



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111655121 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 24

(21) 申请号 201880070198.7

(22) 申请日 2018.09.19

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111655121 A

(43) 申请公布日 2020.09.11

(30) 优先权数据  
62/560,545 2017.09.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.04.27

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/051760 2018.09.19

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/060421 EN 2019.03.28

(73) 专利权人 康福乐医疗公司  
地址 瑞士巴尔

(72) 发明人 约恩·黑尔格·赫姆

罗伯特·S·施瓦茨

马丁·T·罗思曼

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 郑斌 尹玉峰

(51) Int.Cl.  
A61B 5/00 (2006.01)  
A61B 5/02 (2006.01)  
A61B 5/0215 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 102596010 A, 2012.07.18  
CN 105636512 A, 2016.06.01  
CN 105848573 A, 2016.08.10  
US 2010168649 A1, 2010.07.01  
US 2017189654 A1, 2017.07.06

审查员 薛凯俞

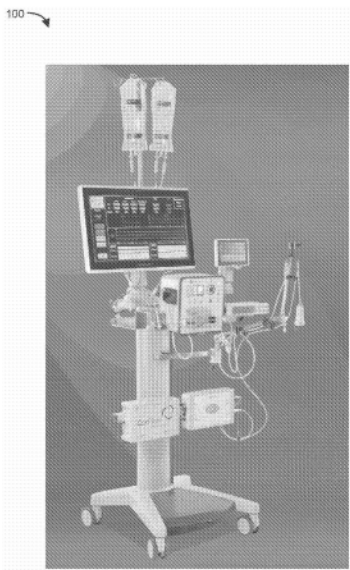
权利要求书2页 说明书15页 附图35页

(54) 发明名称

微血管阻塞 (MVO) 和心肌梗死的冠状动脉内  
表征

(57) 摘要

包括这样的系统和设备,其被配置为确定用于诊断和解阻微血管阻塞 (MVO) 的设备和方法的有效性。输注系统在短时间内阻塞顺行流,并在逐步以越来越高的流量输注注入液的情况下测量血管压力响应。在顺行流阻塞期间,可使用公式 $R(t) = P(t) / Q_{\text{平均}}(t)$ 来获得实时血管阻力的计算,其中: $Q_{\text{平均}}(t)$ 是由输注系统产生的流量平均值; $P(t)$ 是由流量输注产生的血管中的远端压力响应;并且 $R(t)$ 是使用两个另外的已知参数计算的血管阻力。



1. 用于在体内评估微血管功能障碍性疾病的系统, 其中所述微血管功能障碍性疾病包括微血管阻塞(MVO), 所述评估通过使用导管在具有器官和向所述器官供应血液之血管的体内进行, 所述系统包含:

计算机化诊断和输注系统, 其被配置为与所述导管偶联以输注多种注入液, 并且被配置为:

至少在将所述注入液通过所述导管以第一注入液流量输注到所述血管之后, 执行使用所述导管感测的对血压的第一测量, 以确定作为时间之函数的第一压力响应;

至少在将所述注入液通过所述导管以第二注入液流量输注到所述血管之后, 执行使用所述导管感测的对血压的第二测量, 以确定作为时间之函数的第二压力响应, 所述第二注入液流量大于所述第一注入液流量;

至少在将所述注入液通过所述导管以第三注入液流量输注到所述血管之后, 执行使用所述导管感测的对血压的第三测量, 以确定作为时间之函数的第三压力响应, 所述第三注入液流量大于所述第二注入液流量;

通过将所述第一压力响应除以所述第一注入液流量来执行第一微血管阻力的计算;

通过将所述第二压力响应除以所述第二注入液流量来执行第二微血管阻力的计算;

通过将所述第三压力响应除以所述第三注入液流量来执行第三微血管阻力的计算; 以及

基于所述第一微血管阻力的计算、所述第二微血管阻力的计算和所述第三微血管阻力的计算来确定微血管阻力水平的变化;

其中所述计算机化诊断和输注系统配置为以逐步的方式输注所述注入液, 其中所述注入液流量逐步增加; 以及

其中所述导管包含经皮经血管导管, 所述经皮经血管导管包含适于阻塞所述血管中顺行血流的阻塞球囊, 所述导管包含被配置用于向在所述阻塞球囊远端的血管输注所述多种注入液的腔和被配置用于感测在所述阻塞球囊远端的血管中的血压的传感器。

2. 权利要求1所述的系统, 其中所述计算机化诊断和输注系统被配置为执行所述第一测量、所述第二测量、所述第三测量并实时确定所述微血管阻力水平的变化。

3. 权利要求1或2所述的系统, 其中所述计算机化诊断和输注系统被配置为: 确定直降压力, 并且针对所述直降压力来补偿所述第一微血管阻力的计算、所述第二微血管阻力的计算或所述第三微血管阻力的计算。

4. 权利要求1所述的系统, 其中所述第一测量、所述第二测量或所述第三测量包括直降压力测量。

5. 权利要求1所述的系统, 其中所述第一测量、所述第二测量或所述第三测量包括流量储备分数测量。

6. 权利要求1所述的系统, 其中所述计算机化诊断和输注系统配置为在停止所述注入液的输注之后, 测量指数式血压衰减的时间。

7. 权利要求1所述的系统, 其中所述计算机化诊断和输注系统配置为实时计算所述第一微血管阻力、所述第二微血管阻力和所述第三微血管阻力。

8. 权利要求1所述的系统, 其中所述计算机化诊断和输注系统配置为在所述血管阻塞之后, 测量指数式血压衰减的时间。

9. 权利要求1所述的系统,其中所述经皮经血管导管配置为插入心肌血管中以阻塞所述心肌血管中的顺行血流。

10. 权利要求9所述的系统,其还包含配置为接受所述经皮经血管导管的压力导丝,并且所述计算机化诊断和输注系统配置为经所述压力导丝进行冠状动脉内心电图测量。

11. 权利要求1、2、4、5或8所述的系统,其中所述计算机化诊断和输注系统配置为移动控制台的形式。

12. 权利要求11所述的系统,其中所述计算机化诊断和输注系统是模块化系统。

## 微血管阻塞(MVO)和心肌梗死的冠状动脉内表征

[0001] 优先权及相关申请

[0002] 本申请要求2017年9月19日提交的标题为INTRACORONARY VASCULAR RESISTANCE AND OTHER PARAMETERS TO CHARACTERIZE MICROVASCULAR OBSTRUCTION (MVO) AND MYOCARDIAL INFARCTION DURING CORONARY REPERFUSION的美国临时专利申请序列号62/560,545的权益和优先权,其在此通过引用整体并入。该申请还通过引用并入了作为2017年7月6日公布的美国专利申请公布号2017/0189654A1公布的2017年1月4日提交的美国专利申请15/398,470中公开的全部主题。

### 技术领域

[0003] 用于诊断和治疗许多器官(包括心脏)的微脉管系统的微血管阻塞(microvascular obstruction,MVO)和另一些功能障碍性疾病的方法和装置。

### 背景技术

[0004] 心脏病发作或STEMI (“STEMI”被定义为急性ECG ST段心肌梗死)是由心外膜冠状动脉的突然阻塞引起的,通常是由富含纤维蛋白和血小板的血块以及相关的栓塞性斑块和碎片引起的。急性透壁性心肌梗死(心脏病发作)的心电图体征是ST段抬高(STEMI)的ECG描记。ST段抬高是严重冠状动脉狭窄(经常伴有阻塞)的标志,导致进行性缺血性心肌损伤和细胞死亡。大血管阻塞通常与小血管或由血块引起的狭窄血管阻塞(称为微血管阻塞或MVO)有关,并且栓塞性碎片也是一个严重的问题,因为心肌缺乏血液、氧和维持细胞生命所必需的重要营养素。

[0005] 介入心脏病学(interventional cardiology)非常擅长使用导管、导丝、球囊和支架在心脏导管插入实验室中打开严重狭窄或阻塞的心外膜冠状动脉。但是,在导管实验室中不能诊断微血管阻塞,并且更重要的是,即使可以准确地诊断MVO/当可以准确地诊断MVO时,其也不能治疗。

[0006] 心肌拯救(heart muscle salvage,挽救肌肉免于由于缺乏血液和氧的死亡)是确保患有STEMI的患者中良好的长期结果的关键问题。良好的长期结果的关键因素包括使在导管实验室中冠状动脉阻塞(在家中或医院之外)与打开所阻塞的动脉之间的时间最小化。介入心脏病学家可以通过实施简化且高效的紧急医疗系统来减少动脉阻塞时间,所述系统的目标是让STEMI患者尽可能快地到达导管插入实验室,避免长期STEMI并发症。由STEMI和MVO引起的并发症包括收缩和舒张性心力衰竭、心律失常、动脉瘤、心室破裂和多种另外的严重并发症。这些并发症可显著缩短寿命,并增强对生活质量的严重限制。

[0007] 用于急性心肌梗死的现代介入治疗随时间已经成熟,具有令人印象深刻的临床效果。在第30天,心脏病发作/STEMI死亡率已经从超过30%下降至小于5%,这是通过在冠状动脉阻塞期间尽可能快地向心脏再灌注血液来实现的。此目标是通过简化临床护理系统以在心脏病发作之后尽可能快地在导管插入实验室中打开冠状动脉来实现的。如改善急性心脏病发作治疗的早期和晚期临床结果所需的,包含支架植入和球囊血管成形术的紧急方法

毫无争议。

[0008] 然而,对于治疗STEMI患者和降低长期并发症,依然存在大量挑战。这些问题包括心力衰竭(心脏功能不良和心脏增大)、心脏/心室破裂、持续性缺血性胸痛/心绞痛、左心室动脉瘤和血块以及恶性心律失常。

[0009] 晚期心力衰竭使急性STEMI的25%至50%复杂化,这是由于不良的左心室功能和心肌受损引起的。随着心脏形状和大小的改变,心力衰竭加重,并失去功能。75岁以下患者中,所有新心力衰竭的几乎一半都与STEMI有关。

[0010] 对STEMI治疗的多年研究表明,打开心外膜/大冠状动脉不足以挽救心肌并使长期患者结果最优化。心脏病发作之后晚期结果不良的最常见原因是微血管阻塞(MVO)。MVO是通常由血块引起的在心脏内部微血管中的阻塞或严重流量限制。这些微血管不能进行支架植入和常规的溶栓治疗。因此,尽管有广泛获得专利的心外膜冠状动脉,但剩余的MVO仍会阻碍血液流入心脏,导致严重的心肌损伤引起的细胞缺血死亡。

[0011] 因此,MVO仍然是心脏病学的关键领域。心脏微血管包含小动脉、微动脉、毛细血管和微静脉,在STEMI期间经常充满血块和碎片(血小板、纤维蛋白和栓塞性斑块物质)。梗阻性微血管(MVO)经常在支架放置之后仍无法解决,并具有严重的长期消极预后影响。

[0012] 即使支架植入和球囊血管成形术成功打开了心外膜冠状动脉,MVO在STEMI患者中仍非常常见。即使通过打开的心外膜动脉和新放置的支架有良好的血流,MVO在所有STEMI患者的多于一半中仍然发生。

[0013] MVO的程度是心肌损伤严重程度和患者结果的关键。通过心脏MRI,MVO被最好地成像,MRI测量MVO位置、程度和严重程度,但是,由于MRI需要患者在单独的成像区域中和单独的扫描仪内,因此无法紧急地或在心脏导管插入术期间执行MRI。

[0014] MVO的重要特征可以总结如下:

[0015] 1.STEMI中的MVO和微血管功能障碍是心脏病发作之后早期和晚期重大并发症的主要原因。

[0016] 2.血管造影的“无复流(no-reflow)”或“低复流”是由MVO引起的,并且是由于心脏内的微血管阻塞。MVO的荧光显像特征在于:如在导管插入实验室中的冠状动脉治疗期间可视化的,X射线对比度非常缓慢地填满心外膜冠状动脉。

[0017] 3.MVO导致心肌细胞损伤和因长时间的缺血/缺氧、血液和关键的代谢营养素(例如葡萄糖)引起的死亡。MVO显微镜分析显示,沿着阻塞的心肌内毛细血管,微血管充满了血小板和纤维蛋白血块、死亡的心肌细胞、炎性细胞、死亡的心肌细胞和死亡的内皮细胞。

[0018] 4.急性研究的MVO显示,心脏微动脉和毛细血管完全被富含血小板和纤维蛋白的血栓、血小板-中性粒细胞聚集体、垂死的血细胞和栓塞性碎片所阻塞。

[0019] 5.当MVO并发急性STEMI/心肌梗死时,发生严重得多的心脏/心肌损伤,并且提早出现不良的心室功能。

[0020] 6.MVO很常见。它发生在以下情况中:

[0021] a.不论心外膜流量如何,53%的所有STEMI和NSTEMI中,

[0022] b.90%的大的透壁性STEMI中,

[0023] c.40%的TIMI III(正常)X射线可视化流量的情况下的MI中,以及

[0024] d.MVO是控制梗死大小之后的事件的单一最有效预后标志物。

[0025] 7.与无MVO的患者相比,有微血管阻塞的患者具有更多晚期重大不良心血管事件(major adverse cardiovascular event,MACE)(45%对9%)。

[0026] 8.MVO是急性和慢性心血管不良结果的最佳预测指标。

[0027] 9.MVO急性变成晚期纤维性瘢痕,并导致不良的心脏功能。

[0028] 无法在常规导管插入实验室中诊断出MVO。此外,无法获得有效的常规治疗。许多可能的先前治疗均基本上被证明无效,并且在一些情况下是危险的。

[0029] 先前的MVO治疗遇到的问题包括药物的快速流体推注注射。这种失效最好被理解为流体遵循最小阻力的路径。MVO阻塞的血管流量非常缓慢,具有很高的水力阻力。直接将药物推注到冠状动脉中对MVO的作用很小,因为注射的药剂仅进入开放且无阻塞的微通道,而在STEMI中极少或没有进入阻塞的微血管。研究表明,仅1/1000的局部注射药物进入阻塞的微血管,大多数药物进入开放且未阻塞的微血管。以这种不利的比率向阻塞的微通道递送高剂量的药物会产生不可接受的高毒性全身药物水平,因为所有注射的药物最终均进入全身循环。由于高流体输注流量(flow infusion rate),高全身性药物水平使患者处于危险的全身性出血和其他全身性并发症(包括血管剥离)的风险中。

[0030] 解决MVO是心脏病学家的关键需求。没有成功且有效地将治疗剂递送至MVO阻塞的多种器官(例如,心脏、脑、肠、肢体、肝和肾)微血管的技术和方法。这样的治疗必须简单、有效、安全并且易于在导管插入实验室中使用。这样的方法必须将高剂量的治疗剂递送到阻塞的通道中而不引起毒性全身性浓度,并且在流量恢复之后可用于治疗微血管将允许防止或限制再灌注损伤的另外目标。

[0031] 本领域中需要可测量实时冠状动脉内血管阻力(real-time intracoronary vascular resistance,RTIVR)以及用于诊断和治疗微血管阻塞(MVO)和组织坏死/梗死的设备和方法。

## 发明内容

[0032] 用于诊断和治疗许多器官(包括心脏)的微脉管系统的微血管阻塞(MVO)和另一些功能障碍性疾病的方法和装置。更具体地,一些非限制性实施方案包括新的装置和方法,以对器官和微血管阻塞病例中的再灌注损伤进行成功地诊断、恢复通畅,打开和保持流量,以及限制。在例如侵入性血管造影/治疗方法的场景中,尚无已知的现有技术方法以实时检测和测量或治疗MVO。这样的方法包括器官系统的治疗,所述器官系统包括心脏(急性心肌梗死-原发性经皮冠状动脉介入治疗(primary percutaneous coronary intervention,PPCI))、脑(卒中(CVA)、肠缺血/梗死、肺栓塞/梗死、重症肢体缺血/梗死、肾缺血/梗死等。使用本发明的方法、包含专门的输注和传感导管、诊断剂、治疗剂以及具有专门算法的控制台的系统可以通过消除引起阻塞的微血管血块和碎片来诊断和治疗MVO。所述技术涉及用于同时诊断和治疗MVO的新的装置、方法和软件的组合。这允许以实时操作者反馈进行实时操作,以用于确定诊断性和治疗性决策,从而创建可用于介入方法的系统。

## 附图说明

[0033] 本公开内容通过实例而非限制的方式在附图的图中进行举例说明,在附图中,相

同的附图标记指示相似的元件,并且其中:

[0034] 图1示出了根据本发明主题的一些实施方案的用于冠状动脉和其他的人/动物脉管的模块化计算机化诊断和输注系统的一个实例;

[0035] 图2示出了根据本发明主题的一些实施方案的具有阻塞球囊的输注导管的一个实例;

[0036] 图3示出了根据本发明主题的一些实施方案的具有阻塞球囊的输注导管的一个实例;

[0037] 图4示出了根据本发明主题的一些实施方案的阻塞和输注算法的图;

[0038] 图5示出了根据本发明主题的一些实施方案的计算实时冠状动脉内血管阻力的图;

[0039] 图6示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片,其示出了在第二对角线远端的左前降支动脉(LAD)阻塞90分钟之后无复流的血管造影术;

[0040] 图7示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片,其示出了具有微血管阻塞(MVO)的两室高分辨率钆增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描。

[0041] 图8示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片,其示出了在200微米血管中富含血小板的MVO。

[0042] 图9A示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片,其示出了具有微血管阻塞(MVO)的四腔磁共振成像(MRI)扫描;

[0043] 图9B示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片,其示出了具有微血管阻塞(MVO)的两室磁共振成像(MRI)扫描;

[0044] 图10示出了根据本发明主题的一些实施方案的图9A至9B中所示的MVO位置的图形表示;

[0045] 图11示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的图,其示出了MVO的百分比和总左心室梗死大小的百分比;

[0046] 图12示出了根据本发明主题的一些实施方案的表,其将猪非临床试验的结果与人数据进行比较;

[0047] 图13示出了根据本发明主题的一些实施方案的表,其示出了猪非临床试验中产生人样MVO的连续的动物的结果;

[0048] 图14示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的血管成像,其示出了第十四号测试对象的结果;

[0049] 图15示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的血管成像,其示出了第十四号测试对象的结果;

[0050] 图16示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的MRI高分辨率扫描的数据;

[0051] 图17示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自测试对象12的切片1的从心内膜边界到心外膜边界的组织学切片块的位置,如在猪非临床试验的图18至20中的成像载玻片所示;

[0052] 图18示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的组织学切片1,块1

的成像载玻片；

[0053] 图19示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的组织学切片1,块2的成像载玻片；

[0054] 图20示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的组织学切片1,块5的成像载玻片；

[0055] 图21示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的测试对象8的组织学切片块8的成像载玻片；

[0056] 图22示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的测试对象3的组织学切片块8的成像载玻片；

[0057] 图23A示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的测试对象3的组织学切片块8的成像载玻片；

[0058] 图23B示出了根据本发明主题的一些实施方案的在图22和图23A中示出的MVO发生的一个实例；

[0059] 图24示出了根据本发明主题的一些实施方案的人组织学切片的成像载玻片；

[0060] 图25示出了根据本发明主题的一些实施方案用来自猪非临床试验的数据所产生的图,其示出了由于容量(capacitance)损失而导致的梗死心肌膜中的较快的压力下降；

[0061] 图26A至26B示出了根据本发明主题的一些实施方案来自猪非临床试验的图表,其比较了没有心率补偿的Tau和Tau40计算；

[0062] 图27A至27B示出了根据本发明主题的一些实施方案来自猪非临床试验的图表,其比较了有心率补偿的Tau\*和Tau40\*计算；

[0063] 图28示出了根据本发明主题的一些实施方案来自猪非临床试验的图表,其比较了T1、T2和T3处的直降压力(waterfall pressure)；

[0064] 图29示出了根据本发明主题的一些实施方案来自猪非临床试验的图表,其描绘了实时血管阻力；

[0065] 图30示出了根据本发明主题的一些实施方案来自猪非临床试验的图表,其描绘了7个对象的实时血管阻力的平均值；以及

[0066] 图31A至31B示出了根据本发明主题的一些实施方案来自猪非临床试验的图表,其描绘了7个对象的实时血管阻力之间的统计显著性差异,其中对于每个流量输注值有统计显著性差异。

[0067] 发明概述

[0068] 包含被配置为实时确定用于解阻微血管阻塞(MVO)的设备和方法的有效性的系统和设备。由于结果是实时示出的,因此可以快速更改设备和方法以改变治疗并且更快地解阻阻塞或改善MVO。使用阻塞球囊的输注系统在短时间内阻塞顺行流,并在以逐步的方式在越来越高的流量下输注注入液(infusate)时测量血管压力响应。在顺行流阻塞期间,可使用公式 $R(t) = P(t) / Q_{平均}(t)$ 来进行实时血管阻力的计算,其中: $Q_{平均}(t)$  :是由输注系统产生的流量平均值; $P(t)$  :是由流量输注产生的血管中的远端压力响应;并且 $R(t)$  :是使用两个另外的已知参数计算的血管阻力。本文中所述的本发明的一些实例可用于冠状动脉和另外的人脉管系统以诊断和治疗微血管阻塞(MVO)和组织坏死/梗死。

[0069] 以下公开内容概述了一种方法和使用该方法所产生的非临床数据以测量RTIVR。

数据示出了本文中所述的系统/装置/方法测量RTIVR、Tau和直降压力的能力,并且这些参数可以检测MVO和组织坏死/梗死。

[0070] 该发明概述是本申请的一些教导的概述,并且不旨在作为本发明主题的排他性或穷举性处理。在详细描述和所附权利要求书中可以找到关于本发明主题的更多细节。本发明的范围由所附权利要求书及其合法等同方案限定。

## 具体实施方式

[0071] 以下对本发明主题的详细描述参考了附图中的主题,所述附图通过举例说明的方式示出了可以实践本发明主题的一些具体方面和实施方案。对这些实施方案进行了足够详细的描述,以使本领域技术人员能够实践本发明主题。在本公开内容中对无数量词、“一个/种”或“多个/种”实施方案的提及不一定是同一实施方案,并且这样的提及考虑了多于一个实施方案。以下详细描述是说明性的,而不是限制性的。本发明主题的范围由所附权利要求书以及这样的权利要求书所赋予的合法等同方案的全部范围限定。

[0072] 本发明主题提供了用于测量RTIVR以诊断和治疗微血管阻塞 (MVO) 和组织坏死/梗死的独特技术的装置、系统和方法。该申请还通过引用并入了作为2017年7月6日公布的美国专利申请公布号2017/0189654A1 (“‘470号申请”)公布的2017年1月4日提交的美国专利申请15/398,470中公开的全部主题。本申请中描述的设备和方法包括但不限于‘470申请中描述的设备和方法。

[0073] 图1示出了根据本发明主题的一些实施方案的用于冠状动脉和另外的人/动物脉管系统的模块化计算机化诊断和输注系统100 (以下称为“输注系统”)的一个实例。输注系统100可以是临床就绪 (clinical ready) 的模块化系统,并且可以以移动控制台的形式配置。输注系统100能够通过以下中的至少一个或更多个实现MVO诊断:

[0074] ●实时冠状动脉压力和流量;

[0075] • 压力/阻力时间参数;

[0076] ●直降压力或冠状动脉楔 (Coronary Wedge) 压力;

[0077] • 冠状动脉内心电图 (ECG) ;和/或

[0078] • 流量储备分数 (fractional flow reserve, FFR) 测量。

[0079] 输注系统100能够通过以下中的至少一个或更多个实现MVO治疗: • 批准的药剂的输注;

[0080] • 靶向性的和低的流量输注;和/或

[0081] ●诊断参数的连续监测。

[0082] 图2示出了根据本发明主题的一些实施方案的具有阻塞球囊、球囊标志物和输注腔的输注导管的一个实例200。图3示出了根据本发明主题的一些实施方案的输注导管的一个实例300,其具有以快速交换 (rapid-exchange, RX) 的方式安置在0.014”压力测量导宽 (guide wide) 上的阻塞球囊。图2至3中所示的输注导管可用于本文中所述的系统/装置/方法中以阻塞期望的血管,输注期望的流体,并且实时地且在阻塞球囊远端测量血管内部的压力。图2至3中所示的输注导管可包含:6F导向鞘 (sheath) 相容性导管,顺应性5x 10mm阻塞球囊,并且可通过0.014”压力导丝接受。图2至3中所示的输注导管可包含宽的流量输注范围,例如5至50ml/分钟,并且可包含轴向流量输注。本领域技术人员将理解,导管尺寸、构

造和输注范围可变化并且仍在本发明主题的范围内。

[0083] 在一些实施方案中,可将导管插入到向患者的心肌膜供应血液的心肌血管中。在一些实施方案中,心肌血管或附近的血管可包含或不包含MVO,或者可包含或不包含心肌梗死。导管可通过使球囊膨胀来阻塞围绕导管的心肌血管内的顺行血流。在一些实施方案中,心肌血管可包含支架,并且导管可通过使球囊膨胀来阻塞来自支架内的顺行血流。

[0084] 图4示出了根据本发明主题的一些实施方案的阻塞和输注算法的图400。在一些实施方案中,本文中所述的系统/装置/方法可包含输注算法。输注算法可由模块化计算机化输注系统100(例如如图1中所示的)产生。当血管未阻塞时,输注系统100可测量在阻塞球囊远端的天然冠状动脉血压。在血管阻塞时,输注系统100可测量时间(Tau-)和压力下降的压力参数。在图400中,Tau-的测量示于401处。当直降压力(waterfall pressure,WFP)或冠状动脉楔压力(coronary wedge pressure,CWP)稳定时,输注系统100可测量这些值。在图400中,WFP的测量示于402处。在一些实施方案中,输注系统100然后以逐步的方式输注盐水或林格液。在该实施例中,流量从0ml/分钟逐步增加到5、10、20、30和40ml/分钟,并保持每个流量值持续15秒。在40ml/分钟的最后一次流量输注之后,停止流量并测量称为Tau40-的压降。在再次测量Tau40-、WFP和CWP之后,使球囊收缩并重建顺行血流。在不改变本公开内容的意图的情况下,可改变压力、步骤数目和输注时间。在图400中,逐步压力提高的测量示于403和404处。在图400中,Tau40-的测量示于405处。

[0085] 在一些实施方案中,Tau-可被描述为在天然血管阻塞之后发生指数式冠状动脉内血压衰减花费的时间。在一些实施方案中,输注系统100的血管阻力诊断顺序可包括:以5、10、20、30和40ml/分钟(每次15秒;总计26.25ml)的5个步骤进行室温林格液输注。在一些实施方案中,提高泵流量可驱动远端压力并使得能够进行输注系统100的血管阻力计算: $R = P/Q$ 。在一些实施方案中,Tau40-可被描述为在40ml/分钟林格液输注停止之后指数式冠状动脉内林格液压力衰减所花费的时间。

[0086] 图5示出了根据本发明主题的一些实施方案的计算实时冠状动脉内血管阻力的图500。在图500中,示出了压力衰减(Tau)、直降压力(WFP)或冠状动脉楔压力(CWP)和实时冠状动脉内血管阻力的测量。图5示出了如何使用下述的输注算法计算实时冠状动脉内血管阻力。在图5中,泵流量是如501表示的虚线,远端压力是如502表示的浅灰色线,而血管阻力是由503表示的深色线。在一些实施方案中,本文中所述的系统/装置/方法可包括以下:

[0087] 当流量经数步骤从0ml/分钟提高到5、10、20、30和40ml/分钟时,输注系统100使用公式 $R(t) = P(t)/Q_{\text{平均}}(t)$ 计算实时血管阻力,其中:

[0088] ●  $Q_{\text{平均}}(t)$  是由输注系统产生的流量平均值,

[0089] ●  $P(t)$  是由流量输注产生的血管中的远端压力响应,并且

[0090] ●  $R(t)$  是使用两个另外的已知参数计算的血管阻力。

[0091] 在一些实施方案中,本文中所述的系统/装置/方法可提供当流量提高时,血管阻力下降并且血管阻力在30至40ml/分钟的正常冠状动脉流量周围达到最小平台(plateau)。在一些实施方案中,本文中所述的系统/装置/方法可提供在最可能由“二极管”效应引起的低流量值处发生血管阻力的最大变化,因为较小的流量值不足以打开冠状动脉微循环。

[0092] 在一些实施方案中,在心脏血管内的压力-流动动力学中看到的容量可与心肌本身的弹性阻力以及毛细管/微脉管系统的弹性阻力有关。在一些实施方案中,容量可包含与

心肌结构和心骨骼(cardiac skeleton)纤维化有关的实质诊断性功能。在一些实施方案中,这种功能可具有重要的临床意义。

[0093] 图6至31涉及使用上述实施方案开发的MV0模型以测量冠状动脉血管阻力。在一些实施方案中,MV0模型可以以体外方式或在人或动物中使用。在一些实施方案中,图6至31涉及使用上述实施方案开发的猪非临床MV0模型以测量冠状动脉血管阻力。在一些实施方案中,本文中所述的系统/装置/方法可提供猪阻塞-再灌注模型,其产生与在人中发现的一致MV0程度。在这些非临床试验中,MV0为总左心室的 $2.34 \pm 1.07\%$ ,与在人的情况下的发现相一致。在一些实施方案中,已经表明由于使用肝素抗凝,该模型不产生微血栓。在一些实施方案中,已经表明低剂量肝素实验产生微血栓。在一些实施方案中,已经表明在具有高侧支化的测试对象中未产生MV0。

[0094] 本发明的非临床MV0模型包含本文中所述的系统/设备/方法,其提供了在University of Zürich/ETH的15只动物的连续系列中创建MV0。

[0095] 在一个实例方法中:

[0096] •  $n=15$  (总系列 $n=23$ )

[0097] • 57kg (50至74kg) 猪

[0098] • 肝素化的w/ACT>150,w/预装胺碘酮的除颤开胸。

[0099] • 用输注导管(例如图2至3中所示)进行90分钟的LAD阻塞,所述导管具有在第二对角线远端的阻塞球囊。

[0100] • 在没有硝酸盐的情况下完成所有压力测量。

[0101] • 在钆对比增强MRI扫描之前再灌注6小时。

[0102] 所使用的测量和成像:

[0103] • 程序化血管成像。

[0104] • 在三个时间点( $n=7$ )的完整输注系统参数(Tau、WFP和实时阻力): • T1:在血管阻塞之前;

[0105] • T2:在90分钟阻塞和10分钟再灌注之后;以及

[0106] • T3:在再灌注总共4小时(240分钟)之后,在运输至MRI之前。

[0107] • 使用实例压力导丝进行连续压力丝记录。

[0108] • 经压力导丝进行冠状动脉内ECG测量。

[0109] • MRI扫描:全功能成像;早期和晚期钆增强成像;在>5个对象中,在灌注的不搏动心脏中的高分辨率成像。

[0110] • 核心梗死和边界区的组织学;所选对象中的详细组织学。

[0111] 图6示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片600,其示出了在第二对角线远端的左前降支动脉(LAD)阻塞90分钟之后无复流的血管造影术。图7示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片700,其示出了具有微血管阻塞(MV0)的两室高分辨率钆增强磁共振成像(MRI)扫描。MV0 702已经以白色圈出。图8示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片800,其示出了在200微米血管中富含血小板的MV0。

[0112] 图9A示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片900,其示出了具有微血管阻塞(MV0)的四腔磁共振成像(MRI)扫描。图9B示出了根据本发明主题

的一些实施方案的猪非临床试验的成像载玻片902,其示出了具有微血管阻塞(MVO)的两室磁共振成像(MRI)扫描。在猪非临床试验中,在15个对象中的14个中产生了MVO,并且MRI % MVO与大的临床试验中的人发现相对应。图10示出了根据本发明主题的一些实施方案的图9A至9B中所示的MVO位置的图形表示1000。该图形表示示出了在基底1001、心室中部1002、心尖部(apical)1003和心尖(apex)1004位置处的MVO。

[0113] 图11示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的图1100,其示出了MVO的百分比和总左心室梗死大小的百分比。图12示出了根据本发明主题的一些实施方案的表1200,其将猪非临床试验的结果与人数据进行比较。图13示出了根据本发明主题的一些实施方案的表1300,其示出了猪非临床试验中产生人样MVO的连续的动物的结果。

[0114] 图14示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的血管成像1400,其示出了第十四号测试对象在左前降支(LAD)冠状动脉中的结果。在第十四号测试对象中,没有由于实质性侧支化产生的梗死或MVO。图15示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的血管成像1500,其示出了在球囊阻塞的情况下在LAD处第十四号测试对象的结果。

[0115] 图16示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的MRI高分辨率扫描的数据1600。在1601处,相关的MVO信息以白色圈出。

[0116] 图17示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自测试对象12的切片1的从心内膜边界到心外膜边界的组织学切片块的位置1700,如在猪非临床试验的图18至20中的成像载玻片中所示。总之,切片载玻片示出了紧邻MVO的区域:最小的组织学变化(散布的变性肌纤维)并且没有血栓形成的证据。MVO区域:最小到中等程度的心肌变性/坏死,伴有毛细血管充血和内皮细胞肿胀。没有血栓形成的证据。如图17中所示,从每个块:a)从心内膜到心外膜表面的第一切片;b)每50 $\mu$ m的空白切片;以及c)每500 $\mu$ m染色的切片。

[0117] 图18示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的组织学切片1,块1的成像载玻片1800。图18示出了在MVO水平8下检测到的靠近MVO区域的中腔区域。其位于心内膜内部(切片1,块1),并且与散布的心肌纤维变性/坏死(MI)分开,未发现组织学异常。

[0118] 图19示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的组织学切片1,块2的成像载玻片1900。图19示出了在MVO水平8下检测到的靠近MVO区域的中腔区域。其位于距离心内膜内表面2500微米(切片1,块2)处,并且与散布的心肌纤维变性/坏死(MI)分开,未发现组织学异常。

[0119] 图20示出了根据本发明主题的一些实施方案的猪非临床试验的组织学切片1,块5的成像载玻片2000。图20示出了在MVO水平8下检测到的靠近MVO区域的中腔区域。其位于心内膜内表面(切片1,块5)处,并且与散布的心肌纤维变性/坏死(MI)分开,未发现组织学异常。

[0120] 图21示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的测试对象8的组织学切片块8的成像载玻片2100。图21位于心尖部水平14和15处。示出了心肌梗死(myocardial infarction,MI),伴随有毛细血管充血和内皮细胞肿胀。存在血管周围水肿,在2101处100微米 $\varnothing$ 的动脉出现肿胀。图22示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的测试对象3的组织学切片块8的成像载玻片2200。图22是块8水平14的心尖部区域,并且示出了2201和2202处的血栓。可能的原因:由于对象3中使用的低剂量肝素,微

血管被微血管中形成的富含血小板的血栓堵塞。

[0121] 图23A示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的测试对象3的组织学切片块8的成像载玻片2300。图23A是块8水平14的心尖部区域,并且比图22远200微米,并且示出了血栓不再存在于2301和2302(其分别对应于图22中的血栓位置2201和2202)中的每一处。图23B示出了根据本发明主题的一些实施方案的在图22和图23A中示出的MVO发生的一个实例。图23B示出了根据切片位置2306在多个微血管2304的不同位置处切片的显微照片如何可以指示血栓2305阻塞或其缺乏。已知心肌梗死区域中的病理试样没有显示出均匀的血栓阻塞。可视化的血栓在离散的单个毛细血管之间不规则分布。一种可能的解释是血栓通常较小,并且不会充满整个毛细血管。由于血栓发生在血管的不同位置处,单个随机切开的组织学平面截面不会在每个血管中与血栓相交。因此,如在图23B中所示,总体上具有近乎全部阻塞的血管在例如成像载玻片中没有出现,因为组织学平面2306没有与所有血栓相交。例如,图22示出了两个血栓,但是图23A在200微米处进一步显示血栓不再存在。这例证了由内皮损伤引起的微血栓形成可以是“塞状(plug-like)”的富含血小板的血块,其不沿着血管的长切片延伸。这开创了使用血小板溶解剂的治疗方法,其可有效去除这些较小的血小板栓塞。

[0122] 图24示出了根据本发明主题的一些实施方案的人组织学切片的成像载玻片2400。图24是梗死区域中的尸检(postmortem)试样的显微照片。箭头2401和2402指向完全被血小板纤维蛋白血栓阻塞的两个小血管。该显微镜检查证实了如由CMRI扫描所预测的微血管阻塞。

[0123] 图4、5和25至31使用RTIVR算法和MVO模型的实例记录了结果。本发明主题的实施方案可包括以下中的一个或多个:

[0124] • 更高的损伤程度降低了Tau- (T1、T2和T3)。

[0125] • Tau-中存在较大的标准偏差(standard deviation, SDEV),因为Tau-受人工球囊膨胀时间、血管大小、天然冠状动脉血流量等的影响。

[0126] • Tau40-具有较低的SDEV,因为它是由输注泵控制的,并且可在限定的

[0127] 时间点停止,并与心跳同步(例如心脏跳动功能的收缩期或舒张期)。• 调整心跳的Tau-值(称为Tau\*)创建了可靠的参数来诊断提高的心肌膜损伤。

[0128] • Tau40\*-似乎是与MVO和梗死相关的最准确参数。

[0129] • 在整个实验过程中,WFP和CWP似乎没有变化。但是,tau线性依赖于CWP。

[0130] • 如前所述,随着流量提高,冠状动脉血管阻力平均值下降至平稳状态。• 远端压力的提高与冠状动脉阻力成反比,并且这种远端压力的提高还可用于诊断冠状动脉脉管系统,因为在限定的流量值5、10、20、30和40ml/分钟的情况下在不同步骤中进行了林格液流量输注。

[0131] • T1、T2和T3处的RTIVR之间有差异。

[0132] • 在7只动物中,RTIVR有统计显著性差异。

[0133] • 当患者仍在导管实验室时,该统计显著性差异可用于诊断MVO/梗死大小并实时测量冠状动脉脉管系统不同治疗的效果。

[0134] 图25示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的数据所产生的图2500,其示出了由于容量损失而导致的梗死心肌膜中的较快的压力下降。图2500示出

了基线2501、10分钟再灌注线2502和四小时再灌注线2503。图2500还包含图表2504,其示出了对于以下的Tau-时间:对于T1:与基线2501相关的健康心肌膜;对于T2:与10分钟再灌注线2502相关的90分钟LAD阻塞;以及对于T3:与4小时再灌注线2503相关的90分钟LAD阻塞。图2500还包含与每个数据点线相关的点状多项式趋势线。

[0135] 图26A至26B示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的图表2600和2601,其比较了没有心率补偿的Tau和Tau40计算。图27A至27B示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的图表2700和2701,其比较了有心率补偿的Tau和Tau40计算。图26和27表明,Tau计算取决于第17至23号测试对象(7个对象)中的心率。如上所述,调整心跳的Tau值(称为Tau\*)可创建可靠的参数来诊断提高的心肌膜损伤。此外,经调整的Tau40-(称为Tau40\*-)可以是非常准确的参数,其与MVO和梗死相关。

[0136] 图28示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的图表2800,其比较了T1、T2和T3处的直降压力。T3的变化最可能是由阻塞球囊的不同位置引起,因为导管重新放置在T2和T3之间。图表2800描绘了第8至23号测试对象(15个对象)中的直降压力。

[0137] 图29示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的图表2900,其描绘了实时血管阻力。图表2900可结合图5来查看,并且描绘了实时血管阻力,其中基线示于2901处,10分钟再灌注示于2902处,并且四小时再灌注示于2903处。基线是健康的心肌膜。2902表示90分钟阻塞和10分钟再灌注情况下的T2。2903表示90分钟阻塞和四小时再灌注情况下的T3。

[0138] 图30示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的图表3000,其描绘了7个对象的实时血管阻力的平均值。图表3000是根据七个测试对象(第17至23号对象)的结果得出的。示出了基线3001、10分钟再灌注线3002和4小时再灌注线3003。10分钟再灌注线3002和4小时再灌注线3003踪迹非常接近,其中线3002是虚线。

[0139] 图31A至31B示出了根据本发明主题的一些实施方案的来自猪非临床试验的图表3100和表3104,其示出了7只动物的实时血管阻力之间的统计显著性差异,其中对于每个流量输注值有统计显著性差异。示出了基线3101和10分钟再灌注线3102。图表3100和表3104是根据七个测试对象(第17至23号对象)的结果得出的。

[0140] 实施例

[0141] 在实施例1中,提供了用于分析微血管阻塞(MVO)的方法。在多种实施方案中,该方法可包括:接收第一多个压力测量,所述第一多个压力测量是在血管中顺行血流被基本阻塞的情况下,并且至少在以一种或更多种不同流体输注流量将晶体溶液输注到在阻塞位置远端的血管中之后,在血管中的阻塞位置远端感测的。该方法可包括接收第二多个压力测量,所述第二多个压力测量被配置为在停止向血管输注之后,并且血管中的顺行血流保持基本阻塞时测得。该方法还可包括在不同时间处执行将一种或更多种不同流体输注流量与压力测量相关联的计算,以确定不同时间处的多个与血管阻力相关的测量。

[0142] 在实施例2中,实施例1的主题还可包括测量与血管阻力相关的测量的变化,其与治疗性溶液的输注相关。

[0143] 在实施例3中,实施例2的主题还可包括基于压力测量确定在多个不同的时间处的直降压力。其还可包括测量在不同时间处的直降压力的变化。

[0144] 在实施例4中,实施例3的主题还可包括使用血管阻力和直降压力的初始测量作为

基线,以确定输注治疗性溶液随时间的治疗益处的量度。

[0145] 在实施例5中,前述实施例1至4中任一项的主题可包括:基于在不同时间处将压力值除以不同流体输注流量来确定多个动态微血管阻力(dMVR)值。

[0146] 在实施例6中,实施例3或4中任一项的主题还可包括:基于在不同时间处将压力值除以流体输注流量来确定多个动态微血管阻力(dMVR)值。实施例6的主题还可包括使用直降压力补偿dMVR。

[0147] 在实施例7中,实施例5或6中任一项的主题还可包括使用针对不同时间确定的多个dMVR值来确定MV0水平的变化。

[0148] 在实施例8中,前述实施例1至8中任一项的主题还可包括确定一段时间内MV0水平的实时变化。

[0149] 在实施例9中,实施例8的主题还可包括基于一段时间内MV0和dMVR水平的变化,确定所应用治疗用于治疗MV0的效力的量度。

[0150] 在实施例10中,前述实施例中任一项的主题还可包括:其中所述血管包含向心脏供应血液的血管,并且所述主题还包括确定血管阻力水平的变化,以测量一段时间内心肌梗死程度的变化。

[0151] 在实施例11中,前述实施例1至9中任一项的主题还可包括:其中所述血管包含向脑供应血液的血管,并且所述主题还包括确定血管阻力水平的变化,以测量一段时间内卒中程度的变化。

[0152] 在实施例12中,前述实施例1至9中任一项的主题还可包括:其中所述血管包含向肠供应血液的血管,并且所述主题还包括确定血管阻力水平的变化,以测量一段时间内肠缺血或肠梗死程度的变化。

[0153] 在实施例13中,前述实施例1至9中任一项的主题还可包括:其中所述血管包含向肺供应血液的血管,并且所述主题还包括确定血管阻力水平的变化,以测量一段时间内肺栓塞或肺梗死程度的变化。

[0154] 在实施例14中,前述实施例1至9中任一项的主题还可包括:其中所述血管包含向肢体供应血液的血管,并且所述主题还包括确定血管阻力水平的变化,以测量一段时间内严重肢体缺血或严重肢体梗死程度的变化。

[0155] 在实施例15中,前述实施例1至9中任一项的主题还可包括:其中所述血管包含向肾供应血液的血管,并且所述主题还包括确定血管阻力水平的变化,以测量一段时间内肾缺血或肾梗死程度的变化。

[0156] 在实施例16中,前述实施例1至9中任一项的主题还可包括:其中所述血管包含向肝供应血液的血管,并且所述主题还包括确定血管阻力水平的变化,以测量一段时间内肝缺血或肝梗死程度的变化。

[0157] 在实施例17中,用于在体内测量MV0的系统,其具有器官和向所述器官供应血液的血管,其中所述系统可包含经皮经血管导管,经皮经血管导管包含适于阻塞血管中顺行血流的阻塞球囊,所述导管包含被配置用于向在阻塞球囊远端的血管输注注入液的腔和被配置用于感测在阻塞球囊远端的血管中的血压的传感器。实施例17的主题还可包含计算机化诊断和输注系统,其被配置为与所述导管偶联以输注多种注入液,并且被配置为:至少在将注入液通过导管以一定注入液流量输注到血管之后执行血压的一个或更多个测量。其还可

包含计算机化诊断和输注系统,其被配置为在一段时间内的不同时间处、在微血管阻力的一个或更多个计算下,执行动态微血管阻力的计算,所述微血管阻力通过将压力测量值除以注入液体积流量值并且基于多个体积流量和测量的压力值来计算。其还可包含计算机化诊断和输注系统,其被配置为基于在不同时间处执行的至少动态微血管阻力测量来确定所述一段时间内MVO水平的变化。其还可包含计算机化诊断和输注系统,其被配置为执行一个或更多个测量,执行动态微血管阻力的计算以及确定MVO水平的变化。其还可包含计算机化诊断和输注系统,其被配置为与所述导管偶联以输注多种注入液,并且被配置为:

[0158] 至少在将注入液通过导管以一定注入液流量输注到血管之后,执行血压的一个或更多个测量;

[0159] 在一段时间内的不同时间处、在微血管阻力的一个或更多个计算下,执行动态微血管阻力的计算,所述微血管阻力通过将压力测量值除以注入液体积流量值并且基于多个体积流量和测量的压力值来计算;以及

[0160] 基于在不同时间处执行的至少动态微血管阻力测量来确定所述一段时间内MVO水平的变化。

[0161] 在实施例18中,实施例17的主题可被配置为使得计算机化诊断和输注系统被配置为在不同时间处输注注入液,并且被配置为执行一个或更多个测量并实时确定所述一段时间内MVO的变化。

[0162] 在实施例19中,实施例18的主题还包括其中所述计算机化诊断和输注系统被配置为:通过将注入液压力响应除以注入液体积流量以产生直降压力来确定动态微血管阻力,针对直降压力来调整动态微血管阻力,以及基于针对不同时间确定的至少动态微血管阻力的值来确定所述一段时间内MVO水平的变化。

[0163] 在实施例20中,实施例17至19中的任一项或任意组合的主题可被配置为其中计算机化诊断和输注系统被配置为以多个递增的注入液流量输注注入液。

[0164] 在实施例21中,提供了用于测量MOV的另一种方法。该方法可包括通过使置于血管中的阻塞球囊膨胀来基本阻塞向器官供应血液的血管内的顺行血流;以多种递增的流量向在阻塞球囊远端的血管输注注入液;感测针对不同流量的压力响应;计算dMVR;停止注入液的输注;感测血管中在阻塞球囊远端的血压;至少在注入液的输注停止之后,测量一个或更多个参数,所述一个或更多个参数包括压力衰减之后的最小压力(直降压力);通过在治疗期间的不同时间处将治疗性注入液输注到在阻塞球囊远端的血管来治疗MVO,治疗性注入液流入在阻塞球囊远端的脉管系统的任何阻塞部分以促进注入液与脉管系统中的任何阻塞物的混合;在治疗期间的不同时间处实时测量一个或更多个参数;基于在不同时间处实时测量的一个或更多个参数的值,确定对MVO的治疗的结果;以及通过使阻塞球囊收缩来解阻血管中在所述导管周围的顺行血流。

[0165] 在实施例22中,测量如在实施例21的任一个或任意组合中发现的一个或更多个参数的主题可任选地包括测量压力响应,所述压力响应是响应于注入液的引入而感测到的血压的变化,以及使用针对多个递增流量中的每个流量的测量的压力响应来计算实时血管阻力,并且确定如在实施例21的任一个或任意组合中发现的MVO的治疗结果的主题可任选地包括比较针对在治疗期间不同时间计算的实时血管阻力的值。

[0166] 在实施例23中,实施例22的主题包括其中测量一个或更多个参数包括:测量压力

衰减参数,所述压力衰减参数是在停止注入液的引入之后感测的血压的指数式衰减的时间的量度。

[0167] 在实施例24中,实施例21至23的主题包括用测量的直降压力补偿动态微血管阻力测量。

[0168] 在实施例25中,实施例21至24的主题可任选地包括测量心率并针对所述心率补偿压力衰减参数。

[0169] 在实施例26中,提供了用于测量MV0的方法。该方法可包括执行在血管中顺行血流被基本阻塞情况下在阻塞位置远端感测的血管中压力的一个或更多个测量。所述一个更多个测量可至少在以注入液流量将注入液注射到在阻塞位置远端的血管之后执行。该方法还可包括在一段时间内的不同时间处执行压力的一个或更多个测量的压力衰减测量。压力衰减测量与在注入液的注射停止之后并且在血管中顺行血流保持基本阻塞时测量的压力衰减时间相关。该方法还可包括基于至少在不同时间处执行的压力衰减测量来确定所述一段时间内MV0水平的变化。

[0170] 在实施例27中,实施例26的主题还可任选地包括确定MV0水平的变化,以测量所述一段时间内心肌梗死程度的变化。血管向心脏供应血液。

[0171] 在实施例28中,实施例26的主题还可任选地包括确定MV0水平的变化,以测量所述一段时间内卒中程度的变化。血管向脑供应血液。

[0172] 在实施例29中,实施例26的主题还可任选地包括确定MV0水平的变化,以测量所述一段时间内肠缺血或肠梗死程度的变化。血管向肠供应血液。

[0173] 在实施例30中,实施例26的主题还可任选地包括确定MV0水平的变化,以测量所述一段时间内肺栓塞或肺梗死程度的变化。血管向肺供应血液。

[0174] 在实施例31中,实施例26的主题还可任选地包括确定MV0水平的变化,以测量所述一段时间内严重肢体缺血或严重肢体梗死程度的变化。血管向肢体供应血液。

[0175] 在实施例32中,实施例26的主题还可任选地包括确定MV0水平的变化,以测量所述一段时间内肾缺血或肾梗死程度的变化。血管向肾供应血液。

[0176] 在实施例33中,实施例26的主题还可任选地包括确定MV0水平的变化,以测量所述一段时间内肝缺血或肝梗死程度的变化。血管向肝供应血液。

[0177] 在实施例34中,确定如在实施例26至33中任一项或任意组合中发现的所述一段时间内MV0水平的变化的主题可任选地包括:基于压力衰减测量确定时间常数(Tau),以及基于针对不同时间确定的Tau值确定所述一段时间内MV0水平的变化。Tau是压力指数式衰减的时间的量度。

[0178] 在实施例35中,实施例26至34中任一项或任意组合的主题还可任选地包括将注入液注射到在阻塞位置远端的血管。注入液包含林格液。

[0179] 在实施例36中,实施例35的主题还可任选地包括以多种递增的注入液流量注射林格液。

[0180] 在实施例37中,确定如在实施例24至36中任一项或任意组合中发现的Tau的主题可任选地包括产生心率并且补偿心率的Tau。

[0181] 在实施例38中,实施例26至37中任一项或任意组合的主题还可任选地包括:执行一个或更多个测量,以及确定所述一段时间内实时MV0水平的变化。

[0182] 在实施例39中,实施例26至38中任一项或任意组合的主题还可任选地包括在所述一段时间内应用治疗MV0的治疗,以及基于所述一段时间内MV0水平的变化确定治疗的效力。

[0183] 在实施例40中,实施例26至39中任一项或任意组合的主题还可任选地包括:在所述一段时间内的不同时间处,执行压力的一个或更多个测量的阻力测量,以及确定如在实施例26至39中任一项或任意组合中发现的所述一段时间内MV0水平的变化的主题还可任选地包括:基于阻力测量确定血管内阻力,以及基于针对不同时间确定的血管内阻力的值确定所述一段时间内MV0水平的变化。

[0184] 前述实施例不是限制性的或排他性的,并且本发明主题的范围将由包括权利要求书和附图在内的整个说明书确定。

[0185] 上面的描述包含对附图的提及,这些附图形成了详细描述的一部分。附图通过举例说明的方式示出了可以实践本发明的多种实施方案。本申请还提及“实施例”。这样的实施例还可包含除了所示出或描述的那些之外的元件。前述实施例不旨在作为本发明主题的实施例和变化的穷举性或排他性列表。

[0186] 本文中所述的方法实施例可以至少部分是机器或计算机实施的。一些实施例可包含编码有指令的计算机可读介质或机器可读介质,所述指令可操作以配置电子装置以执行如以上实施例中所述的方法。这样的方法的实现可包括代码,例如微代码、汇编语言代码、高级语言代码等。这样的代码可包括用于执行多种方法的计算机可读指令。代码可形成计算机程序产品的一部分。此外,在一个实例中,代码可以有形地存储在一个或更多个易失性、非暂时性或非易失性有形计算机可读介质上,例如在执行期间或在其他时间。这些有形计算机可读介质的一些实例可包括但不限于硬盘、可移动磁盘、可移动光盘(例如光盘和数字视频盘)、盒式磁带、存储卡或存储棒、随机存取存储器(random access memory, RAM)、只读存储器(read only memory, ROM)等。

[0187] 上面的描述旨在是说明性的,而不是限制性的。例如,上述实施例(或其一个或更多个方面)可彼此组合使用。在回顾以上描述之后,例如可由本领域的普通技术人员使用另外的实施方案。

[0188] 本发明的范围应参考所附权利要求书以及这样的权利要求书所赋予的等同方案的全部范围来确定。

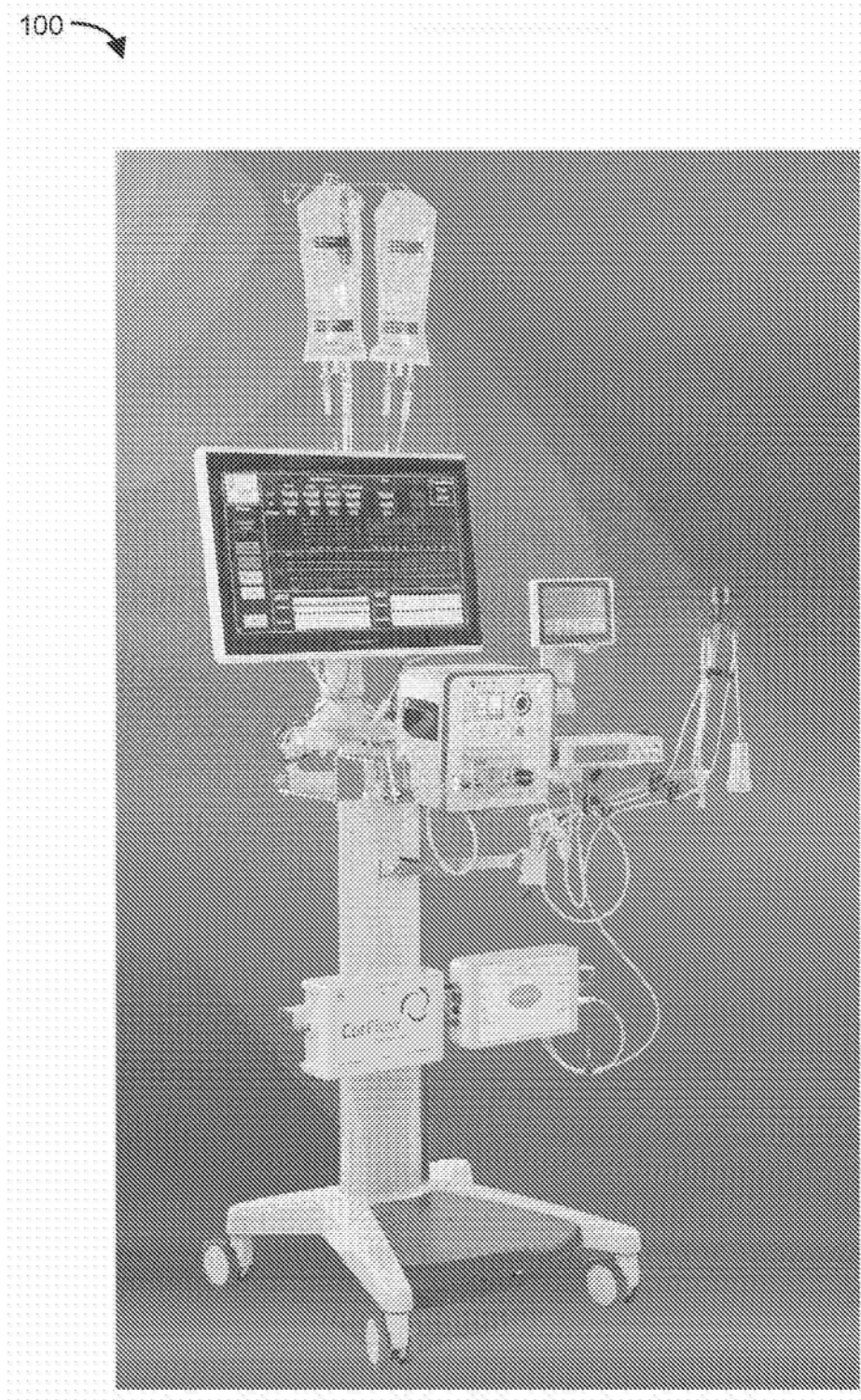


图1

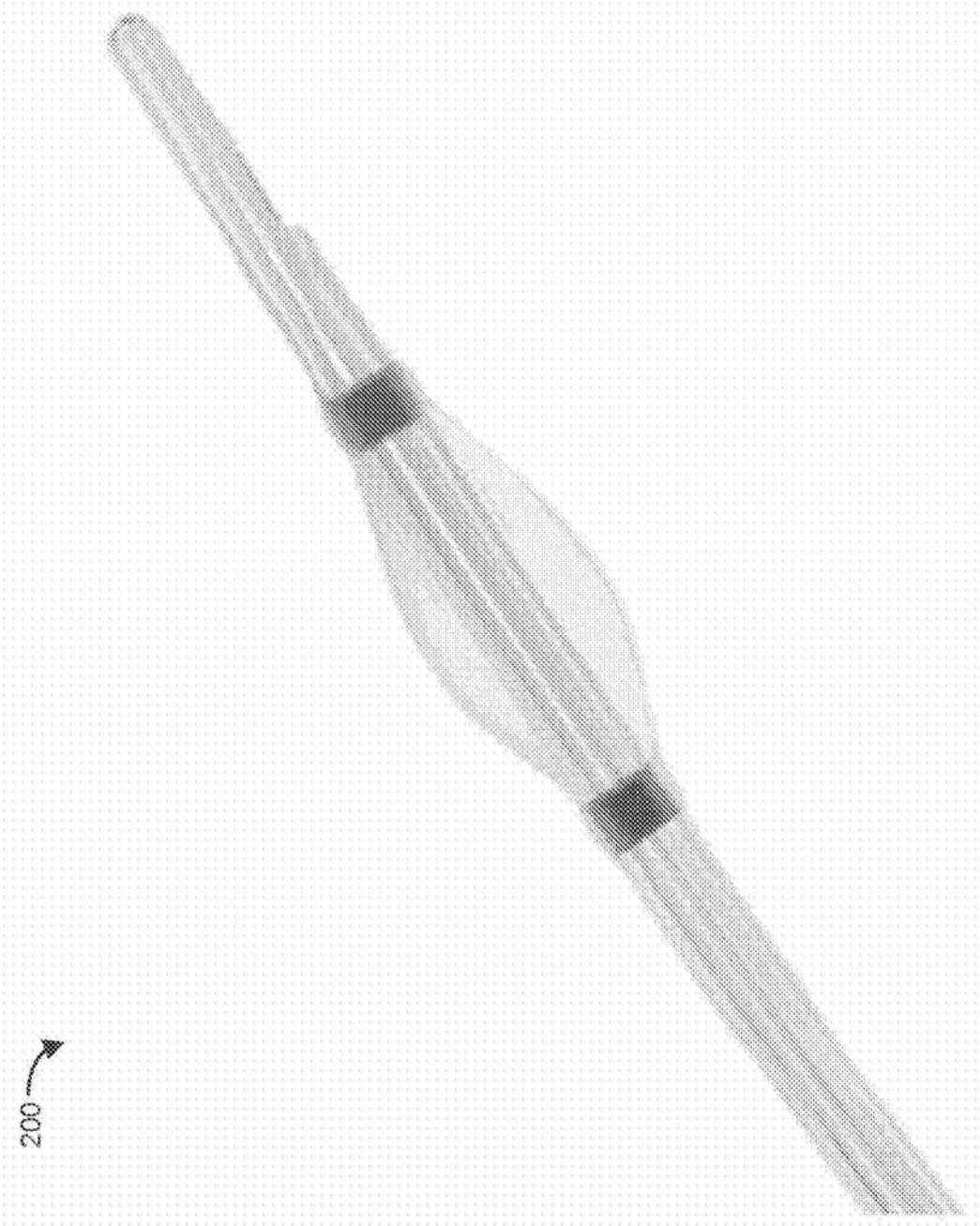


图2

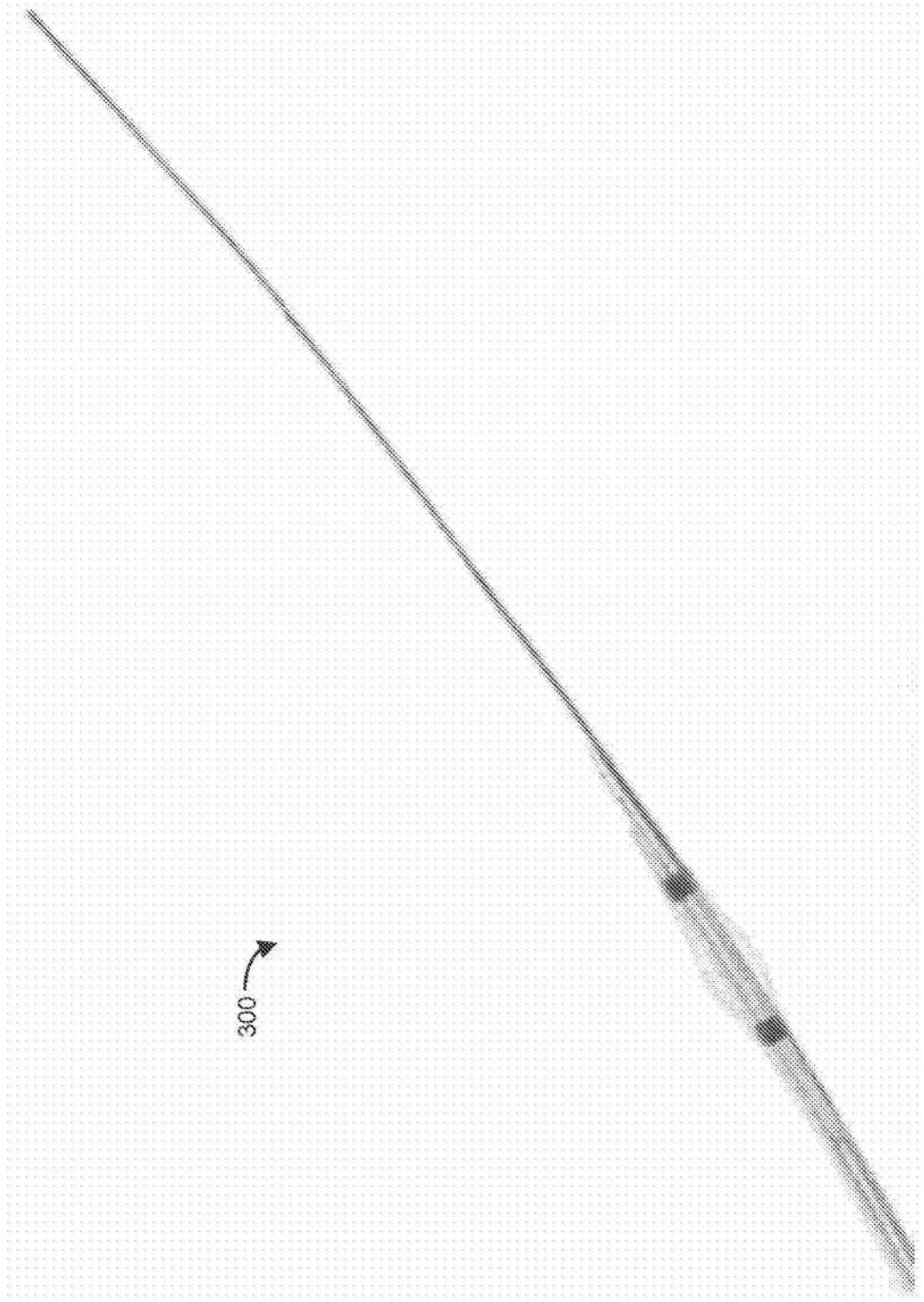


图3

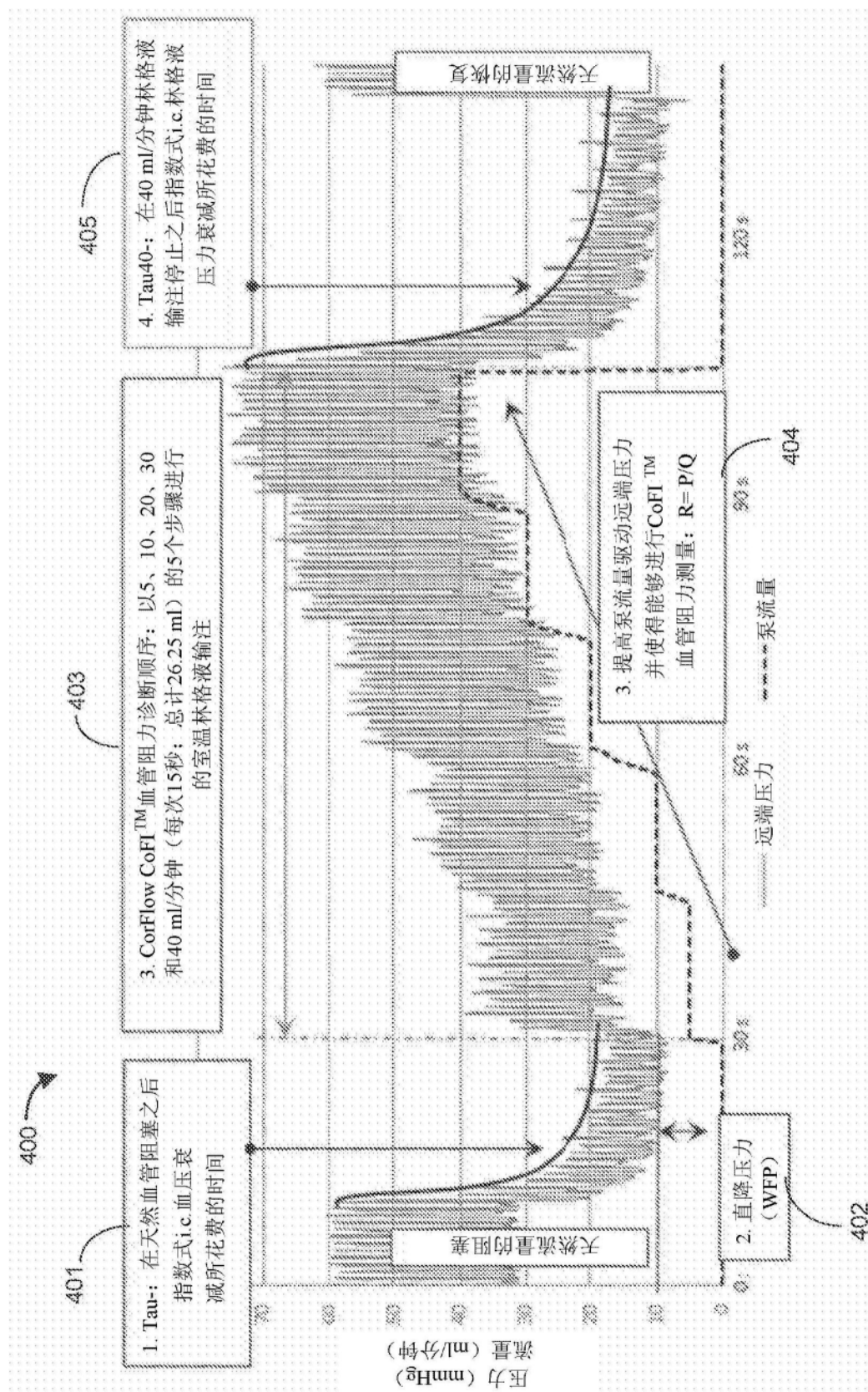


图4

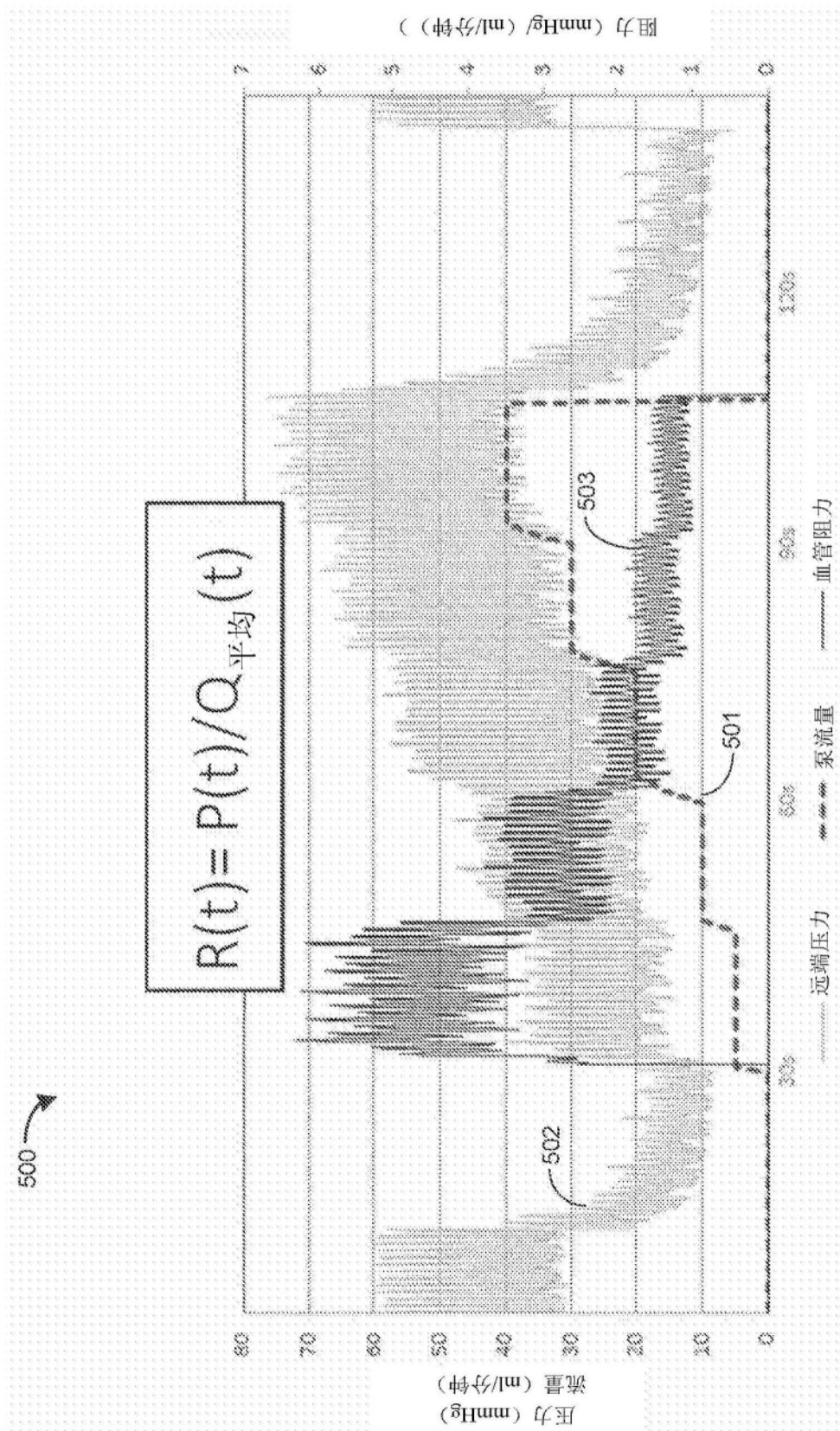
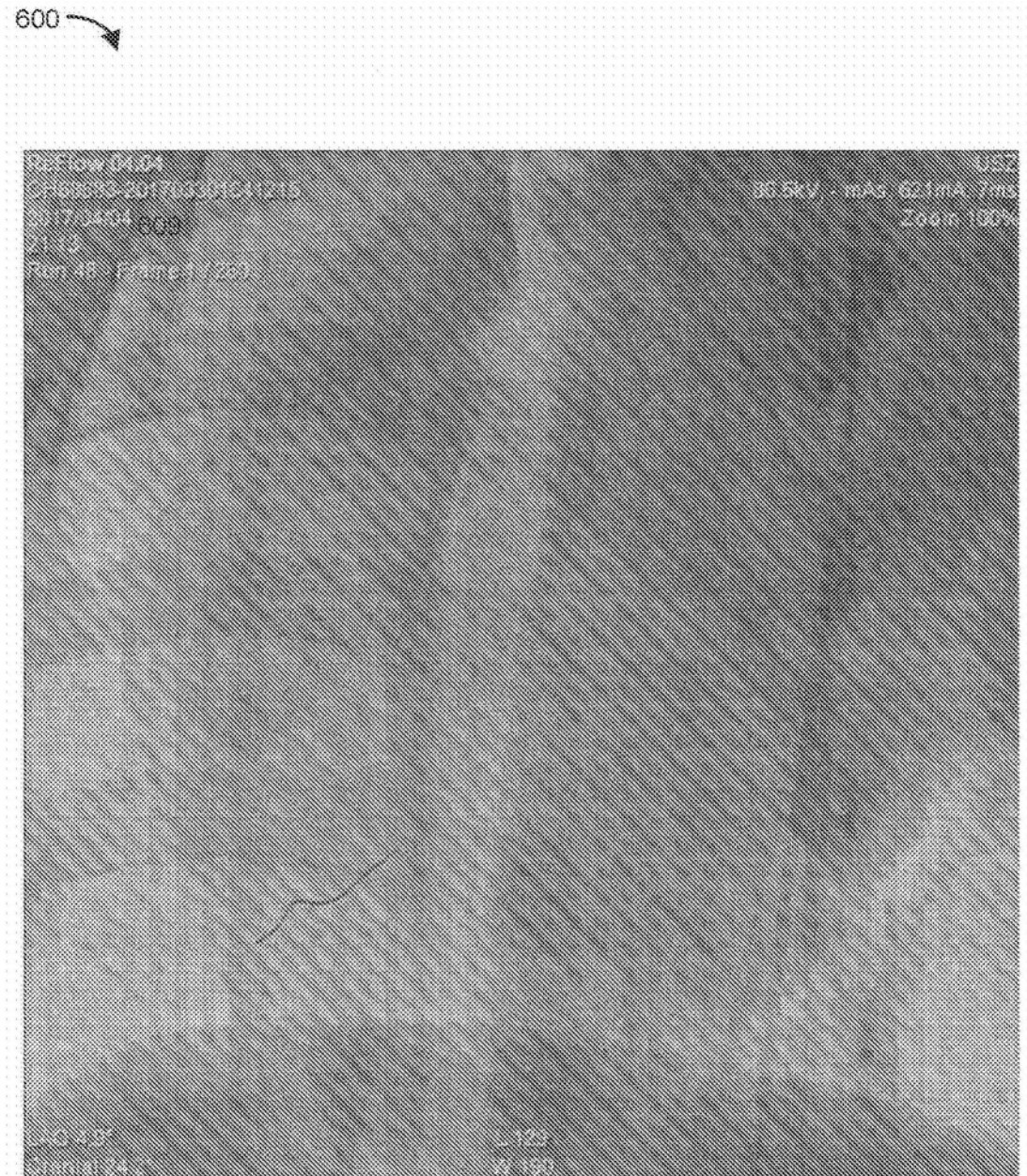
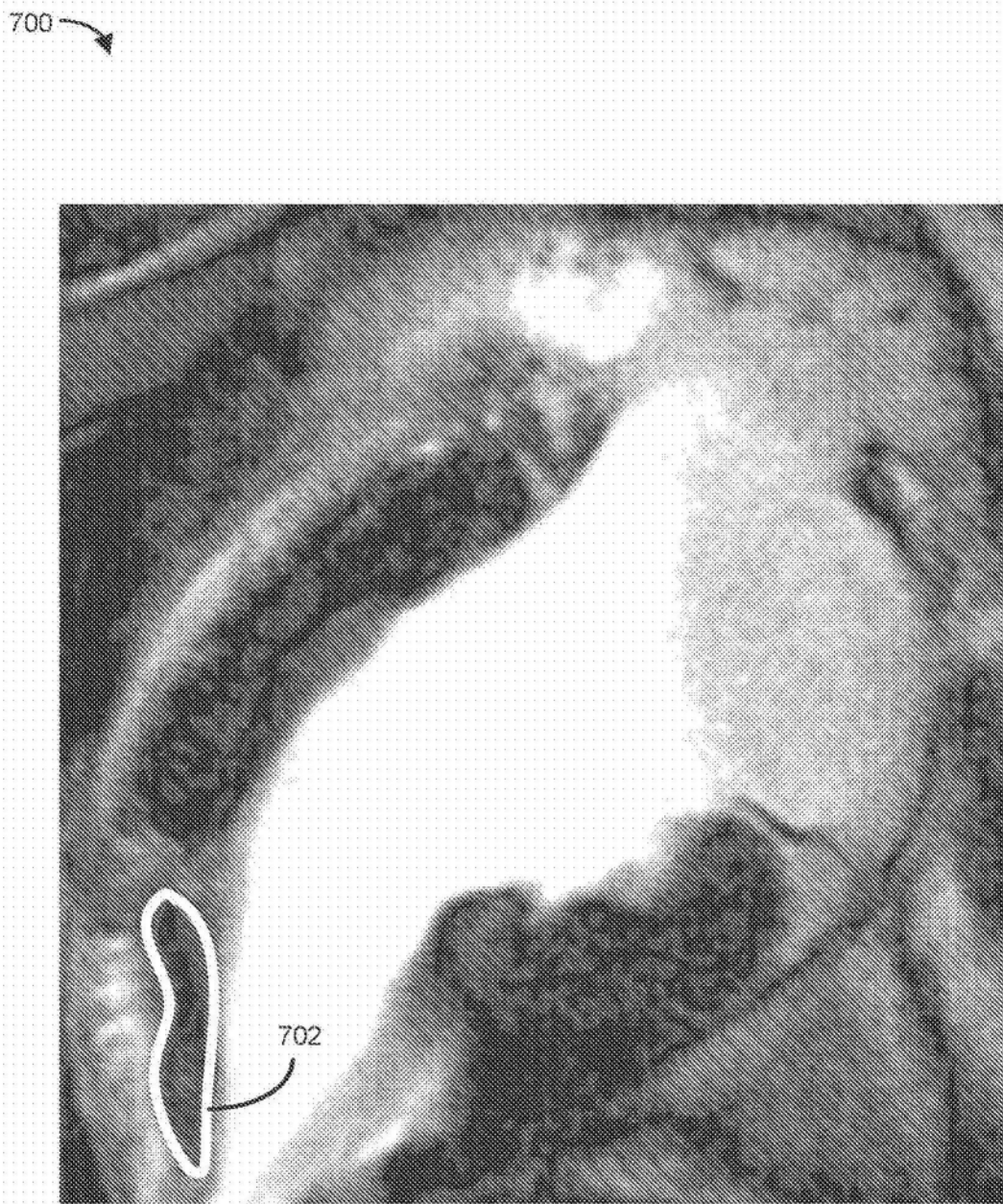


图5



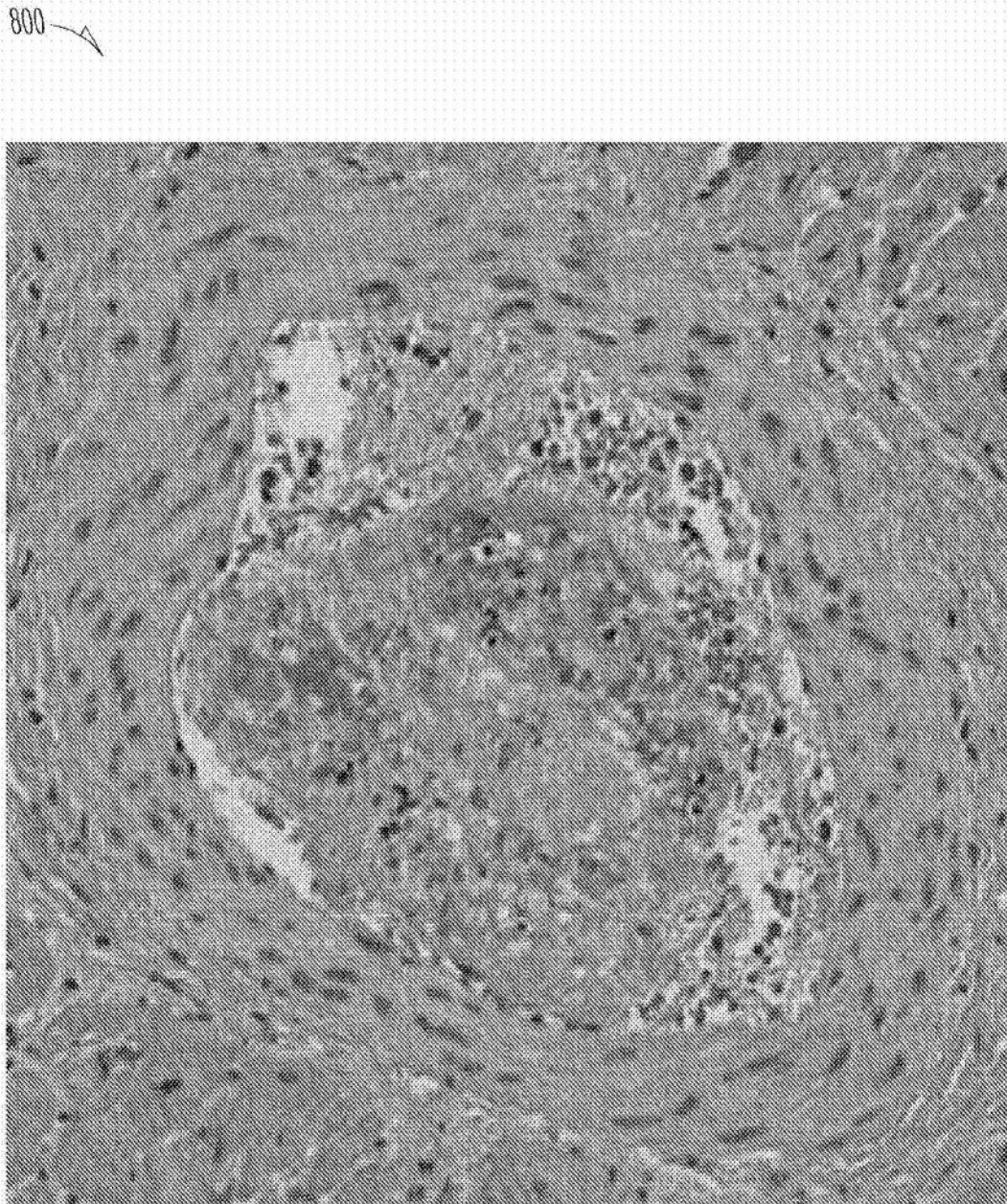
在第二对角线远端的  
90分钟LAD阻塞之后无复流的血管造影术

图6



具有MVO的2ch高分辨率钆增强MRI扫描

图7



在200  $\mu\text{m}$ 血管中富含血小板的微血管阻塞

图8

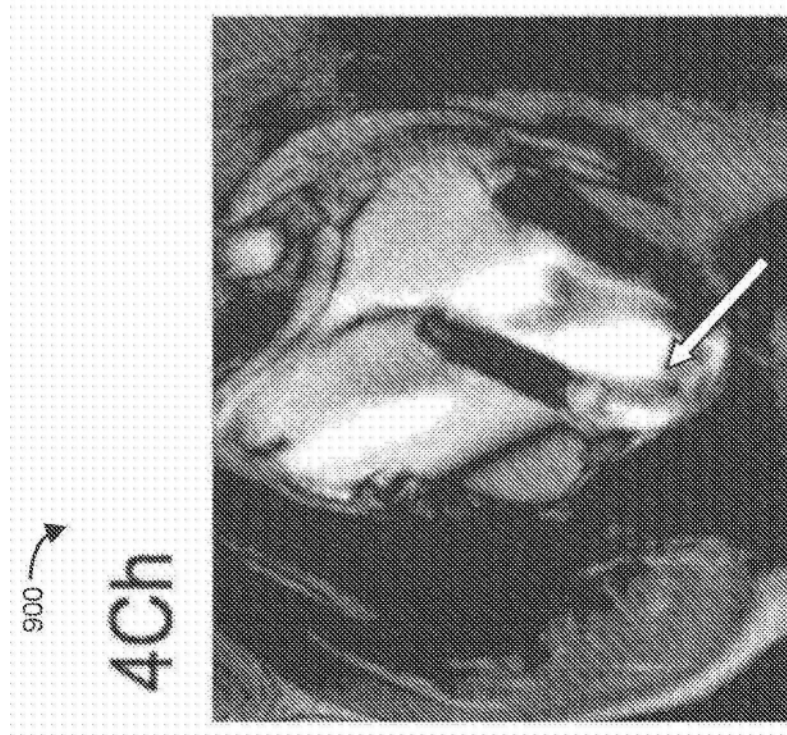


图9A

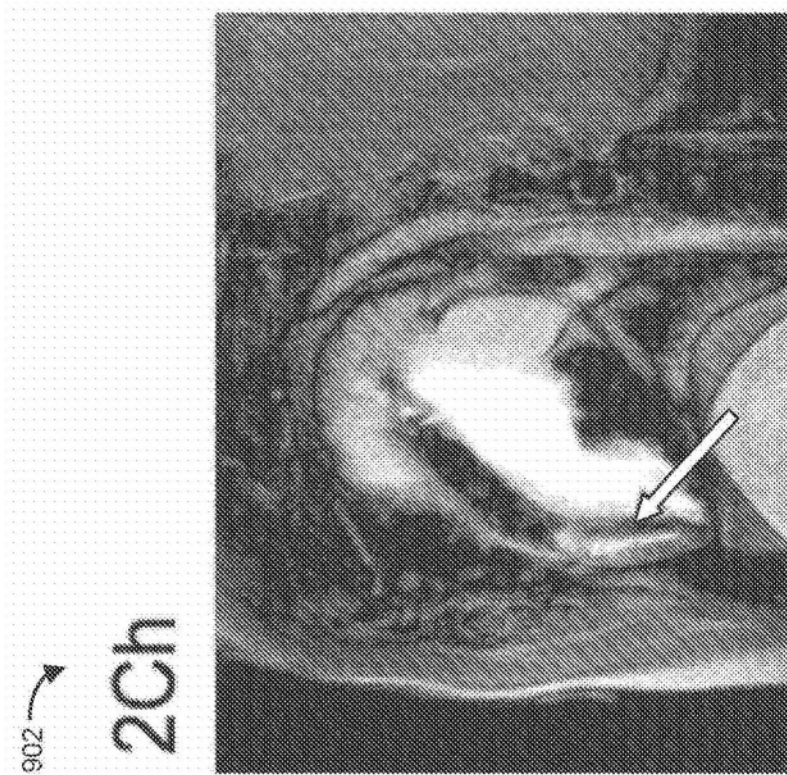


图9B

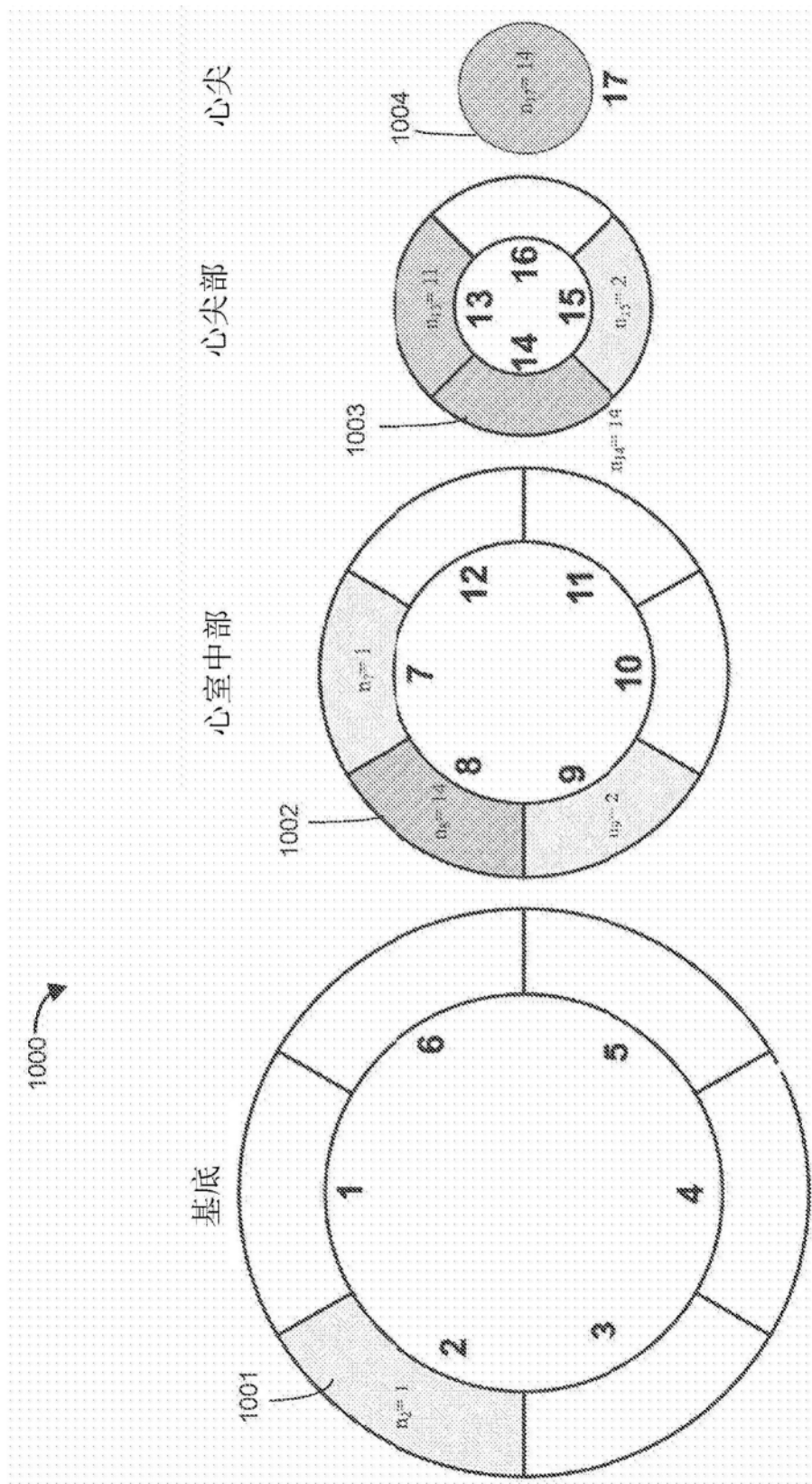


图10

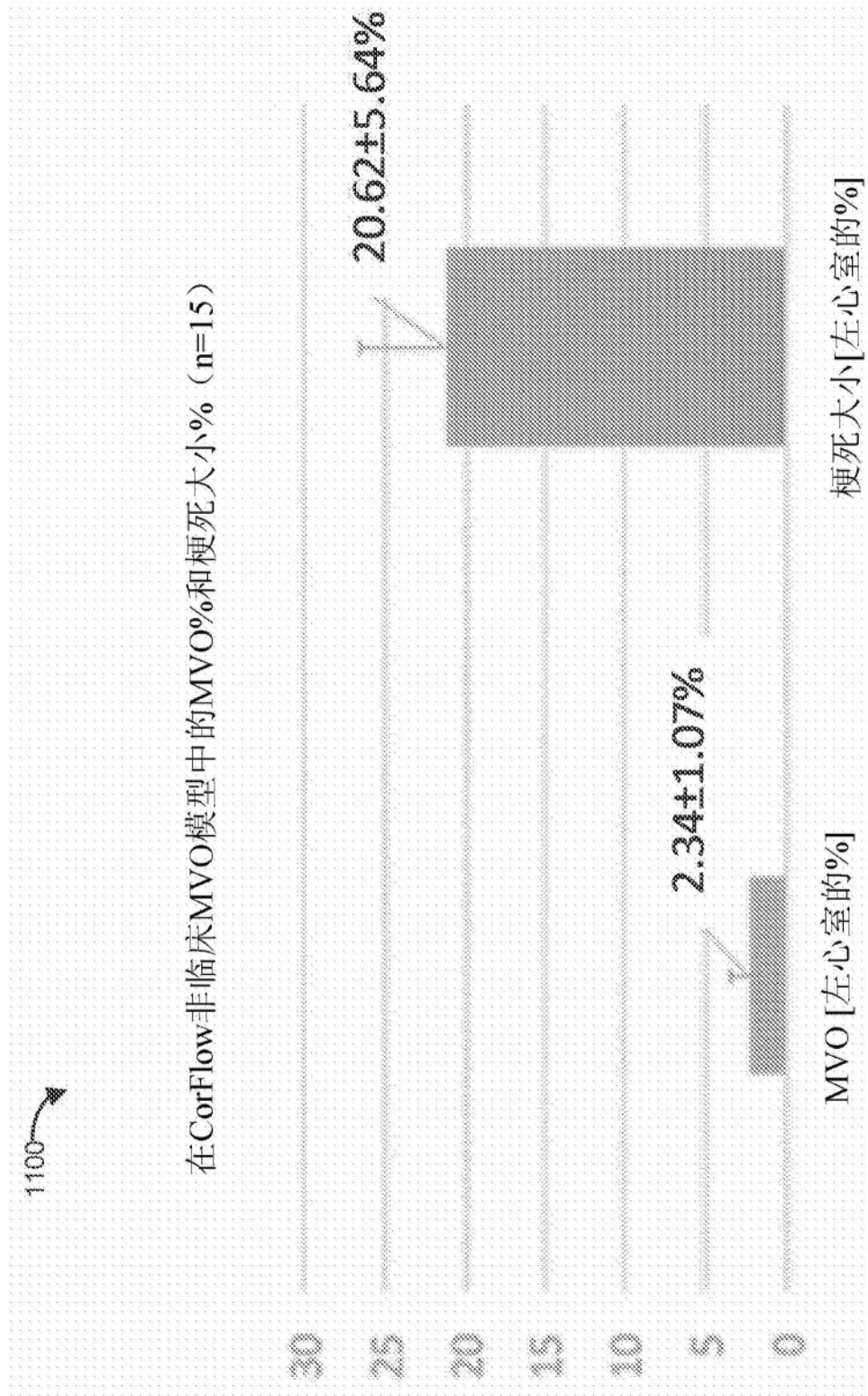
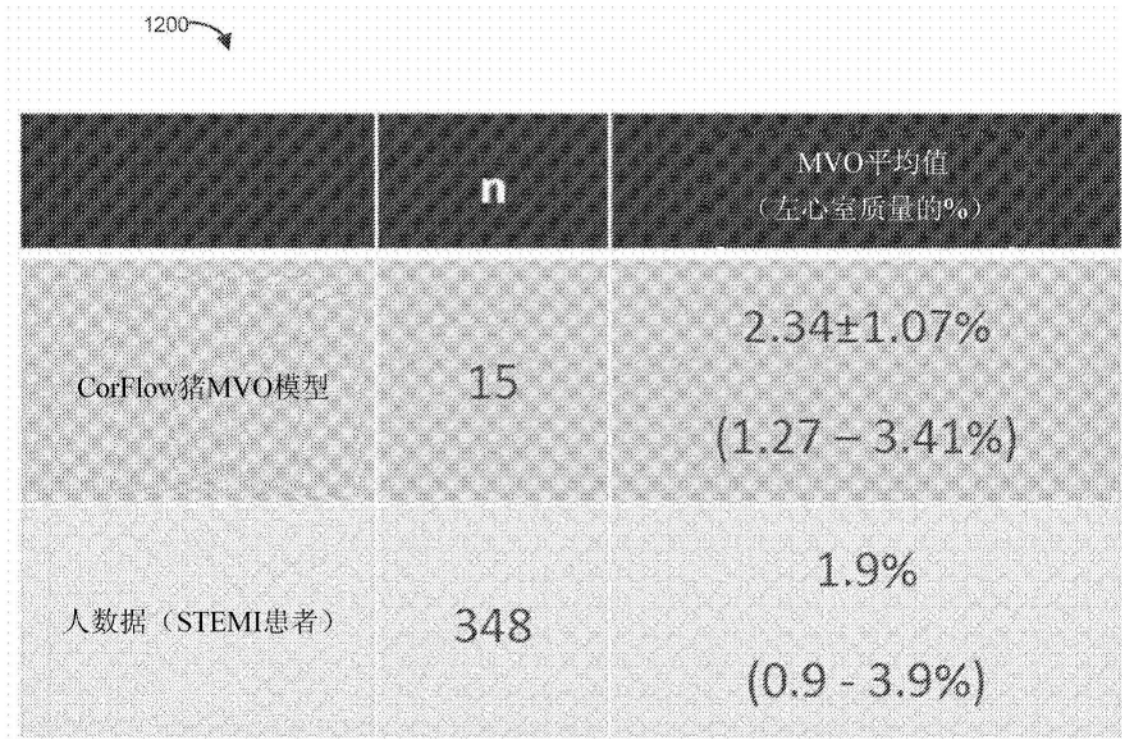


图11



1200

	n	MVO平均值 (左心室质量的%)
CorFlow猪MVO模型	15	2.34±1.07% (1.27 - 3.41%)
人数据 (STEMI患者)	348	1.9% (0.9 - 3.9%)

图12

1300

编号	动物	是否出现MVO?	梗死大小 [%]	MVO [%]
1	8	是	21.6	4.7
2	9	是	23.1	1
3	10	是	23.9	2.4
4	11	是	13.0	1.4
5	12	是	20.4	2.8
6	13	是	21.8	3.4
7	14	否	无梗死或MVO	
8	15	是	20.8	3.4
9	16	是	19.5	1.6
10	17	是	26.2	2.8
11	18	是	心脏病学家训练	
12	19	是	20.1	2.3
13	20	是	18.1	2.4
14	21	是	25.1	1.3
15	22	是	28.9	2.5
16	23	是	6.2	0.8
平均			20.62	2.34
SDEV			5.64	1.07
计数			14	14

图13

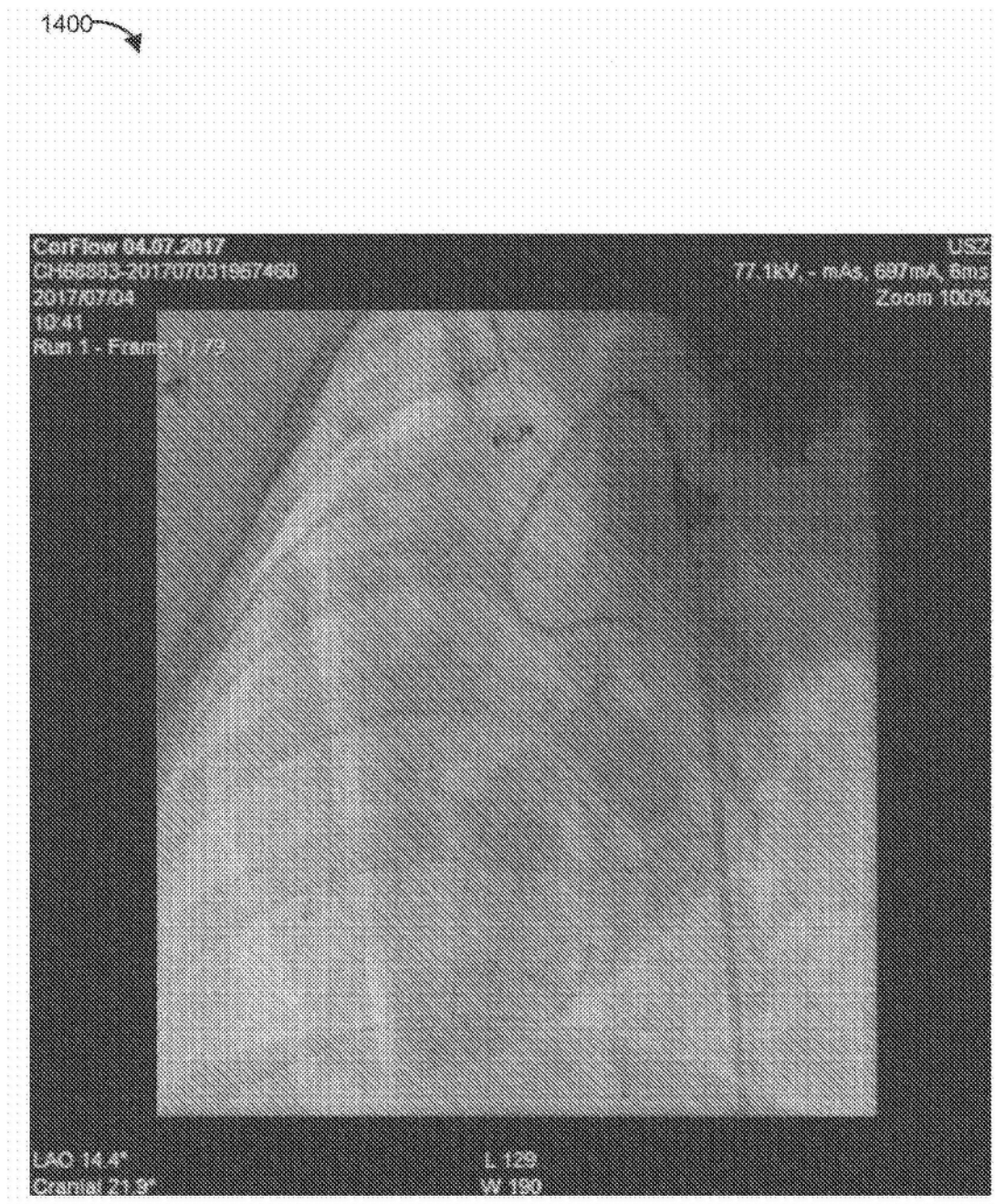


图14

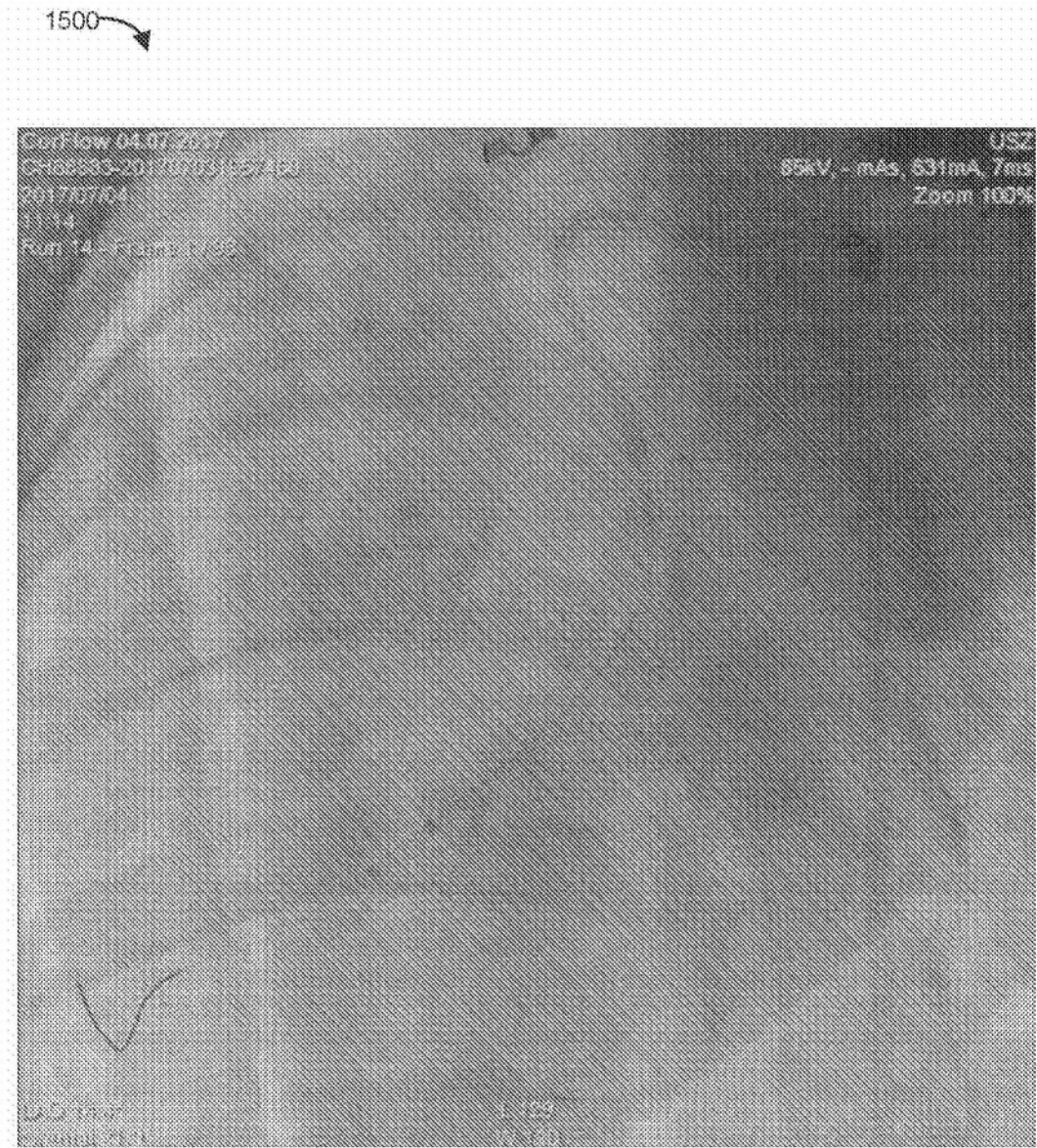


图15

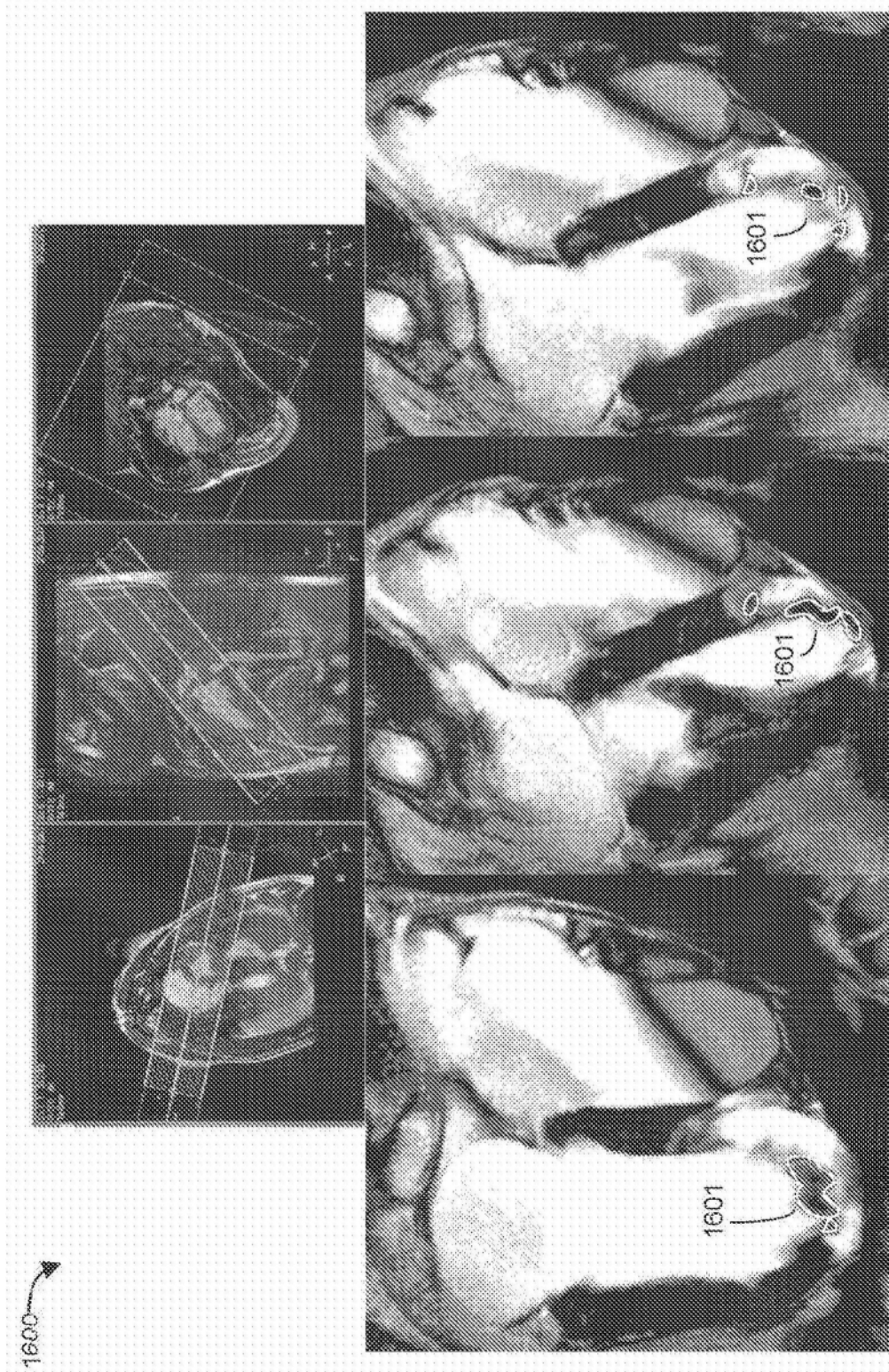


图16

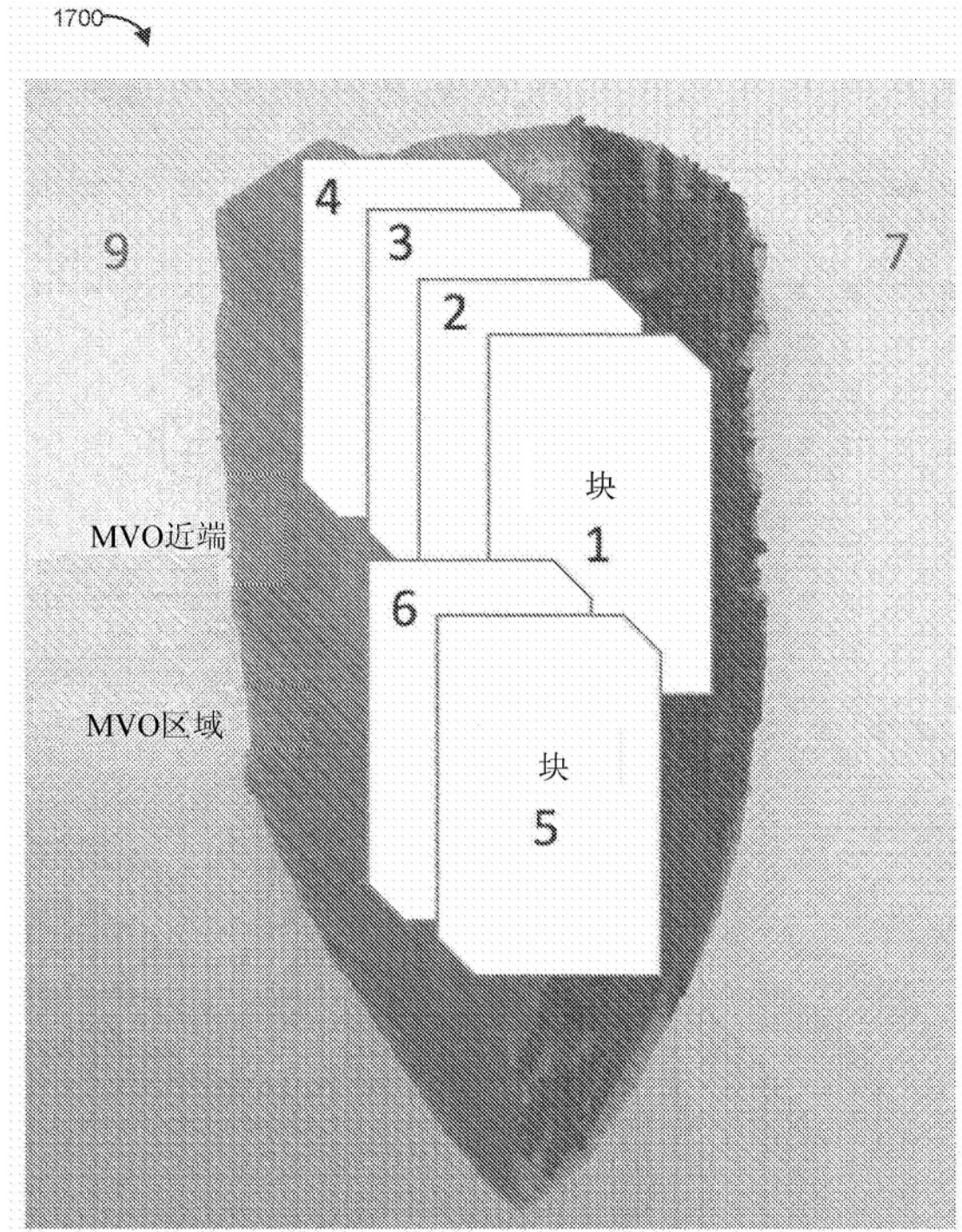


图17

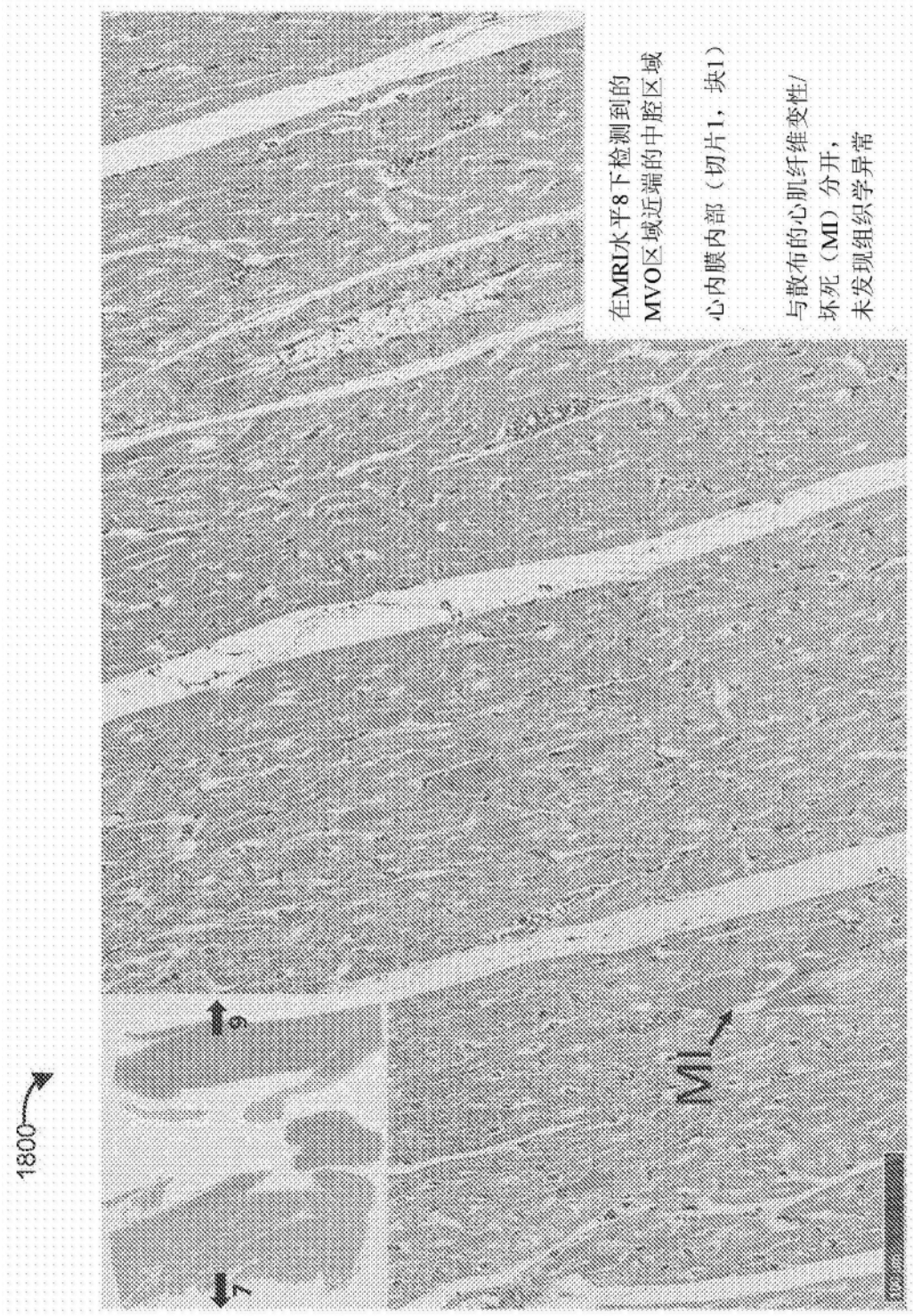


图18

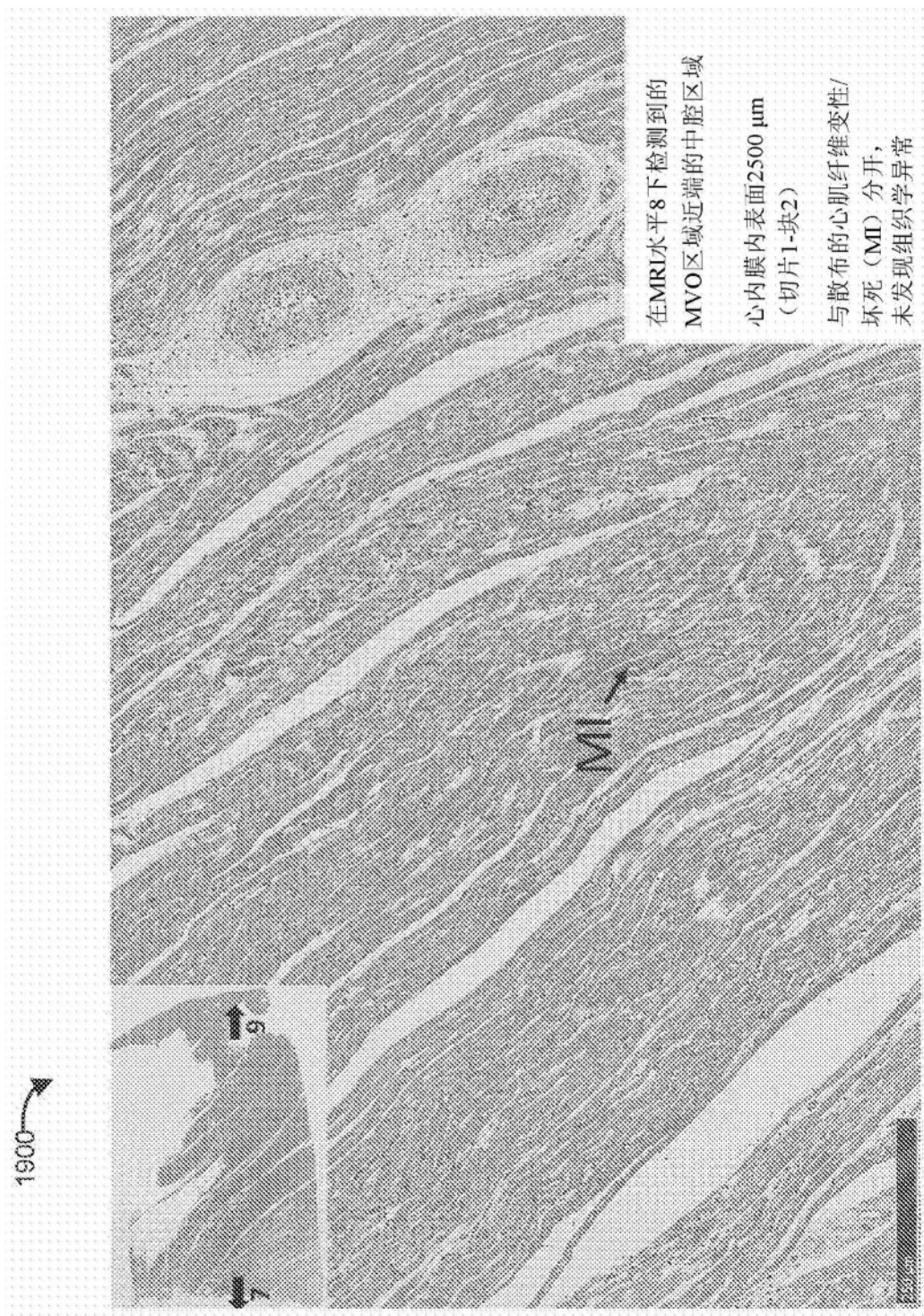


图19

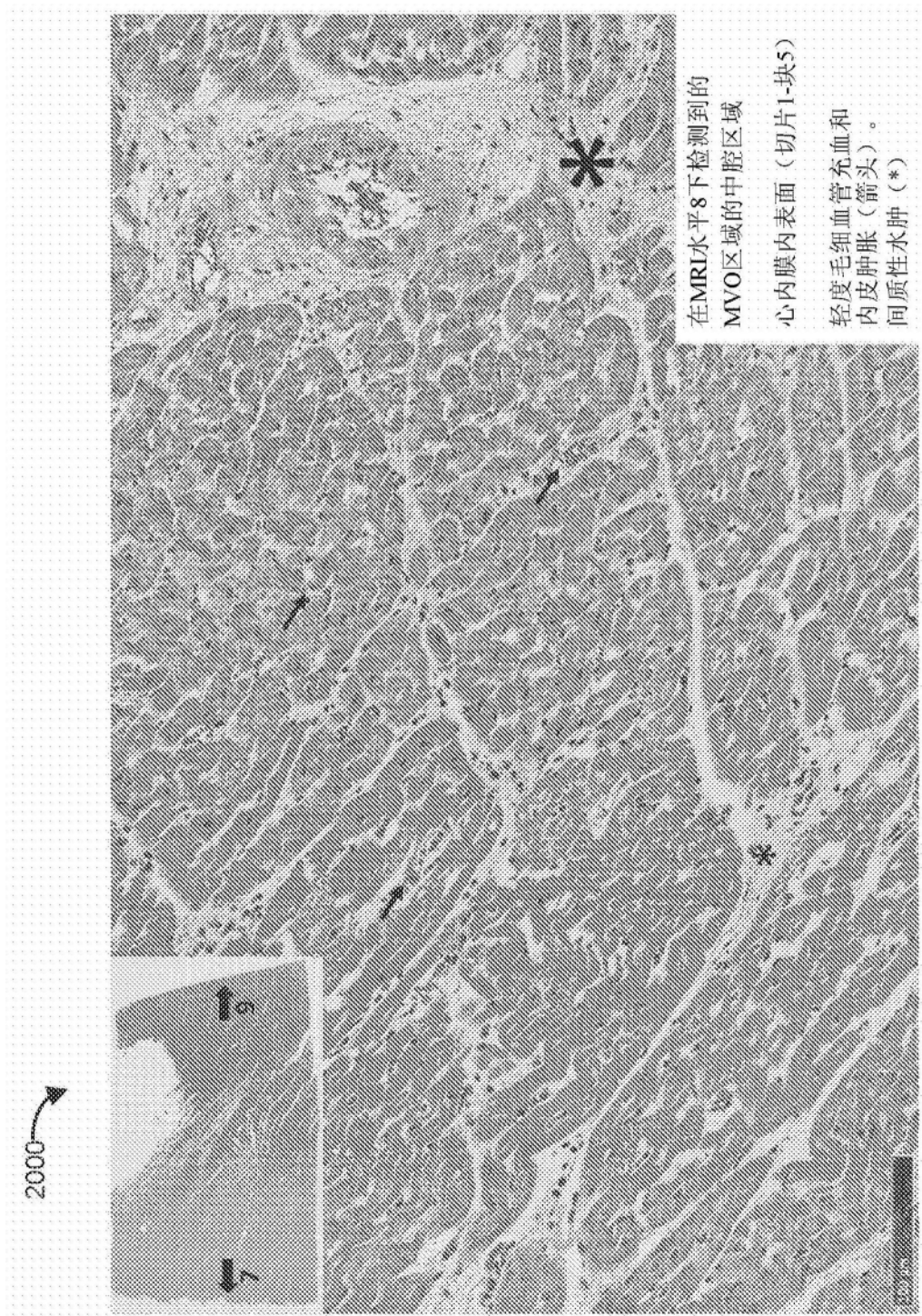


图20

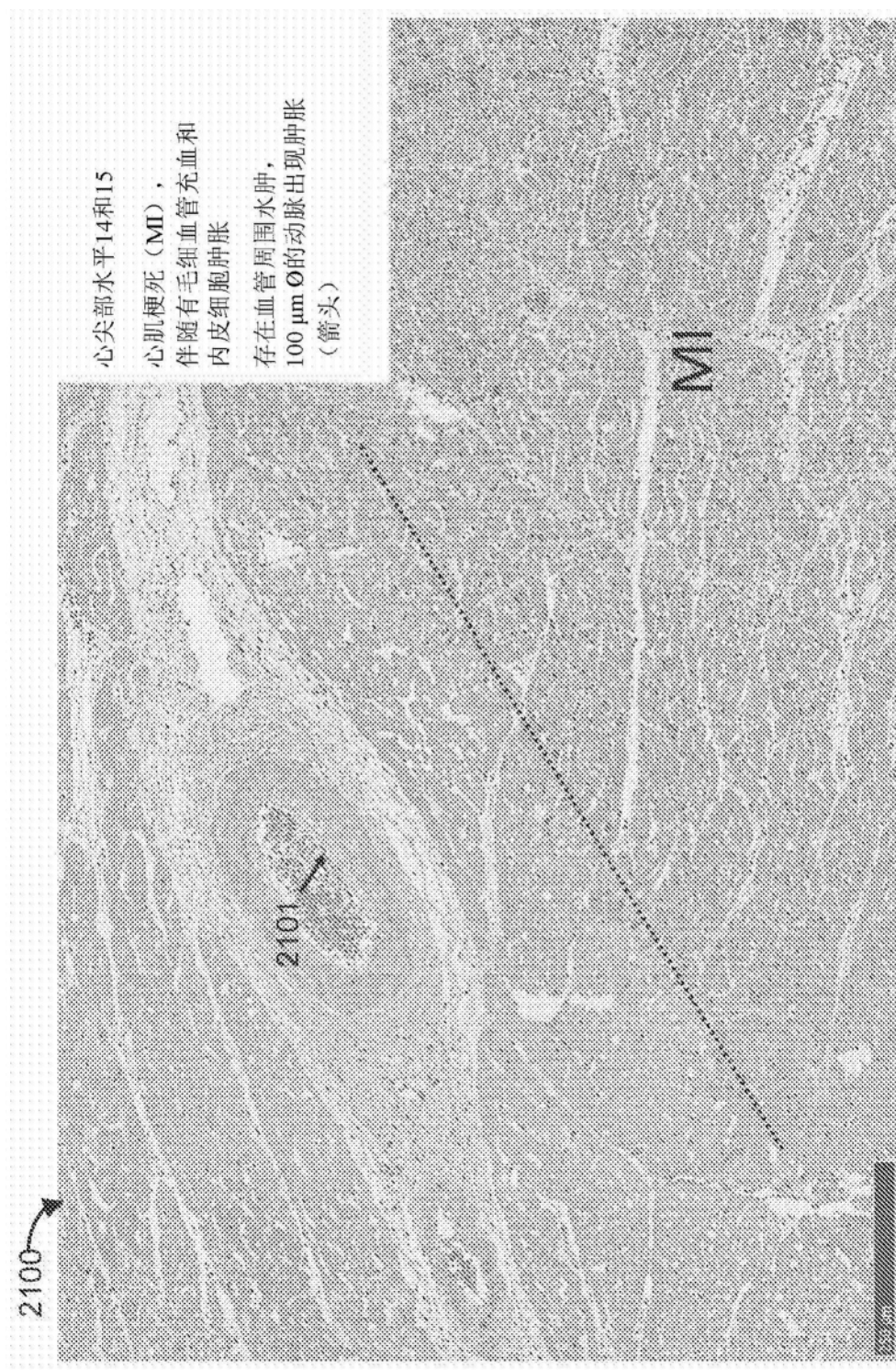


图21

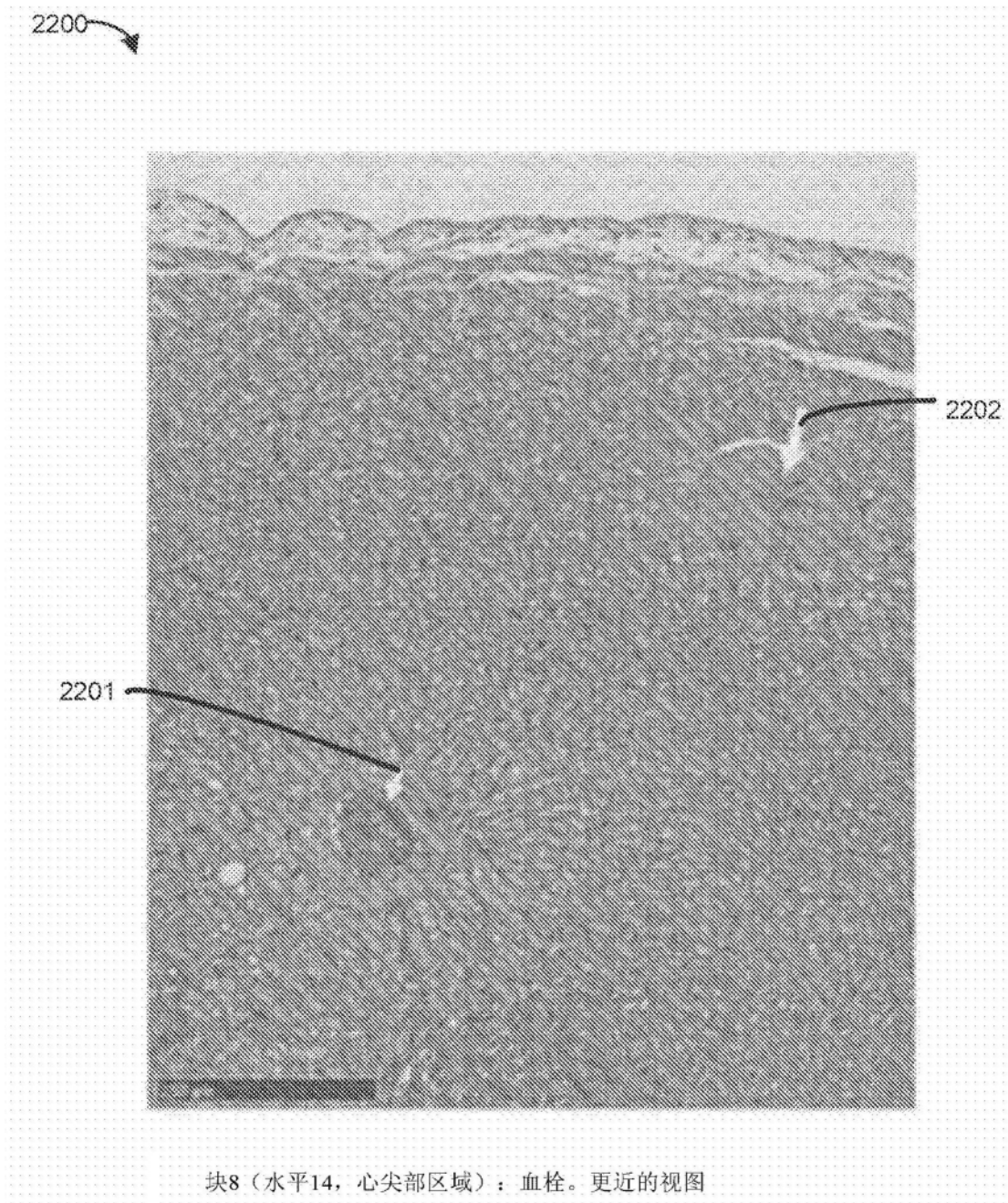
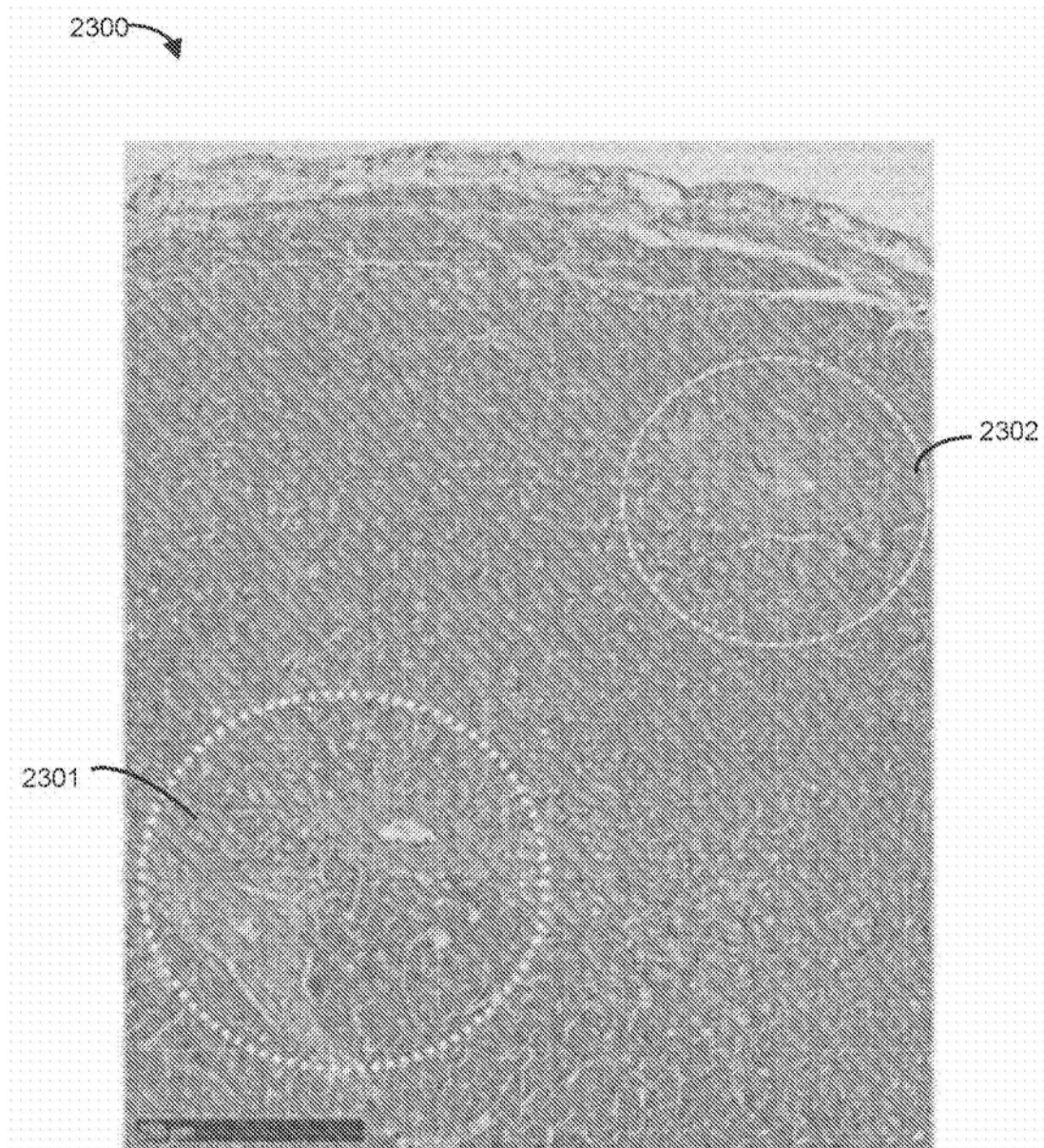


图22



块8（水平14，心尖部区域），200  $\mu\text{m}$ 更远：  
血栓不再存在于那里

图23A

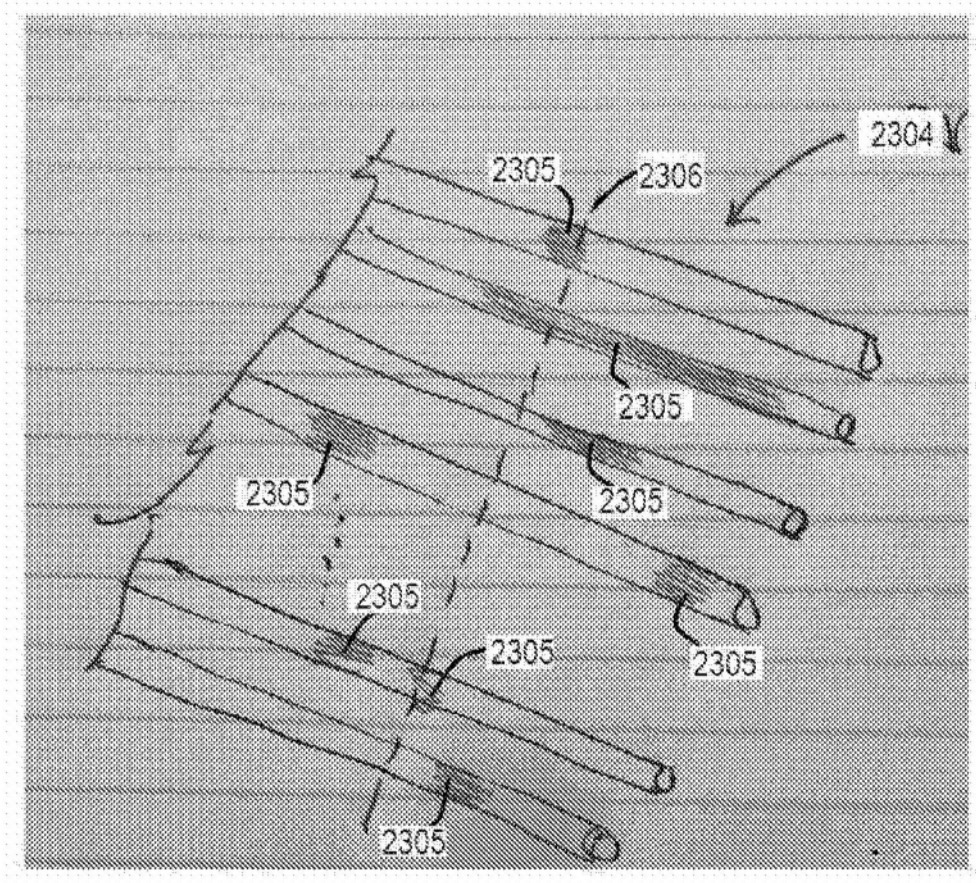
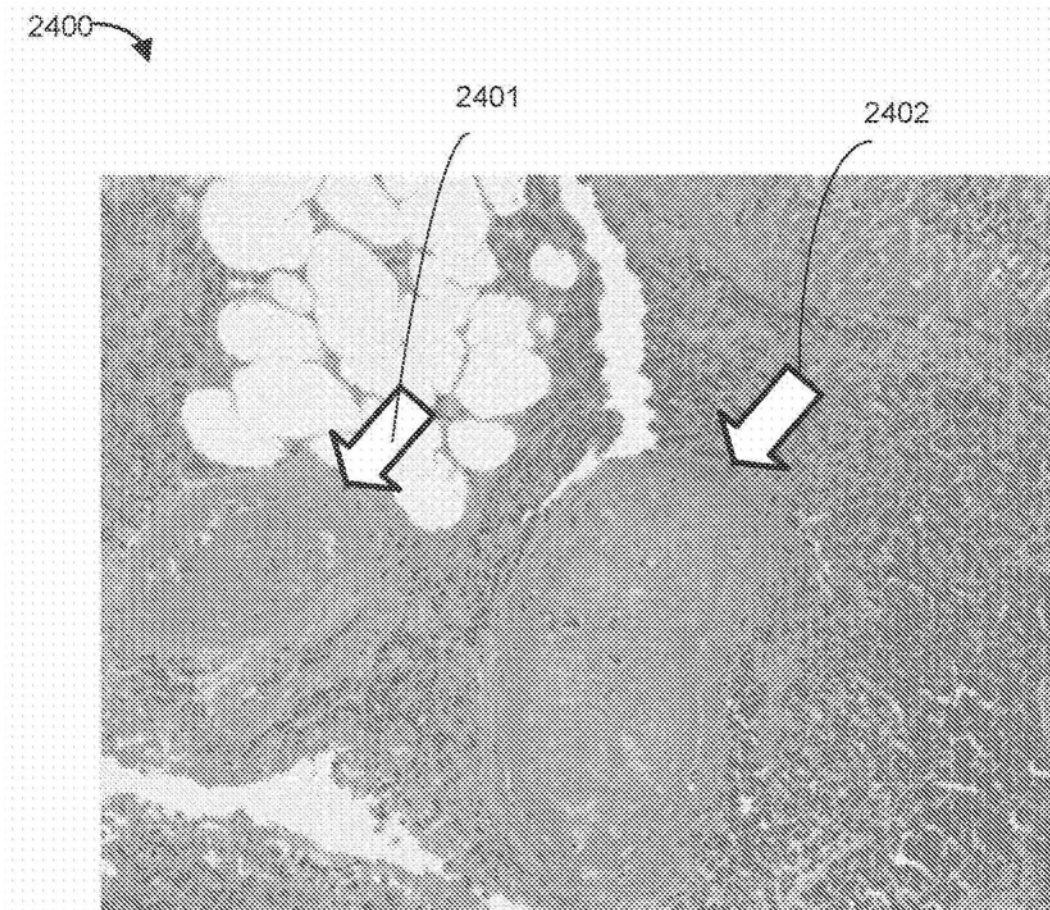


图23B



梗死区域中的尸检试样的显微照片。  
箭头表示完全被血小板-纤维蛋白血栓阻塞的两个小血管。  
该显微镜检查证实了如由CMRI扫描所预测的微血管阻塞。

图24

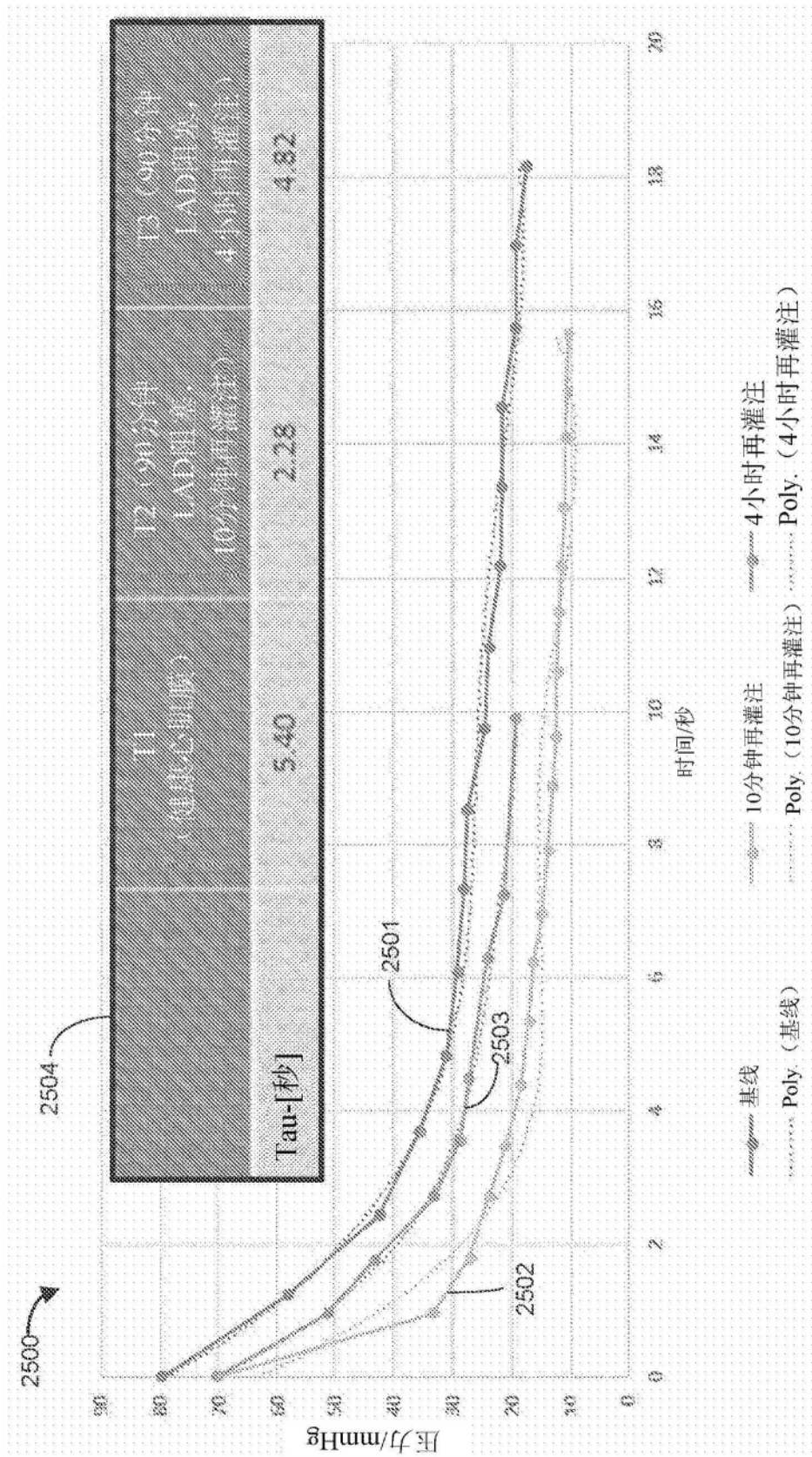


图25

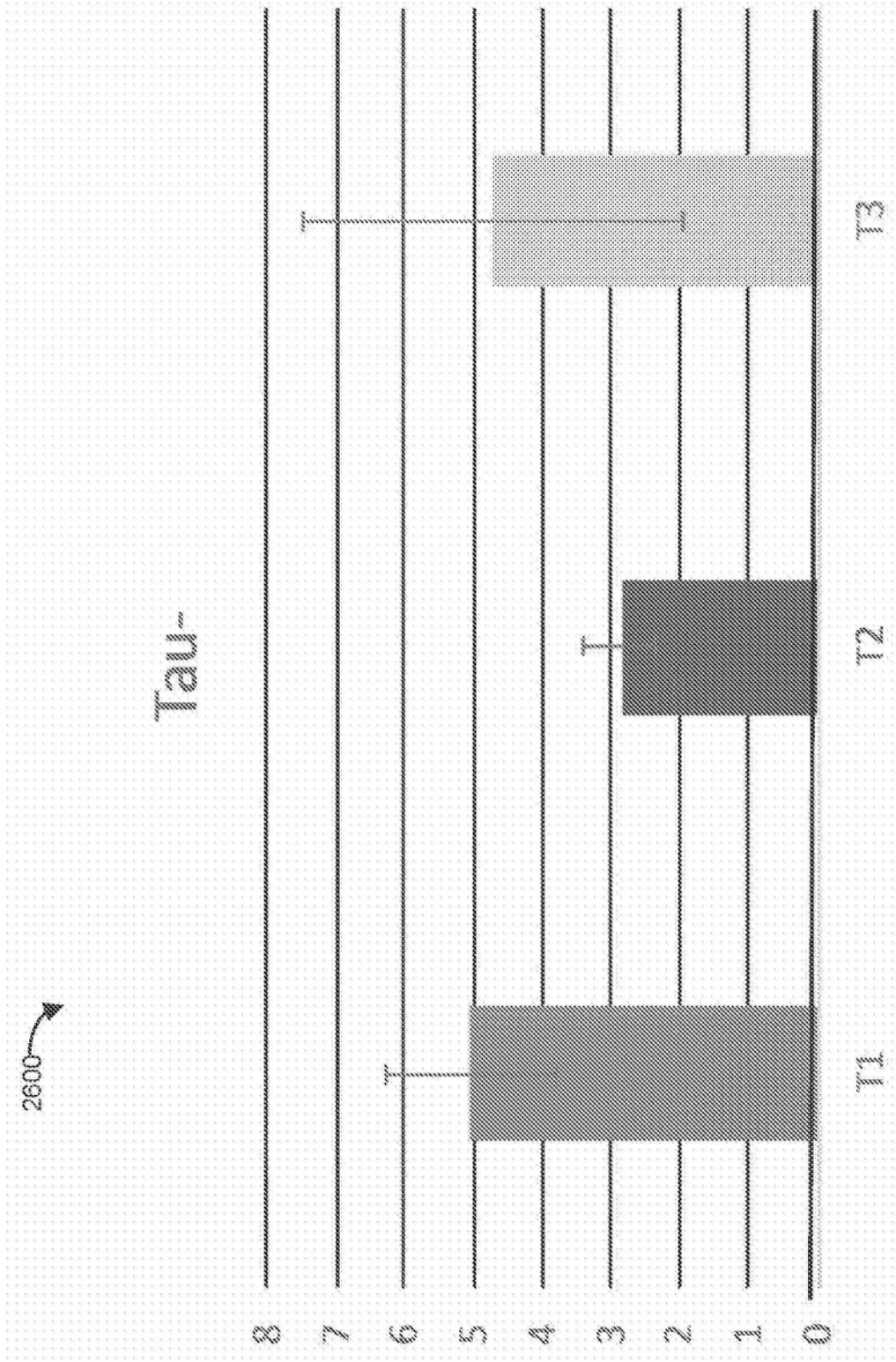


图26A

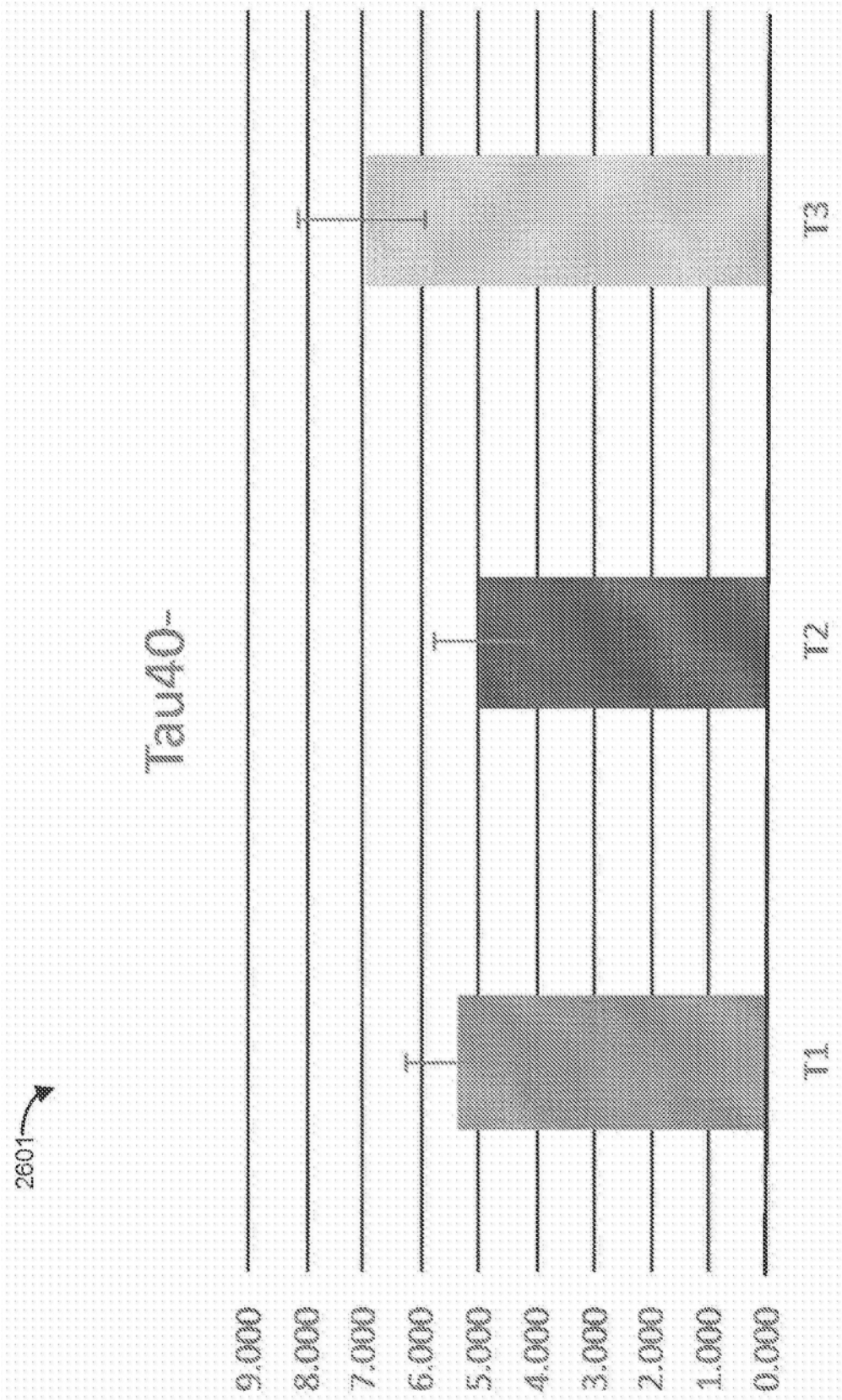


图26B

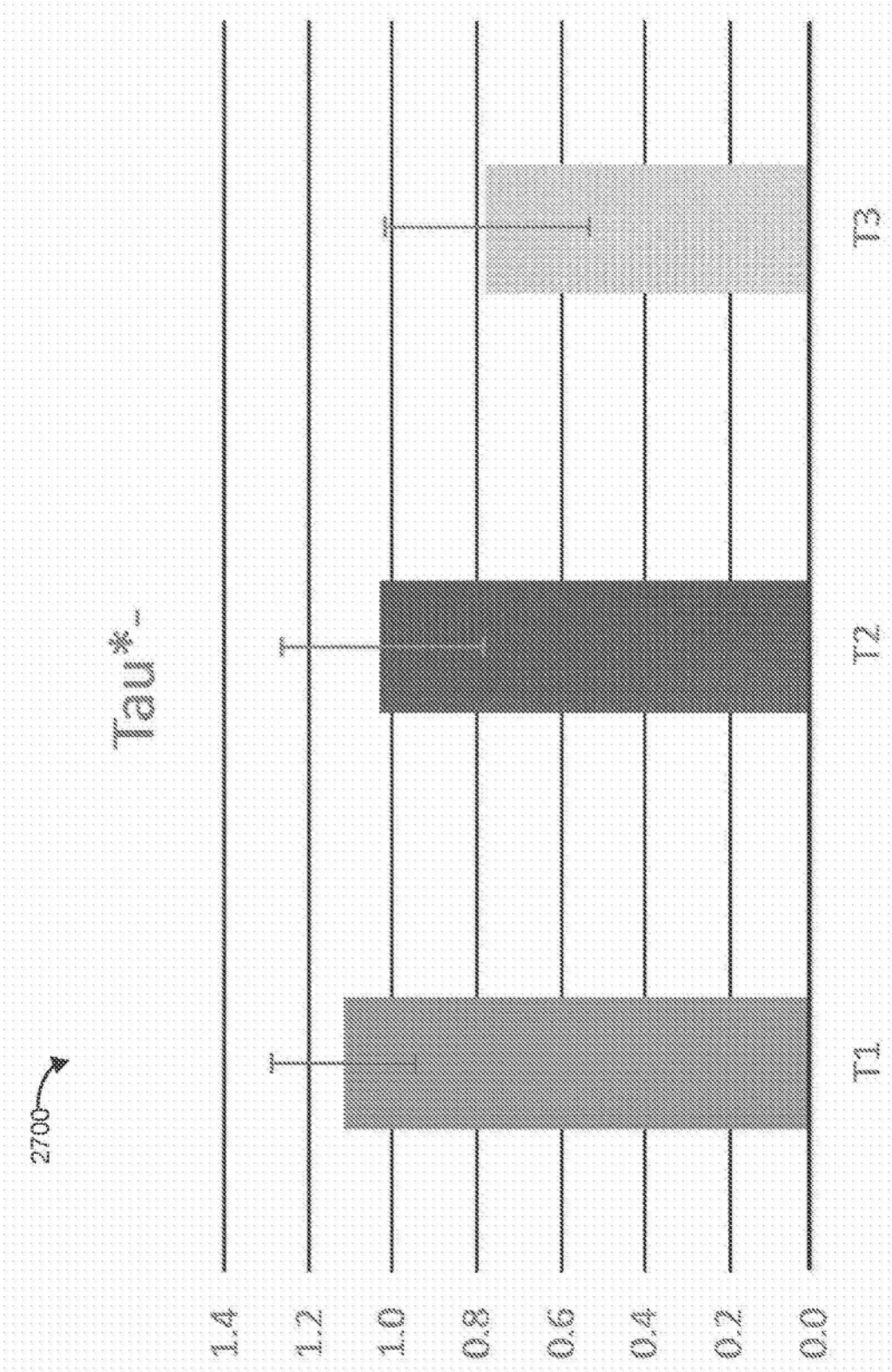


图27A

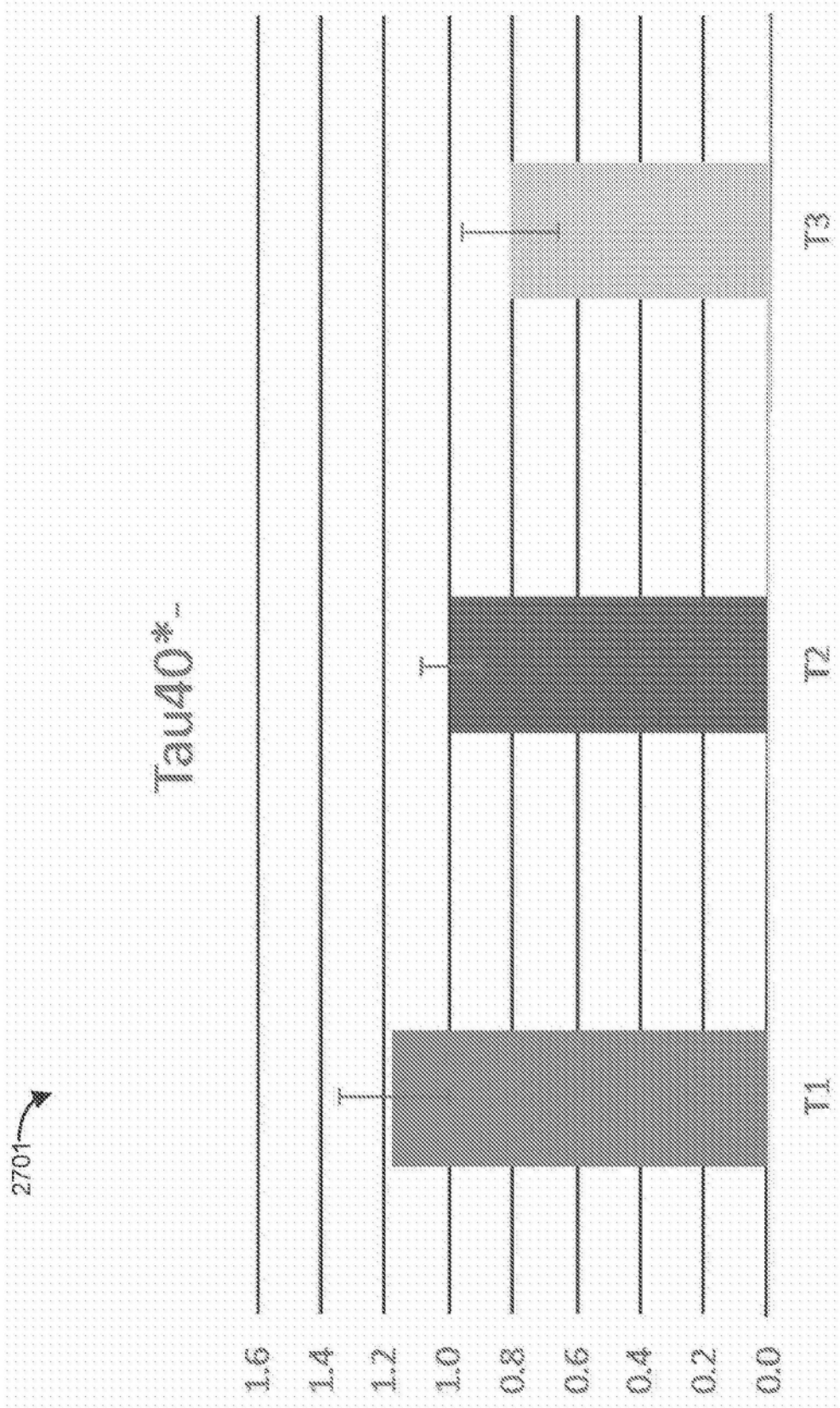


图27B

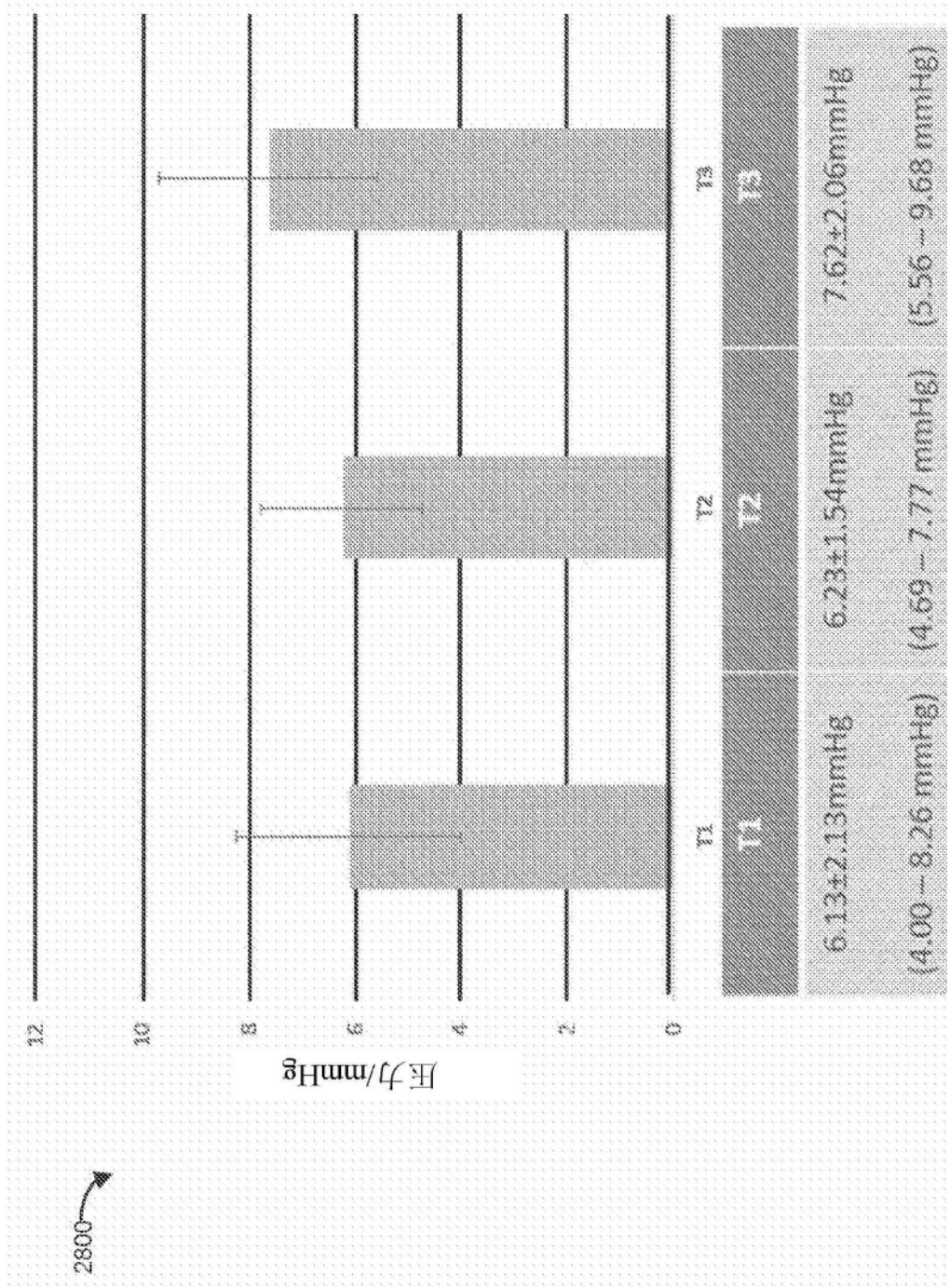


图28

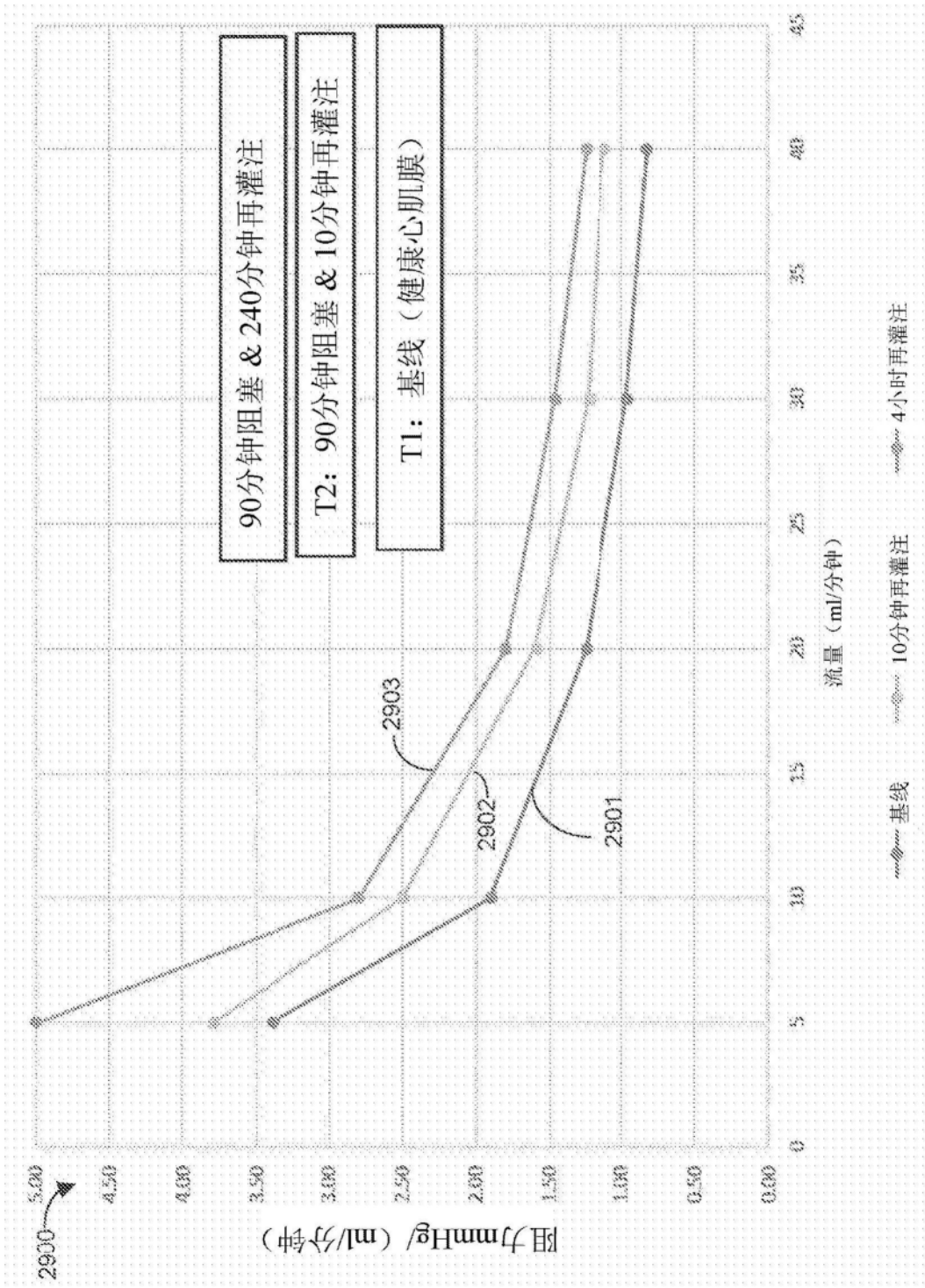


图29

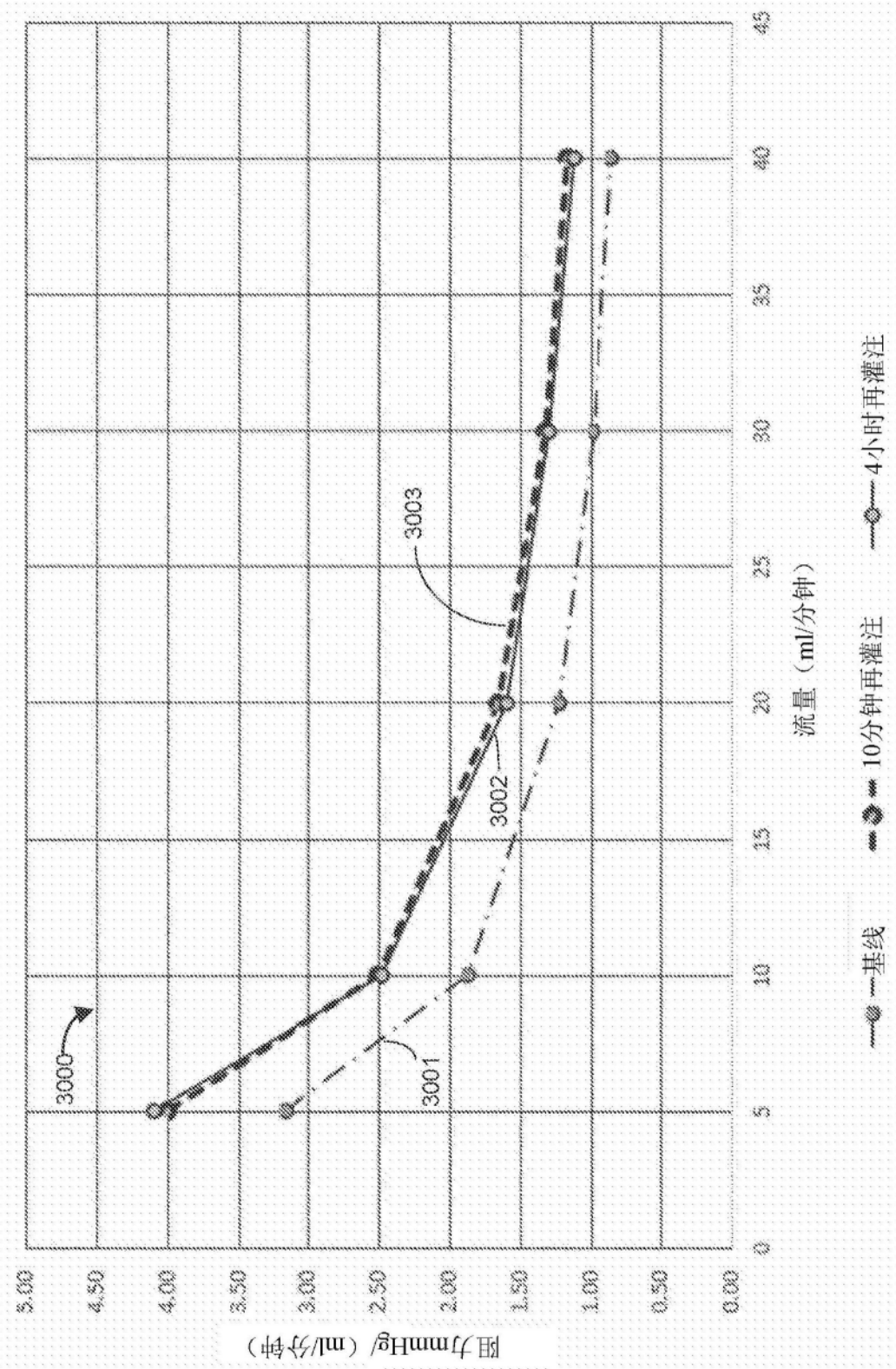


图30

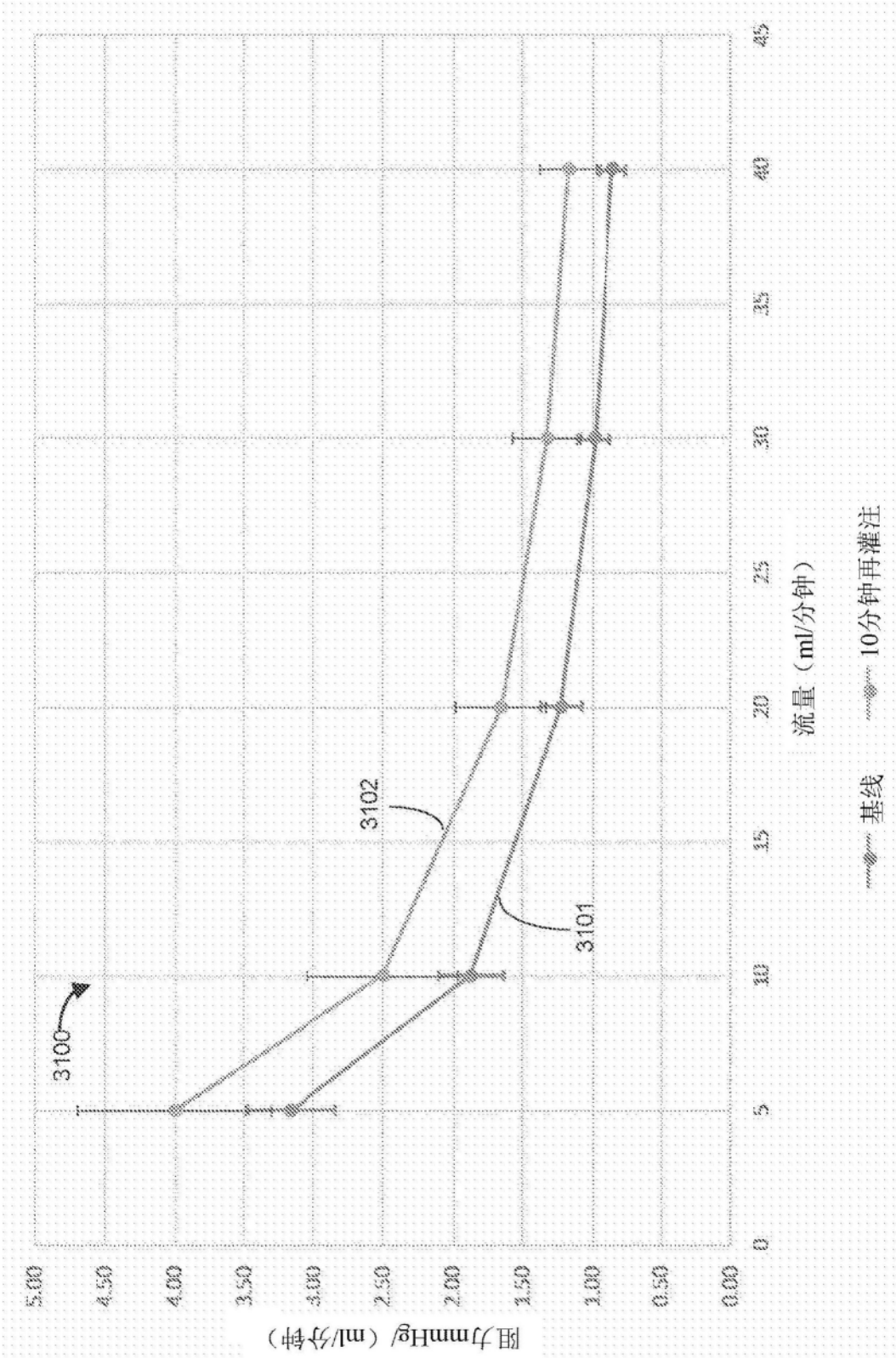


图31A

3104

重复测量(再灌、再灌)	流量 5 ml/分钟, n=6	流量 10 ml/分钟, n=7	流量 20 ml/分钟, n=7	流量 30 ml/分钟, n=7	流量 40 ml/分钟, n=7
针对10分钟再灌注的P值基线	0.016	0.002	0.001	0.001	<0.001
针对4小时再灌注的P值基线	0.026	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

图31B