在其他实施方式中，中间部和近侧部60或远侧部64之间的过渡部66、68长为3-63mm。

[0041] 根据本发明指导的一些实施方式，内丝40的远侧部和近侧部60、64具有相同直径，如图4所示。在一个实施方式中，内丝40具有0.2mm至1mm的外径，中间部62具有0.1-0.5mm的直径。中间部62直径也可以比内丝40的直径小20-80%。

[0042] 在某些实施方式中，内丝40的远侧和近侧部64、60具有不同直径。在其他实施方式中，远侧部64比近侧部60狭窄。在其他实施方式中，近侧部60比远侧部64狭窄。在某些实施方式中，一般来说，远侧部和近侧部64、60的一个具有比另一个的直径小40-60%的外径。

[0043] 图5是根据本发明指导的内丝40实施方式的示例。在该实施方式中，内丝40具有远侧部74、远侧锥形过渡部78、中间部72、近侧锥形过渡部76以及近侧部70。内丝40的远侧部74的直径约为0.1-0.3mm，长度约为11-13mm，中间部74的长度能够在11-13mm之间变化。内丝40的近侧部70具有0.25-0.45mm的直径。本领域技术人员可据应用需求来确定近侧部70的长度。

[0044] 继续参照图5，远侧锥形过渡部78具有61-63mm的长度。远侧锥形过渡部78的远端

80连接着远侧部74,具有与内丝40的远侧部74相同的直径。远侧锥形过渡部78的近端82接合中间部72并具有与内丝40的中间部72相同的直径。近侧锥形过渡部76的长度为2.8-3.1mm。近侧锥形过渡部76的近端86连接着近侧部70,具有与内丝40的近侧部76相同的直径。近侧锥形过渡部76的远端84连接着中间部72,并具有与内丝40的中间部72相同的直径。根据本发明指导的一些实施方式,远侧和近侧锥形过渡部76、78的直径从一端至另一端逐渐减小。

[0045] 在本发明指导的一些实施方式中,内丝40的中间部72和/或近侧部70可以用本领域技术人员共知的典型导丝移除材料制成,其制备方法包括研磨、铣削等。

[0046] 在一些实施方式中,内丝40的远侧部74可以是如图4所示的直线的(例如0度),或如图6所示的以从>0度至约270度变化的角度弯曲。

[0047] 参照图7,根据一些实施方式,组织穿刺导丝14的远侧部在输送导管12的管腔26中不被约束时,组织穿刺导丝14的远端部36径向上远离导丝14的纵向轴偏转,提供了基本的非创伤性的构象。在某些实施方式中,弯曲点处于传导内丝40的中间部62上,如图7所示。在某些实施方式中,导丝14能够在靠近中间部62的过渡部处弯曲。

[0048] 根据一些实施方式,该装置通过使用射频能量来穿刺心脏组织。首选的,用于传导内丝为单极电极,其中接地垫通常置于患者大腿上。可替代的,还能够利用双极电极系统。应用于内丝40的射频能量可使得内丝40远尖端周围的组织温度超过100°C,组织中的机械内聚力则被减少,使得内丝40的远侧部随着临床医生从装置近端施加于组织上的压力而前进。在可替代的,还能够使用其他方法产生热量(例如,诸如电阻抗、激光、或超声等)。在一些实施方式中,缓慢地产生切口可减少其他组织的意外穿刺。

[0049] 参照图8a-b,根据本发明指导的一个实施方式,组织穿刺装置10输送并部署至二尖瓣环2。下文所述的均是本发明指导下的组织穿刺装置10的某些经皮穿刺输送方法。本领域技术人员可以在不偏离本发明指导精神的情况下使用其他的经皮穿刺输送实施方式。因此对下面所述的应该视为本发明唯一的限制性的。本文所述的组织穿刺装置10还可以用于心脏中的其他位置处的穿刺孔洞。例如,用于产生穿过房中隔壁、心室壁、慢性完全闭塞、二尖瓣环、三尖瓣环等的切口。

[0050] 根据本发明指导的一个实施方式,输送护套被引入主动脉、穿过主动脉瓣进入心脏瓣膜之间的左心室中。然后,输送护套便用作输送至治疗部位的组织穿刺装置10的导管。输送护套不是必需的,组织穿刺装置10能够直接前进至治疗位置。

[0051] 图8a显示了输送至二尖瓣环2的组织穿刺装置10。根据本发明指导的某些实施方式,组织穿刺装置10在组织穿刺导丝14在输送导管12内被控制以及组织穿刺导丝14的远端32处于输送导管12管腔内时处于输送配置状态。在本发明指导的一个实施方式中,组织穿刺装置10前行穿过输送护套的纵向管腔在二尖瓣环2下方对齐。在一些实施方式中,组织穿刺装置10具有可偏转的尖端可使该装置尖端相对于环2的更精确和更方便的操纵和定位。组织穿刺装置10的尖端可有不透射线标记,以使该装置通过使用诸如X射线、磁共振、超声、或荧光技术的射线成像设备来实现操作可视化。图8a显示了组织穿刺装置10的输送导管12向远侧前进,在穿刺部位处靠近、接近或抵靠二尖瓣环定位,然后组织穿刺导丝14的远侧尖端32被推进抵靠环组织的实施方式。在一些实施方式中,还可探测到来自组织穿刺导丝14远端32的反作用力。另外,也能够使用诸如三维超声波心动图或磁共振成像的可视化技术

达到相同或类似的效果。

[0052] 在本发明指导的各个实施方式中,组织穿刺导丝14在输送导管12前进至治疗部位期间是预装载在输送导管12的管腔26中的。在其他实施方式中,组织穿刺导丝14在输送导管12处于治疗位置处后独立地前进。

[0053] 参照图8b,一旦输送导管12准确地定位,组织穿刺导丝14便相对于输送导管12前进。根据本发明指导的一个实施方式,此后施加射频能量以使得组织穿刺导丝14的远尖端穿过环2并到达左心房。在一些实施方式中,约有10mm组织穿刺导丝14从输送导管12的远端延伸出。可替代的,约有30mm组织穿刺导丝14从输送导管12的远端延伸出。随着组织穿刺导丝14的远侧部36进一步延伸出输送导管12外侧,导丝的远侧部36便逐步至弯曲轮廓以防止其对左心房内组织的不必要的损伤。

[0054] 在一些实施方式中,可以手动地实现组织穿刺导丝14的运动,同样,也可以自动地实现组织穿刺导丝14的运动。实现组织穿刺导丝14运动的自动化,就需要在输送装置上附接一些其他的装置,诸如弹簧加载机构等控制器。这样做,更便于临床医生的操纵,对患者也更为安全。

[0055] 本文所述的组织穿刺的方法相比于传统方法更便利,更安全。例如,使用本发明指导的装置和方法,当导丝14的远尖端32无意地接触左心房游离壁(未示出)时,可弯曲中间部62可使得传导内丝40远侧部64松垂,防止对左心房游离壁的损伤或穿刺。本文所述的经中隔穿刺装置10的另一个优点是该装置穿刺可以通过较厚的人体组织。

[0056] 除非另有说明,文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明指导所属领域技术人员通常理解的相同。类似于或等同于本文所述的方法和材料能够用于本发明指导的实施或试验中。在对概念、定义等理解发生冲突时,应以本专利说明书为主导。文中所述材料、方法和实例均仅为示意性的,而不是仅限于此。

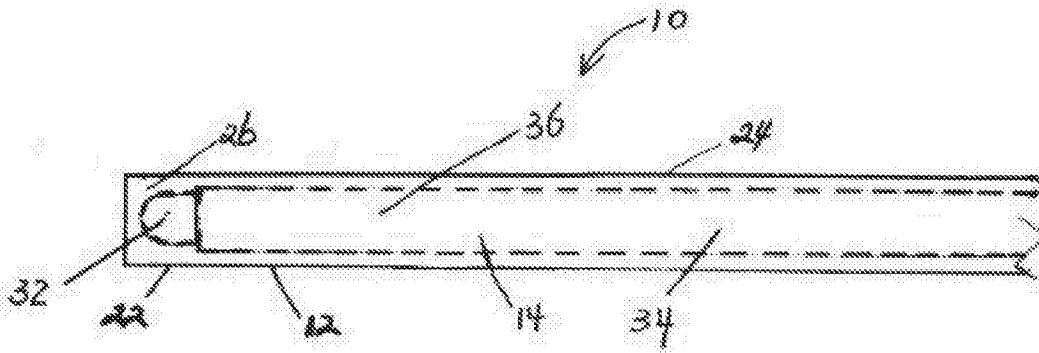


图1

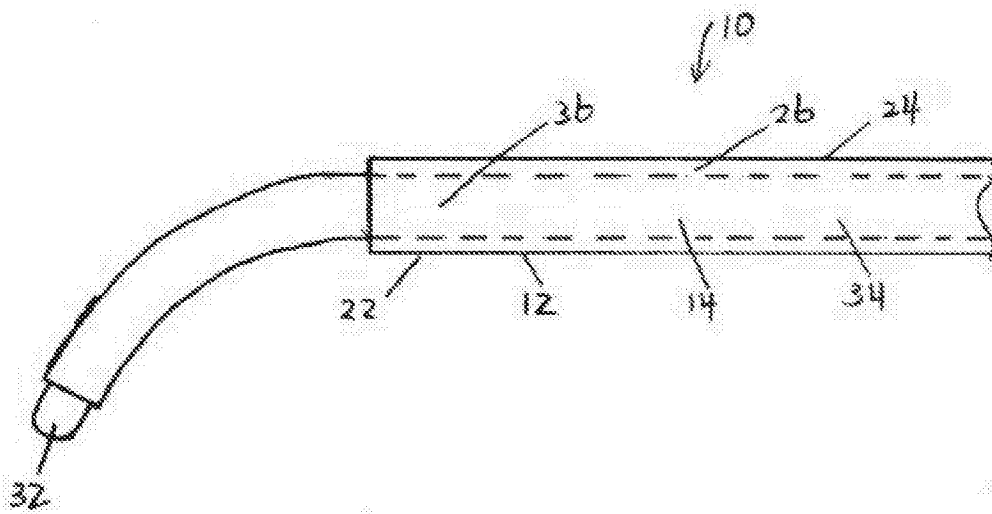


图2

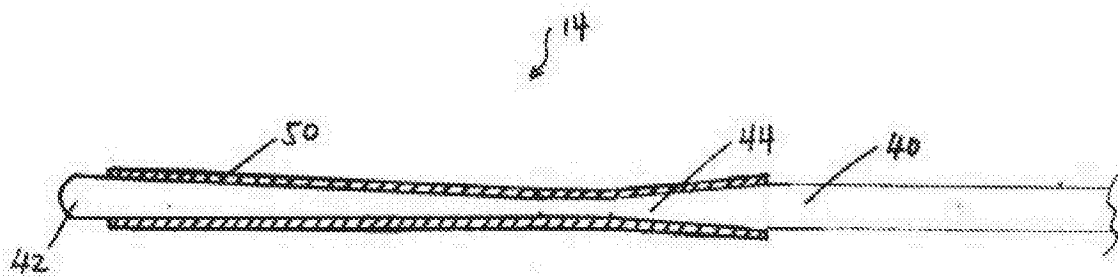


图3a

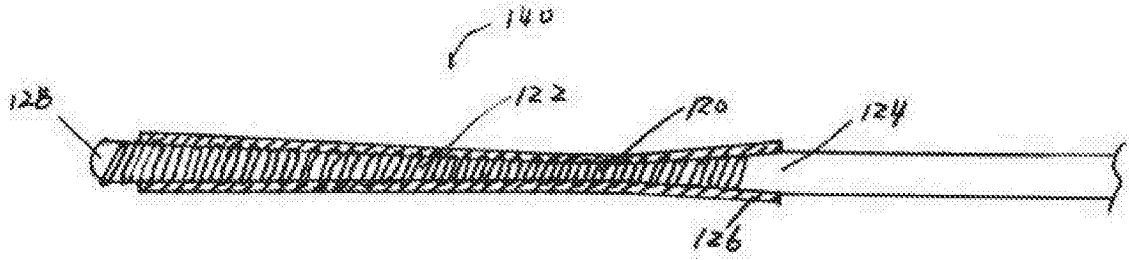


图3b

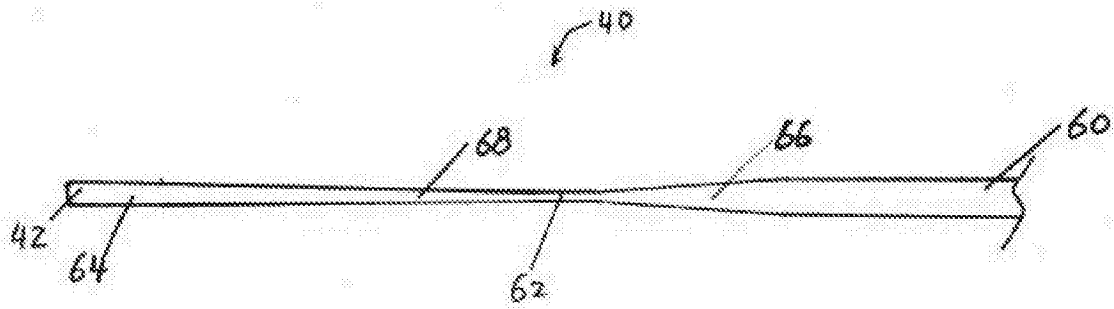


图4

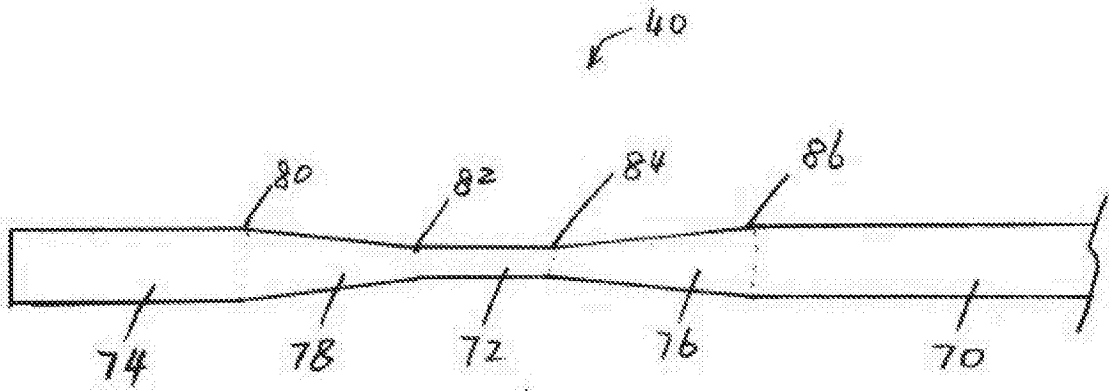


图5

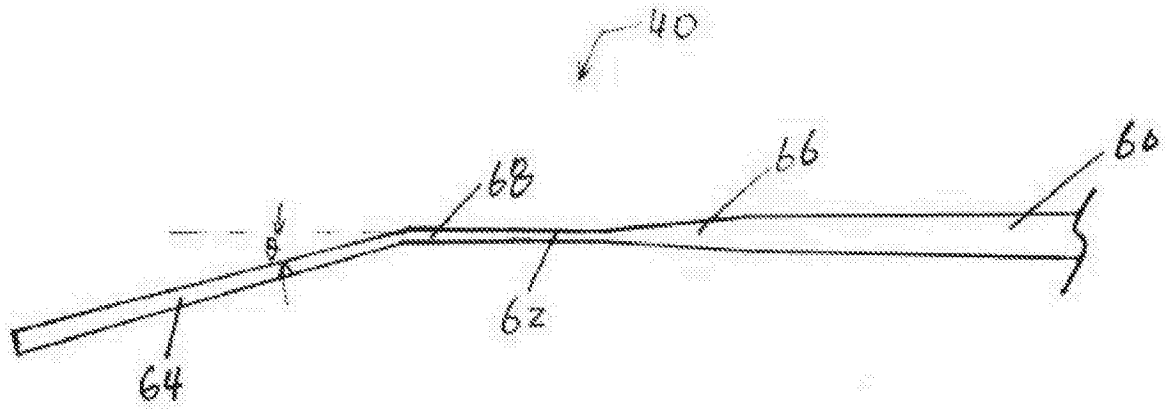


图6

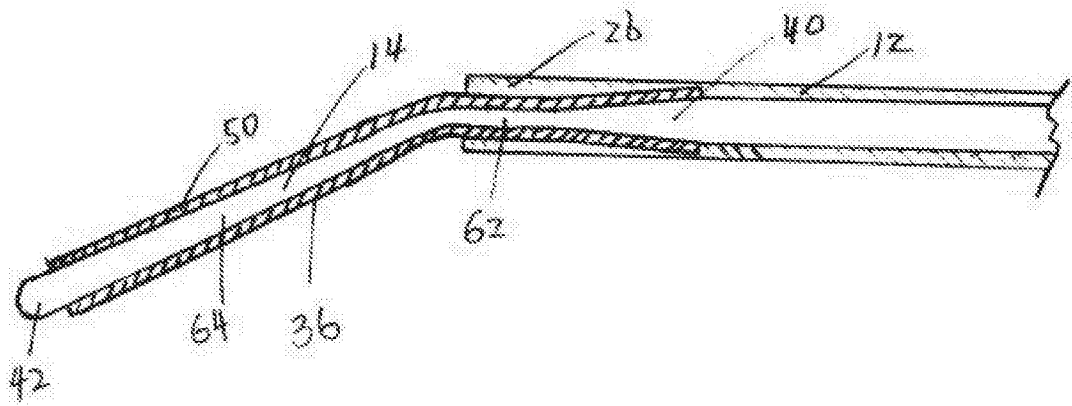


图7

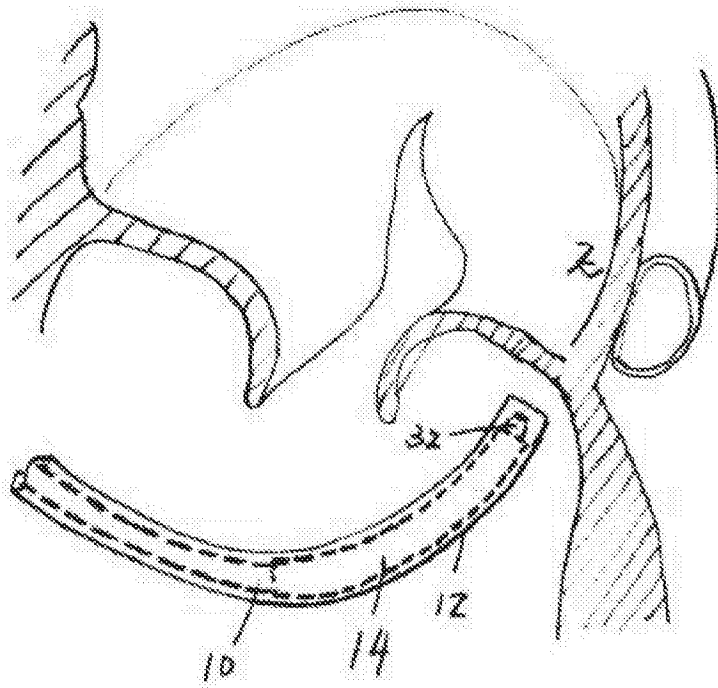


图8a

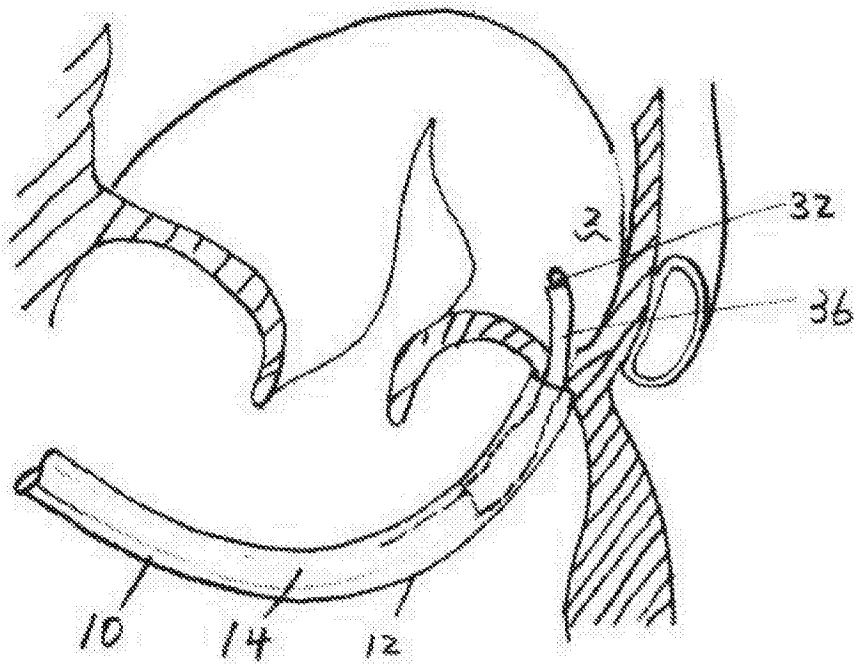


图8b