

1. 使用放置在人或动物重要器官表面的至少一根微透析导管或探针 (1) 对来自器官表面的指示器官代谢状况的代谢物进行取样的微透析取样方法, 其特征在于, 暂时连接于重要器官的外表面且不插入到重要器官实体中的所述导管或探针 (1), 经由连接于所述导管或探针 (1) 朝向器官表面的那一侧的半透膜 (9) 对代谢物进行取样。

2. 根据权利要求 1 所述的微透析取样方法, 其使用放置于人或动物重要器官表面的至少一根微透析导管或探针 (1) 对来自器官表面的指示器官代谢状况的代谢物进行取样, 其特征在于, 所述导管或探针 (1) 通过至少一条缝合线与重要器官暂时连接。

3. 根据权利要求 2 所述的微透析取样方法, 其使用放置于人或动物重要器官表面的至少一根微透析导管或探针 (1) 对来自器官表面的指示器官代谢状况的代谢物进行取样, 其特征在于, 所述导管或探针 (1) 通过至少一条缝合线暂时连接于重要器官, 所述缝合线具有数毫米的松弛部分, 优选在 3 到 8 毫米的区间内, 其位于探针 (1) 上的连接带 6 的凹槽内, 这样导管 (1) 不会受到与跳动器官或活动器官有关的大的机械力。

4. 根据权利要求 1 所述方法的微透析取样导管或探针 (1), 其特征在于, 所述导管 / 探针 (1), 基本为椭圆形、长方形或其它适当的形状, 由具有通过 U 形通道 (5) 连接的入口 (3) 和出口 (4) 的外壳 (2) 组成, 所述 U 形通道 (5) 允许灌流液 (灌注液) 或类似物流过探针 (1)。

5. 根据权利要求 1 所述方法的微透析取样导管或探针 (1), 其特征在于, 设计为使用至少一根缝合线经由至少一个孔眼 (7) 便于探针 (1) 暂时附着于重要器官的表面组织的所述连接带 (6), 被整合到探针 (1) 的外壳 (2) 上。

6. 根据权利要求 1 所述方法的微透析取样导管或探针 (1), 其特征在于, 在对入口 (3) 和出口 (4) 的所述探针 (1) 的末端或尖端上设置有环 (8), 设计用于使探针经由至少一根缝合线与重要器官暂时固定住。

7. 根据权利要求 1 所述方法的微透析取样导管或探针 (1), 其特征在于, 膜 (9) 优选由聚合物组合物例如 PAES (聚芳基醚砜) 组成。

8. 根据权利要求 1 所述方法的微透析取样导管或探针 (1), 其特征在于, 所述外壳 (2) 优选由聚合物材料例如聚氨酯、聚酰胺或聚亚酰胺组成。

9. 根据权利要求 1 所述的微透析取样方法, 其使用放置于人或动物重要器官表面的至少一根微透析导管或探针 (1) 对来自器官表面的指示器官代谢状况的代谢物进行取样, 其特征在于, 至少一种取样的代谢物为葡萄糖。

10. 根据权利要求 1 所述的微透析取样方法, 其使用放置于人或动物重要器官表面的至少一根微透析导管或探针 (1) 对来自器官表面的指示器官代谢状况的代谢物进行取样, 其特征在于, 至少一种取样的代谢物为乳酸酯。

11. 根据权利要求 1 所述的微透析取样方法, 其使用放置于人或动物重要器官表面的至少一根微透析导管或探针 (1) 对来自器官表面的指示器官代谢状况的代谢物进行取样, 其特征在于, 至少一种取样的代谢物为丙酮酸酯。

12. 根据权利要求 1 所述的微透析取样方法, 其使用放置于人或动物重要器官表面的至少一根微透析导管或探针 (1) 对来自器官表面的指示器官代谢状况的代谢物进行取样, 其特征在于, 至少一种取样的代谢物为甘油。

用于微透析取样的方法及装置

技术领域

[0001] 本发明涉及用于对指示人和动物的重要器官的健康或代谢状况的代谢物进行微透析取样的方法及装置。更具体地,本发明涉及按照本发明的权利要求对重要器官的表面物质浓度(分子)进行测定。

背景技术

[0002] 微透析是一种从体内进行取样的技术,其通过位于器官实体内的导管提供连续生化样品,帮助医生评估健康或代谢状况。目前的商用微透析系统配备可进行作为细胞损伤标记物的包括葡萄糖、乳酸、丙酮酸和甘油的小分子的样品采集、处理和分析。样品的采集基于通过设置在导管末端的半透膜进行被动扩散。

[0003] 可对活动的器官进行微透析取样。例如微透析取样可用于研究跳动心脏的代谢方面。当微透析探针被植入到一颗跳动心脏的实体内时,总是会有导管位置可被心脏收缩干扰的担忧,以及当插入微透析探针时会有对心脏组织和导管造成损伤的风险。这些风险可以承受,因为已经证明微透析技术与心电(ECG)监护相比,能提供更快速的响应、儿茶酚胺分析或心肌缺血的其它临床症状。

[0004] 当将微透析导管植入到组织或器官中时,将不可避免地有一些组织损伤。如果微透析方法用于临床监测,例如心肌代谢状态,重要的是要尽量减少与探针插入相关的损伤。探针植入所造成的组织损伤使得在获得可靠的数据前有必要允许一个 60 至 90 分钟的平衡期,这样做的目的是使导管在插入时在导管周围积聚的液体能够进行局部再吸收或再分配。如果这个平衡期间所需要的时间可以缩短或完全消除,这将使得微透析取样具有更有效的临床应用。

[0005] 确切需要这样的设备和方法,其可以对小分子的间质液体浓度的变化进行取样,且非常适合直接从间质中微透析取样,从而可以减少与从植入到器官实体,例如心脏壁的探针中微透析取样相关的前述问题。

现有技术

[0006] 在 1996 年,Langemann 介绍了与人类心脏手术有关研究用的微透析技术。他将导管植入到左心室壁,并表明可以测量在心肌中的葡萄糖和乳酸的连续变化。

[0007] 瑞典专利文件 SE434214,名称为“插入活组织用的透析探针-具有硬外壳包围的膜”描述了一种透析探针,主要用于插入生物组织,例如脑组织,其由透析膜和供灌注液从膜上流过用的管道组成。该探针中的透析膜可被支持膜和部分暴露膜的支架包围,所述支架较膜更坚硬。与本发明相比,这种设计有一个明显的劣势,因为它没有包含通过在待取样的器官表面上放置导管和/探针进行微透析取样的方法。此外,该设计不能用于收缩、扩大或以某种方式活动的器官。

[0008] MICRODIALYSIS HOLDING AB 申请的名称为“具有增强管的微透析探针-包括在具有增大的远端的中心管之上的透析管以完整无损的移出探针”描述了一种具有被薄透析管

包围的中心管的微透析探针,其位于两个管状配件之间。这样设计的目的是为了加强探针并便于探针抽出而没有任何部分剩下。尽管透析管比较脆,其中所述中心管的远端被固定连接到远端配件上,其也具有比透析管更大的直径。该设计基本上与本发明不同,因为它并不包含通过将导管和 / 或探针放置到待取样的器官表面上进行微透析取样的方法。

[0009] 瑞典专利文件 SE511932, 名称为“在血管中插入导管以检测与心脏代谢变化相关的冠状窦物质”描述了一种要插入血管且由所述血管引导的导管。导管由基本为圆柱形的壁结构组成,该壁限定了具有一个近端和一个远端的细长的导管体、在所述圆柱形壁结构中形成的开口,所述开口延伸到在其中形成具有近端和远端的微透析室的所述导管体中。微透析膜覆盖所述开口,这样微透析室具有至少部分所述微透析膜作为其部分室壁,具有延伸通过至少一部分所述导管体且具有近端和远端的第一和第二通道,具有将第一或第二通道之一与所述微透析室的更远端侧面和连接于所述微透析室的更近端侧面的第一或第二通道的另一个连接的交叉通道。所述第一和第二通道的近端被连接到用于循环、监测和分析通过其中的微透析溶液的外设装置上。该设计与本发明有极大不同,因为它用于被插入到身体部分,不包含通过将导管和 / 或探针放置在待取样的身体部分上进行微透析取样的方法。

发明内容

[0010] 发明构思简述

[0011] 本发明的主要目的是在现有技术中所提及的上述弊端方面获得相当大的改善。这是通过使用根据本专利权利要求的特征部分的装置获得的。本发明的另一个目的是创造一种可靠、安全、高效的设备和微透析取样方法。本发明的进一步目的是获得一种用于测量术后代谢改变的稳定方法。

[0012] 下面将参考所附表格和附图对本发明进行详细说明,所述表格和附图为例证目的示出了本发明当前的优选实施方案。

附图说明

[0013] 图 1 示出了控制期间及随后的缺血期间(时间 220-270 分钟)的葡萄糖浓度,微透析探针放置在心肌内(填充的三角形)和心外膜表面(空的正方形),数据以平均值 $\pm$ SEM, $N = 10$ 表示。

[0014] 图 2 示出了控制期间及随后的缺血期间(样本 220-270 分钟)的乳酸浓度,微透析探针放置在心肌内(填充的三角形)和心外膜表面(空的正方形),数据以平均值 $\pm$ SEM, $N = 10$ 表示。

[0015] 图 3 示出了基线期及随后的缺血期间(样本 220-270 分钟)的丙酮酸浓度,微透析探针放置在心肌内(填充的三角形)和心外膜表面(空的正方形),数据以平均值 $\pm$ SEM, $N = 10$ 表示。

[0016] 图 4 示出了基线期及随后的缺血期间(样本 220-270 分钟)的甘油浓度,微透析探针放置在心肌内(填充的三角形)和心外膜表面(空的正方形),数据以平均值 $\pm$ SEM, $N = 9$ 表示。

[0017] 图 5 示出了短暂的缺血期间及随后的较长的缺血期间(样本 220-270 分钟)的葡

葡萄糖浓度,微透析探针放置在心肌内(填充的三角形)和心外膜表面(空的正方形),数据以平均值 $\pm$ SEM, N = 9 表示。

[0018] 图 6 示出了短暂的缺血期间及随后较长的缺血期间(样本 220-270 分钟)的乳酸浓度,微透析探针放置在心肌内(填充的三角形)和心外膜表面(空的正方形),数据以平均值 $\pm$ SEM, N = 9 表示。

[0019] 图 7 示出了短暂的缺血期间及随后较长的缺血期间(样本 220-270 分钟)的丙酮酸浓度,微透析探针放置在心肌内(填充的三角形)和心外膜表面(空的正方形),数据以平均值 $\pm$ SEM, N = 9 表示。

[0020] 图 8 示出了短暂的缺血期间及随后较长的缺血期间(样本 220-270 分钟)的甘油浓度,微透析探针放置在心肌内(填充的三角形)和心外膜表面(空的正方形),数据以平均值 $\pm$ SEM, N = 9 表示。

[0021] 图 9 示出了本发明的第一优选的实施方案。

[0022] 图 10 示出了本发明的第二优选的实施方案。

[0023] 图 11 示出了本发明的第三优选的实施方案。

[0024] 图 12 示出了本发明的第四优选的实施方案。

[0025] 图 13 示出了本发明的第五优选的实施方案。

[0026] 发明的详细描述

[0027] 通过采用本发明的方法,将探针/导管放置到一个重要器官的表面并对器官中能跟随相对快速的代谢变化的物质取样,以前需要将导管植入到器官实体中以收集样品。根据图 9 所示的本发明的第一优选实施方案,探针/导管 1,为椭圆形、长方形或其它合适的形状,由具有通过管与泵连接的入口(3)和出口(4)的外壳 2 组成。适合该目的的泵和管在本发明当前的设计之内,因此没有在附图中示出或作进一步的详细讨论。

[0028] 泵和管用于提供通过探针 1 的合适的液体流如灌流液(灌注液)流或类似物。在探针 1 中有一个连接入口 3 和出口 4 的 U 形通道。通道 5 被设计为使灌流液(灌注液)或类似物流过探针 1。通道 5 可由管或为中空设计目的其它适当形式构成。根据图 9 所示的本发明的第一优选实施方案,设计为通过使用至少一根缝合线经由至少一个侧孔或孔眼 7 便于探针 1 附着于器官组织表面的连接带 6 被整合到探针 1 的外壳 2 上。对着入口 3 和出口 4 的所述探针 1 的末端设置有环 8,也设计用于使探针 1 经由至少一根缝合线与重要器官固定。半透膜 9 附着在探针 1 的底面,所述面朝向器官。

[0029] 根据图 10 所示的本发明的第二优选实施方案,探针/导管 1,为椭圆形、长方形或其它合适的形状,由具有通过管与泵连接的入口 3 和出口 4 的外壳 2 组成。在探针 1 中有一个连接入口 3 和出口 4 的 U 形通道。通道 5 被设计为使灌流液(灌注液)或类似物流过探针 1。通道 5 可由管或为中空设计目的其它适当形式构成。除了图 9 所示的实施方案之外,在本发明所有的优选实施方案中,连接带 6 基本为在外壳 2 中的凹槽形式且不含有孔眼 7。通过使用放置在连接带 6 的凹槽中的至少一根缝合线实现探针 1 与器官组织表面的连接。这样,缝合线可含有数毫米的松弛部分,优选在 3 到 8 毫米的区间内,如此使得探针/导管 1 不会受到与跳动器官或活动器官例如心脏有关的大机械力。对着入口 3 和出口 4 的所述探针 1 的末端设置有环 8,也设计用于使探针 1 经由至少一根缝合线与器官固定。半透膜 9 附着在探针 1 的底面,所述面朝向器官。可以想到地是,可以采用适合该方法的探

针 / 导管 1 的其它实施方案。

[0030] 本发明的第三优选实施方案如图 11 所示。图 11 示出了探针 / 导管 1, 其在入口 3 处具有一根管子以与泵连接 (未显示)。灌流液经由优选的同心管流入入口 3 至探针 1 的远端, 使灌流液与半透膜 9 接触。然后在交叉点 11 处, 灌流液通过出口 4 进入通向收集灌流液的小瓶的管道。将通向入口 3 和出口 4 以及从入口 3 和出口 4 起始的管插入到第一轴 12 并通过适当的方法固定到例如粘到液体交叉点 11 和连接带 6 上。将第二轴 14 固定到膜 9 上以及也连接到液体交叉点 11 和连接带 6 上。在第二轴 14 的末端放置环 8 以通过至少一条缝合线将探针 1 暂时固定到器官上。连接带 6 设计为便于使用在连接带 6 周围的至少一条缝合线使探针 1 和器官组织表面暂时连接。缝合线或多根缝合线可如此放置以使其能够沿着连接带 6 移动从而避免对探针和 / 或组织造成损伤。为减少蒸发以及可能与器官可能存在的接触面, 用外壳 2 覆盖探针 1。

[0031] 本发明的第四优选实施方案如图 12 所示。图 12 示出了探针 / 导管 1, 其在入口 3 处带有一根管子以与泵连接 (未显示)。灌流液经由优选的同心管流入入口 3 至探针 1 的远端, 使灌流液与半透膜 9 接触。在交叉点 11 处, 灌流液接着通过出口 4 进入通向收集灌流液的小瓶的管道。将入口 3 和出口 4 中的管子插入到第一轴 12 并通过适当的方法固定例如粘到连接部件 15 和 16 上。将第二轴 14 固定到膜 9 上以及也固定到液体交叉点 11 和连接部件 15 和 16 中。在第二轴 14 的末端放置环 8 以通过至少一条缝合线将探针暂时固定到器官上。连接部件 15 和 16 之间的连接带 6 设计为便于使用在连接带 6 周围的至少一条缝合线使探针和器官组织表面暂时连接。缝合线或多根缝合线可如此放置以使其能够在连接部件 15 和 16 之间移动从而避免对探针和 / 或组织造成损伤。

[0032] 本发明的第五优选实施方案如图 13 所示。图 13 示出了探针 / 导管 1, 其在入口 3 处带有一根管子以与泵连接 (未显示)。灌流液经由优选的同心管流入入口 3 至探针 1 的远端, 使灌流液与半透膜 9 接触。然后在交叉点 11 处, 灌流液通过出口 4 进入通向收集灌流液的小瓶的管道。将通向入口 3 和出口 4 以及从入口 3 和出口 4 起始的管插入到第一轴 12 并通过适当的方法固定到液体交叉点 11 和连接带 6 上, 例如粘到第二轴 14 上。在第二轴 14 的末端放置环 8 以通过至少一条缝合线将探针 1 暂时固定到器官上。连接带 6 设计为便于使用在连接带 6 周围的至少一条缝合线使探针 1 和器官组织表面暂时连接。缝合线或多根缝合线可如此放置以使其能够沿着连接带 6 移动从而避免对探针 1 和 / 或器官组织造成损伤。

[0033] 在意外收集到来自探针 (其位置意外地从肠的位置移到了心外膜位置) 的微透析样品之后, 在非常规位置进行微透析取样的想法产生了。而且, 意想不到地是, 来自心外膜导管的样品分析与现有技术中连接于器官实体的其它导管的样品分析非常相似。

[0034] 测试表明, 可以将本发明的微透析探针 1 放置到心外膜表面上并回收反映器官的心肌代谢状态的样品。测试还表明, 能够测定浓度的快速变化, 特别是乳酸浓度的快速变化, 其中短短 10 分钟的缺血期导致乳酸浓度发生可检测地升高。在来自心肌和心外膜探针的分析样品间, 乳酸浓度有一个类似的模式。在对配对样品中的葡萄糖和甘油浓度进行分析时, 发现了一个类似的模式。

[0035] 本发明的微透析导管 1 配置为导管相对器官的表面相对持平, 以在导管 1 和器官之间有更大的接触面积。在图 9 和图 10 所示的优选实施方案中, 膜 9 大体位于导管 1 的底

面（面朝器官）上，以避免微透析物蒸发导致的人为的浓度增加。这个优选的设计还提供了更大的取样可靠性，因为导管 1 和器官表面之间达到稳定状态更迅速。在图 11、12 和 13 所示的优选实施方案中，背向正被取样的器官的膜 9 的面被盖住，以尽量不要接触到周围的器官。如果在剩下的手术过程中要使用这种技术，则在例如心脏手术期间建立一个稳定的状态进行取样就是必要的。

[0036] 在图 10、11 和 12 所述的优选实施方案中，导管膜 9 粘到外壳 2 上，其将用缺乏弹性 / 柔性的材料制备，使导管 1 能抵抗放置和取样期间的折叠或弯曲。探针 / 导管 1 暂时附着于器官表面，通过至少一根缝合线以允许有数毫米的松弛部分的方式连接到连接带 6，以使导管 1 不会受到涉及跳动器官或活动器官的大的机械力。在导管的尖端 / 末端，小环 8 被用于通过至少一个缝合线将导管的尖端 / 末端与器官表面暂时连接，使导管膜 9 在器官表面上保持静止。导管 1 设计为没有可使其自身与组织抓紧或扣紧的结构，以便它可以在手术后很容易地通过手术切口移出，而不会引起任何组织损伤。导管 1 与能产生流过膜 9 区的恒定的液体流或灌流液的泵连接。流体用泵吸入通过管道进入入口 3，流经整个导管 1，然后通过出口 4 的管道流出。

[0037] 本发明的膜 9 优选由聚合物组合物，例如 PAES（聚芳基醚砜）组成。从入口 3 和出口 4 进出的管优选由高分子材料，例如 PUR（聚氨酯）组成。外壳 2 优选由高分子材料，例如聚氨酯、聚酰胺或聚酰亚胺组成。其它适合作此用途的材料，当然也可用于探针及其零部件。

[0038] 实施例

[0039] 本案例研究经瑞典于默奥大学的动物实验伦理委员会批准，根据美国国立卫生研究院机构动物护理和使用委员会指南进行（实验用动物的护理和使用指南，国家研究委员会，华盛顿，美国，1996）。总共使用了 19 只雌猪。

[0040] 在肌肉内注射 premedication 后，使用 10mg/kg 氯胺酮（Ketalar®，辉瑞公司，莫里斯平原，新泽西州，美国），隆朋（甲苯噻嗪）和硫酸阿托品 0.05mg/kg（阿托品，NM，制药，斯德哥尔摩，瑞典）的混合物通过静脉注射剂量为 10mg/kg 的戊巴比妥钠（Pentobarbitalnatrium，Apoteksbolaget，瑞典斯德哥尔摩）进行麻醉。输注芬太尼 20 µg/kg/h（芬太尼，百灵，梅尔松根，德国）、咪唑安定 0.3mg/kg/h（多美康，罗氏，巴塞尔，瑞士）和戊巴比妥钠 5mg/kg/h，以维持麻醉。将动物的气管切开（7.00P 气管内导管，鲁西，kernen，德国）并用含有 30% 氧气（Evita4，德尔格，德国）的空气进行机械通风，并调整至正常通风，由间歇性动脉血气分析测量（ABL 的 5 自动分析仪，辐射计，哥本哈根，丹麦）测定。在 1 小时内将 1L 醋酸林格氏液（法玛西亚公司，普强公司，瑞典）施予动物，然后以 15ml/kg/h 开始输注。白天增加输液以保持血量正常，由获得 5-10 毫米汞柱间的中心静脉压（CVP）这一目标确定。

[0041] 简言之，将动脉导管植入到小的颈动脉中并将中央静脉导管插入颈外静脉。基础登记包括心率（HR）、平均动脉压（MAP）和中心静脉压（CVP）的测量。所有压力均采用充满液体的导管和压力传感器（欧美达公司，美国）在腋中的水平测定。使用一台基于计算机的多通道信号采集和分析系统（确认，BIOPAC 系统公司，CA，USA）连续记录数据。

[0042] 实施内侧胸骨切开术，并确定左前降支（LAD）动脉的对角支。将一个戈尔特斯（Gore-tex）的缝合圈套器放置在分支近端方向周围。采用改良的经股动脉穿刺术，将一个

微透析探针 (CMA 20 PEAS Elite, CMA 微透析, 索尔纳, 瑞典) 植入到由圈套的 LAD 分支提供的心肌组织中, 以尽量减少对微透析探针和心肌的机械损伤。将另一个微透析探针 (CMA 20PEAS Elite, CMA 微透析, 索尔纳, 瑞典) 放置在第一个心肌探针之上的心外膜表面上。在缝合点和膜上用缝合线固定心外膜探针。

[0043] 用林格溶液以 $2.0 \mu\text{l}/\text{min}$ 的流速灌注微透析探针 (改性的克雷布斯 - 林格磷酸盐缓冲液)。在平衡期和整个研究方案中, 每 10 分钟采集样品。为涉及另一项研究 (这里的微透析被用作取样方法) 的方案将动物随机分成两组。一组在 150 分钟内没有任何干预, 然后收紧戈尔特斯缝合线诱导 40 分钟缺血。第二组在 40 分钟的缺血期之前, 有 4 个 10 分钟的圈套闭塞期, 以及随后 20 分钟的再灌注。

[0044] 为每只动物收集 52 个样本, 每个探针 26 个。在 CMA 600 分析仪 (CMA, 索尔纳, 瑞典) 中分析葡萄糖、乳酸、丙酮酸和甘油。该分析仪是临床化学分析仪, 采用酶试剂和微透析样品的色度测量。所有样品均被收集在玻璃小瓶, 取样后直接用卷边帽密封。样本被存放在 $4-6^{\circ}\text{C}$ 不超过一天。分析前, 所有样本离心 30 秒 (Mini Galaxy, VWR, 西切斯特, PA, 美国)。

[0045] 对来自代谢冠状动脉闭塞影响区域的样本进行微透析分析, 以检测与心肌缺血和再灌注相关产物的代谢。对所有结果进行配对, 其一来自心壁实体的微透析探针, 另一个来自于与第一个探针相邻的心室壁表面的探针。

[0046] 在平衡期内 (时间 20-50 分钟), 从心外膜表面测得的葡萄糖浓度比在心肌中测定的浓度显示更多的变化。平衡期 (60 分钟) 后, 两个探针中的葡萄糖水平是相似的, 且显示出类似的模式, 在休息期间, 葡萄糖浓度降低, 然后在缺血期内也减低 (图 1)。

[0047] 在两个探针中, 乳酸浓度也遵循相同的模式。然而, 在 40 分钟的最终缺血期内, 心外膜探针中的浓度比心肌探针中的浓度高 (图 2)。

[0048] 由两个不同探针测量的丙酮酸浓度存在差异。因此, 由心外膜探针测量的丙酮酸浓度在整个研究期间是相似的, 而心肌中测量的丙酮酸浓度呈二元模式, 逐步升高, 直到最后在指数缺血期降低 (图 3)。

[0049] 甘油浓度稳定在平衡和基线期内是稳定的, 在 40 分钟的缺血期升高。心外膜和心肌探针遵循类似的模式 (图 4)。

[0050] 在有多于一个缺血期的这组动物中, 在平衡和基线期内从外膜表面测得的葡萄糖浓度与在心肌探针的浓度相比不太稳定。在这个研究方案中, 两个探针中的葡萄糖浓度发生类似地下降 (图 5)。与来自心外膜探针的样本相比, 心肌探针的样本中葡萄糖浓度的快速变化很难检测。

[0051] 按照两个探针的测定, 乳酸浓度在最初的平衡期保持稳定。两个探针中, 乳酸浓度在缺血期间增加且在再灌注期间下降 (图 6)。

[0052] 按照两个探针的测定, 丙酮酸的浓度在实验方案中不断增加。短的缺血期与心肌探针检测到的丙酮酸浓度增加有关, 但与心外膜探针无关 (图 7)。在方案中, 两个探针中的甘油浓度不变 (图 8)。在最后的较长缺血期间, 观察到少许增加。

[0053] 虽然已对优选的实施方案进行了详细描述, 但在本发明范围内的变化和修改对本领域技术人言是显而易见的, 所有这些变化都被认为落入所附权利要求书的范围。另外, 具有适当特性的不同的材料可以应用到本发明的整体或部分。另外, 优选实施方案所描述的

形状、尺寸和大小可能差异很大。例如探针 1 的连接件 6、连接构件 15 和 16 以及环 8 的大小和形状可能有很大的差别,但仍然可以适合作此用途。若干替代实施方案中,例如导管/探针的形状或与器官的连接点的数量,以及膜 9 的放置等都是可以想到的。

[0054] 在替代的实施方案中,膜 9 例如可设计为圆柱体的形式,并使用先前建立的方法构建。本发明区别于以往设计的方面是导管中的区域,其中膜 9 置于导管 1 之上(见上文)。为了尽量减少微透析物的蒸发损失,且更迅速地获得跨导管膜 9 的生理物质浓度的稳定状态,可以想到的是,位于膜 9 之上约 0.5mm 处的一个保护(盖)将坐住和保护膜。

[0055] 本发明的有益效果

[0056] 本发明消除或大大减少了本专利申请中之前所述的现有设计中存在的问题。将微透析探针定位于心外膜表面的主要优点是可尽量减少对组织或器官的损害。

[0057] 与将导管植入并从例如心肌中移除时相比,本申请降低了罹患并发症的风险。尽管一些临床研究表明,微透析导管可植入并从心肌中移除而不发生并发症,将微透析导管放置到心外膜上尤其是对心肌损伤的患者是安全的。进一步地,本发明的心外膜方法能使导管放置在例如心房上。心肌内方法不允许在薄壁心房内取样。在实验设置中探针定位的另一方面的优势是,在心外膜表面上比在心肌内更容易获得适当的某种定位。因此,本发明的心外膜方法可以降低不适当的探针植入连同实验诱导的心肌缺血的风险。

[0058] 本发明的另一优势是,几乎没有平衡时间的必要。以往的研究表明,用于已知的临床上应用的微透析监测系统的平衡时间,从 60 到 90 分钟不等。平衡时间取决于分析的为何种物质以及样品收集自何种组织。临床研究表明受伤患者中谷氨酸酯的平衡时间比健康患者中谷氨酸酯的平衡时间长 30 分钟。考虑到这一点,无论是对健康患者还是受伤患者,减少或消除平衡时间都是非常有利的。

[0059] 本发明的另一个优势是与使用针头的微透析探针在实体器官内的植入有关的器官损伤或出血几乎得以消除。在插入部位的局部出血,增加了平衡时间。然而,通过本发明进行的微透析测定心脏表面带来的另一个优势是连续跟随术后代谢状态成为可能。已经证明,本发明的微透析技术与心电(ECG)监护相比能提供更快速的响应,儿茶酚胺分析或心肌缺血其它的临床症状。这将导致更快的诊断,并大大减少心脏手术期间和之后患者出现并发症。此外,本发明允许使用一种非常有利的微透析技术在心脏外科手术期间进行围手术期监测。

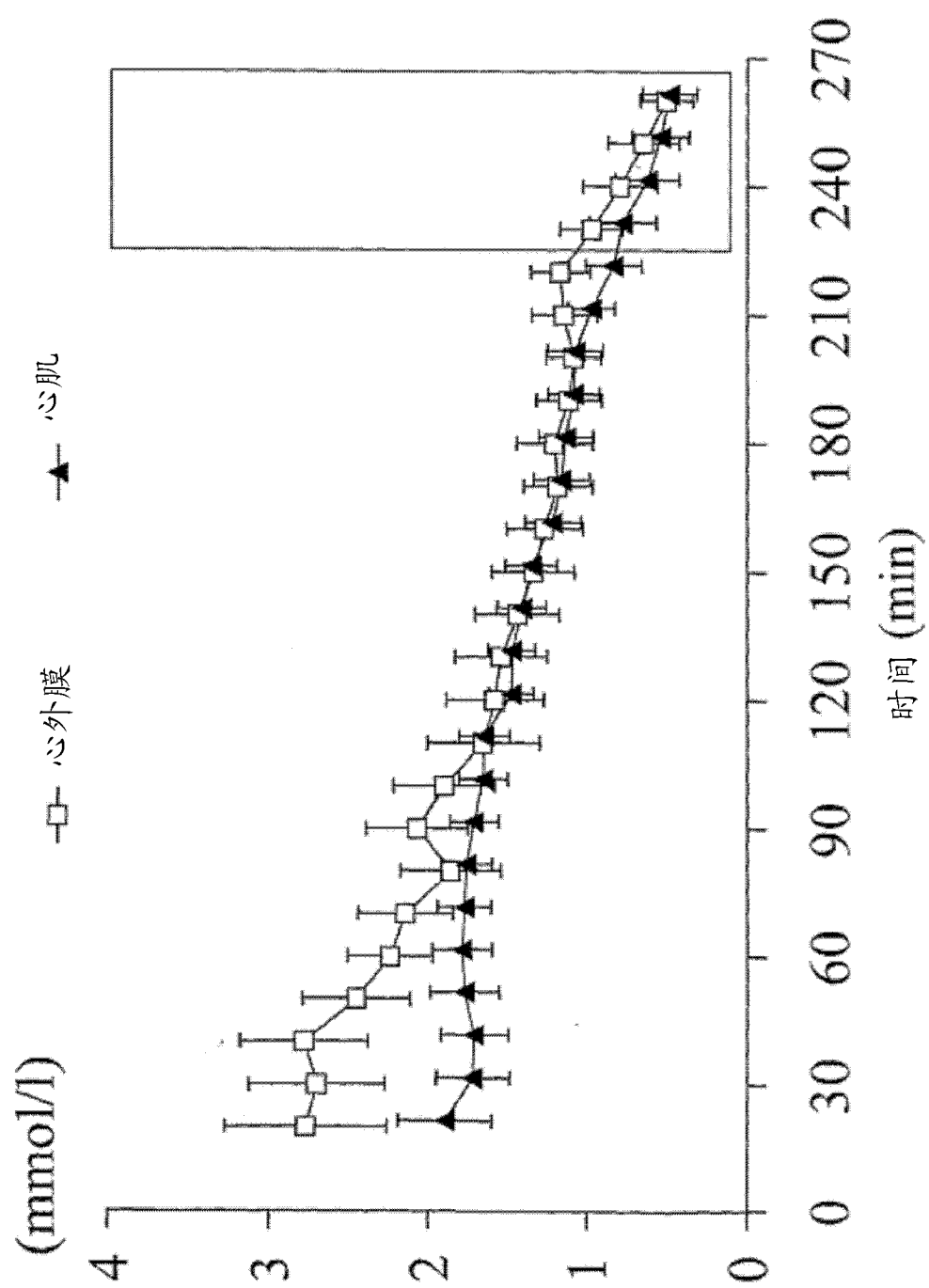


图 1

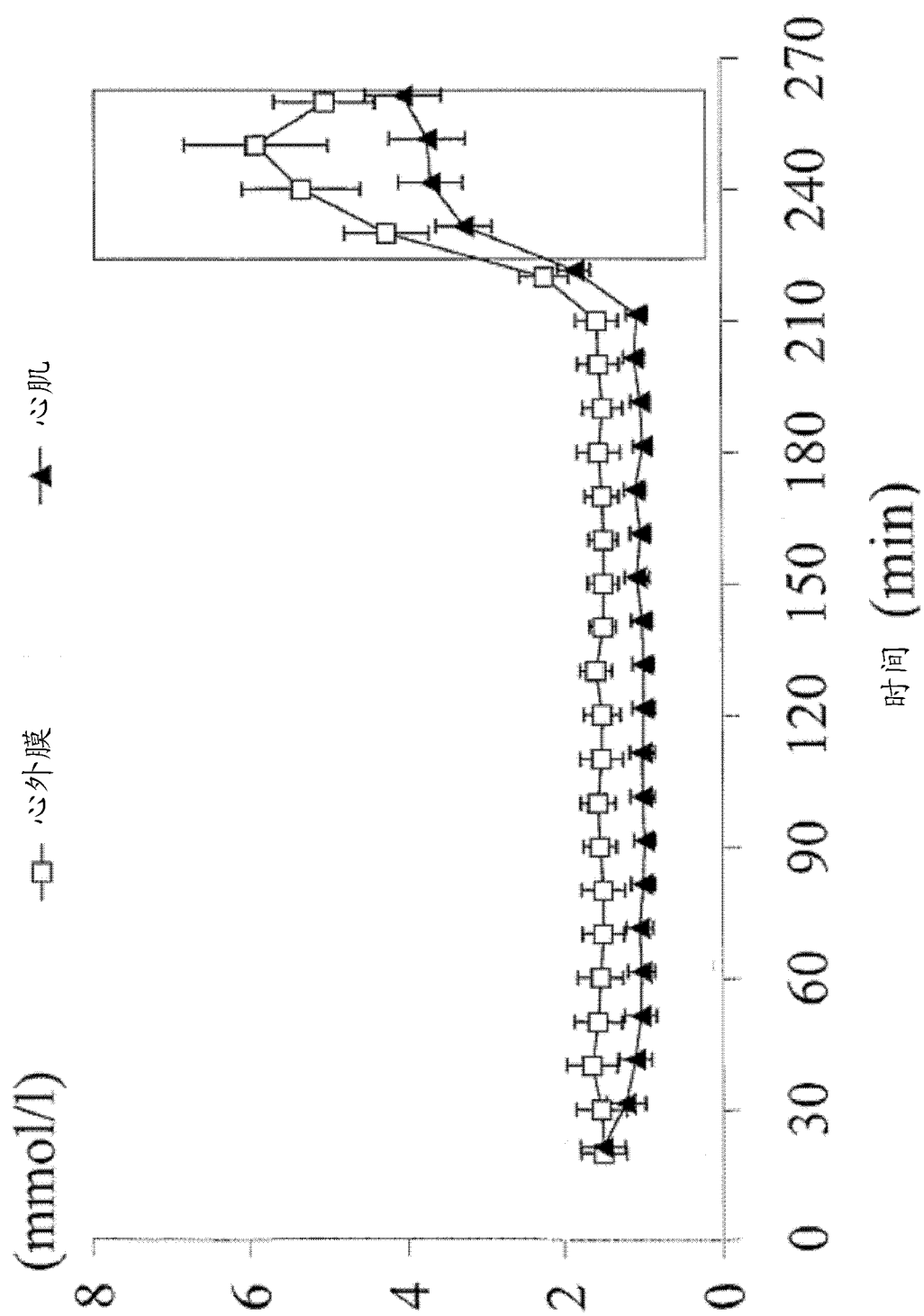


图 2

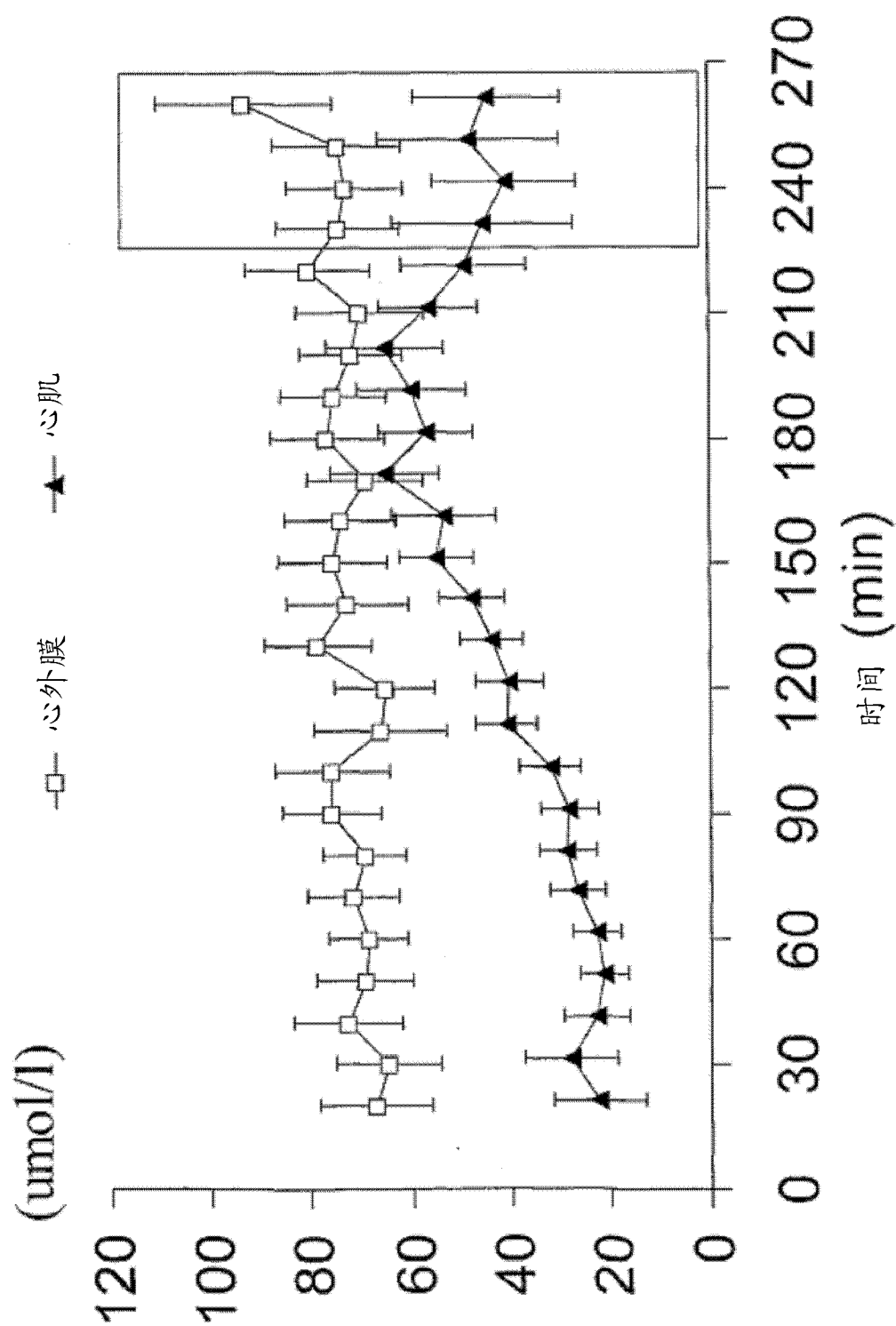


图 3

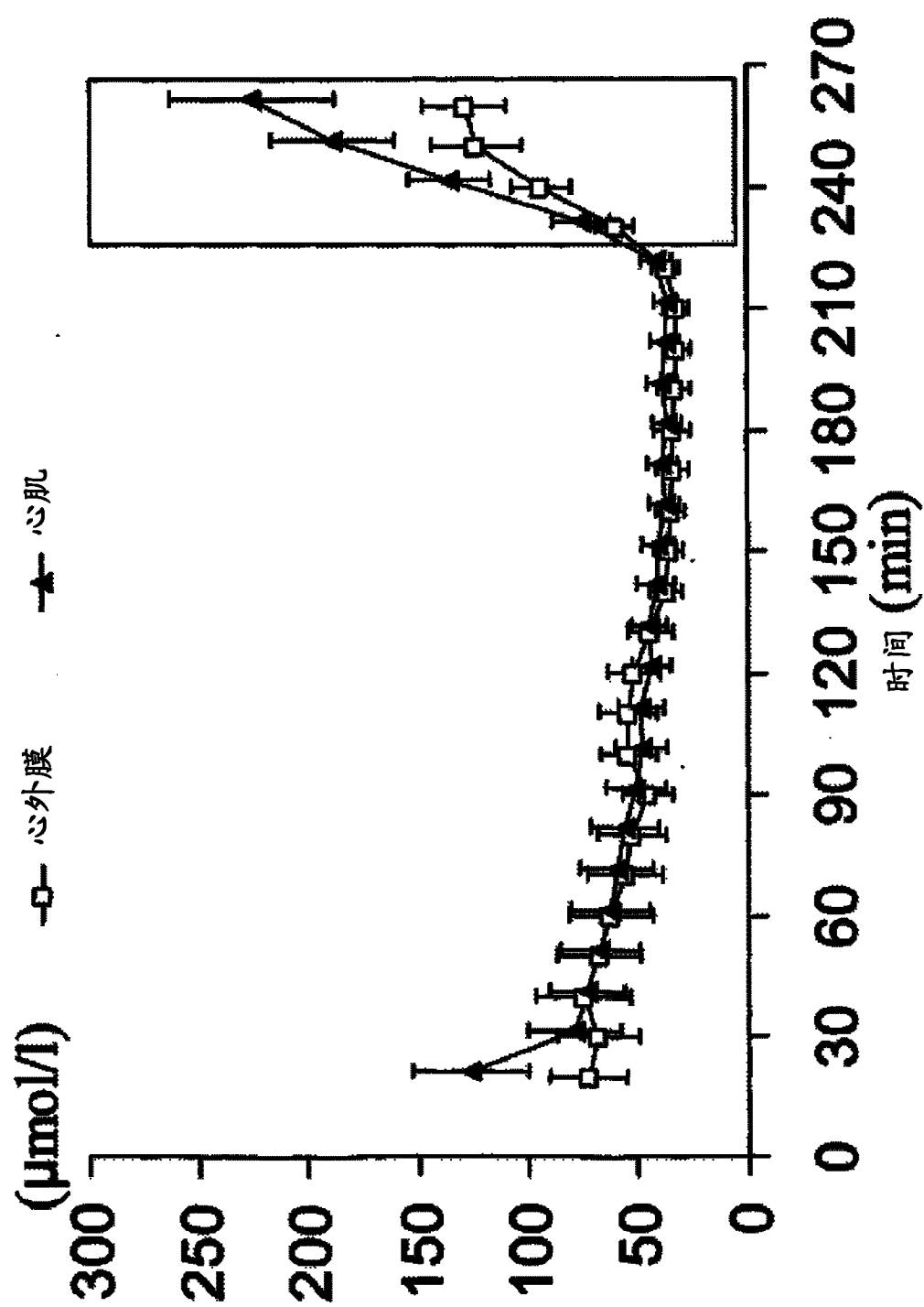


图 4

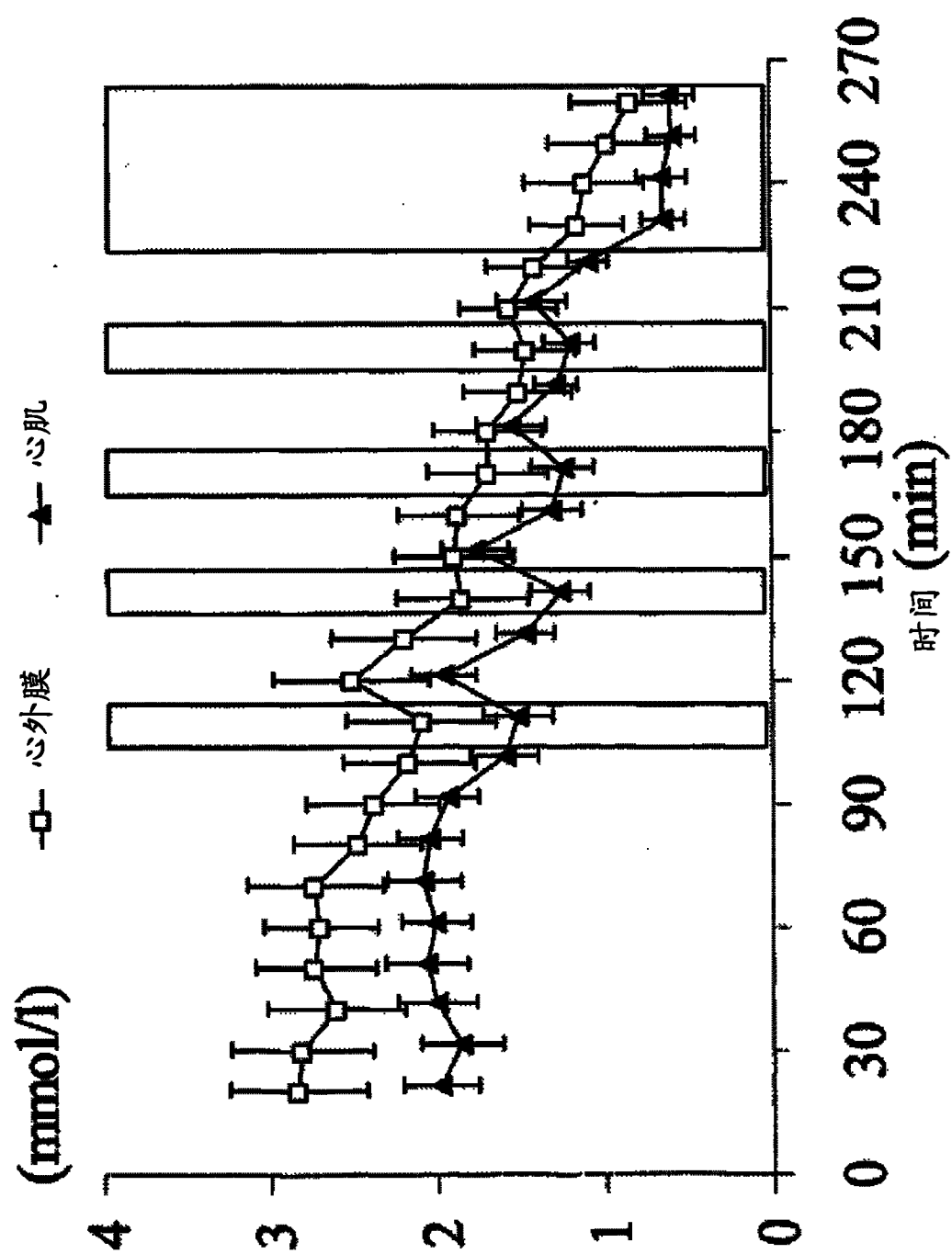


图 5

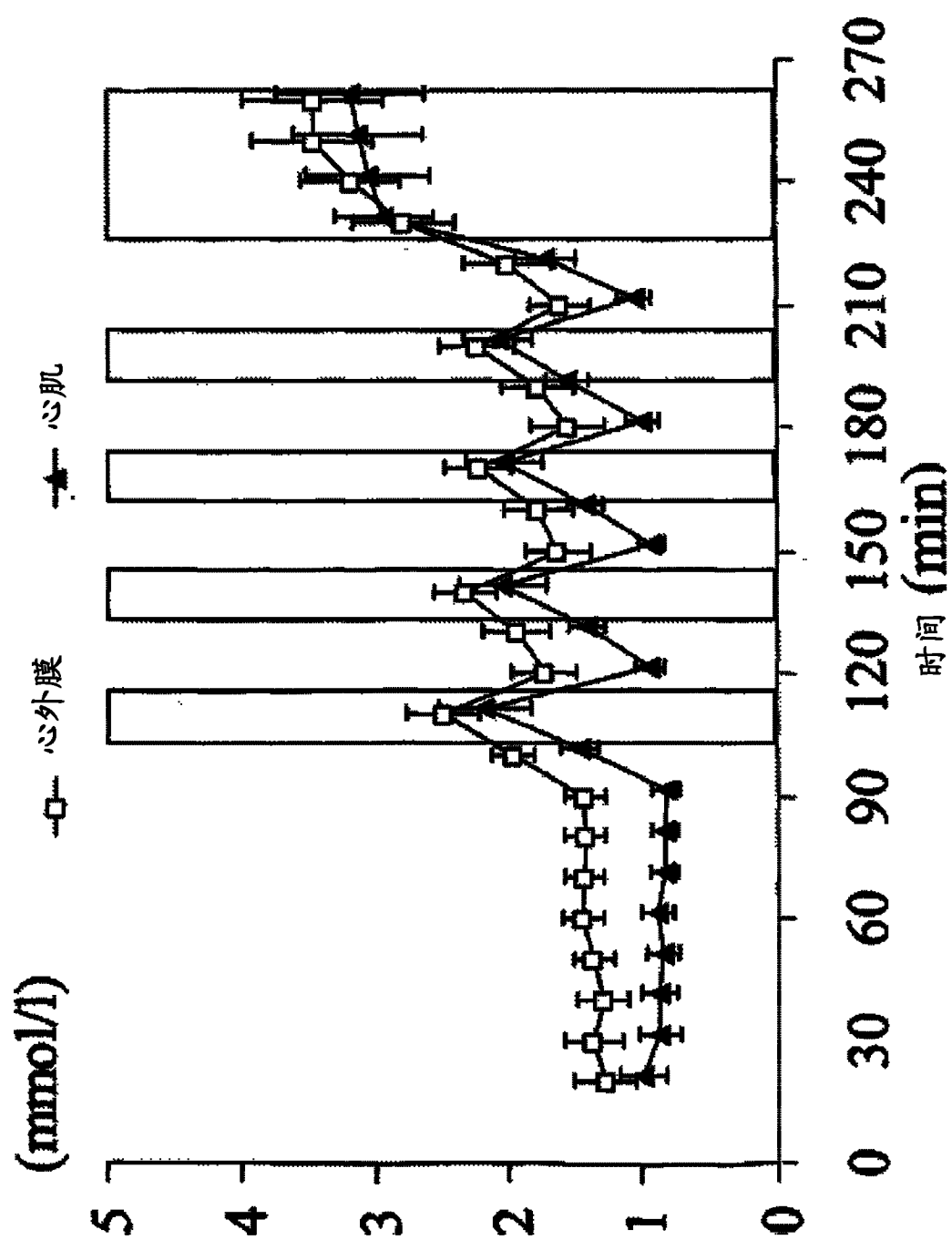


图 6

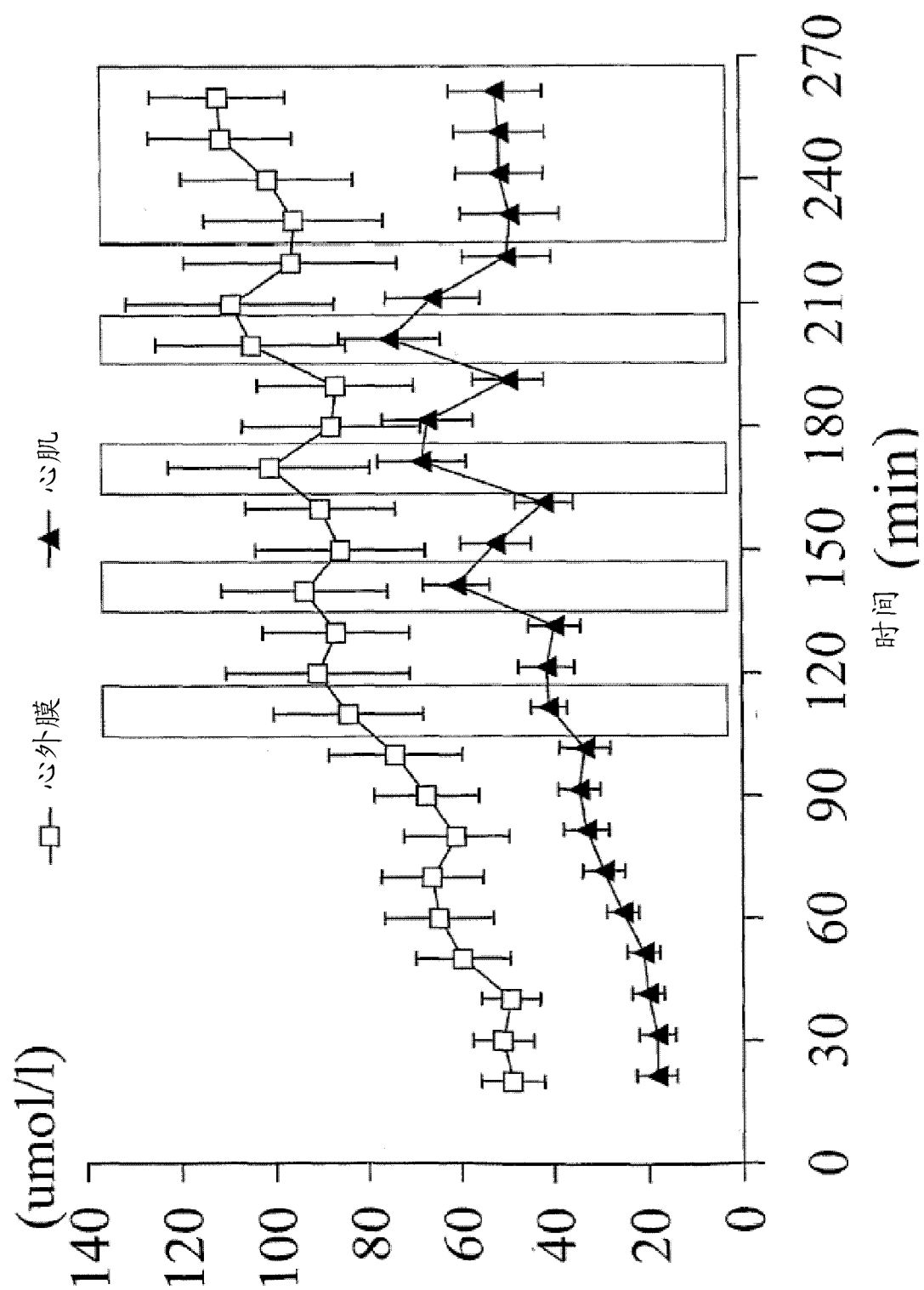


图 7

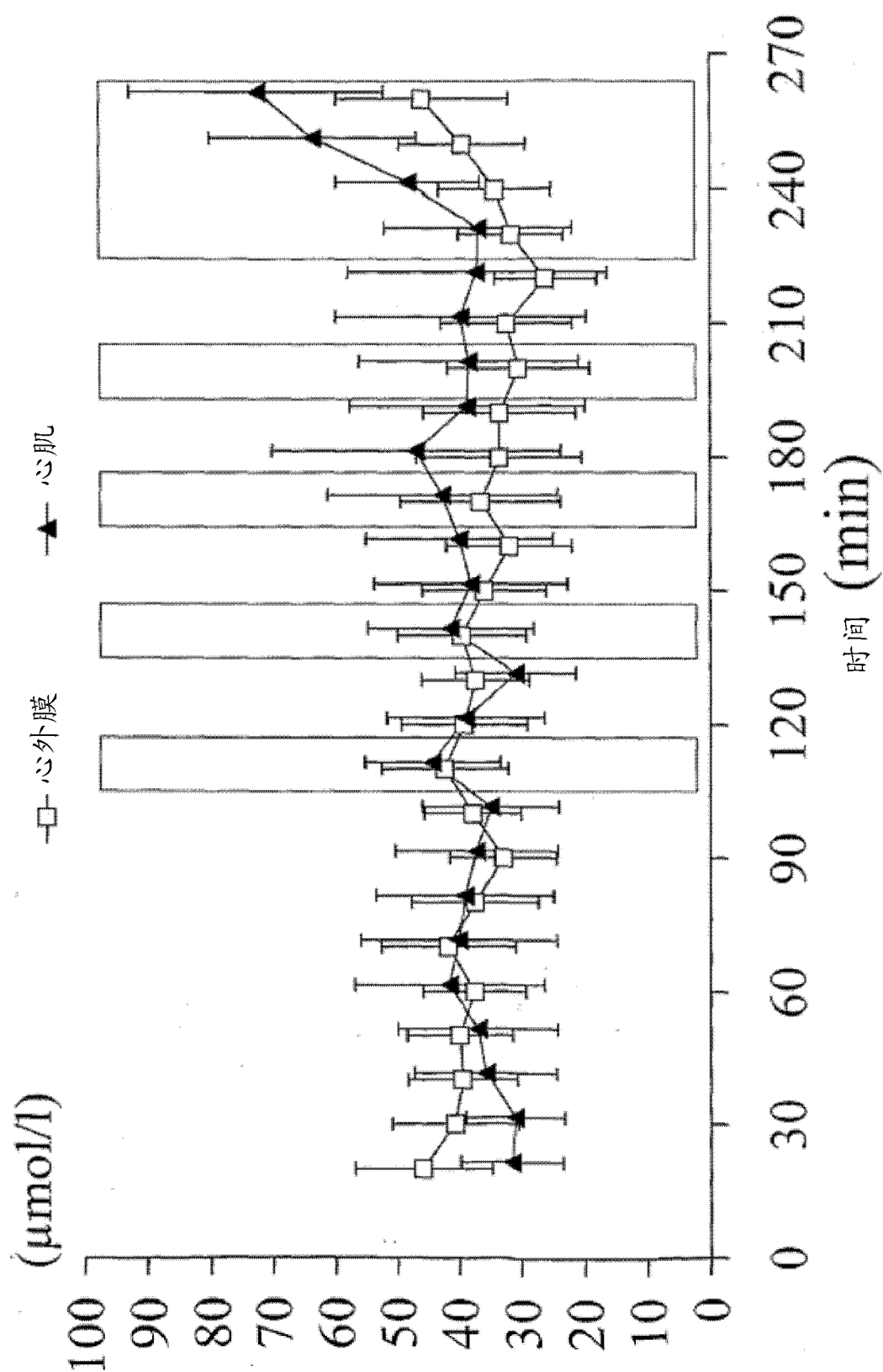


图 8

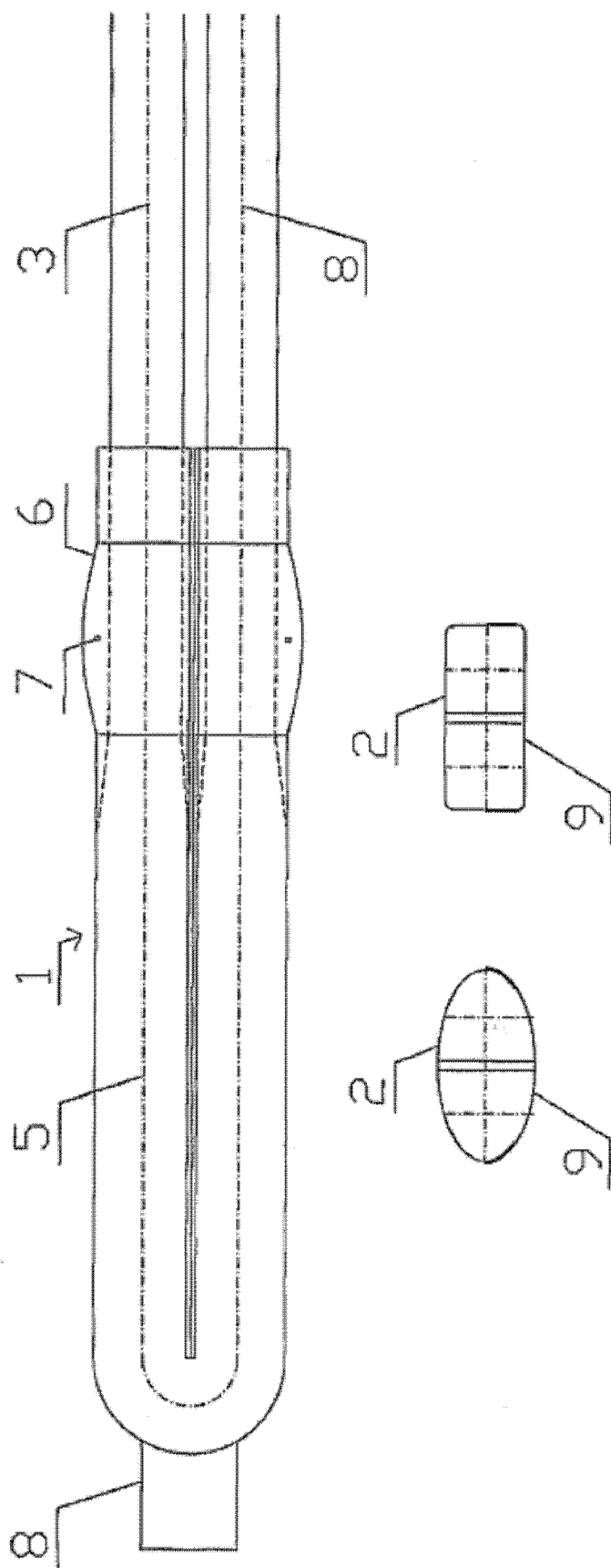


图 9

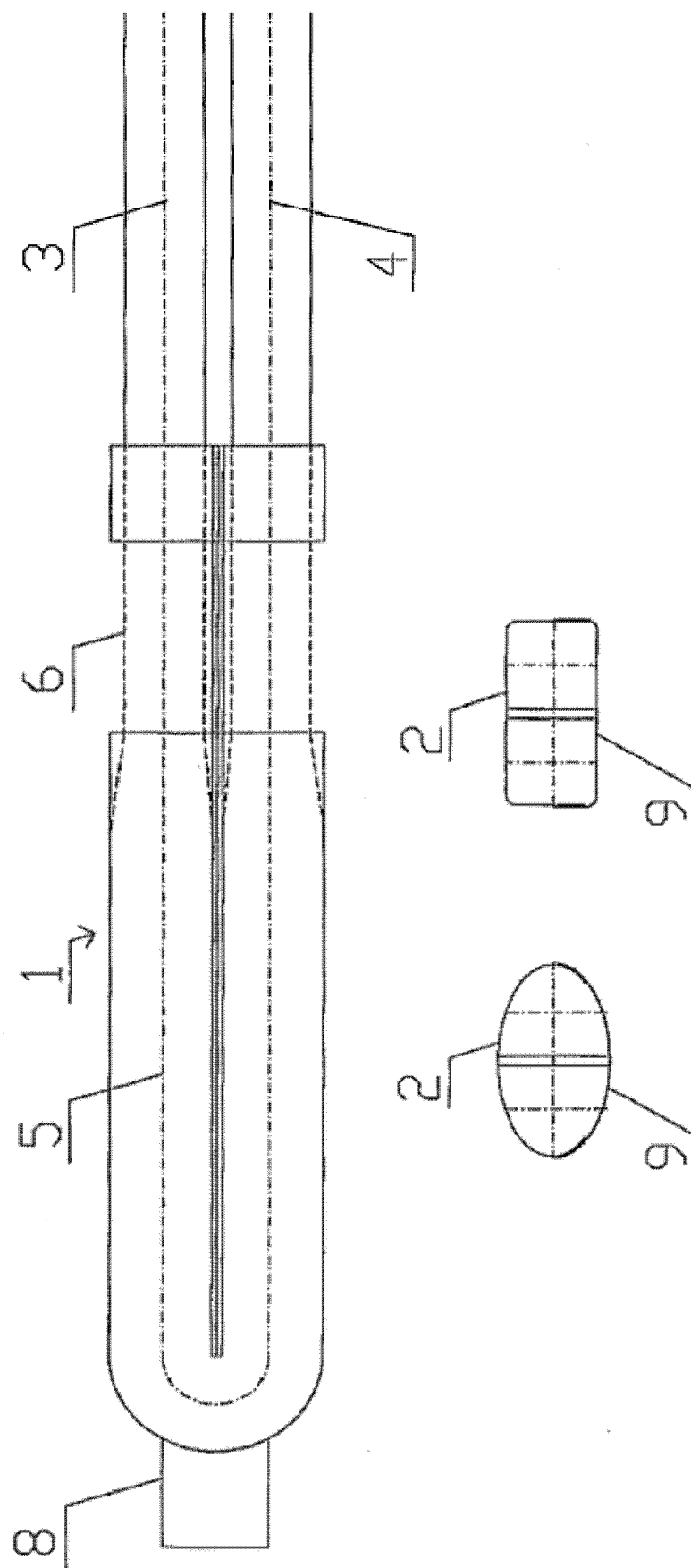


图 10

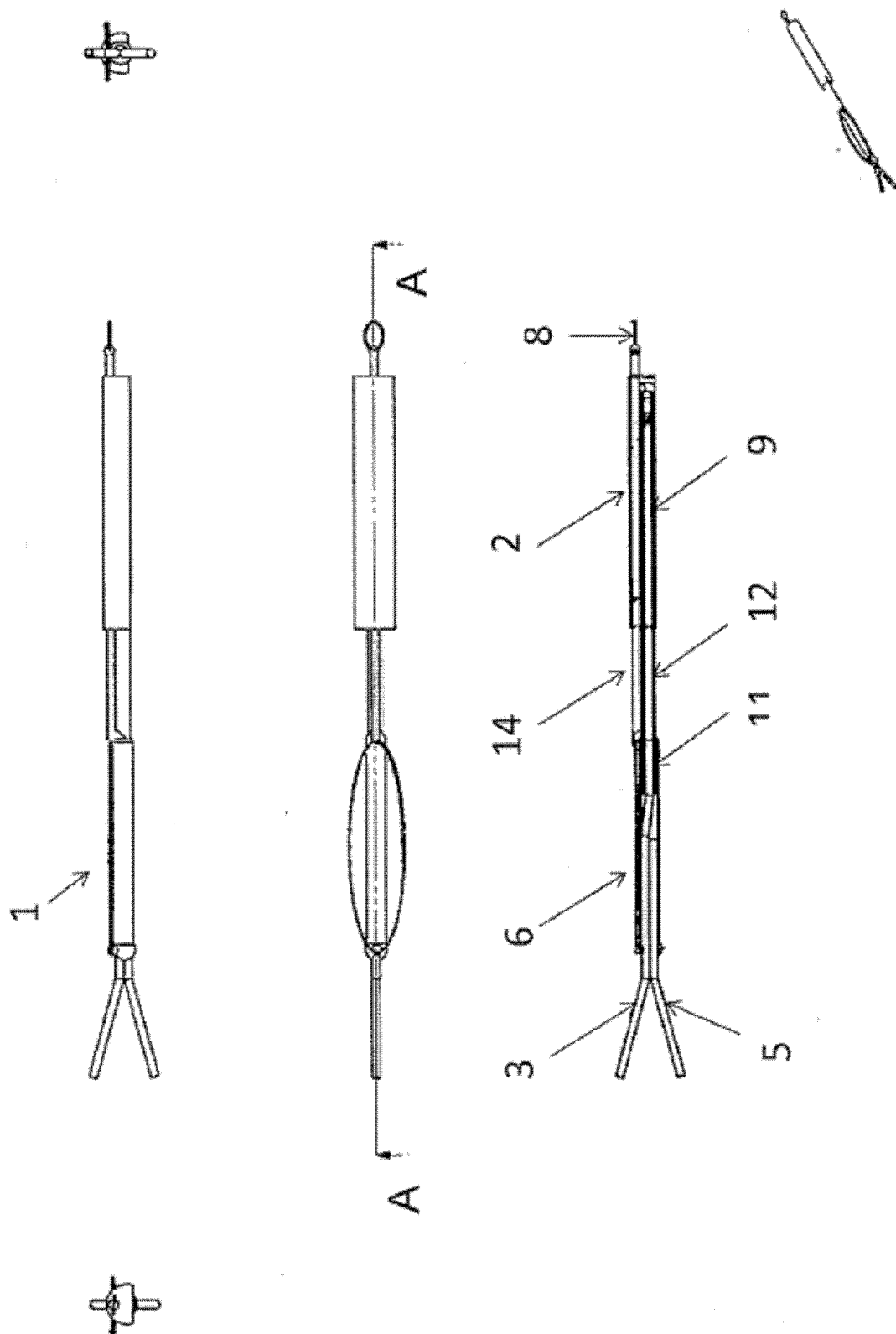


图 11

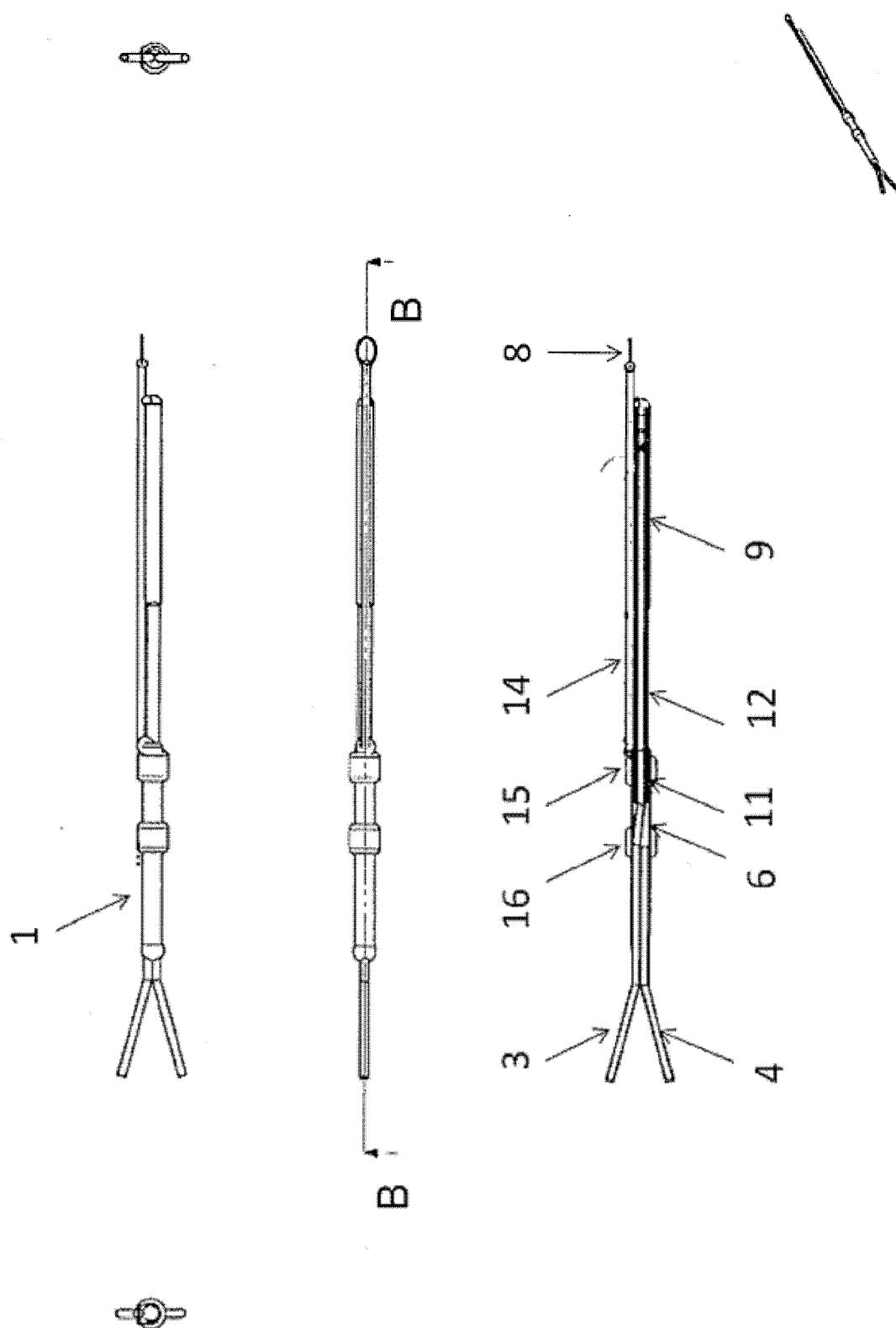


图 12

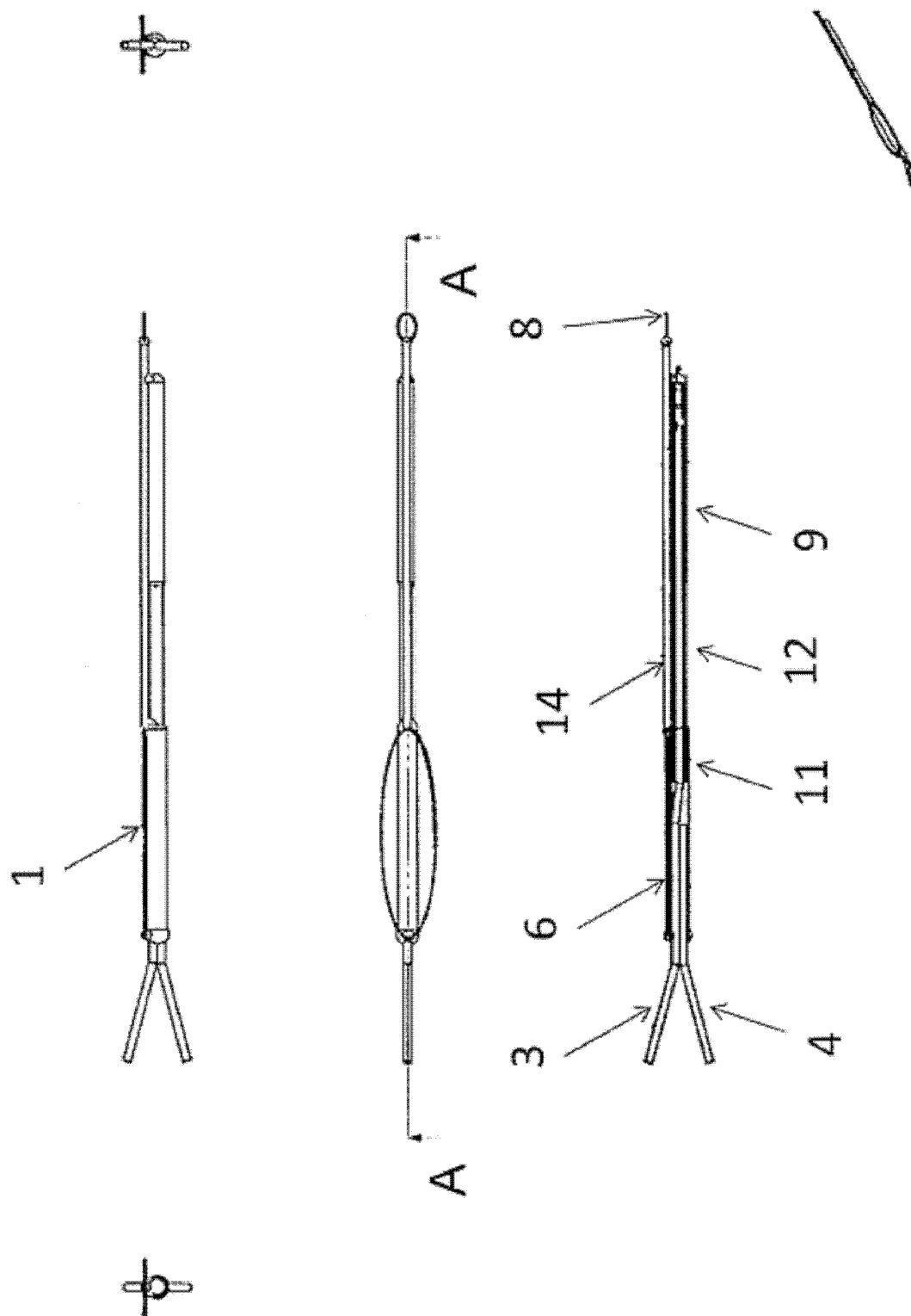


图 13

专利名称(译)	用于微透析取样的方法及装置		
公开(公告)号	CN102333487A	公开(公告)日	2012-01-25
申请号	CN200980156346.8	申请日	2009-12-08
发明人	佩妮拉·阿布哈姆森		
IPC分类号	A61B10/00 B01D61/24 A61B5/00 A61M1/16 A61M25/00		
CPC分类号	A61B5/14525 A61B2010/008 A61M25/02 A61M25/00 A61B10/0045 A61M2025/0286 A61B5/14528		
优先权	61/120849 2008-12-09 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明的微透析技术和装置可用于研究人和动物器官的代谢方面，当将微透析导管例如放置到跳动的心脏实体时，总是会有导管位置方面的担忧。进一步地，总是会有对心脏组织和导管造成损伤的风险。本发明被设计为可避免这些风险，且研究已经证实从本发明的心外膜探针获得的数据反映了心肌代谢的状态。在麻醉的正常通风的猪(n = 20)中，实施胸骨切开术，并将一个戈尔特斯(Gore-tex)的缝合圈套器放置在左前降支(LAD)动脉的分支周围。将一个微透析探针植入到由圈套的LAD分支提供的心肌组织中。将另一个微透析探针放置在第一个心肌探针之上的心外膜表面上。方案包括四个10分钟的缺血期(干预组)和随后40分钟的缺血期。对照组仅经受40分钟的缺血期。可将本发明的微透析探针放置于心外膜表面上，并回收反映心脏的心肌代谢状态的样本。还能够测定浓度特别是乳酸浓度的快速变化，其中缺血期短至10分钟导致可检测到的增加。在分析成对样本中的葡萄糖和甘油浓度时发现了类似的模式。利用本发明的方法和装置放置于心外膜上获得的数据，与来自植入心肌的标准探针的数据相比显示了相似的模式。因此本发明的心外膜应用可用于在心脏手术期间进行预防性监测。

