



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480024545.0

[43] 公开日 2006年10月4日

[11] 公开号 CN 1842295A

[22] 申请日 2004.8.26
 [21] 申请号 200480024545.0
 [30] 优先权
 [32] 2003. 8. 29 [33] US [31] 10/652,837
 [86] 国际申请 PCT/US2004/027958 2004. 8. 26
 [87] 国际公布 WO2005/020797 英 2005. 3. 10
 [85] 进入国家阶段日期 2006. 2. 27
 [71] 申请人 麦德托尼克公司
 地址 美国明尼苏达州
 [72] 发明人 V·曼达 T·D·贝内特 Z·杨

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
 代理人 范 征

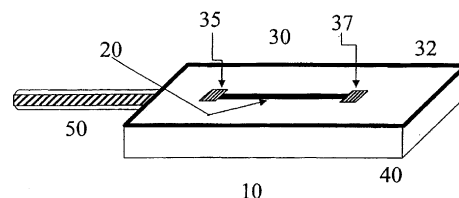
权利要求书5页 说明书10页 附图8页

[54] 发明名称

用于监测心脏标记分子的可植入性生物传感器装置

[57] 摘要

本文公开了适于测定患者的心脏标记水平，以帮助诊断、确定心血管疾病的严重性和处理该疾病的可植入生物传感器系统。该生物传感器包括具有生物识别元件的纳米线传感器元件，该生物识别元件连接于特异性结合受测心脏标记的纳米线换能器。将各传感器元件与防止传感器元件与周围环境相互作用的保护部件相连。可在选择时间使保护部件失效，从而允许传感器元件开始传感活体内的信号。



1. 一种用于测定分析物的存在或量的可植入传感器系统，该系统包括：
 - a. 包含与换能器的一部分或多个部分相连的生物识别元件的传感器元件，所述生物识别元件能够特异性结合一种物质，该物质的量与分析物的存在或量相关，其中，当该物质被结合时产生可检测信号；
 - b. 与传感器元件相连的控制器，该控制器测量可检测信号并使测得的可检测信号的量与分析物的存在或量相关；和
 - c. 位于邻近传感器元件的保护部件，该保护部件在可选择时间内将生物识别部件屏蔽于周围环境。
2. 如权利要求1所述的传感器系统，其特征在于，特异性结合于生物识别元件的物质是受测分析物。
3. 如权利要求1所述的传感器系统，其特征在于，所述换能器包含纳米线和检测器，其构建和排列是测定纳米线相关性质，所述生物识别元件相对于纳米线定位，使得所述生物识别元件和所述物质之间的相互作用在性质上产生可检测的改变以产生可检测信号。
4. 如权利要求3所述的传感器系统，其特征在于，所述纳米线含有门控纳米线场效应晶体管，其中纳米线的电性质对纳米线表面上的变化敏感。
5. 如权利要求1所述的传感器系统，其特征在于，所述传感器系统适于植入心脏的心内循环系统内，所述分析物是心脏标记。
6. 如权利要求5所述的传感器系统，其特征在于，所述传感器系统适于植入冠状窦内。
7. 如权利要求5所述的传感器系统，其特征在于，所述心脏标记是BNP或BNP水平相关标记。
8. 如权利要求1所述的传感器系统，还包括偶联于保护部件以使保护部件在可选择时间后失效的控制电路。
9. 如权利要求8所述的传感器系统，其特征在于，所述保护部件由生物相容性金属形成。
10. 如权利要求8所述的传感器系统，其特征在于，所述保护部件由可腐蚀聚合物凝胶形成。

11. 如权利要求 8 所述的传感器系统, 其特征在于, 所述保护部件由在可选择时间中在活体内基本溶解的材料形成。

12. 如权利要求 8 所述的传感器系统, 其特征在于, 所述控制器与阴极和阳极相连以使电流流过保护部件。

13. 如权利要求 1 所述的传感器系统, 还包括多个传感器元件。

14. 如权利要求 13 所述的传感器系统, 其特征在于, 一个或多个传感器元件包括生物识别元件, 该生物识别元件能够以与第一种分析物的存在或量相关的量特异性结合第一种物质; 且一个或多个传感器元件包括生物识别元件, 该生物识别元件能够以与第二种分析物的存在或量相关的量特异性结合第一种物质和第二种物质中的一种。

15. 如权利要求 13 所述的传感器系统, 其特征在于, 各传感器元件与保护部件相连。

16. 如权利要求 15 所述的传感器系统, 其特征在于, 所述控制器包含能够使一个或多个保护部件选择性失效的电路。

17. 如权利要求 1 所述的传感器系统, 其特征在于, 所述生物识别元件是抗体或能够结合分析物的抗体的一部分。

18. 如权利要求 1 所述的传感器系统, 其特征在于, 所述生物识别元件能够可逆地与所述物质结合。

19. 如权利要求 1 所述的传感器系统, 还包括偶联于控制器的治疗传递系统, 其中治疗参数基于分析物水平的测量而不同。

20. 如权利要求 12 所述的传感器系统, 其特征在于, 保护膜的一部分由在可选择时间中在活体内基本溶解的材料形成, 其中, 保护膜的一部分由电流流过保护部件的部分时溶解的材料形成。

21. 如权利要求 7 所述的传感器系统, 其特征在于, 所述控制器适于将测量的 BNP 水平与存储在控制器中的预选水平作比较, 所述控制器连接于心脏再同步治疗装置并包括响应于测量 BNP 水平而改变心脏再同步治疗装置 AV 间隔的电路。

22. 一种测定分析物的存在或量的方法, 所述方法包括:

a. 植入传感器元件, 该元件包含与换能器的一部分或多个部分相连的生物识别元件, 所述生物识别元件能够特异性结合一种物质, 该物质的量与分析物的存在或量相关, 其中, 当该物质被结合时产生可检测信号; 和与传感器元件相连的控制器, 该控制器测量所产生的可检测信号并使测得的可检测信号的量与分析物的存在或量

相关；

b. 使所述生物识别元件接触组织或液体以使所述物质结合于所述生物识别元件；

c. 当所述物质结合于所述生物识别元件时测量所产生的可检测信号量；和

d. 使所产生的可检测信号量与分析物的量或存在相关。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其特征在于，所述特异性结合于生物识别元件的物质是受测分析物。

24. 如权利要求 22 所述的方法，还包括将保护部件定位于邻近传感器元件，以在可选择时间中将生物识别部件屏蔽于周围环境和去除保护部件或其部分，以使所述生物识别元件可接触患者中的组织或液体。

25. 如权利要求 22 所述的方法，其特征在于，所述换能器包含纳米线和检测器，其构建和排列是测定纳米线相关性质，所述生物识别元件相对于纳米线定位，使得所述生物识别元件和所述物质之间的相互作用在性质上产生可检测的改变以产生可检测信号。

26. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述纳米线含有门控纳米线场效应晶体管，其中纳米线的电性质对纳米线表面上的变化敏感。

27. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，将所述传感器元件植入心内循环系统的一部分内，所述分析物是心脏标记。

28. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，所述部分包括冠状静脉之一的一部分。

29. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，所述部分包括冠状窦内的一部分。

30. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，所述心脏标记是选自 BNP、前 BNP 原、NT-BNP 原、C 型反应蛋白、肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T、肌红蛋白、D-二聚物和细胞因子的标记，所述生物识别元件与所述分析物特异性结合。

31. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，所述心脏标记是 BNP 或 BNP 水平相关标记。

32. 如权利要求 27 所述的方法，还包括提供偶联于控制器的多个传感器元件和多个保护部件，并使至少一个保护部件失效以激活一个或多个传感器元件。

33. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，第一组传感器元件的一个或多个包括以与第一种心脏标记的存在或量相关的量特异性结合第一种物质的生物识别元件，第二组传感器元件的一个或多个包括以与第二种心脏标记的存在或量相关的量

特异性结合第二种物质的生物识别元件。

34. 如权利要求 33 所述的方法, 还包括屏蔽第一组传感器元件的一个或多个保护部件失效以激活该组中一个或多个传感器元件, 同时或顺序地屏蔽第二组传感器元件的一个或多个保护部件以激活该组中一个或多个传感器元件。

35. 如权利要求 34 所述的方法, 其特征在于, 选择第一种和第二种心脏标记进行测量是因为一种心脏标记的水平是心脏细胞伤害的标记, 另一种心脏标记是说明下列情况之一的标记: 血压改变、容积改变、心脏应激情况。

36. 如权利要求 32 所述的方法, 其特征在于, 各传感器元件包括连接于纳米线的已知量的生物识别元件, 其中各传感器元件中所述生物识别元件相同, 用一个或多个保护部件将各传感器元件屏蔽于周围环境, 并且还包括通过在选择时间中使一个或多个保护部件失效而激活所需数量的传感器元件来调整测量受测心脏标记的灵敏度。

37. 如权利要求 27 所述的方法, 还包括偶联于提供治疗的控制器和传感器的治疗传递系统, 其中治疗参数基于心脏标记水平的测量而不同。

38. 如权利要求 32 所述的方法, 包括由在可选择时间中在活体内基本溶解的材料形成的一个或多个保护部件。

39. 如权利要求 32 所述的方法, 其特征在于, 一个或多个保护部件连接于控制器, 该控制器连接于能够引起电流流过一个或多个保护部件并使其失效的阴极和阳极, 还包括通过施加电流或对阴极和阳极施加电势使一个或多个保护部件失效。

40. 如权利要求 37 所述的方法, 其特征在于, 所述心脏标记是 BNP 或 BNP 水平相关标记。

41. 如权利要求 40 所述的方法, 包括由在可选择时间中在活体内基本溶解的材料形成的一个或多个保护部件, 还包括在第一所需时间测量 BNP 水平, 该第一所需时间是一个或多个保护部件在选择时间后基本溶解和传感器元件被激活时, 将测量的 BNP 水平与预选水平比较, 以及根据比较改变治疗参数。

42. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述治疗传递系统是心脏再同步系统, 其中改变的治疗参数是系统的 AV 间隔, 将测量的 BNP 水平与预选水平比较, 以及根据比较改变治疗参数。

43. 一种诊断、确定患者心血管疾病的严重性或处理该疾病的方法, 所述方法包括:

a. 将含有多个传感器元件的传感器植入患者中, 各传感器元件包括与换能器的

一部分或多个部分相连的生物识别元件，所述生物识别元件能够以心脏标记水平相关量特异性结合一种物质，其中，当该物质被结合时产生可检测信号；

b. 通过使位于邻近传感器将生物识别部件屏蔽于周围环境的一个或多个保护部件失效来激活一个或多个所述传感器元件；

c. 测量所产生的可检测信号量；

d. 将所产生的可检测信号量与患者中存在的心脏标记水平相关联；

e. 比较心脏标记的测量水平与这种心脏标记的预选水平以诊断、确定心血管疾病的严重性或处理该疾病。

44. 如权利要求 43 所述的方法，其特征在于，所述心脏标记是 BNP。

45. 如权利要求 43 所述的方法，还包括连接于控制器的治疗传递系统，该控制器连接于一个或多个传感器元件，其中治疗传递系统根据作为处理患者心血管疾病的一部分的一组预选参数给患者提供治疗，当与心脏标记的预选水平相比，心脏标记的测量水平指出患者心血管疾病的症状正在恶化，还包括改变治疗参数。

46. 如权利要求 45 所述的方法，其特征在于，所述治疗传递系统是心脏再同步治疗系统。

47. 一种存储使用方法说明的计算机可读介质，所述介质中含有：

a. 电子寻址可植入传感器的说明，其中所述可植入传感器还包括多个传感器元件，其中各传感器元件包含连接于换能器的生物识别元件，所述生物识别元件能够以之后出现的心脏标记水平的相关量特异性结合物质，其中结合所述物质时产生可检测信号；

b. 通过使位于邻近传感器将生物识别部件屏蔽于周围环境的一个或多个保护部件失效来激活一个或多个传感器元件的说明；

c. 测量可检测信号数量级的说明；

d. 至少部分根据可检测信号来确定心脏标记量的说明；

e. 比较心脏标记的测定水平与所述心脏标记的已知水平的说明，以 i) 诊断，ii) 确定心血管疾病病状的严重性，和/或 iii) 处理该疾病病状。

48. 如权利要求 43 所述的方法，其特征在于，所述心脏标记包括 BNP 材料或 BNP 材料相关标记。

用于监测心脏标记分子的可植入性生物传感器装置

本发明涉及检测、测量和/或监测患者的生理分析物水平的传感器，具体涉及适用于植入以进行体内检测和/或监测一种或多种心脏标记的生物传感器。

心脏病，包括心肌梗塞是人类死亡和活动性受损的主要原因，尤其是在西方世界。缺血性心脏病是心力衰竭的主要形式。心脏缺血的通常症状是胸痛，可能导致心脏病急性发作(急性心肌梗塞或AMI)和猝死。

当血液在心脏中流动受限(缺血)时和/或当心肌的氧气供给受损(缺氧)并且不能满足心脏对氧气的需求时，发生心肌缺血症。缺血和缺氧可以是瞬时和可逆的，但也可导致心脏病急性发作。在心脏病急性发作期间，心脏组织受到损伤，心脏细胞变得能够透过，将其内容物的一部分释放到周围环境中，包括心脏酶和其它生化标记。患者血液中这些细胞标记如肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶-MB(CKMB)和肌钙蛋白(I和T)和肌红蛋白质量水平变得可以检测。采用这些标记和新形式治疗提高了心脏病急性发作的患者的存活率。这个因素加上预期寿命的提高导致充血性心力衰竭(CHF)的患病率增加。

CHF引起显著的发病率和死亡率，对该疾病的卫生保健支出很大。该疾病需要更好的诊断和预后方法。近年来，B型钠尿肽(BNP)测定已用于诊断CHF，心室响应于心室扩张和压力超负荷分泌BNP会导致BNP的血浆浓度升高。已发现，BNP水平增加与左心室功能不良程度和CHF症状的严重性成正比，因此将监测循环BNP的水平用于监测治疗的有效性。BNP水平显著增加与入院之间的较长间隔相关。因此，BNP监测允许修改治疗方案，使它对个别患者的所需效果最大化。也在测定中测量BNP前体分子如当从BNP前体切割BNP时释放的N-末端BNP原(NT-BNP原)水平、称为“前BNP原”的108个氨基酸分子，以诊断CHF，尤其当患者的治疗包括用合成的BNP分子治疗时。

当患者的CHF恶化(在患者体重增加几磅和/或水肿明显增加之前)，直到患者约见医生或要求住院，不能确诊将导致延误治疗。虽然现在可以采用体外诊断测定来测量BNP水平，但是这些评价是特指的时间评价，不能为临床医师提供对患者变化状态的完整记录。而且，将延误对患者的治疗所需的改变。

体外测定的最新进展是将生物传感器用作测定的基材。生物传感器是因生物学

相互作用而产生电信号的电子装置。生物传感器通常分为两组。催化传感器用酶、微生物或全细胞催化与靶物质的生物学相互作用。亲和力系统用抗体、受体、核酸或其它结合对部分与靶物质结合，靶物质一般是结合对的另一部分。可将生物传感器与血样一起使用，测定感兴趣分析物的存在，而无需一般为自动化免疫测定系统所需的样品制备和/或分离步骤。

近年来，可植入电化学生物传感器成为分析和定量患者血液的化学组成的一种重要工具。例如，通常将葡萄糖传感器用于测量糖尿病患者的血糖水平。美国公布的申请号 2002/0120186 中描述了这种生物传感器，将其内容纳入本文作为参考。

需要有可植入生物传感器，用于体内检测和监测心血管疾病，包括心力衰竭和心肌梗塞的诊断和治疗中的生物学相关标记。

本发明提供了一种可植入传感器系统，用于检测和/或监测患者中所需分析物的存在和浓度。在本发明的一个实施方式中，该系统包括一种检测所需心脏标记或标记如 BNP 在心内循环系统或心脏组织中的水平的生化传感器，测量心脏标记水平和任选地储存数据的控制器和处理器，以及显示数据的外部用户界面系统。在一个实施方式中，该系统还包括如果所测定的心脏标记的水平超过预定的临界水平则引起患者警惕的电路。

本发明的传感器系统可配置在心内导联或其它传递装置上，作为独立系统或掺入可植入医疗设备如起搏器、除颤器或心脏再同步治疗(CRT)系统中。当掺入可植入医疗设备时，也可将该传感器与该设备提供的治疗装置合作使用。在一些实施方式中，将该传感器系统配置在置于心脏右心房的冠状窦口的心内导联上。

在本发明的一个实施方式中，传感器是纳米级装置。该传感器系统包括连接于纳米线的生物识别元件和能够测定纳米线相关性质的检测器。生物识别元件是结合对的一部分，所检测的心脏标记或分析物是结合对的另一部分。纳米线传感器优选包括上面形成了外表面的半导体纳米线，形成门电极，第一端与导体电接触形成源电极，第二端与导体接触形成漏电极。在本发明的一个方面，该传感器是场效应晶体管，它包含由绝缘材料、源电极、漏电极和布置在纳米线表面上连接的生物识别元件之间的半导体纳米线形成的基材。当生物识别元件及其特异性结合配偶体之间发生结合事件时，引起场效应晶体管电流-电压特征的可检测的改变。

在一个实施方式中 该传感器系统包括传感器的阵列。阵列中的一个或多个传感器与保护部件相连，保护部件能够防止相连接的传感器与周围环境相互作用。可在选择时间使保护部件失效，从而允许传感器开始与周围液体或组织相互作用的操作，

如果在结合对另一部分存在时，生物识别元件可与它相互作用。

在本发明的另一方面，保护部件由可氧化、生物相容、可生物吸收和在施加电势时可以溶解于溶液如血液中的导电材料形成。例如，可在顶上盖有导电材料如生物相容性金属或可电腐蚀的聚合物的基材的孔内形成传感器。在另一实施方式中，用在预定时间溶解的材料形成保护部件。

在给定时间点，传感器阵列上一个或多个激活的传感器可用于检测当物质与传感器的生物识别元件结合时产生的可检测信号，以测定所需分析物的水平。然后处理数据，并与存储数据比较，以提供对生物或其它条件的更准确的说明。可采用另一处理方案获得测量结果，然后该测量结果可用于监测患者的情况，或修改治疗传递方式。

在一个实施方式中，该传感器系统包括根据一种或多种待测心脏标记的水平提供治疗的治疗传递系统。该治疗传递系统可包括药物泵、对组织进行电刺激的电路或本领域已知的任何其它类型的治疗传递方式。

图 1 是说明本发明传感器的一个实施方式的示意图。

图 2 是说明生物识别元件和传感器如图 1 所示的传感器的一种连接方法的流程图。

图 3 是说明本发明传感器系统的一个实施方式的示意图。

图 4 是说明包括治疗传递系统的本发明传感器系统的一个实施方式的示意图。

图 5 是可与本发明传感器系统一起使用的控制器的一个实施方式的系统框图。

图 6 是说明本发明传感器的一个实施方式的示意图。

图 7 是说明具有保护部件和多个单独的纳米线传感器元件的本发明传感器的一个实施方式的示意图。

图 8 可实践的本发明方法的一个实施方式的流程图。

本发明涉及用于连续体内监测分析物如心脏标记水平的可植入亲和生物传感器系统，作为独立系统或作为植入的或可植入医疗设备("IMD")，如起搏器、除颤器、CRT 系统等的一部分。该生物传感器优选包括纳米线场效应晶体管基材，它连接有能够与感兴趣心脏标记结合的生物识别元件。

本文所用的“纳米线”指细长的纳米级半导体，在沿其长度的任一点上，具有至少一个截面尺寸，在一些实施方式中，两个正交截面尺寸小于 1,000 纳米。在一些实施方式中，纳米线具有至少一个范围约 0.5 纳米-200 纳米的截面尺寸。在一个实施方式中，纳米线指金属沉积在硅表面形成的重叠排线。这种纳米线的宽度最好

约为 1-4 纳米和长度为 10 纳米或更长。

用于本发明传感器系统的纳米线包括任何纳米线，包括碳纳米线、有机和无机的导电和半导体聚合物。在一些情况下，可采用其它各种纳米级尺寸的导电或半导体元件。美国公布的申请号 2002/0117659 描述了可用于本发明的纳米线和纳米管，将其内容纳入本文作为参考。

选择用于本发明的纳米线和其它导体或半导体的主要标准是纳米线本身是否能够非特异性结合传感器系统植入部位中的物质和合适的生物识别元件，即特异性结合对部分是否可连接于纳米线表面。

用于传感器系统的纳米线最好是单独的纳米线。本文所用的“单独的纳米线”指不与另一纳米线接触的纳米线(但不排除纵横阵列中单独纳米线之间需要接触的类型)。通常，本发明各传感器元件包括单独的纳米线。当多个传感器元件一起位于或排列在一个框架(housing)，如阵列中，可将一排或一系列单独的纳米线传感器元件连接在一起使其各自与相同分析物特异性结合，从而提供纳米线传感器元件组。在一个实施方式中，传感器元件组内各单独纳米线传感器元件将被同时激活，由各单独传感器产生的可检测信号将被同时检测。单独的纳米线的制造方法已知。

生物识别元件指能够结合感兴趣的心脏标记的任何物质。该元件优选为与所需分析物特异性结合的结合对部分，即与分析物的结合亲和力和/或特异性高于任何其它部分。这种结合对是熟知的，包括以下物质：抗原-抗体、生长因子-受体、核酸-核酸结合蛋白、互补核酸对等。

生物识别元件优选是抗体或其保留对分析物特异性结合活性的有效部分。有效部分包括例如：含有任一这些部分的 Fv、scFv、Fab、Fab2 和重链可变区或嵌合分子或重组分子或工程改造的蛋白。

将生物识别元件连接到纳米线上。本文所用“连接到”包括抗体和蛋白直接或间接结合于表面，以便当植入传感器或生物识别元件与其周围环境相互作用时该元件仍然保持与表面结合的所有机制。这些机制包括通过共价连接的化学或生化连接，通过特异性生物结合(如生物素/链霉抗生物素蛋白)、配位键合如螯合/金属结合等的连接。附图中显示了本发明的示范性实施方式。本领域技术人员通过通读本发明可以容易地明白，本方法和系统可应用于除本文所述实施方式以外的各种系统。

图 1 显示了本发明的可植入亲和纳米传感器的一个例子。该传感器系统 10 包括单条纳米线 20，它位于基材 30 的上表面 32 上。可作为密封传感器的框架 40 整合了电路封装。该传感器系统也分别包括连接于电接头的电源电极 35 和 37，在此实施方

式中它位于该框架中。将该传感器系统配置在可连接于用户界面和/或 IMD 的导联 50 上。

基材 30 一般由聚合物、硅、石英或玻璃制成。可以用一个或多个电池为电路供电，或者，可通过植入的与另一可植入医疗设备 (IMD) 偶联的医疗电子导联接受电力，如下所述。适于提供长期连续监测的任何电路均可与本发明装置联用。在一些实施方式中，可通过外部手段为电路供电。

本发明传感器系统的框架可采用在水相介质中保护系统组件的封装技术。例如，可由热成形的高密度聚乙烯制造框架的顶部和底部。用不干扰电路操作的系统衬垫材料填充框架内环绕电路和其它组件的区域。例如，填充材料可以是石油蜡和低熔点树脂的混合物。

图 2 是说明将生物识别元件连接到如图 1 所示的纳米线传感器 10 的表面上步骤的示意图。如图所示，用化学方法激活纳米线表面，加入所选与感兴趣抗体结合的生物分子接头，与化学激活的表面反应，便于抗体或其它生物识别元件结合到表面上。

生物识别元件的连接方法因纳米传感器表面材料和所用结合对而不同。当该元件是抗体或蛋白时，可将蛋白共价结合于具有双功能分子如戊二醛、碳二亚胺、生物素-抗生物素蛋白和其它分子的表面上，该双功能分子的至少两端上各具有一种或多种官能团，如本领域技术人员所熟知的那样。此外，双功能间隔分子如 N-羟基琥珀酰亚胺衍生的聚乙二醇可用于结合蛋白。

图 3 是显示本发明纳米传感器系统的一个例子的结构图。用于植入患者的医疗导联上携带有如图 1 所示的亲纳米线传感器 300。该传感器最好定位于患者的心脏组织或心内循环系统或血流中可测量与心血管疾病相关的某些心脏标记水平的其它地方。在本发明的一个方面，所检测的心脏标记包括但不限于：BNP、前 BNP 原、NT-BNP 原、C 型反应蛋白、肌钙蛋白 I 和肌钙蛋白 T、肌红蛋白、D-二聚物、细胞因子如组织坏死因子 α 和本领域已知的其它心脏标记。将传感器 300 与检测器 310 连接，检测器 310 测量在一种或多种心脏标记分子或受测标记分子与连接于纳米线的生物识别元件结合时由传感器产生的可检测信号，其中所产生的信号量可用于测定患者中存在的心脏标记的水平。检测器可与用户界面显示器 320 相连，患者和/或患者的卫生保健提供者可访问连续显示或存储于处理器 (如图 5 中 520 所示) 中的用户界面显示器 320。在一个实施方式中，可将检测器 310 连接于遥测仪 330，遥测仪 330 将感受到的信息传送给可与服务器 350 相连的接受器 340。服务器 350 可包括可能与监测

患者状态相关的其它患者信息的患者数据库。在图 3 的系统中，任选地，可通过互联网访问管理系统 320 访问服务器 350，以使卫生保健提供者可以访问从连续监测一种或多种患者心脏标记水平获得的信息。

图 4 显示了与植入性医疗设备 (IMD) 相连并任选地连接于 IMD 的电刺激系统的本发明纳米传感器系统的结构图。在这个实施方式中，将图 1 所述的纳米传感器 400 连接于检测器 410，也可包括电刺激器，以及与 IMD 连接的电刺激导联 420，IMD 包括但不限于：CRT，起搏器或除颤器。由检测器和/刺激器接受由纳米传感器 400 产生的可检测信号，该信号的量与患者的一种或多种心脏标记水平直接或间接相关；从而确定所需心脏标记的水平。可由检测器内的控制器 (如图 5 中 500 所示) 加工信息，以根据患者的血液或组织中心脏标记的测量水平的变化来改变 IMD 的参数。可包括与检测器 410 相连的遥测仪 440，以将检测器接收的信息传送给接收器 430。在一个实施方式中，将接收器 430 连接于通过用户界面 460 为卫生健康提供者或患者提供患者信息的互联网访问的服务器 450。

图 5 是本发明纳米传感器系统的控制器的一个实施方式的系统结构图。可将控制器 500 置于本领域已知的任何 IMD 内，或者，控制器 500 可以是纳米传感器系统，如图 3 和图 4 所示系统的检测器或处理器元件的一部分。控制器 500 可包括传递电刺激的电路，该电刺激用于由电刺激输出进行起搏、心脏复律和/或除颤目的。

控制器 500 可包括通信装置 510，如普通转让的美国专利号 6,169,925 中所述的遥测系统，以整体纳入本文作为参考。采用该遥测系统将提供能够与个别患者通讯装置远程通信的系统。这种患者通讯装置可具有警报功能，以警告传感器读数超过认为是可接受的范围之外的患者。该警报也可包括通知用户响应初始警报应该采取的行动。也可将警报的紧急水平编码成不同信号。该警报可以是本领域已知的任何类型的患者警报，包括但不限于：音响警报、可视警报或通过振动警告患者的警报。此外，可从装置上的附加电极通过肌肉或神经刺激使患者接到信息。在另一实施方式中，可将遥测信号提供给外部装置，以便在检测到紧急情况时传递自动警报。例如，如果心脏标记水平说明患者正遭受心脏病急性发作，可通过通讯系统的上行线路自动联系急诊工作人员。可用通过数据存储元件 520 储存的信息将患者数据自动提供给急诊卫生保健工作人员。控制器 500 也可包括数据获取元件 530 和数据处理器 540。

在本发明的一个实施方式中，本发明纳米传感器可包括与传感器相邻的保护部件，以在可选择时间中将感受器屏蔽于周围环境。控制器 500 可包括保护激活部件

560, 该部件会产生导致保护部件或保护部件的预定部分被氧化、溶解或去除的信号, 以使纳米传感器可进行操作。当采用多个传感器元件时, 可将一个或多个保护部件与一个或多个传感器元件相连, 其中可选择时间不同。在一个实施方式中, 可将一个或多个保护部件连接于一组纳米线传感器元件, 使得可以同时让这些保护部件失效, 以同时激活该组内单独的纳米线传感器元件。在另一实施方式中, 可将一个或多个保护部件与第一组纳米线传感器元件相连, 其中一个或多个第一保护部件将在第一个可选择时间中屏蔽传感器元件组, 一个或多个第二保护部件将在第二个可选择时间中屏蔽第二组纳米线传感器元件。可在第一个时间激活第一组传感器元件, 测量分析物水平; 可在第二个时间激活第二组传感器元件, 并测量分析物水平。在又一实施方式中, 第一组和第二组纳米线传感器元件可包括与不同物质特异性结合的第一种和第二种生物识别元件。在这个实施方式中, 可将一种保护部件与两组纳米线传感器元件相连, 当该保护部件失效时, 两组传感器元件被激活, 使得可以同时测定一种以上分析物的水平。或者, 可将一个或多个保护部件与各组传感器元件相连, 顺序地使保护部件失效。本领域普通技术人员将知道如何优化以所需数量激活组中单个纳米线传感器元件, 以获得对受测分析物的所需灵敏度和特异性。在一个优选实施方式中, 根据所提供的纳克-皮克灵敏度来选择组中单个纳米线传感器元件的数量。

该处理器可以是微处理器或本领域已知的其它处理电路。存储装置可包括随机存取存储器(RAM)、只读存储器、寄存器及其组合, 或适用于可植入医疗设备的任何其它类型的存储装置。控制器 500 也可包括传感器地址 570。

控制器 500 还可包括保护激活器, 它在一个实施方式中可在传感器上形成保护部件, 在选择时间之前防止传感器暴露于体液的保护部件溶解。

描述了将保护部件与普通转让的美国公布的专利申请号 2002/0120186 中的传感器一起使用, 将其内容纳入本文作为参考。在一个实施方式中, 保护部件包括一薄膜导电材料。可氧化、生物相容性、可生物吸收和在施加电势时可溶解于溶液如血液中的任何导电材料可用于制作保护部件。这种材料的例子包括铜、金、银和锌, 以及一些聚合物。

可通过注射或旋涂形成保护部件。在一个实施方式中, 纳米传感器位于基材中形成的孔中。保护部件可上胶, 以覆盖孔, 或可延伸到孔的边缘至部分覆盖基材。在一个实施方式中, 可通过毛细管作用、通过用真空或其它压力梯度将材料部分吸引到孔中、通过将材料熔解入孔中、通过离心和相关方法、通过将固体插入孔中或

通过这些或类似方法的任意组合使该孔顶上盖有保护部件。

在一个方面，将保护部件通过电学和机械方法偶联于各个称为阳极的导体上。附加的“阴极”导体最好位于各储器附近，但在电学上或机械上与其分离。当将保护部件置于导电溶液时，施加于阳极和阴极之间的电压差使电子通过导电溶液从阳极导体传递到阴极导体上。这进而引起可认为是电路阳极的保护部件氧化并溶解于周围液体中，将传感器暴露于周围体液中，使得传感器变为操作性并且生物识别元件可以与周围环境相互作用。

虽然上述实施例描述了通过用电流溶解或腐蚀的保护部件，但是可采用在可预测时间中患者体内溶解的任何可生物吸收材料。例如，在本发明的一个实施方式中，系统中包括一个以上传感器元件，可让一个或多个传感器元件不受保护，而可将一个或多个其他传感器元件与在第一时间中基本上吸收的各个保护部件相连。然而，可将另一组传感器元件各自与由另一材料形成的保护部件相连，已知该材料在长于第一时间的第二时间中基本上溶解，等等。

将保护部件与多个传感器元件一起使用，以连续激活一个或多个传感器元件，这样可通过缩短将生物识别期暴露于周围环境的时间和降低蛋白和身体中存在的其他材料与传感器元件的非特异性结合的可能性，其方式为干扰分析物或与患者中存在的分析物水平相关的物质的特异性结合来延长感受器的功能寿命。在一些实施方式中，可将保护部件与多个传感器元件一起使用，以激活控制传感器元件的增益或信噪比所需数量的传感器元件。例如，为了有意义地测量患者中感兴趣分析物的水平，可能需要激活多于一个传感器元件，以提高所产生的可检测信号的水平。

图6是说明用于监测多种分析物的可植入纳米传感器阵列600的例子的示意图。多个纳米线场效应晶体管610位于基材620上。基材620位于整合的电路封装630的密封传感器上，它包括传感器电路。将该传感器排列在或连接于导联640。虽然显示了六个纳米传感器，但是基材620可以支持的任何其他数量的纳米传感器都是可能的。

图7是说明用于在选择时间中监测多种分析物或监测一种分析物或其组合的可植入纳米传感器阵列700的例子的示意图。图7中所示的阵列包括多个单独的纳米传感器720，各自位于形成于基材750中和覆盖有保护部件730的孔740内。在一个实施方式中，各纳米传感器包括用于相同心脏标记的生物识别元件。使用中，可将该阵列植入患者，通过溶解相应的保护部件使预定数量的纳米传感器可进行操作。

可进行操作的纳米传感器数量由感兴趣生物识别元件和心脏标记之间结合的特

异性和灵敏度决定，以及如何处理可检测信号数据。如果在某种条件下，感兴趣心脏标记的水平显著提高，心脏标记与生物识别元件在一个纳米传感器中的特异性结合可能不足以准确测量这种改变。

在另一实施方式中，在通过将信号应用于相关控制和地址行从而以上述方式去除与纳米传感器相邻的保护部件之前，必须激活各纳米传感器。激活之前，纳米传感器不与周围环境接触，所以不发生降解。去除保护部件后，可用传感器进行传感，直到经测定传感器性能正在下降并超出预定的准确度范围。然后，可丢弃该纳米传感器不用，在其位置中激活一个不同的纳米传感器。可以这种方式长期使用植入的传感器系统，而无需置换。

图8是说明与IMD提供的治疗一起起作用的闭环纳米传感器系统例子的流程图。治疗类型可包括起搏、除颤、药物传递、监测和/或患者管理治疗。在图8所示的实施方式中，由IMD如起搏器、除颤器等提供治疗。纳米传感器系统和/或可植入装置中的计算机实施软件逻辑系统激活植入患者中的一个或多个纳米传感器，并开始测量患者中所需心脏标记的水平。当纳米传感器测定到受测心脏标记或标志的水平升高或降低到表明患者状态恶化的水平时，可据此调整IMD的治疗参数。纳米传感器连续测量感兴趣心脏标记的水平，并在治疗中作出合适的调整。

当IMD是CRT系统时，可用心脏标记如BNP的水平提高来优化AV和VV计时(timing)，以评价治疗方案对逆向改造心脏的影响或评价伴随药物治疗的影响。在软件和/或硬件控制下操作，处理电路处理接收的信号，以确定作用过程。或者，处理器可计算一个或多个纳米传感器读数的平均数，或可采用投票方案来丢弃超出范围的信号或可使多于一个心脏标记的水平相互关联，然后确定作用过程。

本发明纳米传感器系统具体用于监测心血管疾病患者中心脏标记的水平，具体用于监测这种患者的BNP水平。美国公布的专利申请号2003/0022235中描述了确定诊断有心力衰竭或其它心血管疾病的患者的预后方法。简要说，该方法包括鉴定BNP水平，或与BNP相关和与患者心血管疾病相关症状增加相联系的标记的水平。一旦测定了该水平，将具有连接于纳米线场效应晶体管的生物识别元件即BNP结合对部分或相关标记的本发明纳米传感器系统植入到患者的心内循环系统中，作为一个单独设备或作为已经植入患者或待植入患者的可植入医疗设备的一部分。纳米传感器控制器将以预定间隔测量患者的BNP水平，存储测量结果和将它们与先前为患者测定的BNP的预后水平相比较。如果BNP水平说明患者的病症正在恶化，那么将引发患者警告，以便患者知道去联系他或她的卫生保健提供者。任选地，如果BNP水平

说明患者的病症正在恶化，可将治疗参数自动调整到更优化的设置上。

生物识别元件优选为特异性结合于 BNP 分子内肽表位的抗体或其片段。在一个实施方式中，该抗体是单克隆抗体。特异性结合于 BNP 或 BNP 相关标记的抗体和其它成分是已知的。例如，美国专利号 6,124,430 描述了结合于 hBNP 分子内表位的抗体，其内容纳入本文作为参考。

在本发明另一实施方式中，本发明纳米传感器系统包括适于测量多于一个心脏标记水平的单个纳米传感器的阵列，该系统可用于诊断器官衰竭的方法。感兴趣的标记优选包括说明压力、体积改变和心脏应激的标记(如 BNP 和 BNP 原)和表现出组织损伤的标记(如心肌钙蛋白 I)。美国专利号 6,461,828 中描述了用体外诊断测定获得的这些标记水平的测量结果与心力衰竭的诊断相关连的方法，其内容纳入本文作为参考。

将本文参考的所有专利和出版物以其整体纳入本文作为参考。应理解，实施本发明不需要上述优选实施方式的某些上述结构、功能和操作，并将其包括在说明书中仅为了使示范性实施方式或实施方式完整。此外，应理解，可将上面参考的专利中特别列出的结构、功能和操作与本发明联合实施，但它们不是实施所必需的。因此应理解，在所附权利要求的范围内，可以除特别描述以外的其它方式实施本发明，实际上并不背离本发明的精神和范围。

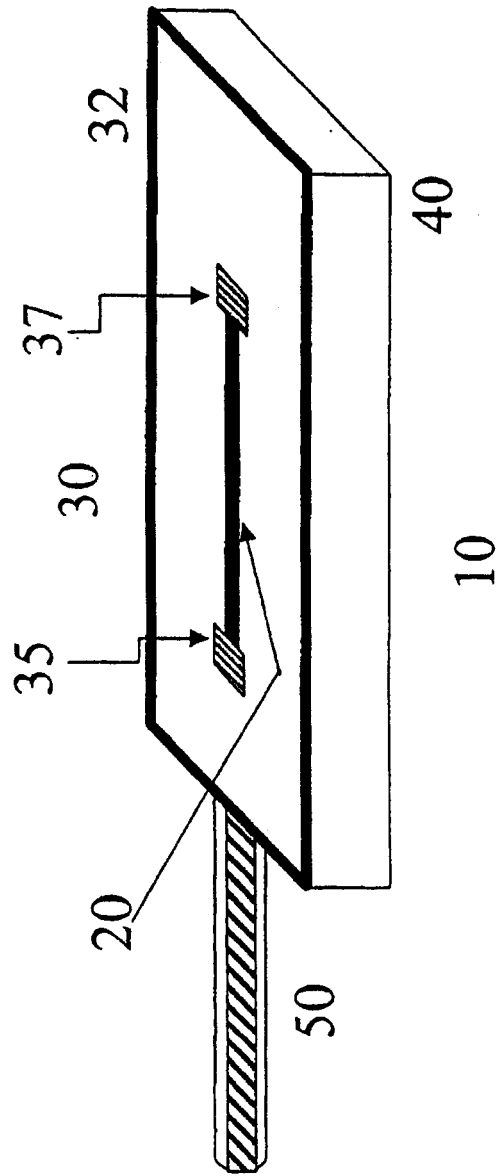


图 1

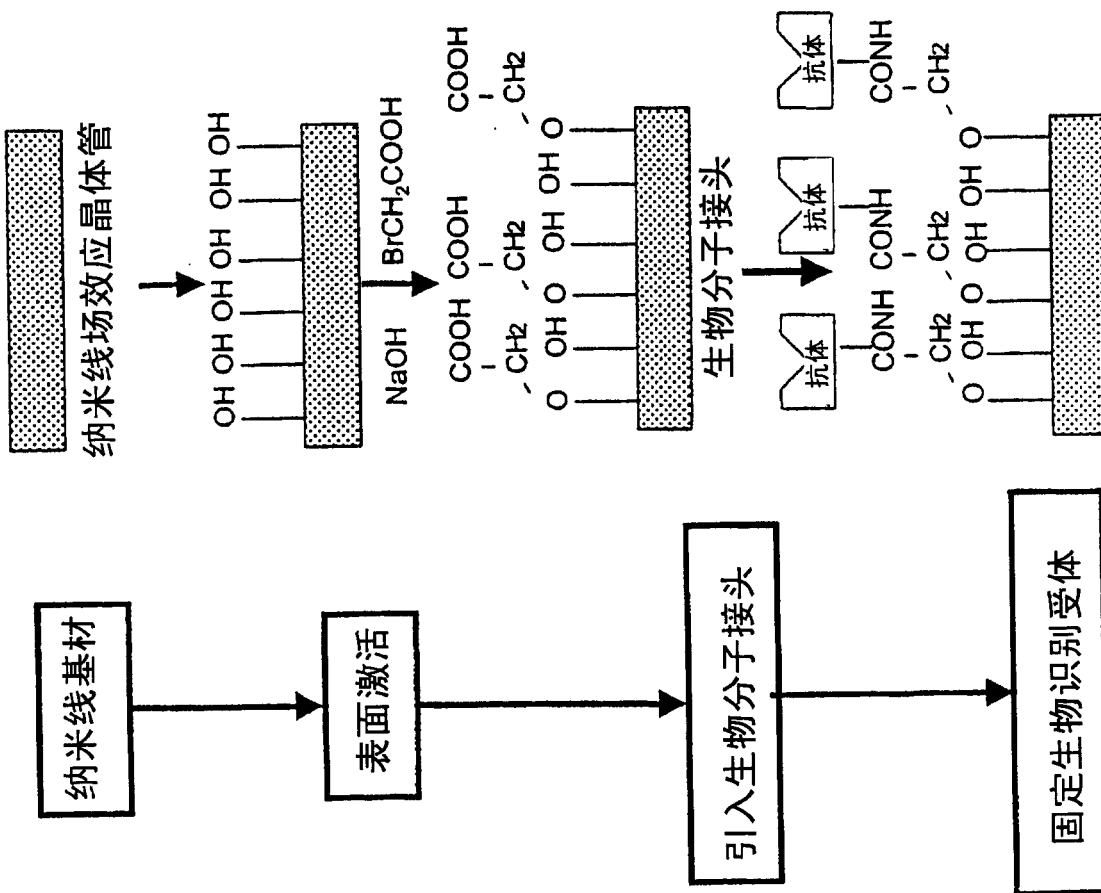


图 2

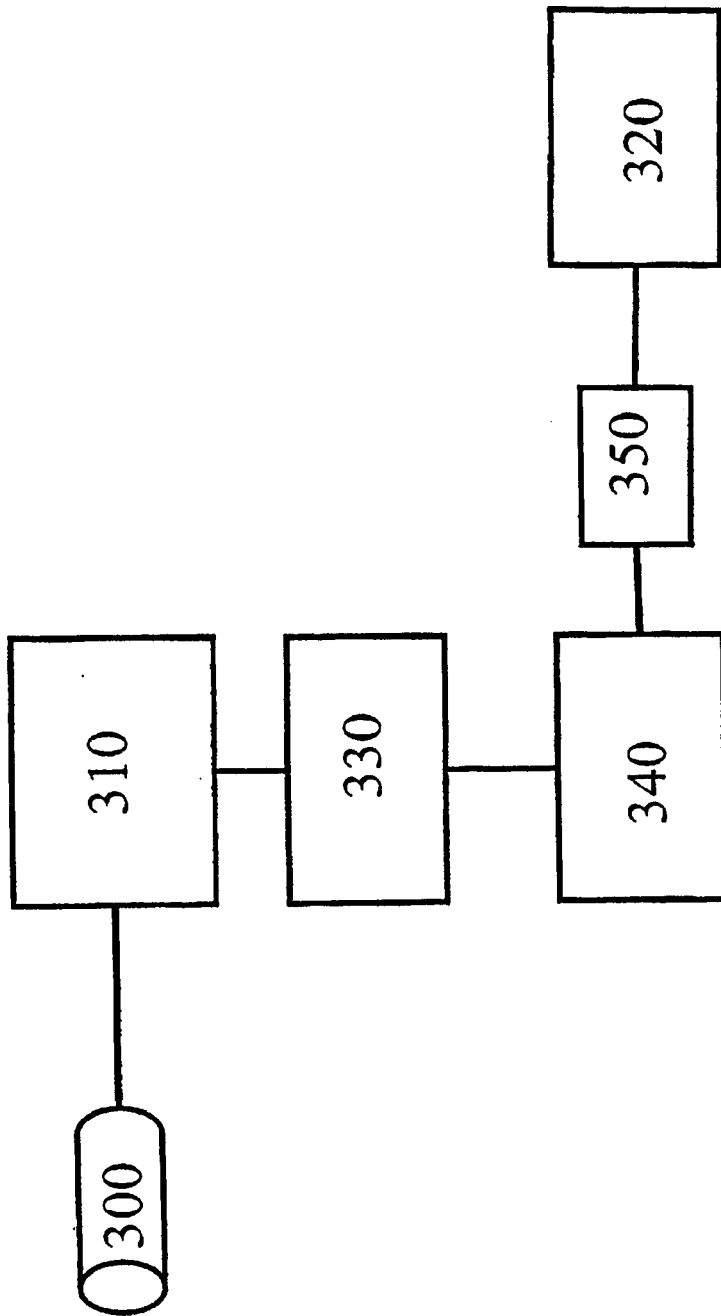


图 3

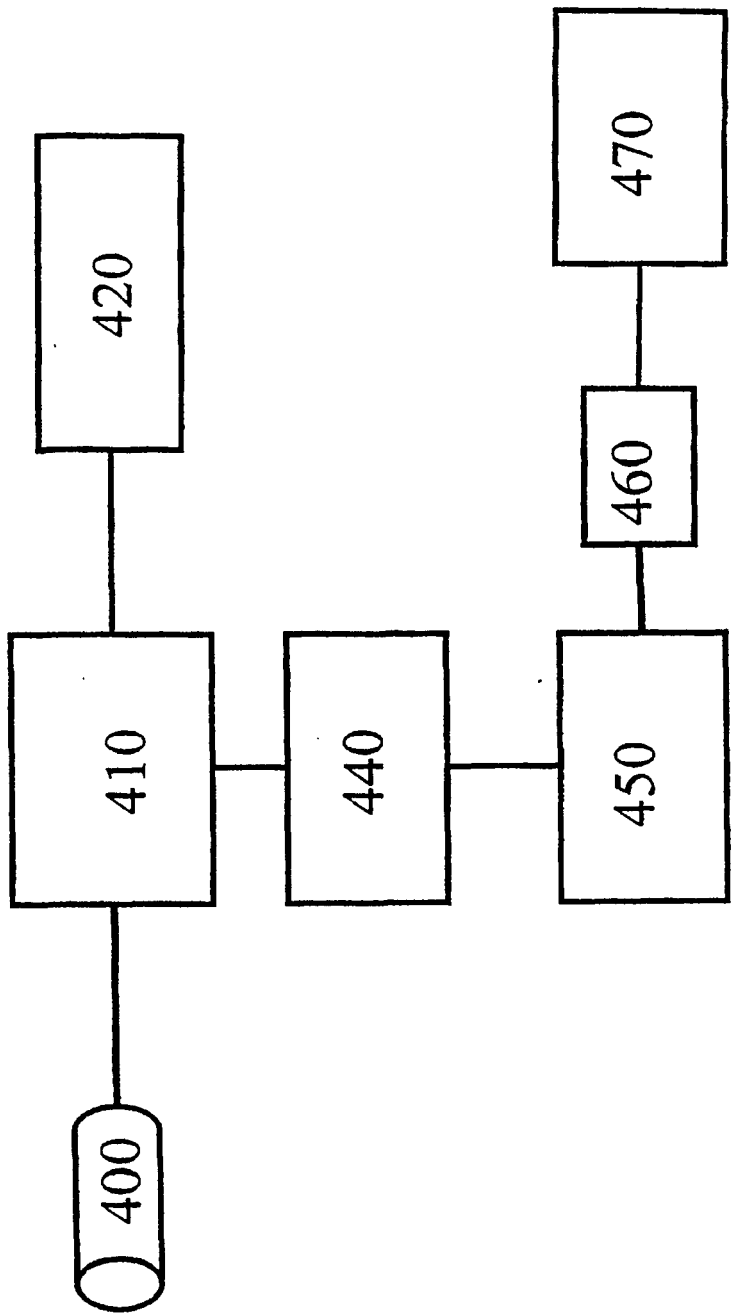


图 4

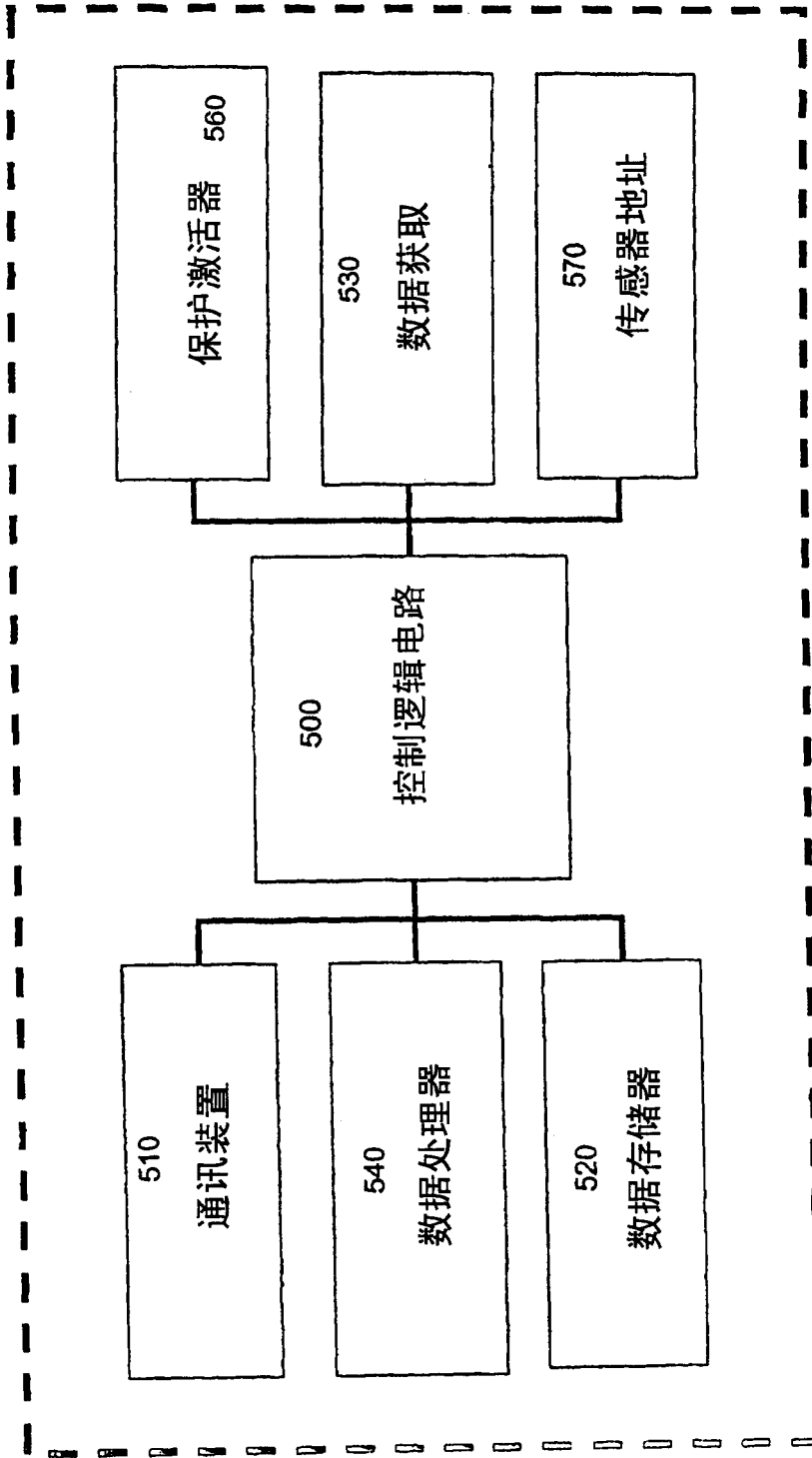
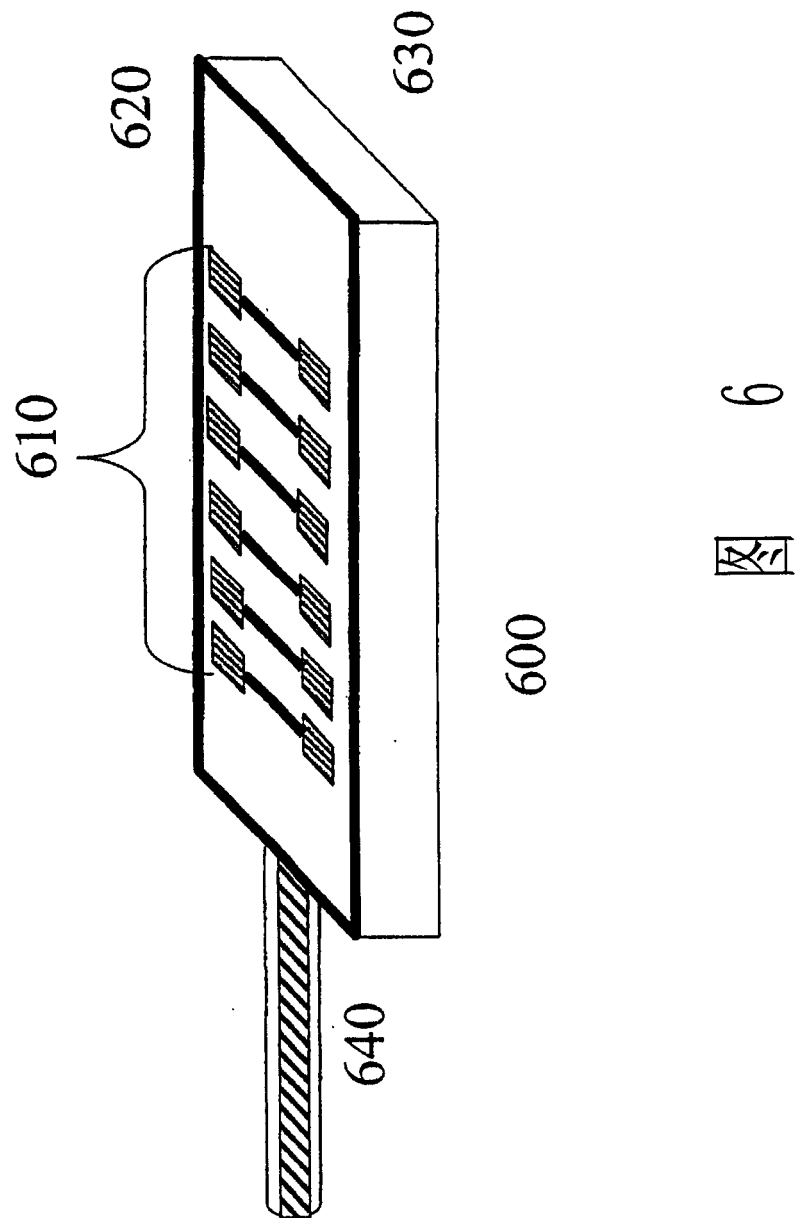


图 5



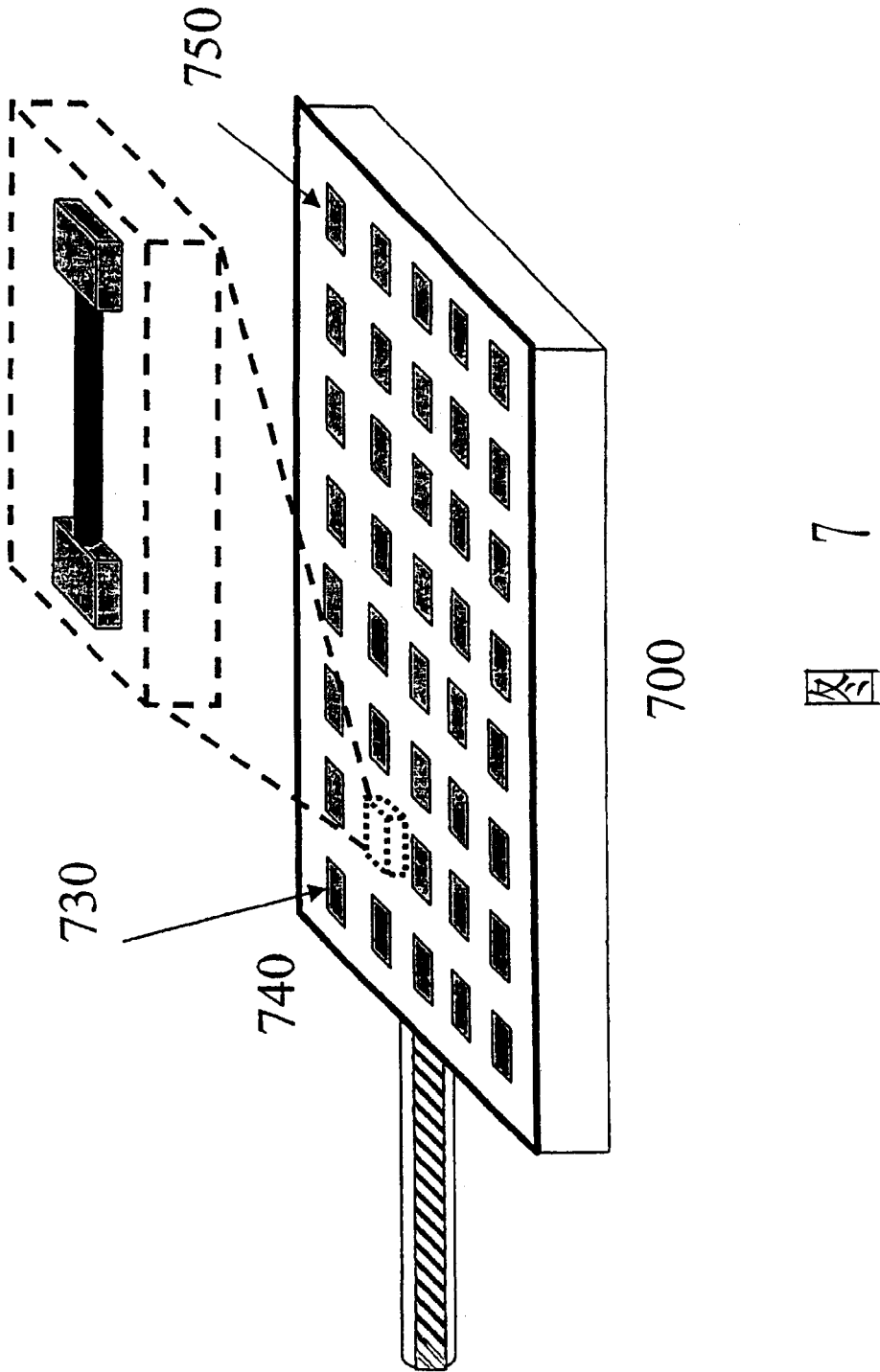


图 7

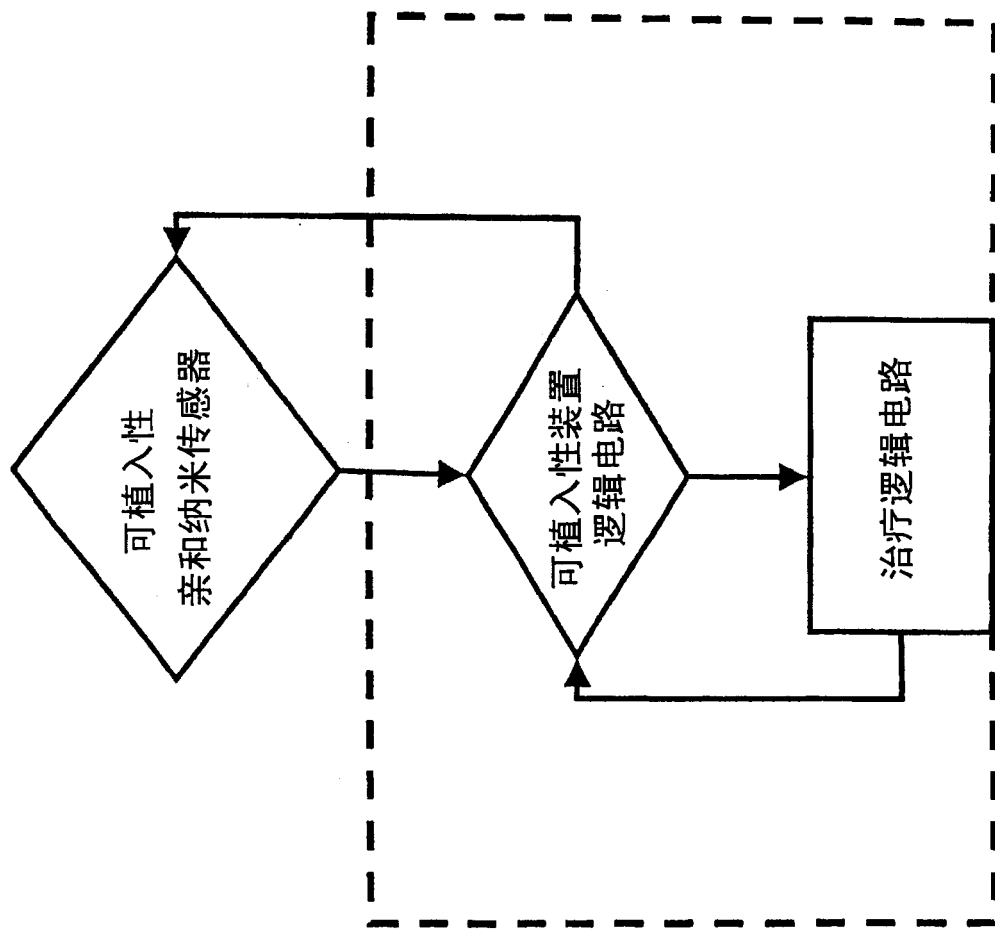


图 8

专利名称(译)	用于监测心脏标记分子的可植入性生物传感器装置		
公开(公告)号	CN1842295A	公开(公告)日	2006-10-04
申请号	CN200480024545.0	申请日	2004-08-26
[标]申请(专利权)人(译)	美敦力公司		
申请(专利权)人(译)	麦德托尼克公司		
当前申请(专利权)人(译)	麦德托尼克公司		
[标]发明人	V·曼达 TD·贝内特 Z·杨		
发明人	V·曼达 T·D·贝内特 Z·杨		
IPC分类号	A61B5/05 A61B5/00 A61N1/365		
CPC分类号	A61B5/14532 A61B5/14865 A61N1/36514 A61B5/0031		
代理人(译)	范征		
优先权	10/652837 2003-08-29 US		
其他公开文献	CN1842295B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本文公开了适于测定患者的心脏标记水平，以帮助诊断、确定心血管疾病的严重性和处理该疾病的可植入生物传感器系统。该生物传感器包括具有生物识别元件的纳米线传感器元件，该生物识别元件连接于特异性结合受测心脏标记的纳米线换能器。将各传感器元件与防止传感器元件与周围环境相互作用的保护部件相连。可在选择时间使保护部件失效，从而允许传感器元件开始传感活体内的信号。

