



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00816229.8

[43] 公开日 2003年2月26日

[11] 公开号 CN 1399528A

[22] 申请日 2000.8.11 [21] 申请号 00816229.8

[30] 优先权

[32] 1999.9.24 [33] US [31] 60/155,652

[86] 国际申请 PCT/US00/22088 2000.8.11

[87] 国际公布 WO01/22870 英 2001.4.5

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.24

[71] 申请人 加拿大国家研究委员会

地址 加拿大渥太华

[72] 发明人 约翰·C·多彻蒂 马克·休考

古尔普利特·曼加脱

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

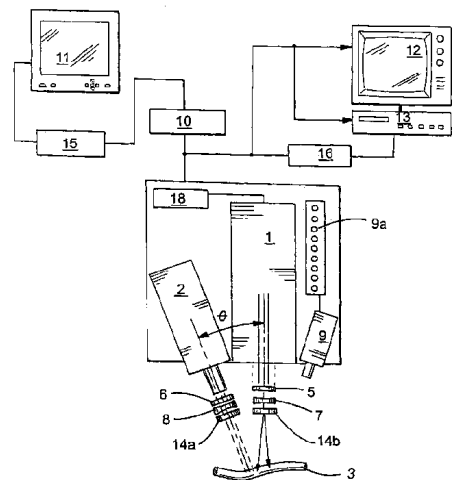
代理人 刘晓峰

权利要求书4页 说明书15页 附图1页

[54] 发明名称 进行内部血管造影术的装置和方法

[57] 摘要

一种进行内部血管造影的装置和方法，该装置配置有激光器(1)用于激发发出一定波长的射线的荧光成像剂，其中的射线引起受照射的目标脉管系统或组织内的任何试剂发出特定波长的射线，可以利用能够在一定时间内获得多个图像的照相机，例如 CCD 照相机(2)用于捕获成像剂的发射。带通滤波器(6)防止捕获到非成像剂发射的射线。距离传感器(9)结合一个视频显示器(9a)提供一个反馈给医生，该医生确定激光器位于目标血管的距离能够最佳地拍摄高质量图像。



权 利 要 求 书

1. 一种用于评估动物体内血管部分的潜能的方法，所述的包括：(a) 5 给动物施用荧光染料；(b) 获得至少一种血管部分的血管造影图象；(c) 评估至少一个血管造影图象以判断血管部分的潜能。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中血管选自下组，包括冠状动脉、周围血管系统、颈动脉、颅内血管系统和动静脉瘘。
3. 根据权利要求 2 的方法，其中血管部分是旁路移植物。
- 10 4. 根据权利要求 3 的方法，其中血管是冠状动脉。
5. 根据权利要求 4 的方法，其中在心跳时执行步骤 (b)。
6. 根据权利要求 1 的方法，其中在侵入过程中执行步骤 (b)。
7. 根据权利要求 6 的方法，其中血管部分是冠状动脉。
8. 根据权利要求 6 的方法，其中在血管部分内创建旁路移植物的侵入过程中获得多个血管部分的图像，并且其中第一幅血管部分的造影图 15 象在创建旁路移植物之前获得，血管部分的第二造影图象在旁路移植物之后获得。
9. 根据权利要求 8 的方法，其中在心跳时获得第一和第二造影图象。
10. 根据权利要求 1 的方法，其中荧光染料选自下组：ICG、三碳 20 菁染料的类似成分和它们的混合物。
11. 根据权利要求 10 的方法，其中荧光染料是 ICG。
12. 根据权利要求 1 的方法，其中在步骤 (b) 期间获得多个血管造影图象。
13. 根据权利要求 12 的方法，进一步包括在视屏监视器上显示多 25 个血管造影图象。
14. 根据权利要求 13 的方法，其中利用 CCD 照相机获得多个血管造影图象。
15. 根据权利要求 14 的方法，其中将多个血管造影图象存储到存储介质内。
- 30 16. 根据权利要求 15 的方法，其中多个血管造影图象中的至少一

部分是使用内窥镜获得的。

17. 一种评估动物组织中部分的血流的方法，其中该组织适用于侵入性过程的目标组织，是或已经用侵入性方法处理的组织，该方法包括

5 (a) 鉴别动物组织的部分；(b) 给动物施用荧光染料；(c) 获得至少一种通过组织部分的血流的血管造影图象；(d) 检查至少一个血管造影图象以评估组织部分中的血流。

18. 根据权利要求 17 的方法，进一步包括获得位于由侵入性方法处理的组织部分的下游的脉管系统至少一个血管造影图象的步骤。

10 19. 根据权利要求 18 的方法，其中处理的血管选自由冠状动脉和周围血管系统构成的组。

20. 根据权利要求 17 的方法，其中步骤 (c) 在侵入性过程之前执行。

21. 根据权利要求 17 的方法，其中步骤 (c) 在侵入性过程之后执行。

15 22. 根据权利要求 17 的方法，其中步骤 (c) 在侵入性过程期间执行。

23. 根据权利要求 22 的方法，其中侵入性过程是冠状动脉旁路移植，并且其中的组织部分是位于移植物下游的动脉血管系统。

20 24. 根据权利要求 21 的方法，其中侵入性过程是周围血管旁路移植，并且其中的组织部分是位于移植物下游的血管系统，并且步骤 (c) 是在覆盖下游脉管系统的皮肤上无切口的情况下执行的。

25. 根据权利要求 17 的方法，其中的组织选自由肌肉、胃、肝心脏、小肠、膀胱、食道、肺、肾和脑组织构成的组。

25 26. 根据权利要求 17 的方法，其中在步骤 (c) 获得多个血管造影图象。

27. 根据权利要求 26 的方法，进一步包括在视频监视器上显示多个血管造影图象。

28. 根据权利要求 27 的方法，其中利用 CCD 照相机获得多个血管造影图象。

30 29. 根据权利要求 27 的方法，其中将多个血管造影图象存储到存

储介质内。

30. 根据权利要求 28 的方法，其中多个血管造影图象中的至少一部分是使用内窥镜获得的。

31. 根据权利要求 17 的方法，其中的组织包括肿瘤。

5 32. 根据权利要求 17 的方法，其中侵入性过程的至少一部分是使用内窥镜完成的。

33. 根据权利要求 17 的方法，所述方法进一步包括：(e) 在步骤 (c) 至少获得一个图像的时间之后，获得血流通过组织部分的至少一个血管造影图象；和 (f) 比较在步骤 (c) 和 (e) 获得的图像以评估在脉
10 管系统的任何变化。

34. 根据权利要求 17 的方法，进一步包括：(e) 在步骤 (c) 至少获得一个图像的时间之后和组织部分被处理之后，获得血流通过组织部分的至少一个血管造影图象；和 (f) 比较在步骤 (c) 获得的在预选的组织部分区域的图像的荧光区域和 (e) 步骤在预选的组织区域内获得的
15 图像的荧光区域，以评估在处理组织部分的相对血流。

35. 根据权利要求 33 的方法，进一步包括在步骤 (e) 之前给动物施用治疗剂。

36. 根据权利要求 35 的方法，其中该治疗剂包括抗血管生成剂。

37. 根据权利要求 35 的方法，其中治疗剂包括血管生成剂。

20 38. 根据权利要求 17 的方法，其中荧光染料是 ICG。

39. 根据权利要求 17 的方法，所述方法进一步包括：(e) 在步骤 (c) 至少获得一个图像的时间之后和组织部分被处理之后，获得血流通过组织部分的至少一个血管造影图象；和 (f) 比较在步骤 (c) 获得的在预选的组织部分区域的图像的最大平均荧光和 (e) 步骤在预选的组织
25 区域内获得的图像的最大平均荧光，以评估在处理组织部分的相对血流。

40. 一种用于定位脉管化的动物组织表面下方的至少一个血管的方法，包括：(a) 给动物施用荧光染料；(b) 获得定位与组织表面之下的脉管系统的至少一个血管造影图象；和 (c) 检查至少一个血管造影图象
30 以定位组织表面下方的至少一个血管。

41. 根据权利要求 40 的方法，其中至少一个血管是冠状动脉。

42. 根据权利要求 40 的方法，其中的组织是皮肤，并且步骤 (b) 包括在覆盖脉管系统的皮肤上没有切口的情况下获得周围血管系统的至少一个血管造影图象。

5 43. 根据权利要求 42 的方法，其中在步骤 (c) 至少检查一个图像，以定位适合用于创建动静脉瘘的血管。

44. 根据权利要求 43 的方法，其中在步骤 (c)，进一步检查至少一个图像以评估可以创建的动静脉瘘的类型。

45. 根据权利要求 40 的方法，其中荧光染料是 ICG。

10 46. 根据权利要求 40 的方法，其中步骤 (b) 在心跳时执行。

47. 根据权利要求 40 的方法，其中在步骤 (b) 获得多个血管造影图象。

48. 根据权利要求 47 的方法，进一步包括在视频监视器上显示多个血管造影图象。

15 49. 根据权利要求 48 的方法，其中利用 CCD 照相机获得多个血管造影图象。

50. 根据权利要求 48 的方法，其中将多个血管造影图象存储到存储介质内。

20 51. 根据权利要求 48 的方法，其中多个血管造影图象中的至少一部分是使用内窥镜获得的。

52. 一种用于确定血管直径的装置，所述装置包括：

一种包括激光器的装置，其中激光器发出能够引起荧光染料在血管内流动的射线。

25 照相机，能够捕获由血管内荧光染料发出的射线成为由多个像素构成的血管造影图象；和

包含软件程序的计算机，它通过将对应于血管的像素的数目与预选的测量单位相关的像素的数目进行比较而计算出血管的直径。

说 明 书

进行内部血管造影术的装置和方法

5

技术领域

本发明一般涉及用于观察通过动物的心血管系统的血流的方法。本专利申请要求了 1999 年 9 月 24 日提交的美国专利申请号 60/155.652 的优先权。

10

发明背景

影响动物、特别是人类心血管系统的疾病和损伤，在当今社会是很常见的。这种疾病之一就是动脉粥样硬化。这种疾病的特征是血管的局部阻塞（血管狭窄），典型的是一个或多个动脉的狭窄化。其最严重的形态是，血管狭窄到完全阻塞（闭锁）。在冠状动脉中，狭窄和闭锁通常最严重的表现形式是严重的胸痛，并且潜在的，引发心肌梗塞（心脏病）。不仅限于冠状动脉，动脉粥样硬化同样也会影响周围脉管系统，换言之，使血液在胳膊和腿部循环的动脉（和静脉），传送血液到达大脑的颈动脉，在大脑内分配血液的颅内动脉。

一种治疗冠状动脉血管和周围血管动脉粥样硬化的通常使用的方法是旁路移植手术。在手术中，一段血管移植，例如，一段静脉或动脉，或者一段可弯曲的人造血管通过手术被插入从而使得血液绕过原本狭窄或封闭了的血管部分。最著名的旁路移植手术或许是冠状动脉旁路移植手术（CABG）。在冠状动脉旁路移植手术（CABG）中，移植物，通常是一段隐静脉血管或胸部内动脉从病人身体里获得或切开，然后，分别放置到病人身体内使血液绕过狭窄或封闭了的血管部分。此外，移植也可以允许血液直接从主动脉流到狭窄或封闭了的动脉的下游部分。

旁路移植的成功，至少就临床上的改进而言，极大的取决于被治疗血管在短期和长期方面保持畅通不再封闭的能力。这种不再封闭通常在医学上被称为血管开放（性）。在手术后头几个月差的开放性可以认为是各

种因素的结果，其中最显著的因素被认为是：不良的血液循环，不良的冠状动脉血流量，以及在制备和不合格的手术技术过程中对移植物所造成的损害。

5 近几年的心脏手术主要致力于减少对心肌的创伤的考虑。在血管移植过程中这些考虑可能会增加引起各种问题的可能性。例如，目前的手术技术水平允许冠状动脉旁路移植手术（CABG）在心脏跳动时进行从而减少对心脏的伤害，但同时就存在对移植结果质量好坏的担心。在冠状动脉旁路移植手术（CABG）中有限的通道切口技术的运用已经发展到运用一段剩下的胸内动脉而对余下的先前下行动脉的血管再造，从而有迅速康复的希望，减少了病人住院的时间和成本。然而，这种方法同时也引起了10 对移植术质量的关注。的确也有过运用有限通道切口而完成移植发生早期失败的报道。

其他影响冠状动脉旁路移植手术（CABG）的问题是病情的诊断，还包括在冠状动脉旁路移植手术（CABG）的初期阶段（由于一些被阻塞15 或封闭血管位于妨碍视觉识别的心脏组织中间），对被阻塞及被封闭血管的相对缓慢的错误识别，还有在移植结束后不能迅速和准确确定血流通过相对狭窄血管（并且，更普遍的是，移植是否成功地恢复血液流到受影响的组织）的范围。

20 动脉血管开放性的问题可能会在不包括移植的治疗中产生。例如，在动脉内膜切除术过程中和结束之后血管开放性的测定是颈动脉血管所需要的，在神经外科手术之中和之后，血管开放性的测定也是颅内血管所需要的，以及在肾脏血液透析过程中，其中的动静脉瘘管开放性的评估也是所需要的。虽然可以通过 X-光线技术得到这些血管开放性的信息，然而上面所提到的弊端依然存在。

25 血液在特定组织或其中部分的流动范围，通常被称为灌注，在与各种疾病的治疗和诊断中具有重要的关系。例如在减少到组织的血流量（如停止对肿瘤的供血）的治疗过程中，灌注分析是需要的。目前，通过使用 MRI 可以得到灌注信息，但是这个信息不准确，而且只能在治疗结束后得到。这样就削减了医生在同样程序中识别和治疗疾病的可能性，因此30 阻止了对随后治疗程序的需求。

另外需要循环系统治疗的烦恼是肾衰竭。在许多肾衰竭的例子中，需要创造一个动静脉（AV）瘘管来提供用来血液透析的血管通道。瘘管是通过手术连接一动脉和静脉，提供一条具有相对高速血流的管道。同时X-光技术的应用可以协助医生决定是否可以创造一条功能正常的瘘管，以及瘘管应当被造成的类型，但是这个技术受到前面所述的限制的影响。

由于上述原因，在诊断过程中需要允许医生评估特定血管的开放性，特别是对经历侵入性手术例如旁路移植手术的专门血管评估的需求。还存在进一步需求，一种迅速，准确定位阻塞或封闭血管，例如在冠状动脉旁路移植手术（CABG）的初期阶段确定冠状动脉的方法的需求。另外，还需要一种改进了的用来评估血流到移植植物下面范围的方法，例如，在冠状动脉和周围血管中，更准确的确定所选择的身体组织的血液灌注的范围。同样需要识别入选作为动静脉（AV）瘘管的血管，获得确定关于肾修复病人瘘管类型的相关信息的改进了的手段。

15 发明内容

本发明通过一方面提供一种评估动物血管开放性的方法，即，对侵入性手术中的血管很有利的方法来满足上述和其他需求。所述的方法包括给动物施用荧光染料；获得至少一张血管照影图像；评估至少一张血管照影图像来评定血管部分的开放性。

20 本发明的一个方面是提供用以对动物的组织部分的血流进行评估，其中准备进行侵入性手术的组织经历侵入性手术，或已经经历了这样的手术，包括识别动物体内的组织部分；给动物身体施用荧光染料；得到至少一张血流通过组织部分的血管照影图像；评估至少一张血管照影图像来判定血管部分的开放性。

25 本发明的另外一个方面是允许医生准确的确定被选中的身体组织，例如，心脏组织，肿瘤的灌注范围从而协助对不恰当（或恰当）灌注组织的识别和诊断。方法包括对一身体组织部分进行分析；给病人施用荧光染料；得到至少一张所选组织的血管评估至少一张血管照影图像；检查至少一张血管照影图像来评估在身体组织所选部分的血流范围。

30 尤其是，本发明提供一种方法，用于根据它们对脉管系统的效果来评

估化学药剂和其他建议的治疗。该方法包括获得第一张所选脉管系统的血管造影图像；施用治疗用药剂；在第二天获得第二张所选脉管系统的血管造影图像；比较第一和第二张血管造影图像来决定血管的密度是否在那段时间有所改变。

5 本发明的另一个方面，提供一种定位在动物体内血管组织表层下面的至少一根血管的方法。所述方法包括给动物施用荧光染料；获得至少一张在组织表层下面的血管造影图像；检查至少一张血管造影图像来确定在组织表层下面的血管。

更进一步的方面，本发明提供一种用来确定血管直径的仪器。明确的
10 说，所述仪器包括：能够使荧光染料发出荧光的放射装置；一个能捕捉在血管内由荧光染料释放的放射物作为由一组像素构成的血管造影图像的照相机；一个包含能够通过将血管直径数量相一致的像素数量与预选测量单位相关的像素数量进行比较来计算血管直径的软件程序的计算机。

15 这些特征和优点在通过对下面的数据和本发明优选实施方案的详细描述中将会更加明显。

附图说明

图 1 描述本发明的装置的优选实施方案的概略图。

20

发明详细描述

本发明的方法要求保护并在这里作为一系列治疗步骤进行描述。应当认识到这些方法和相应的步骤可以以任何逻辑顺序被操作。而且，可以单独执行本发明的方法，或者在不背离本发明精神和实质的前提下，在
25 方法和步骤确定过程中及之后，可以与其他诊断程序和治疗方案一起使用。进一步的说明，在本发明中所指的动物也包括人类，但并不仅限于人类。

现在转向本发明的一个方面，一种用来提供分析部分动物血管的开放性的方法。所述方法包括给动物施用荧光染料；获得至少一张血管部分
30 的血管造影图像；评估至少一张血管造影图像来确定血管部分的开放性。

根据本发明的方法评估其血管开放性的例证性血管包括冠状动脉，周围脉管系统，颈动脉，颅内血管和 AV 瘘管。血管开放性的评估可以通过对图像的视觉检查而得到定性处理，并且，如果需要，也可通过得到血管直径的长度来定性处理，其中，特定血管部分的细胞腔的基本统一直径也是符合需要的。

血管开放性能够在侵入过程中得到有利的确定。为了这个目标及本发明的其他方面，侵入过程是一种方法，其中动物的组织被一次或多次切开，或者将装置探入动物的切口来诊断或治疗直接或间接影响脉管系统或组织的疾病。侵入过程应当持续到切口被缝合，或装置从动物体内取出才停止。

作为例子，本发明的这个方面预期医生在单一侵入过程中，同时在治疗之前和之后（例如，旁路治疗）得到冠状动脉的血管造影图像，在这种情况下，医生可以迅速评估被治疗血管的开放性。这一点非常有利，因为它使得医生一旦注意到被治疗血管的问题，就可以在同一次侵入过程中采取治疗措施，这就免除了动物在再次受到治疗用侵入过程的创伤。

得益于使用本发明方法的血管部分包括，但不仅限于受到影响的血管是：修复（由于受伤，动脉瘤和或畸形）或旁路（冠状动脉或周围脉管系统）；动脉内膜切除术；颅内手术；AV 瘘管的建立；使用内窥镜或相关装置的外科手术。

例证性修复类型包括，但不仅限于：通过缝合或粘合修复被撕裂的血管；通过取出血管不需要的部分将剩余血管两端连在的方法，或者将固有或合成的血管移植与剩余血管末梢插入或连接到一起的方法来去除血管瘤或其他血管畸形。

当血管的部分是一典型阻塞或封闭的一段，需要绕行时，通常使用旁路方式。旁路包括，但不仅限于，将移植用血管的末端附着在阻塞，封闭或其他问题的血管的上下流两头的位置，也可以将一段相对健康的动脉的一段移植到没有用处的血管，位于在被阻塞，封闭或有其他问题的血管下流的地方。后一个方法的具体例子是从胸腔壁的一段健康动脉的一端被移植到冠状动脉其中阻塞或封闭血管部分的下流的上面。本方法在涉及到冠状动脉旁路手术中优选使用，例如冠状动脉旁路移植手术

(CABG)。

在进行旁路手术中，生成了吻合术，例如固有血管和移植血管的结合。吻合的开放性对于医生有着很特别的兴趣。在优选方面，本发明的方法预期吻合开放性的评估，在侵入过程中尤其优选，在心脏保持跳动过程中最为优选。

本发明的另外一个方面提供一种评估动物组织部分的血流量，其中在侵入过程中选择（细胞）组织作为正在或已经经历了侵入手术。后者中，通过对位于被治疗血管下流的脉管的血流量范围的评估有助于医生评估治疗的成功几率。方法包括识别动物组织部分；给动物施用荧光染料；

10 获得至少一张血流通过组织部分的血管造影图像；评估至少一张血管造影图像来估计在组织部分的血流量。

这种方法在确定冠状动脉和周围脉管系统血流量的使用中很有利，在侵入过程中被优先使用。在一个优选方面中，本方法预期得到一张位于特定血管下流的脉管造影图像，例如正在接受治疗的冠状动脉，例如，

15 旁路手术中，用来评估旁路手术的成功性。在另外一个优选方面，方法预期得到一张正在接受治疗的位于特定周围血管下流的脉管造影图像，例如，周围血管旁路手术，其中不用切割脉管下流外层的皮肤即可得到造影图像。在后者中，被治疗的周围血管和/或脉管下流优选位于允许评估脉管情况的皮肤表层一深度。优选，该深度至少约为 0.5cm，最好优选

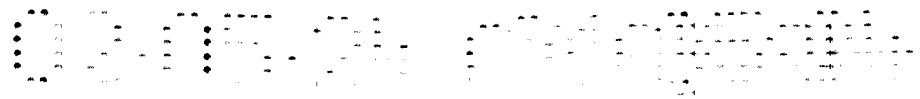
20 在皮肤下面 1cm 处。

本发明的这个方面进一步预期对身体组织的血流量的评估包括，但不限于，肌肉，胃，肝脏，肠，膀胱，食管，肺，肾脏和脑部组织。血管造影图像可以在这些组织表层下面一深度不超过允许评估脉管状况的深度而得到。再一次，并且是优选的，这个深度距离上面任何组织的表层至少为 0.5cm,更优选，深度约为 1cm，通过内窥镜通到组织为一优选

25 路径。这个方法可以与各种侵入过程相关联，比如那些确定内出血是否停止的评估。例如，医生可以轻松的确手术治疗是否成功止住先前是出血溃疡处的出血。

本发明的方法进一步提供了评估各种治疗的方式，其中这种治疗的成功

30 功通过在特定组织中的血流量范围中至少部分的被指示出来。方法预期



PC020119

得到被选择组织的第一张血管造影图像；执行对动物的治疗方法（例如，建议的复合治疗法）；在以后的时间里得到第二张同一个被选组织的血管造影图像（比如，此后的几小时，几天或几个月）；比较第一张和第二张图像来确定选定组织中的脉管密度和/或血流量是否有所变化。这个方法的其中一个的用处是，在血管生成和非血管生成药剂的评估中的使用，同样在这种潜在治疗的研究中的使用。例如，可以使用内窥镜来评估任何一种特定治疗的效果，这种治疗旨在减少血液进入和/或通过肿瘤的流量，比如肺部肿瘤或结肠肿瘤。

本发明的另一个方面，提供一种找出位于脉管组织表层下面的血管，比喻阻塞或封闭性动脉或者适合生成 AV 瘘管的血管位置的方法。该方法包括给动物施用荧光染料；得到至少一张位于组织表层下面的脉管造影图像；检查至少一张血管造影图像来确定位于组织表层下面的至少一处血管的位置。

由于本方法允许准备的血管的可视化的距离在组织表层以下至少 0.5cm, 优选至少 1cm, 所以医生大致可以在减少了的时间里完成关于对旁路或其他冠状动脉在组织表层下面的阻塞或封闭血管位置的确定，仅仅是由于在确认被治疗血管位置方面节省了时间。

在肾衰竭的治疗过程中，本发明的方法提供了一种确定适合形成 AV 瘘管的动脉和静脉的位置的方法，同时也给医生提供了帮助确认在脉管构造中建立哪一种类型的瘘管的信息。在优选方面，本方法允许不用切开皮肤来暴露脉管状况就可以得到位于前面描述深度的周围脉管的血管造影图像。

不用切割就能得到血管造影图像的方法在评估周围（上端和下端）脉管旁路（通过评估流到旁路脉管下流的血流量）也有效，并且在通过爪床评估内皮机能失调方面也很有效（通过评定血流通过位于爪床下的毛细血管的范围）。

根据本发明的各个方面而得到的血管造影图像表明了位于组织内部动脉和静脉里的细胞腔（空间）。一条相对粗的线显示是主动脉，而相对细的线显示是小一些的动脉。一条基本统一粗度的线表示是一条没有被动脉粥样硬化侵噬了的血管。相反，一条不规则的线，或者在某一部分变

细，则说明存在血管阻塞，同时，一条不连续的线则显示存在血管的封闭。

然而，在另外一个方面，本发明提供一种装置和相关方法，这种方法提供具有高清晰度的图像使得医生可以确认血管直径在 $30\ \mu\text{m}$ 或更小时的位置。本发明的这个方面将在接下来的篇章里详细讨论。

为了得到本发明的方法所说的图像，给病人施用一种荧光显现药剂。选择荧光药剂从而当它通过目标脉管时，至少可以获得一张有用的脉管图像。荧光染料当被具有特定波长的放射线感光时释放出已知波长的射线。被感光染料释放出来的射线是可检测出的，而且能够被适当的装置捕捉，这种装置能将射线转化成为可视图像。

尽管任何一种可以在此列明的提供图像的荧光染料都可以使用，例如靛蓝色素(ICG)(IC-GREEN™, CARDIO-GREEN™, 有 AKORN, INC 公司销售), 优选三碳菁染料 染料相类似成员, 及其他的混合物。优选 ICG 是因为它很容易得到，而且在眼科血管造影，心输出量分析和其他方面已经长期得到认可。

与以上这些染料相关的吸收辐射和发射辐射的波长已广为人知，这里就不再赘述。作为例子，由于靛蓝色素 (ICG) 的吸收和发射峰值介于 $800\text{-}850\text{nm}$ 之间，应当使用放射出这样波长的辐射源以获得一个或多个目标组织的血管图像。

一般地，荧光药剂被制造成为一种包含药用可接受的载体的混合物。这个混合物具有一定数量，荧光药剂出现在混合物中心，足以提供图像所需要的清晰度。有利地，药剂所占混合物比重从 1 到 10 毫克/毫升，优选从 3 到 7 毫克/毫升，最优选 5 毫克/毫升，同载体构成以达到平衡。

提供有助于溶解但也可仅限于乳化或悬浮药剂的载体，来提高给病人施用的药剂。通常经胃肠外、静脉推注或其他适当的装置给药。用作为优选的大丸剂的组成的静脉注射，所用的载体依据所要给药的方式而定。

示例性的载体可包括水、盐水、酒精、聚山梨醇酯 80、Tweens、脂质体、氨基酸、卵磷脂、十二烷基硫酸酯、月桂基硫酸酯、磷脂、Cremophor、脱氧胆酸盐、大豆油、蔬菜油、红花油、芝麻油、花生油、棉籽油、山梨糖醇、阿拉伯树胶、单硬脂酸 (monostearate) 铝、聚氧乙烯化的脂肪

酸、聚烯吡酮和它们的混合物。有益的是，载体包括水合 / 或盐水。

可存在于合成物内药剂中的任选的成分包括张力和 / 或 pH 调节剂，例如氢氧化钠、盐酸、磷酸缓冲液、Tris 缓冲液等。

5 包含药剂的组合物最初可以以任何适当的配方提供，例如，作为用作使用前重新配制的冻干剂，或作为小瓶或注射器内预混合的液体。

在施用成像剂之后，启动能够激发存在于脉管系统或目标组织内的药剂的装置，和能够检测从任何这些药剂发射的射线的装置。每个装置可以配置在分别的罩内，它们也可以合并组装在单一的罩子内，这不背离本发明。参考图 1，用于激发药剂的装置有益地包括激光器 1，该激光器
10 1 以一定波长发射能够引起存在于被照射的脉管系统和目标组织 3 内的任何药剂，从而发射特定波长的射线。

能够提供适于充分激发药剂的射线，以使得检测到辐射的激光器是本领域技术人员共知的（例如，Magnum 3000, Lasiris St-Laurent, Quebec, Canada），这里将不再赘述。然而，总的来讲，该装置包括激光器和发光
15 二极管，并且有益地包括一个带通滤波器 5。所述滤波器 5 通过保证到达血管的射线是基本均匀波长，即激发药剂发射荧光的波长，来帮助优化图像质量。

作为由激光器单独提供照射的区域不足以发射血管网或其它相对较大的区域，激光器有益地包括发散激光以覆盖目标区域的光学元件 7。例如，已经发现能够提供 7.5cm*7.5cm 均匀辐射区域的光学元件将足以照
20 射最大的血管网。这种光学元件是已知的，因此在这里不再详细赘述。优选光学元件按照有时他所需要的在照明区域内变化，以在一个相对小的区域内聚集激光辐射，从而增强图像分辨率。

在进一步的光增强作用中，激光输出可以是脉冲的，通过使用诸如脉冲发生器 18 的装置使它与照相机图像拍摄频率同步。这减少了在保证图像质量的同时由血管或组织接受的激光辐射的量。
25

能够从成像剂，特别优选荧光染料检测发射的装置是已知的。有益的是，能够在一段时间内获得多张图像的照相机，如 CCD 照相机 2（例如 Hitachi KP-M2, KP-M3）可用于捕捉从成像剂来的辐射。当然，选择的照
30 相机应该是能够捕获由成像剂发射波长的射线的一种。优选照相机以至

少 15 张图像 / 秒的速率，更优选以至少大约 30 张图像 / 秒的速率拍摄这种图像。该照相机上可以配置带通滤波器 6，以避免捕获到不是由成像剂发射的射线。

照相机的聚焦可以通过自动或手动装置。另外，如果需要，照相机可
5 包括能够放大目标区域的透镜系统 8。优选这种透镜系统的用途是切换到激光器，从而当透镜系统被接合时，优激光器提供的照射区域相应地减少以与透镜系统提供的视野相匹配。这个协作的结果是使分辨率得到增强。如果需要的话，也可以在激光器和 / 或照相机内配置偏振滤波器 14a,14b，以增强分辨率。

10 有益的是，距离传感器 9(例如 WTA24, Sick 光电有限公司, Eden Prairie, MN) 作为一部件被包括在装置内。优选并入到可视显示器 9 的传感器给临床医生提供反应，从而使激光器和照相机可以定位在距离一个能够最佳拍摄到高质量图像的血管或目标组织的位置，从而最小化操作期间所需进行的照相机的聚焦。

15 照相机和激光器的相对定位可影响图像的清晰度，也被称为视觉噪声。如图 1 所示，优选激光器关于激光器和照相机的轴定位在小于大约 85° ，更优选在 20° 和 70° 之间。以这些角度引入激光射线进入体腔减少进入照相机的闪光的量，这个闪光是由于体腔内存在的液体引起的。

如图 1 所示，照相机和激光器可以防止在病人体外，也可以设计使用
20 至少一个内窥镜以获得这里所描述类型的图像。例如，在本发明的这个方面，内窥镜将通过切口和 / 或体腔插入到病人体内，并定位到目标区域附近。第一装置，典型的是一个激光光导纤维将插入到内窥镜中，并用于以适当的波长提供辐射以引起预先施用的在病人血管或组织内的任何成像剂发出可检测的射线。插入到内窥镜内的第二装置将使得可以获
25 得在血管或组织内的辐射—发射剂的图像。例如，连接到用于执行结肠镜检查的 CCD 照相机的光学装置，这就可以很容易地与本发明设计的内窥镜检查程序结合。根据这里公开的适当装置的制造商是本领域技术人员已知的，在此不再赘述。

30 优选照相机转播拍摄的图像导模—数转换器 10 (典型的是位于 PC15 内的插件)，然后通过图像拍摄和处理软件运行 PC15。然后可在监视器

11 上显示荧光剂（它对应于静脉、动脉和 / 或目标血管网的腔）的数字图像，然后可由 PC 或周围装置记录在任何适当的介质，例如硬盘、光盘、磁带等上。照相机也可以直接将图像输送给电视 12 / VCR13 系统，其特征在于该图像可以实时显示和 / 或记录用于在之后的时间内重播。

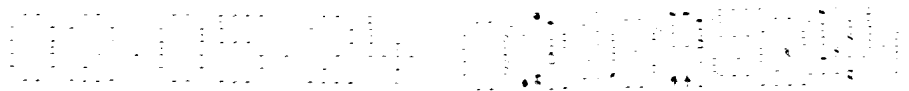
- 5 优选监视器和 / 或电视位于手术套房内，以实时观察处理和周围血管的各个方面。打印机 16 也可以连接到照相机、PC 和 / 或 VCR 以允许将要获得的一个或多个血管造影图象的硬拷贝。

模数转换器是已知的。这些装置，如它们的名称所指的一样转换一系列由照相机拍摄的模拟图像成为数字图像。图像处理软件也是已知的，
10 带有许多目前可用的能够分析治疗的和邻近的血管的软件。

实际上，优选将照相机、激光器和视频监视器放置在外科医生的对面，以确保外科医生具有最大的空间以相对于病人定位该装置。剩余的元件可以放置在任何方便的地方。优选将照相机、激光器和 / 或视频监视器安装到一个或多个能够在 x,y 和 z 轴上自由移动的电枢上，以提供最大
15 的可操作性，并且将它们放置在放置后保持在所需的位置上。

在一个优选方面，图像拍摄和处理软件能够提供血管，例如治疗部位的血管和靠近治疗部位的原始血管的终端部分的直径的测量。有许多不同的方法可用于提供这种测量，一种方法如下。按照发明者的设想，照相机被放置在各个病人的不同位置，或者在同一个病人可获得不止一张
20 血管图像，软件优选包括校准算法，这使得操作员可以分配到特定数目的图像像素的距离。使用任何适当的方法都可以完成校准，一种方法包括内径装满荧光染料的已知的毛细管的使用，例如 ICG。毛细管内的染料被激光器发射的射线激发，得到的被照相机检测到，并由软件处理的荧光液体图像，用于分配对应于毛细管内径的像素数目的长度。

25 软件优选包括进一步的选择用于分析的最佳图像的特征。对这一特征的需求是基于在正常条件下通过组织或治疗的目标血管的成像剂的相对快的流速。由于不能精确地确定通过组织或目标血管的成像剂的通过时间（如果任何能够从中通过），在目标图像之前和之后还存在许多领先和结尾的图像。软件优选能够确定各个图像彼此之间的相对对比度，并以此
30 选择具有用于分析的最大对比度的那些帧，即在其中药剂能够进入目



PC020119

标血管或组织的情况下，那些其中存在成像剂，并能够发射可检测射线的帧。这些选择的一系列图像然后被分析以确定在特殊位点治疗的（或任何其他血管）的直径，以及通过治疗的血管和邻近的起源血管中的血流的速度和体积。

- 5 软件可用于比较治疗前和后血管的图像，以确定在治疗位点或其下游的相对血液流速。通过计算和比较与预选部分的血管关联的治疗前和后的图像中的荧光区域（即与荧光染料相关的像素的数目），和 / 或比较在每个这样的图像中预选部分的血管的平均最大荧光强度来完成这一比较。在治疗后图像中的各个较大数目相速，或较大平均最大荧光强度表明作为治疗的结果而在预选的血管部分中的血流改善。

相似的，本发明使得能够计算和比较刺激，即使用乙酰胆碱之前和之后血管的直径。这一比较很重要，因为血管直径的增加显示该血管保持了内皮功能，这是对将来血管潜能的一个积极的指示。

- 15 通过下面的实施例将会对本发明的优点进行进一步的描述。这里提出的一些细节不应该被认为是对本发明的权利要求的限制。

具体实施例

- 20 所述的实施例显示了本发明的优选装置在观察通过特定血管，即小鼠股动脉，和 langendorff 灌注心脏的荧光染料的流动，还显示该装置在正常条件下和在受局部施加乙酰胆碱的影响下确定小鼠股动脉血管的直径的能力。

- 25 在该实施例中，荧光染料（ICG）被注射到血管床（经小鼠颈静脉导管：经 langendorff 灌注心脏的灌注导管）并用从激光原来的射线（806 纳米）激发。由染料发射的荧光（射线）（830 纳米）利用 CCD 照相机作为一系列血管照应图像被捕获。照相机转播血管造影图象成为 PC 上运行的模数转换软件，使数字化血管造影图象。然后对这些数字化的图像进行质量（通过观察监视器）和数量上的分析。进行的定量评估的一个实施例是利用比较运行在 PC 上的亚像素边缘检测系统的软件确定小鼠股动脉的直径。

- 30 前述荧光成像技术用于体内小鼠股动脉上。在下面将要详细描述装置

的各个元件、动物的准备、ICG 的注射和分析方法。

激光装置包括一个 SDL-820 激光二极管驱动器 (SDL 有限公司, San Jose, CA), 它保持以平均电流 3.95A 的连续波长输出, 和一个 SDL-2382-P1 激光二极管 (SDL 有限公司)。激光二极管用于照射目标区域和激发 ICG 染料, 从而诱发成像区域的荧光。由于与白炽光源不同, 激光二极管被用于激光器来发射窄频道范围的光子, 因此不需要激发滤波器并消除了热散失相关的问题。由于激光器发射的波长有限, 可以不用激发滤波器, 提高了荧光性。结果, 从激光二极管发出的高比例光是被 ICG 吸收的波长。还发现使用 800DF20 带通滤波器 (Omega 光学有限公司 Brattleboro, VT) 联合激光光源通过选择性通过在 806 纳米发射的光子而改进了结果 (即在 ICG 被激发的波长)。

用 KP-160 视频照相机 (Hitachi Denshi 有限公司公司, 日本东京) 收集血管造影图象。选择 KP-160 照相机, 因为它在电磁光谱的近红外区域 (也是 ICG 荧光性) 高度敏感, 因此最佳化捕获 ICG 激发的射线。一个 845DF25 带通滤波器 (Omega 光学公司, Brattleboro, VT) 连接到照相机上, 以排除所有与 ICG 荧光性无关的波长的光子。激光二极管相对于研究区域的位置呈 45° 较, 以最小化从进入到照相机的水的表面产生的光谱反射 (即闪光)。闪光是成像期间视觉噪声的主要原因。

利用模数转换器 (752 * 480 像素, 8 位图像处理器, PLXCI-SV4, EPIX 公司, Buffalo Grove, IL) 以数字化来自照相机的复合的视频信号。

在各静脉注射完成 ICG 染料大丸剂之后, 以每秒 30 的速率收集一系列 264 张交错的图象。

以下述方式准备小鼠: 在诱导箱内利用异氟烷 (Ohmeda 制药公司, 米西索加, ON, 加拿大) (4 % 的医用气体, 4 升/分钟) 并利用提供以 1.5-2.0% 的医用气体 (400 升/分钟) 的速率的面罩诱导麻醉。在实验期间, 小鼠放置在自动恒温水床单上, 用肛门温度计监测体温。以促进目标血管成像, 小鼠的胸、腹和腹股沟部位的毛被刮净, 小鼠面朝上放置, 股骨埋管系统上的皮肤被切开以暴露目标血管。利用以端延长的 PE10 导管插入到颈静脉内, 导管中充满含 50U 肝素 / 毫升的盐水。

小鼠准备好后, 施用 10 微升 ICG 大丸剂的静脉注射液, 之后静脉注

射 50 微升盐水溶液。为了准备大丸剂，将 4 微克 / 毫升临床级 ICG(CARDIO-GREEN™)溶于灭菌水溶剂中，用于一个小时的注射。所有的注射都是经建立在颈静脉上的导管来完成。盐水用来冲洗导管，并保证大丸剂完全通过股骨的脉管系统，产生尖锐的波形。

5 利用 Windows95 / 98 / NT1.0 版本的 XCAP 执行图像分析 (EPIX 公司, BuffaloGrove,IL)。图像处理运算法则包括下列步骤。

1. 选择目标血管。动物之间的脉管系统的解剖有表化。结果，需要研究一种标准用于选择目标动脉。这个方法从定位照相机开始。这样定位照相机，使得能够包括股动脉和他的分枝的视图区域。为了图像分析的目的，目标血管是股动脉及其分支，那些提供最高分辨率和最大分支程度，通常是三级或四级分枝。

2. 较准。照相机的位置关于各个动物不同的成像区域来定位，因此需要较准照相机用于每个图像的收集。用充满 ICG 的小直径毛细管(320 微米)来校准图像 (TSP320450;聚微技术, LLC,Phoenix,AZ)。图像处理软件包括建立校准函数使得一套像素的规格相同和用户定义的值分配到距离在这些同等物之间。软件的边缘检测器用于确定在毛细管内发射荧光的染料的边缘同轴。毛细管的内径，以微米计，然后被指定为这些点之间距离的长度。由于这是软件已建立的特征，所有后面图像帧的测定都是以微米计，而不是像素单位。

20 为了避免由于照相机移动或其它随机现象引起的扭曲，每张图像都进行校准。这个技术的优势是用于校准装置测定的方法与用于血管测定的方法一样，在相同于血管测定条件下的光学条件下测定同一帧的校准装置。

3. 利用亚像素修边器测定直径。利用建立的亚像素修边器测定所有的血管直径。

4. 根据边缘强度选择帧。ICG 图像的分析必然伴有用于分析的帧的选择。选择帧的需要是相对于获取图像的速率的股动脉内 ICG 流动的快速速率的结果。这导致 ICG 之前和之后获得的帧的头和尾顺序在成像区域可被检测到。在我们的软件中由边缘检测器自动计算的边缘强度是边缘的相对强度的测定，即在一侧边缘的像素值与另一侧边缘的像素质

的比例。当对比最大时此比例最高，它对应于 ICG 荧光的最大强度。被测定的血管有两个边缘，因此十帧的边缘强度的产品是选定用于分析的最大值。

5 完成前面的工作之后，按照以上所述计算血管强度和标准误。应用于成对的值的 Student's-test 以确定在测量值之间的统计学显著性（统计学边界， $p=0.01$ ）。

表中给出了小鼠（股动脉）不同大小血管的效果的初步数据。当即使是在施加低浓度乙酰胆碱（ $0.01 \mu M$ ）的情况下该数据也肯定了监测小血管（例如 58 微米）变化的能力。

10

表
乙酰胆碱的作用

乙酰胆碱 浓度	血管直径（微米）				
	对照	$0.01 \mu M$	$0.01 \mu M$	$1.0 \mu M$	$10.0 \mu M$
初步	92.7 ± 1.2	58.2 ± 1.3	61.5 ± 1.7	58.3 ± 1.5	64.6 ± 1.5
第二步	69.4 ± 0.3	67.0 ± 1.3	75.1 ± 1.2	90.0 ± 1.8	75.0 ± 1.4
第三步	57.5 ± 0.7	42.9 ± 0.6	44.9 ± 0.6	47.1 ± 1.2	42.9 ± 0.8

$P < 0.05$

15 前面显示了本发明观察血液通过血管、确定血管直径，并监测在施用乙酰胆碱后血管的活性变化的能力。

所有引用的文献，包括参数、专利号和出版物全文在这里参考。另外，除非特别指出，参考一个成分、结构或步骤这里应该理解为不止一个这样的成分、结构或步骤，即，至少一个或一个以上。

20 这里是参考一个优选实施方案进行重点描述，但本领域的技术人员显然可以对该优选实施方案进行改变，并且除了这里特别描述的之外还可以进行本发明。因此，本发明包括以下权利要求所定义的精神和领域内的所有修改。

说明书附图

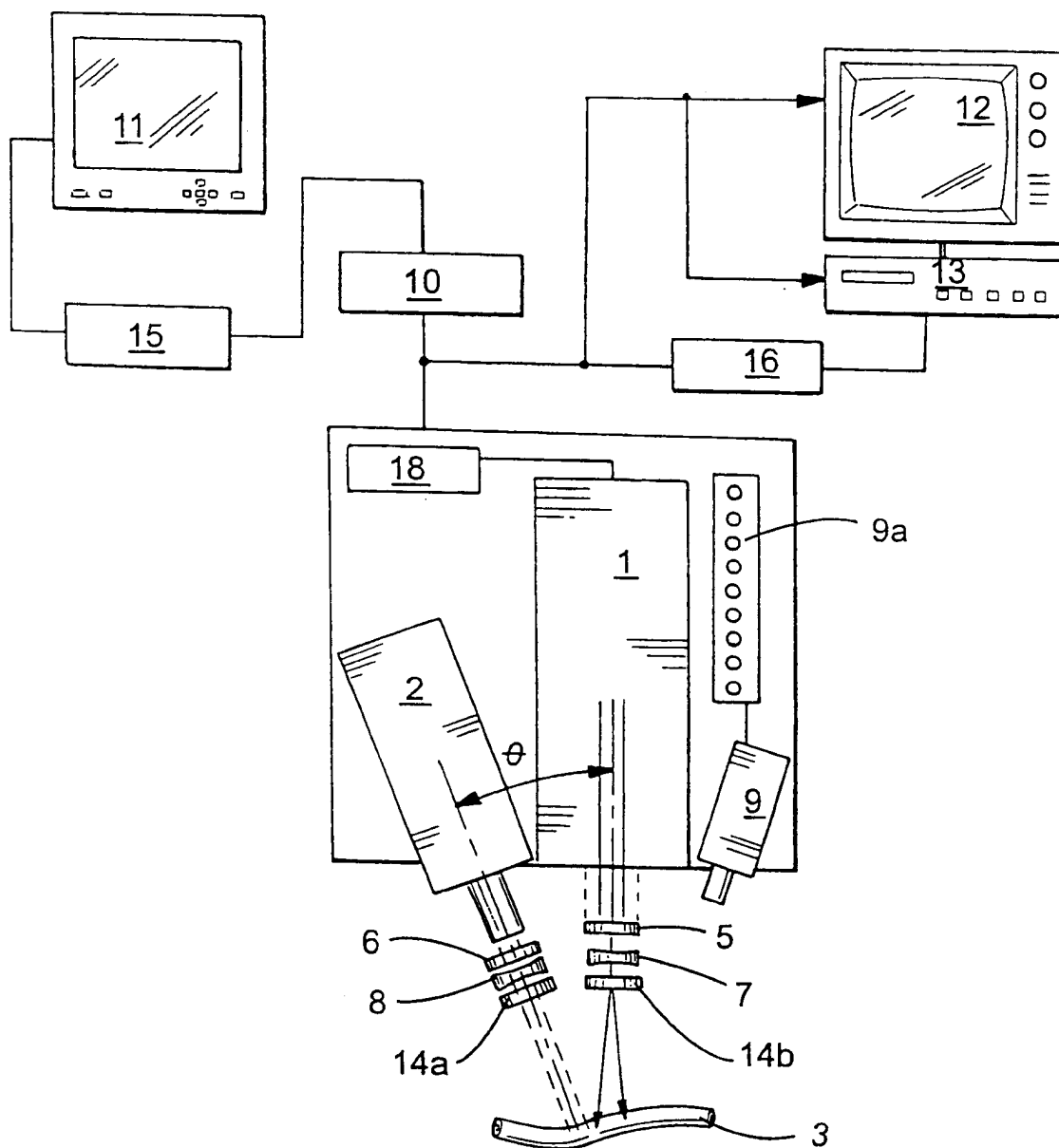


图 1

专利名称(译)	进行内部血管造影术的装置和方法		
公开(公告)号	CN1399528A	公开(公告)日	2003-02-26
申请号	CN00816229.8	申请日	2000-08-11
[标]申请(专利权)人(译)	加拿大国家研究委员会		
申请(专利权)人(译)	加拿大国家研究委员会		
当前申请(专利权)人(译)	加拿大国家研究委员会		
[标]发明人	约翰C多彻蒂 马克休考 古尔普利特曼加脱 罗伯特W弗劳尔 赛夏特里M查里		
发明人	约翰·C·多彻蒂 马克·休考 古尔普利特·曼加脱 罗伯特·W·弗劳尔 赛夏特里·M·查里		
IPC分类号	A61B5/00 A61B1/00 A61B5/026 A61B5/0275 A61B10/00		
CPC分类号	A61B5/0275 A61B5/0261		
代理人(译)	刘晓峰		
优先权	60/155652 1999-09-24 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种进行内部血管造影的装置和方法，该装置配置有激光器(1)用于激发发出一定波长的射线的荧光成像剂，其中的射线引起受照射的目标脉管系统或组织内的任何试剂发出特定波长的射线，可以利用能够在一定时间内获得多个图像的照相机，例如CCD照相机(2)用于捕获成像剂的发射。带通滤波器(6)防止捕获到非成像剂发射的射线。距离传感器(9)结合一个视频显示器(9a)提供一个反馈给医生，该医生确定激光器位于目标血管的距离能够最佳地拍摄高质量图像。

