



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106037757 A

(43)申请公布日 2016. 10. 26

(21)申请号 201610547268.6

(22)申请日 2016.07.13

(71)申请人 苏州大学

地址 215123 江苏省苏州市工业园区仁爱
路199号

(72)发明人 杨磊 徐博翎 陈涛 赖跃坤
王鲁宁 刘慧玲

(74)专利代理机构 南京利丰知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 32256

代理人 王锋

(51)Int.Cl.

A61B 5/145(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

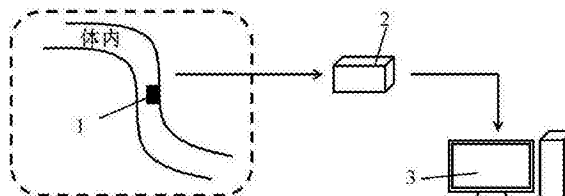
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54)发明名称

体内血小板即时无标记检测系统及检测方法

(57)摘要

本发明公开了一种体内血小板即时无标记检测系统及检测方法,检测系统包括:信号采集单元包括设于体内的金刚石MEMS传感器,所述金刚石MEMS传感器包括PC金刚石薄膜以及设于PC金刚石薄膜上由导电金刚石形成的电极,信号采集单元用于采集血小板近壁时空分布的电极过程动力学信号;信号接收单元,与信号采集单元相连且设于体外,用于接收信号采集单元所采集的信号;信号处理单元,与信号接收单元相连且设于体外,用于根据信号接收单元接收的信号定量表征血小板时空分布。本发明为体内检测,避免抽取血液体外检测,检测方便;无标记检测,对血液安全无损;即时检测,避免目前检测方法的等待时间、以及检测与结果获取的非同步性。



1. 一种体内血小板即时无标记检测系统,其特征在于,所述检测系统包括:

信号采集单元,信号采集单元包括设于体内的金刚石MEMS传感器,所述金刚石MEMS传感器包括PC金刚石薄膜以及设于PC金刚石薄膜上由导电金刚石形成的电极,信号采集单元用于采集血小板近壁时空分布的电极过程动力学信号;

信号接收单元,与所述信号采集单元相连且设于体外,用于接收信号采集单元所采集的信号;

信号处理单元,与信号接收单元相连且设于体外,用于根据信号接收单元接收的信号定量表征血小板时空分布。

2. 根据权利要求1所述的体内血小板即时无标记检测系统,其特征在于,所述金刚石MEMS传感器呈阵列式分布。

3. 根据权利要求1所述的体内血小板即时无标记检测系统,其特征在于,所述金刚石MEMS传感器单独作为植入物置于体内、或将金刚石MEMS传感器集成于医用植入物表面置于体内。

4. 根据权利要求1所述的体内血小板即时无标记检测系统,其特征在于,所述PC金刚石薄膜包括相对设置的第一PC金刚石薄膜和第二PC金刚石薄膜,所述电极包括位于第一PC金刚石薄膜上的若干参照微电极、以及位于第二PC金刚石薄膜上的若干接收微电极和激励微电极。

5. 一种体内血小板即时无标记检测方法,其特征在于,所述检测方法包括:

S1、制备信号采集单元,在PC金刚石薄膜中嵌入或在其表面沉积由导电金刚石材形成成的电极,得到金刚石MEMS传感器,并将金刚石MEMS传感器植入体内;

S2、通过信号采集单元采集血小板近壁时空分布的电极过程动力学信号;S3、信号接收单元接收信号采集单元所采集的信号,并传送至信号处理单元;

S4、信号处理单元接收信号接收单元发出的信号,并进行处理后定量表征血小板时空分布。

6. 根据权利要求5所述的体内血小板即时无标记检测方法,其特征在于,所述步骤S1中在PC金刚石薄膜上沉积由导电金刚石材形成的电极通过等离子体化学气相沉积方法生长。

7. 根据权利要求5所述的体内血小板即时无标记检测方法,其特征在于,所述步骤S1中的金刚石MEMS传感器单独作为植入物置于体内、或将金刚石MEMS传感器集成于医用植入物表面置于体内。

8. 根据权利要求5所述的体内血小板即时无标记检测方法,其特征在于,所述步骤S1中信号采集单元采集的信号包括流场中的剪切力、雷诺数、流体稳定度、涡量、各向异性流体中的一种或多种流体力学参数。

9. 根据权利要求8所述的体内血小板即时无标记检测方法,其特征在于,所述步骤S4包括:

根据流体力学参数定义不同的血流场,并量化描述血流场的物理特征参数,所述血流场的流动形态包括局部层流、湍流及转捩流中一种或多种形态

10. 根据权利要求5所述的体内血小板即时无标记检测方法,其特征在于,所述步骤S4中的血小板时空分布包括血小板的阻抗和介电特征谱、血小板聚集情况。

体内血小板即时无标记检测系统及检测方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医用检测设备技术领域,特别是涉及一种体内血小板即时无标记检测系统及检测方法。

背景技术

[0002] 随着医用植入物需求的不断增加,植入物引起的凝血问题和引发的急性血栓得到越来越多的重视,对血栓的早期预判和诊断治疗具有重要意义和必要性。从植入物血栓形成机理的角度,其主要凝血风险来自于血液和植入物表面、血液和流场的相互作用。植入物表面血栓形成的原因大多是由局部流体力学因素造成的,其主要因素包括植入材料表面结构组成、几何形状、血液和流场以及血栓形成后对流场的反馈影响。另一方面,由于非生理性血栓的形成,对植入物表面血栓的早期预警难以通过检测凝血因子来实现,故需要依赖于对血栓形成的直接观测。发展植入物壁面附近血小板聚集度和时空分布的即时检测技术有望成为监测植入物凝血趋势的最直接和准确的途径之一,可以为血栓的早期形成提供有效监测。

[0003] 然而,目前尚没有对植入物表面血栓早期形成的直接观测方法。现阶段的主要检测方法均为体外检测,主要包括对出血时间、粘附性、聚集度、释放产物、花生四烯酸(Arachidonic acid)代谢产物、胞浆游离钙水平测定、凝血活性、膜糖蛋白检测、基因多态性和突变等进行检测[Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. Circulation. 2004;110:e489-e93, Brass L. Understanding and evaluating platelet function. ASH Education Program Book. 2010;2010:387-96]。如申请号为201410086000.8的专利申请揭示了一种血小板检测方法,在体外利用纤维蛋白原激活剂和血小板激活剂,对血小板功能进行监测,操作简单、检测结果不受外界干扰,提高监测准确性。申请号为201180008579.0的专利申请揭示了一种血小板检测用微芯片及使用该微芯片的血小板检测装置,通过使血液流经特制微芯片或血小板功能检测装置的流路,在流路分隔部和胶原蛋白涂覆部中引起血小板凝集的同时,测定所述血液流向所述流路的流入压力,由此检测血小板的功能。在基于不同检测原理的方法中,血小板聚集度的测试最为常用,通常采用比浊法和电阻法分别通过透光度和阻抗的改变反应血小板的聚集情况,但是该方法操作十分繁琐、检测结果稳定性差。一些商品化的体外检测分析仪器,主要包括:血小板功能分析系统(PFA-100)[(由PFA-100P测定血小板凝集能力), Thrombosis and Circulation, 13, p90-94, 2005],该检测系统可用于全血检测,但检测过程依赖生物标记,如血管性血友病因子等,而且仅能体外使用;Plateletworks分析仪,用于监测血小板聚集反应中单个血小板的缺失,但目前无相关系统性的研究;磷酸化VASP测定,主要采用流式细胞仪,可以在短时间内分析大量的血小板样本,是目前最具特异性的血小板活化测试方法,但需要特殊样本制备,且价格昂贵,对技术人员的要求较高。

[0004] 另外,不使用标记的血小板检测技术主要是基于库尔特原理的连续自动计数检测方法(电阻法、电脉冲法与电感应等光电技术)设计的。但是这些技术都是有损检测,多数是

体外检测。而且受溶血、黄疸、高血脂等个体或人为抽血技术因素影响,故不能完全反映血细胞之间的相互作用,导致检测结果与真实生理情况有一定的差距,因此这类无标记检测技术不适用于体内血小板聚集和血栓形成检测。

[0005] 申请号为201410188568.0的专利申请揭示了一种用于人工器官表面凝血在线检测的装置及检测方法,它通过均匀设置多个光钎传感器于人工器官表面,并在其外侧涂覆一层抗凝血的金刚石涂层,根据光信号的强弱及稳定判断具体凝血的位置,实现对人工器官表面凝血的在线检测。申请号为201410187452.5的专利申请揭示了一种用于人工器官表面凝血检测的装置及检测方法,采用在人工器官上设置电容传感器,运用相邻电容传感器间的边缘效应、使得电容的两极板间产生静电场,从而根据电容值的改变判断是否发生凝血。此凝血装置也需要在电容传感器外侧涂覆金刚石涂层。

[0006] 然而,上述检测均是体外检测或者依赖生物标记进行检测,不能实现实时、全时和即时的检测。

[0007] 因此,针对上述技术问题,有必要提供一种体内血小板即时无标记检测系统及检测方法。

发明内容

[0008] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种体内血小板即时无标记检测系统及检测方法。

[0009] 为了实现上述目的,本发明一实施例提供的技术方案如下:

[0010] 一种体内血小板即时无标记检测系统,所述检测系统包括:

[0011] 信号采集单元,信号采集单元包括设于体内的金刚石MEMS传感器,所述金刚石MEMS传感器包括PC金刚石薄膜以及设于PC金刚石薄膜上由导电金刚石形成的电极,信号采集单元用于采集血小板近壁时空分布的电极过程动力学信号;

[0012] 信号接收单元,与所述信号采集单元相连且设于体外,用于接收信号采集单元所采集的信号;

[0013] 信号处理单元,与信号接收单元相连且设于体外,用于根据信号接收单元接收的信号定量表征血小板时空分布。

[0014] 作为本发明的进一步改进,所述金刚石MEMS传感器呈阵列式分布。

[0015] 作为本发明的进一步改进,所述金刚石MEMS传感器单独作为植入物置于体内、或将金刚石MEMS传感器集成于医用植入物表面置于体内。

[0016] 作为本发明的进一步改进,所述PC金刚石薄膜包括相对设置的第一PC金刚石薄膜和第二PC金刚石薄膜,所述电极包括位于第一PC金刚石薄膜上的若干参照微电极、以及位于第二PC金刚石薄膜上的若干接收微电极和激励微电极。

[0017] 本发明另一实施例提供的技术方案如下:

[0018] 一种体内血小板即时无标记检测方法,所述检测方法包括:

[0019] S1、制备信号采集单元,在PC金刚石薄膜中嵌入或在其表面沉积由导电金刚石材质形成的电极,得到金刚石MEMS传感器,并将金刚石MEMS传感器植入体内;

[0020] S2、通过信号采集单元采集血小板近壁时空分布的电极过程动力学信号;

[0021] S3、信号接收单元接收信号采集单元所采集的信号,并传送至信号处理单元;

[0022] S4、信号处理单元接收信号接收单元发出的信号,并进行处理后定量表征血小板时空分布。

[0023] 作为本发明的进一步改进,所述步骤S1中在PC金刚石薄膜上沉积由导电金刚石材质形成的电极通过等离子体化学气相沉积方法生长。

[0024] 作为本发明的进一步改进,所述步骤S1中的金刚石MEMS传感器单独作为植入物置于体内、或将金刚石MEMS传感器集成于医用植入物表面置于体内。

[0025] 作为本发明的进一步改进,所述步骤S1中信号采集单元采集的信号包括流场中的剪切力、雷诺数、流体稳定度、涡量、各向异性流体中的一种或多种流体力学参数。

[0026] 作为本发明的进一步改进,所述步骤S4包括:

[0027] 根据流体力学参数定义不同的血流场,并量化描述血流场的物理特征参数,所述血流场的流动形态包括局部层流、湍流及转捩流中一种或多种形态

[0028] 作为本发明的进一步改进,所述步骤S4中的血小板时空分布包括血小板的阻抗和介电特征谱、血小板聚集情况。

[0029] 本发明的有益效果是:

[0030] 采用金刚石MEMS传感器,避免再次涂覆金刚石涂层;

[0031] 体内检测,避免抽取血液体外检测,检测方便;

[0032] 无标记检测,对血液安全无损;

[0033] 即时检测,避免目前检测方法的等待时间、以及检测与结果获取的非同步性。

附图说明

[0034] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明中记载的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0035] 图1为本发明一实施方式中体内血小板即时无标记检测系统的模块示意图;

[0036] 图2为金刚石MEMS传感器的设计原理图,其中血流场中未示意血小板以外的细胞组分;

[0037] 图3a、3b分别为金刚石MEMS传感器中PC金刚石薄膜和导电金刚石的扫描电镜照片;

[0038] 图4为本发明另一实施方式中体内血小板即时无标记检测方法的步骤流程图;

[0039] 图5为本发明实施例一种体内血栓形成过程的电极过程动力学曲线示意图,其中,图5a为血细胞颗粒的电学信号与时间的曲线图,图5b为不同血细胞颗粒的电学信号与交流阻抗频率的曲线图;

[0040] 图6为本发明实施例二中体内血栓形成过程的电流密度动力学曲线图。

具体实施方式

[0041] 为了使本技术领域的人员更好地理解本发明中的技术方案,下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通

技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都应当属于本发明保护的范围。

[0042] 参图1所示,本发明一具体实施方式中公开了一种体内血小板即时无标记检测系统,包括:

[0043] 信号采集单元1,用于采集血小板近壁时空分布的电极过程动力学信号;

[0044] 信号接收单元2,与前述信号采集单元1相连且设于体外,用于接收信号采集单元所采集的信号;

[0045] 信号处理单元3,与信号接收单元2相连且设于体外,用于根据信号接收单元接收的信号定量表征血小板时空分布。

[0046] 其中,本实施方式中信号采集单元包括设于体内的若干金刚石MEMS(微机电系统, Micro-Electro-Mechanical System)传感器,且金刚石MEMS传感器呈阵列式分布。结合图2所示,金刚石MEMS传感器包括PC金刚石薄膜以及设于PC金刚石薄膜上由导电金刚石形成的电极。具体地,PC金刚石薄膜包括相对设置的第一PC金刚石薄膜111和第二PC金刚石薄膜112,电极包括位于第一PC金刚石薄膜111上的若干参照微电极121、以及位于第二PC金刚石薄膜112上的若干接收微电极122和激励微电极123。

[0047] 首先,对于器件的制备,主要采用等离子体化学气相沉积(CVD)方法及模块组装等集成技术来构筑所需的金刚石MEMS传感器阵列结构,实现简单结构的自下而上的制造;对于复杂结构,将采用激光刻蚀等手段获得特定结构及花样的生长模板,再利用CVD生长等手段在模板中实现传感器结构的可控生长与组装,最后通过气体等离子体处理实现对微纳结构和器件的修整和表面改造。

[0048] 基于MEMS工艺研究自上而下的微纳制造技术,实现了微纳制造技术的融合,通过生长或组装构建具有敏感功能的传感器结构,并实现了敏感部件或区域的成形。同时,研究微纳米结构的其他力学、热学、电学等效应,最终提高传感器件的灵敏度。

[0049] 钛基生物医用合金(Ti-Nb、Ti-Mo系合金)是目前常用的植入物材料,为了利用此新型金刚石MEMS传感器测试合金材料植入后其表面流经血液中血小板的情况,需要建立金刚石MEMS传感器在生物医用合金表面的集成理论和方法。主要采用脉冲电弧离子镀技术、等离子浸没离子注入和沉积技术在新型钛基生物医用合金表面镀制金刚石薄膜器件,结合Raman光谱分析薄膜的化学精细结构,利用扫描电镜和原子力显微镜观察膜层的表面形貌特征和表面粗糙度(如图3a、3b所示),使用纳米压痕硬度计测定镀膜前后钛基生物医用合金表面的硬度,并对镀膜前后钛基生物医用合金进行电位极化测试。

[0050] 本实施方式中的金刚石MEMS传感器单独作为植入物置于体内、或将金刚石MEMS传感器集成于钛基生物医用植入物表面置于体内。

[0051] 应当理解的是,本实施方式中医用植入物的材料以钛基生物医用合金为例进行说明,但医用植入物的材料并不限于钛基生物医用合金,在其他实施方式中可以选用其他医用合金,此处不再一一举例进行说明。

[0052] 参图4所示,本实施方式中体内血小板即时无标记检测方法,包括:

[0053] S1、制备信号采集单元,在PC金刚石薄膜中嵌入或在其表面沉积由导电金刚石材质形成的电极,得到金刚石MEMS传感器,并将金刚石MEMS传感器植入体内;

[0054] S2、通过信号采集单元采集血小板近壁时空分布的电极过程动力学信号;

[0055] S3、信号接收单元接收信号采集单元所采集的信号,并传送至信号处理单元;

[0056] S4、信号处理单元接收信号接收单元发出的信号,并进行处理后定量表征血小板时空分布。

[0057] 金刚石MEMS传感器检测血小板的工作原理是,针对血小板与电极金刚石薄膜材料所组成的复合电介质层的电化学特性,首先建立血小板空间分布与复合介质层的介电、阻抗时间特征关系,分析复合介电层结构特性、厚度对介电和阻抗特性的影响规律,最终得到用于定量表征血小板时空分布特性的阻抗和介电特征谱。

[0058] 如图5a、5b所示为体内血栓形成过程的电极过程动力学曲线示意图,图5a中大概包含3个阶段:(1)Activation time正常血小板激活;(2)Clot time血小板开始聚集,达到一定程度后,形成阶段(3)Plateau time,血小板大量聚集,形成凝结;图5b为不同血细胞颗粒的电学信号与交流阻抗频率的关系。

[0059] 本实施方式中,首先将金刚石MEMS传感器植入物与动态血流模拟器连接,构建植入物周围血流场情况。分别使用HAES溶液、人血和羊血,其中HAES溶液通过溶质比例调节黏度等流体性质,血液可根据不同的华法林(Warfarin)或合并其他抗凝/血小板药物使用,调整血小板凝血机制的敏感度和血液粘度。通过这一系列实验分析非定常全血流场的物理特性,根据流场中的剪切力、雷诺数、流体稳定度、涡量、各向异性等流体力学特征物理量定义不同的血流场,包括血流流动形态如局部层流、湍流及之间的转捩流,量化描述血流场的物理特征参数,并得到其在MEMS器件信号转化和分析器上得到和输出结果。

[0060] 本实施方式中金刚石MEMS传感器可以集成制备在植入物表面、或者单独制备,植入人体后,可以检测体内血液血小板聚集情况,并即时采集、分析转化并输出结果,实现对体内血小板的实时监测。

[0061] 以下结合具体实施例对本发明作进一步说明。

[0062] 实施例一:

[0063] 以钛基合金制备的人工心脏辅助装置表面为例,在其表面采用金刚石薄膜沉积工艺,形成钛基合金表面的金刚石MEMS传感器,并优化其在人工心脏表面的几何分布设计。

[0064] 然后进行体外模拟实验,将人工心脏与动态血流模拟器连接,模拟人工心脏介入后的流场情况。实验使用捐献者的血液进行测试,输出结果分两阶段进行比较,第一是与带有血栓预测模块的计算流体力学模拟结果作比较,第二是将不同时间点的监测结果与荧光显微镜方法观测到的表面微血栓分布作比较。由此校核传感器件表面的灵敏度以及控制器算法的准确度。

[0065] 本实施例中传感器件感测灵敏度能够达到1ms,意即最短观测时间间隔,能够达到表面微血栓形成的动态观测或预防需求;同时具有数据储存与比较的功能,可以对比较长时间间隔的表面图谱。此外,控制器算法可信度能够达到95%,意即接收到传感器信号后对血栓形成与否的判断准确度。同时,对血栓面积和形状(形态)的测量准确误差低于5%。

[0066] 实施例二:

[0067] 本实施例中金刚石MEMS传感器制备在血管支架或是人工血管表面,用来检测表面血液流速。

[0068] MEMS电极在金刚石表面形成电场,在不同血液流速条件下,表面电场也会有所改变,将反馈回金刚石MEMS传感器上,得到电信号的改变。如图6所示为体内血栓形成过程的

电流密度动力学曲线(圆点所示为数据点),可以看出,随时间的推进,血小板逐渐聚集形成凝血,电流密度逐渐增强。

[0069] 通过固定的算法分析电信号的改变,以及血红细胞和血浆的区域浓度信息,可以实时得到器件表面的血液流速,从而得到发生凝血区域的空间、凝血时间及凝血程度。血液流速检测另一个应用是预测心梗以及血液成分改变相关的疾病,并可以预防冠心病中,因血管堵塞、血流停滞引起的大规模心肌坏死。

[0070] 由以上技术方案可以看出,本发明具有以下有益效果:

[0071] 采用金刚石MEMS传感器,避免再次涂覆金刚石涂层;

[0072] 体内检测,避免抽取血液体外检测,检测方便;

[0073] 无标记检测,对血液安全无损;

[0074] 即时检测,避免目前检测方法的等待时间、以及检测与结果获取的非同步性。

[0075] 对于本领域技术人员而言,显然本发明不限于上述示范性实施例的细节,而且在不背离本发明的精神或基本特征的情况下,能够以其他的具体形式实现本发明。因此,无论从哪一点来看,均应将实施例看作是示范性的,而且是非限制性的,本发明的范围由所附权利要求而不是上述说明限定,因此旨在将落在权利要求的等同要件的含义和范围内的所有变化囊括在本发明内。不应将权利要求中的任何附图标记视为限制所涉及的权利要求。

[0076] 此外,应当理解,虽然本说明书按照实施方式加以描述,但并非每个实施方式仅包含一个独立的技术方案,说明书的这种叙述方式仅仅是为清楚起见,本领域技术人员应当将说明书作为一个整体,各实施例中的技术方案也可以经适当组合,形成本领域技术人员可以理解的其他实施方式。

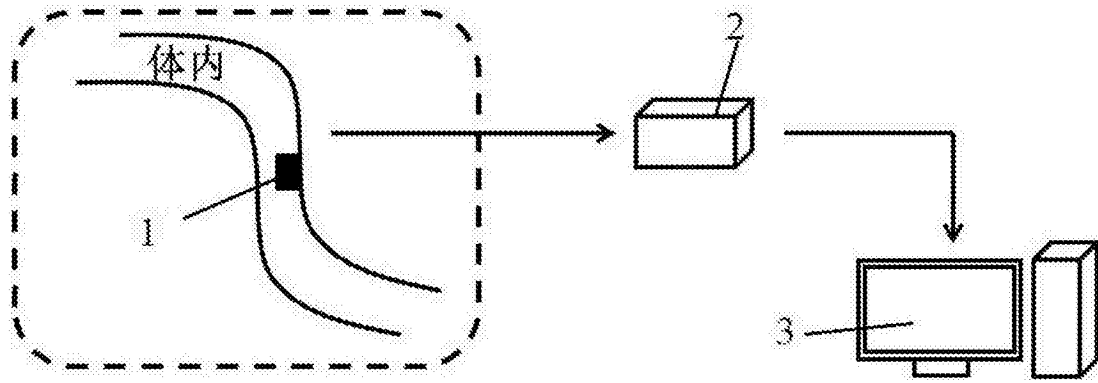


图1

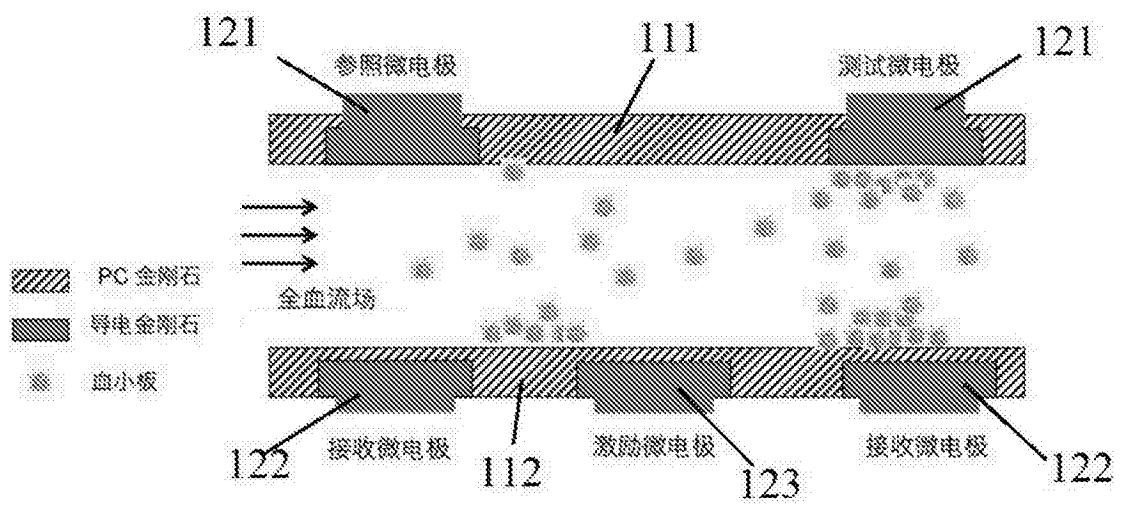


图2

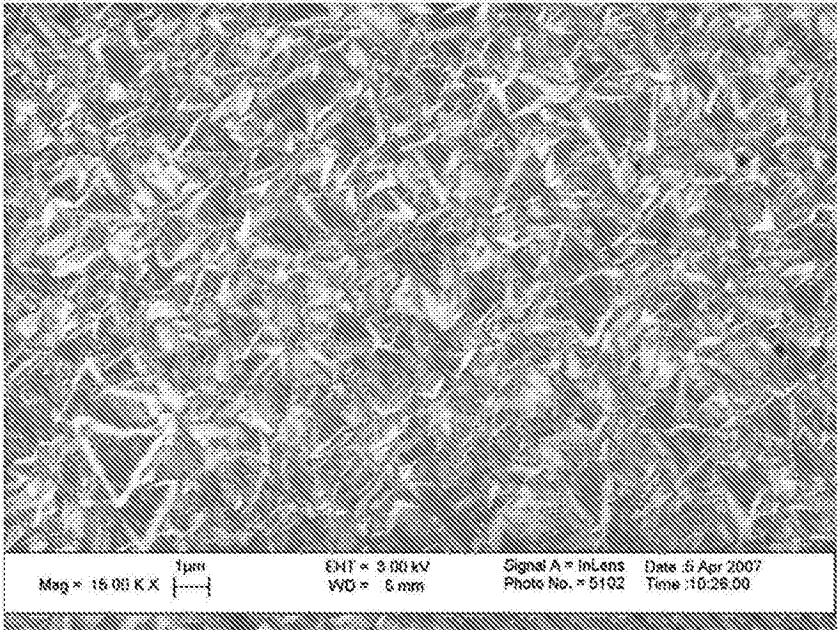


图3a

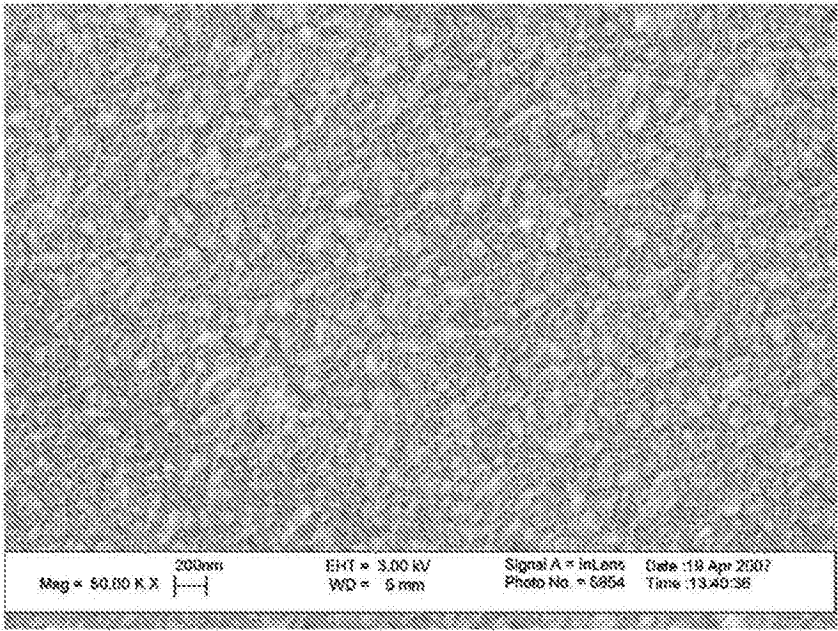


图3b

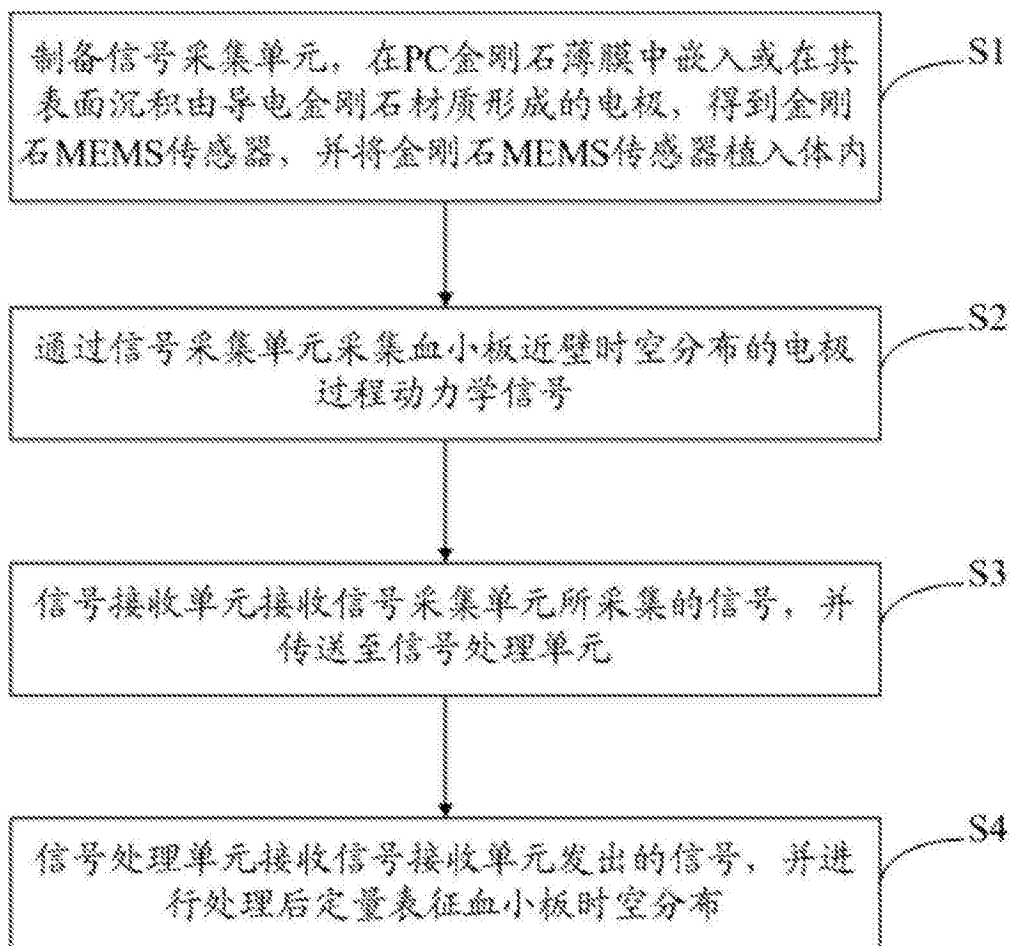


图4

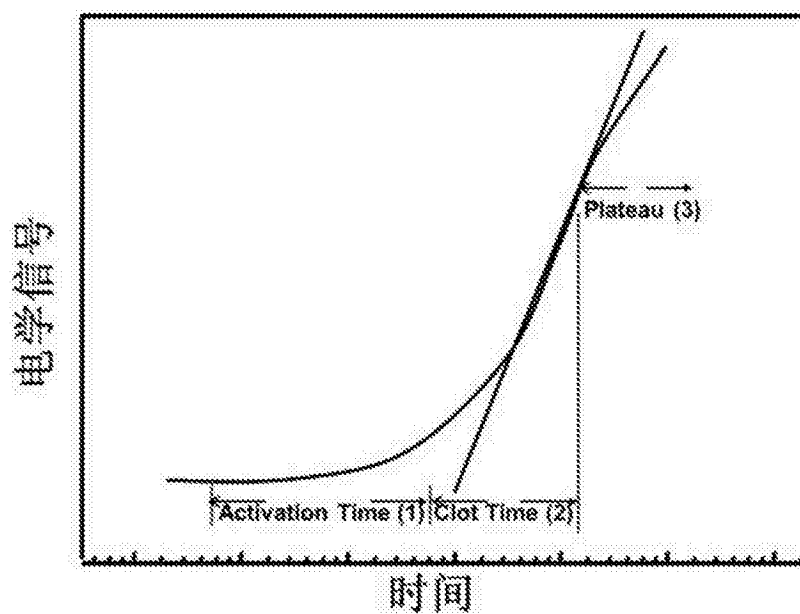


图5a

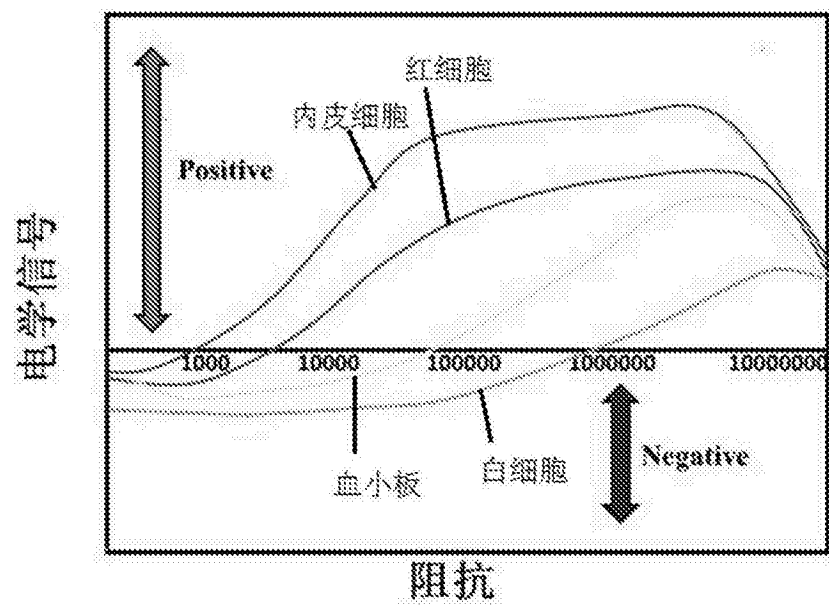


图5b

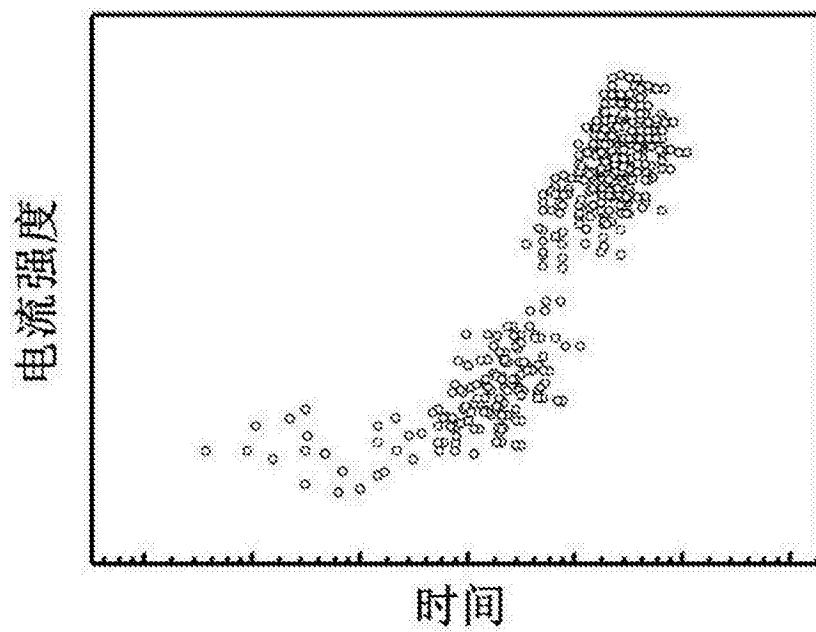


图6

专利名称(译)	体内血小板即时无标记检测系统及检测方法		
公开(公告)号	CN106037757A	公开(公告)日	2016-10-26
申请号	CN201610547268.6	申请日	2016-07-13
[标]申请(专利权)人(译)	苏州大学		
申请(专利权)人(译)	苏州大学		
当前申请(专利权)人(译)	苏州大学		
[标]发明人	杨磊 徐博翎 陈涛 赖跃坤 王鲁宁 刘慧玲		
发明人	杨磊 徐博翎 陈涛 赖跃坤 王鲁宁 刘慧玲		
IPC分类号	A61B5/145 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/14503 A61B5/6847 A61B5/686 A61B5/6862 A61B5/6869 A61B5/6876		
代理人(译)	王锋		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种体内血小板即时无标记检测系统及检测方法，检测系统包括：信号采集单元包括设于体内的金刚石MEMS传感器，所述金刚石MEMS传感器包括PC金刚石薄膜以及设于PC金刚石薄膜上由导电金刚石形成的电极，信号采集单元用于采集血小板近壁时空分布的电极过程动力学信号；信号接收单元，与信号采集单元相连且设于体外，用于接收信号采集单元所采集的信号；信号处理单元，与信号接收单元相连且设于体外，用于根据信号接收单元接收的信号定量表征血小板时空分布。本发明为体内检测，避免抽取血液体外检测，检测方便；无标记检测，对血液安全无损；即时检测，避免目前检测方法的等待时间、以及检测与结果获取的非同步性。

