



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104146730 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201410414798. 4

(22) 申请日 2014. 08. 18

(71) 申请人 中国人民解放军第三军医大学第二
附属医院

地址 400038 重庆市沙坪坝区新桥正街 138
号

(72) 发明人 崔海 刘政

(51) Int. Cl.

A61B 8/00 (2006. 01)

A61N 7/00 (2006. 01)

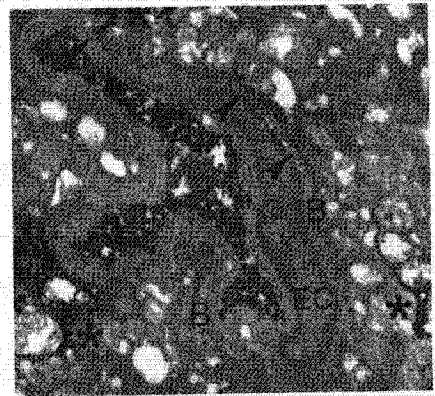
权利要求书1页 说明书3页 附图3页

(54) 发明名称

医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障
通透性的用途

(57) 摘要

本发明公开了一种医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途,该方法依据超声波激励微泡造影剂产生的生物学效应,在不同生物学效应的协同作用下,有效的、可逆性的短暂调控双侧血脑屏障通透性,从而达到提高药物跨微血管输送的效果;短暂调控血脑屏障通透性在于增强微血管的三层紧密连接开放,进而提高药物跨微血管入脑组织内的浓度并发挥其疗效。本发明首次提出医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途,在安全、经济的基础上最大程度的发挥其医用诊断超声波激励微泡造影剂的生物学效应,为颅内弥散性、浸润型、甚至扩散性生长脑组织结构疾病的诊断和药物跨微血管治疗提供更多的输送途径。



1. 医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途,其特征是,包括以下步骤:

(1) 选用医用诊断超声波仪器和具有多面、矩阵阵列的探头,以颅骨颞侧面为超声波辐照声窗,将探头与声窗呈垂直 $90^{\circ} \pm 5^{\circ}$ 保持固定;

(2) 在声窗颞骨皮肤接触面均匀涂抹超声波专用的耦合剂以降低其声衰减,调节探头固定频率和机械指数,建立静脉通道并注射微泡造影剂和示踪剂,同时启动医用诊断超声波辐照处理;其中,选用探头的频率为 1.3/3.4MHz,机械指数(MI)为 0.6 ~ 1.2MPa,医用诊断超声波辐照时间为 5 ~ 10min;

(3) 通过注入的示踪剂,对双侧血脑屏障通透性的调控变化进行观察评价。

2. 根据权利要求 1 所述的医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途,其特征是,所述微泡使用剂量为每公斤体重 500 ~ 1000 μ l。

3. 根据权利要求 1 所述的医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途,其特征是,所述示踪剂为伊文思蓝示踪剂和硝酸镧示踪剂。

医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医学领域,尤其双侧血脑屏障通透性及跨微血管治疗的技术领域,具体为医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途。

背景技术

[0002] 在临床医用诊断超声波已广泛应用于腹部、妇科、泌尿、移植器官、浅表组织、小器官、心血管等全身各脏器相关疾病的诊断以及临床治疗的评估。对于颅内弥散性、浸润型、甚至扩散性生长的脑组织结构疾病病变,由于颅内血脑屏障微血管调节屏障的微环境存在,限制了绝大多数大分子结构药物和大多治疗性神经生长因子的介入,进而限制了许多有效药物疗效或更多方式的给药途径。血脑屏障-微血管环境主要由三层紧密连接组织结构,立体式交叉覆盖,由外至内依次为:外周星形胶质细胞层、基底膜层、内皮细胞层。如何能有有效的短暂调控三层紧密连接组织结构,如何发挥跨微血管并有效的输送药物,是短暂调控双侧血脑屏障通透性的技术关键。目前国内、外已有出现使用不同模式的自制聚焦型超声波调控血脑屏障通透性的研究及临床前期的实验性研究,但借助于临床医用诊断超声波激励微泡调控血脑屏障的技术的应用甚少,且能短暂调控双侧血脑屏障的技术的暂未应用,如何能作到有效的、可逆性的调控双侧血脑屏障通透性,更是为跨血脑屏障输送药物技术领域的技术关键。

发明内容

[0003] 本发明所解决的技术问题在于提供一种有效的、可控制性、无创性的医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途,以解决上述背景技术中提出的问题。

[0004] 为了实现上述发明目的,本发明所解决的技术问题采用以下技术方案来实现:

[0005] 医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途,包括以下步骤:

[0006] (1) 选用临床医用诊断超声波仪器,配以具有多面、矩阵阵列的探头,以颅骨颞侧面为超声波辐照声窗,探头固定保持与声窗呈垂直 $90^{\circ} \pm 5^{\circ}$;

[0007] (2) 声窗颞骨皮肤接触面均匀涂抹超声波专用耦合剂以降低其声衰减,调节探头固定频率和机械指数(MI),建立静脉通道并注射微泡造影剂和示踪剂,同时启动医用诊断超声波辐照处理;其中,选用探头的频率为 1.3/3.4MHz,机械指数(MI)为 0.6~1.2MPa,医用诊断超声波辐照时间为 5~10min;

[0008] (3) 通过注入的示踪剂,对双侧血脑屏障通透性的调控变化进行观察评价。

[0009] 作为本发明的进一步方案,所述微泡使用剂量为每公斤体重 500~1000 μ l。

[0010] 作为本发明的进一步方案,所述示踪剂为伊文思蓝(EB)示踪剂和硝酸镧(L)示踪剂,正常情况下伊文思蓝示踪剂进入机体血液循环后,可迅速与血红蛋白结合成为大分子物质,但不会跨越出血脑屏障的三层紧密连接结构;若血脑屏障通透性在短暂增强时,EB可跨内皮细胞间隙,透过基底膜层入脑组织内,因此脑组织EB含量可用作血脑屏障通透性的变化的定量分析指标;伊文思蓝示踪剂具有在绿色荧光激励照射呈红光的效果,因此可

同做脑组织内 EB 跨血脑屏障沉淀的荧光积分光密度值定量分析指标 ; 硝酸镧 (L) 为一种极其微小的金属颗粒物质, 可用于透射电镜下示踪观察血脑屏障微血管三层紧密连接结构通透性的变化。

[0011] 本发明与以往技术相比, 具有以下优点 :

[0012] 本发明首次提出医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途, 为应用于颅内弥散性、浸润型、甚至扩散性生长脑组织结构疾病的诊断及药物跨血脑屏障微血管治疗的新方法, 在安全、经济的基础上最大程度的发挥其医用诊断超声波激励微泡造影剂的生物学效应, 为颅内弥散性、浸润型、甚至扩散性生长脑组织结构疾病的诊断和药物跨微血管治疗提供更多的输送途径。

附图说明

[0013] 图 1 为空白组 SD 大鼠的脑组织冠状切面观察图 ;

[0014] 图 2 为单纯微泡组 SD 大鼠的脑组织冠状切面观察图 ;

[0015] 图 3 为超声组 SD 大鼠的脑组织冠状切面观察图 ;

[0016] 图 4 为超声加微泡组 SD 大鼠的脑组织冠状切面观察图 ;

[0017] 图 5 为伊文思蓝定量分析示意图 ;

[0018] 图 6 为伊文思蓝荧光积分光密度值定量分析示意图 ;

[0019] 图 7 为空白组 SD 大鼠的硝酸镧示踪观察血脑屏障结构变化示意图 ;

[0020] 图 8 为单纯微泡组 SD 大鼠的硝酸镧示踪观察血脑屏障结构变化示意图 ;

[0021] 图 9 为超声组 SD 大鼠的硝酸镧示踪观察血脑屏障结构变化示意图 ;

[0022] 图 10 为超声加微泡组 SD 大鼠的硝酸镧示踪观察血脑屏障结构变化示意图。

[0023] 图中, B- 紧密连接层, R- 红细胞, EC- 内皮细胞, 箭头 - 硝酸镧

具体实施方式

[0024] 下面将结合本发明实施例, 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, 都属于本发明保护的范围。

[0025] 医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途 :

[0026] 选取成年健康级 SD 大鼠, 雌雄不限, 分成空白组、单纯微泡组、超声组、超声波激励微泡组。

[0027] 选用探头频率 1.3/3.4MHz, 机械指数 (Mechanical index, MI) 0.6 ~ 1.2MPa, 调整超声波探头与颞骨声窗呈垂直 $90^{\circ} \pm 5^{\circ}$; 建立尾静脉通道注入微泡造影剂及伊文思蓝示踪剂 ; 启动医用诊断超声波辐照处理 5 ~ 10min, 建立伊文思蓝 EB 标准曲线, 通过紫外线分光光度计 (DU800) 测量脑组织内 EB 含量, 荧光显微镜下绿色荧光激励观察脑组织内 EB 的含量及沉淀的荧光积分光密度值, 反映跨双侧血脑屏障通透性的变化 ; 透射电镜下用硝酸镧示踪剂观察血脑屏障微血管三层紧密连接的变化。

[0028] 观察结果 :

[0029] 如图 1-6 所示, 超声加微泡组显著高于其他组 ($P < 0.01$), 同时超声组高于单微泡

组及空白组 ($P < 0.05$) (如图 5 所示), 均具有统计学意义; 脑组织内伊文思蓝的荧光积分光密度值分析采用对数 Log_{10} 单位, 提示超声加微泡组显著性高于其他组 ($P < 0.01$), 同时超声组高于单微泡组及空白组 ($P < 0.05$) (如图 6 所示), 以上两种观察脑组织内伊文思蓝定量指标均表明医用诊断超声激励微泡调控双侧脑屏障通透性的增强和变化的趋势。

[0030] 如图 7 所示, 空白组的血脑屏障微血管结构未见明显变化, 腔内可见正常红细胞嵌入, 三层紧密连接未发生变化。

[0031] 如图 8 所示, 单微泡组的血脑屏障微血管结构与空白组相近, 三层紧密连接未开放或发生明显变化, 未见硝酸镧 (图 8-- 箭头) 跨越出血脑屏障外。

[0032] 如图 9 所示, 超声组的血脑屏障任保持三层紧密连接的状态, 正常红细胞 (图 9--R) 嵌在微血管腔内, 硝酸镧微颗粒 (图 9-- 箭头) 被限制在内皮细胞紧密连接层, 血脑屏障通透性未发生明显变化。

[0033] 如图 10 所示, 超声加微泡组可见硝酸镧微颗粒沿第一层内皮细胞图 10-- 箭头) 连接间隙处外渗, 跨基底膜层 (图 10-- 箭头), 达到脑组织神经细胞元间隙, 停留在神经细胞膜表面, 并以弥散的形式向外周神经细胞间隙扩散。

[0034] 由图 8-10 可知, 示踪剂观察到硝酸镧以弥散的形式跨出血脑屏障三层紧密连接, 血脑屏障的通透性在此超声激励微泡模式下有调控性增强的趋势, 并具有显著性效果。

[0035] 本发明依据超声波激励微泡造影剂产生的生物学效应, 主要包括: 超声辐射力、热效应、空化效应等, 在不同生物学效应的协同作用下, 有效的、可逆性的短暂调控双侧血脑屏障通透性, 从而达到提高药物跨微血管输送的效果; 短暂调控血脑屏障通透性在于增强微血管的三层紧密连接开放, 进而提高药物跨微血管入脑组织内的浓度并发挥其疗效。

[0036] 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。

[0037] 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。

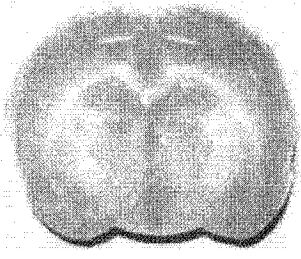


图 1

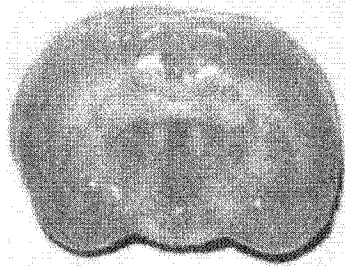


图 2

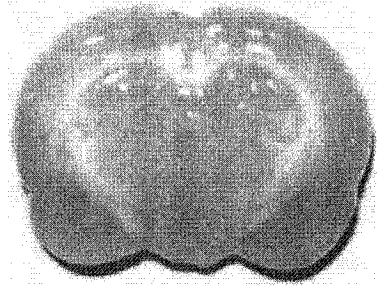


图 3

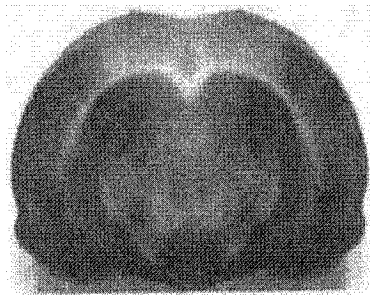


图 4

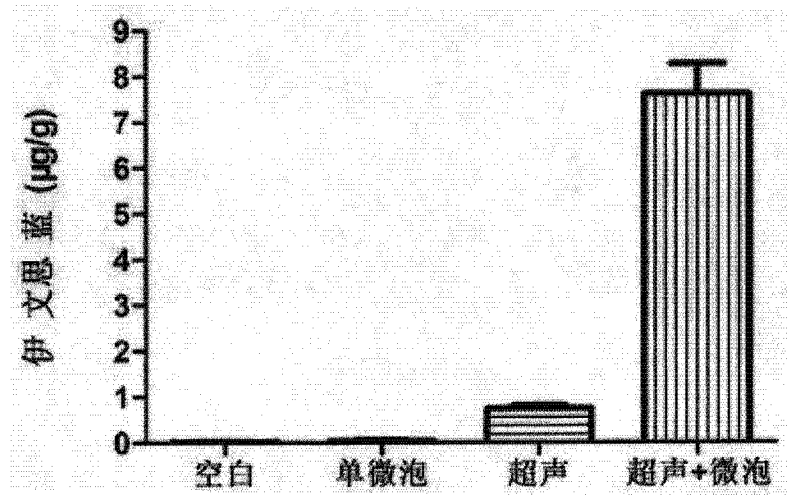


图 5

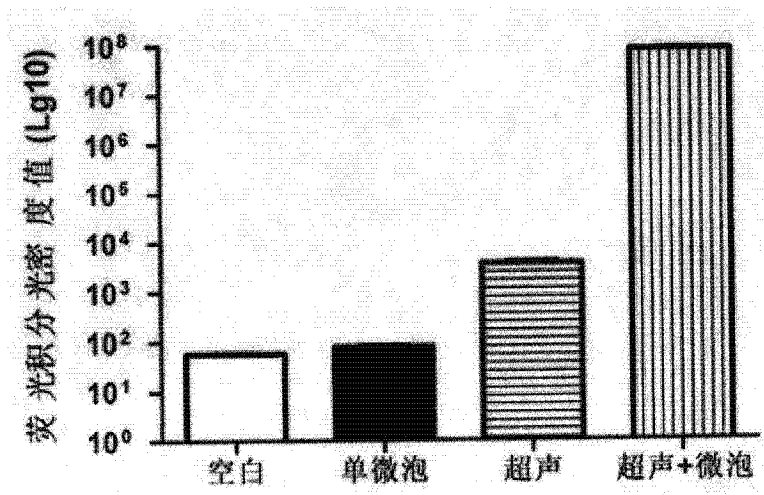


图 6

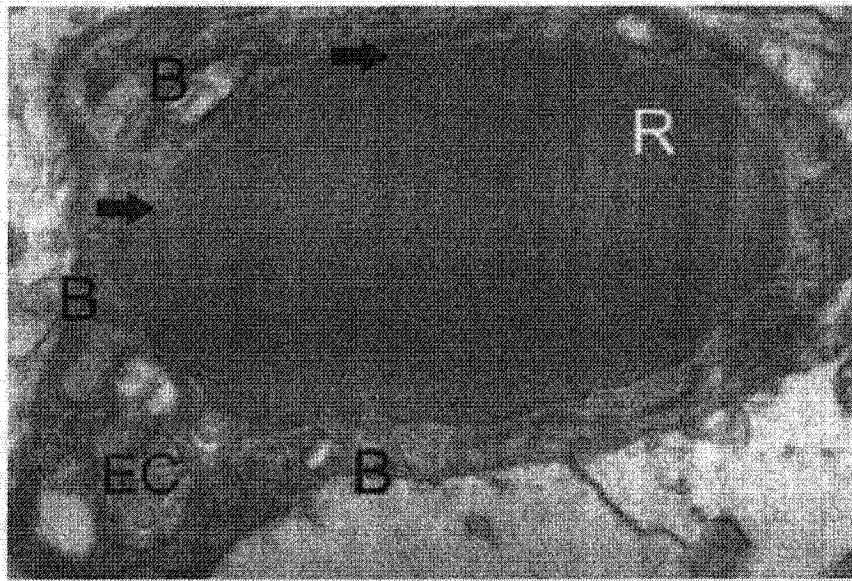


图 7

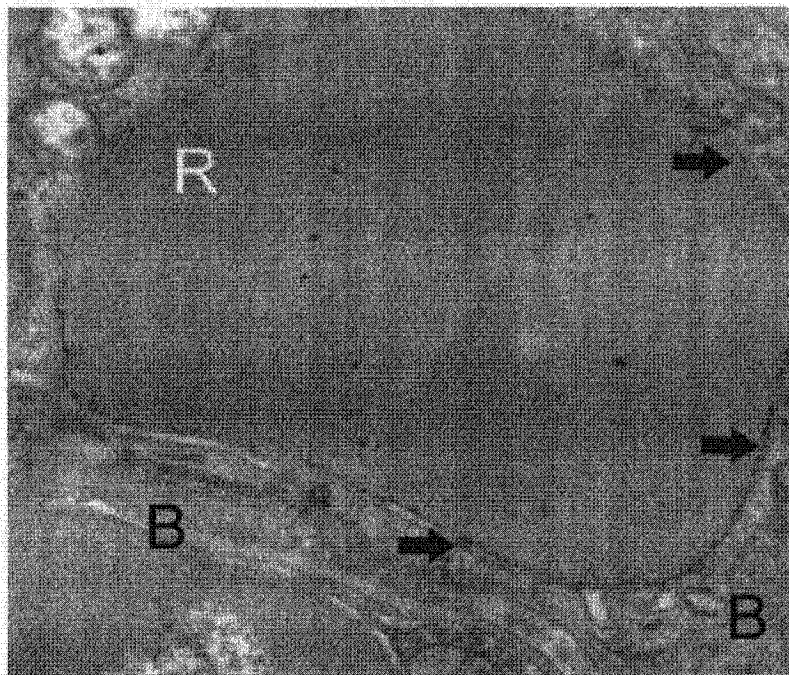


图 8

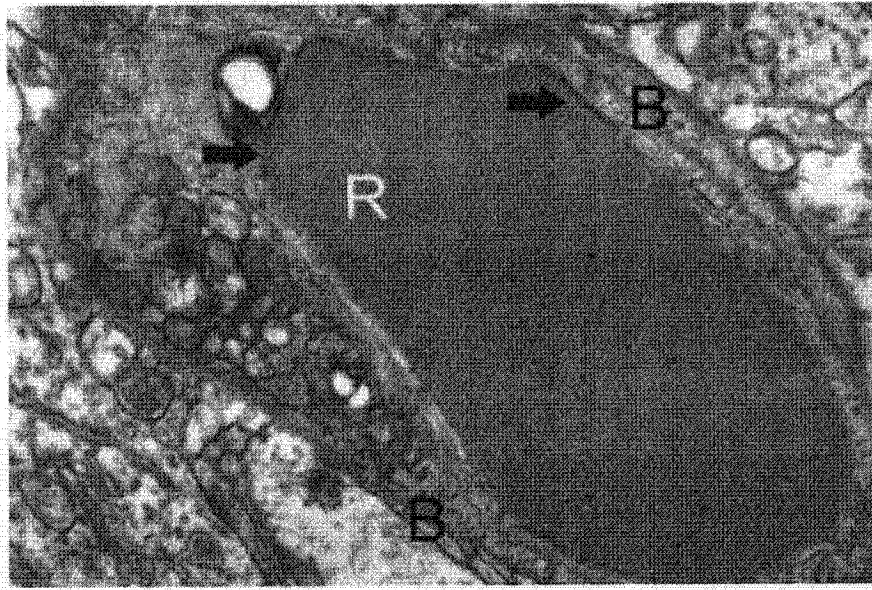


图 9

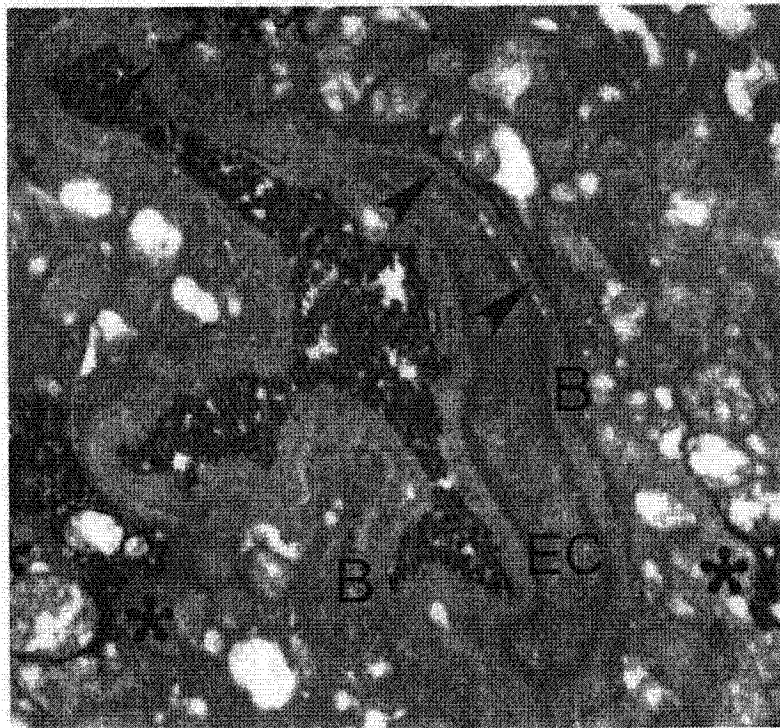


图 10

| | | | |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | 医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途 | | |
| 公开(公告)号 | CN104146730A | 公开(公告)日 | 2014-11-19 |
| 申请号 | CN201410414798.4 | 申请日 | 2014-08-18 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 中国人民解放军第三军医大学第二附属医院 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 中国人民解放军第三军医大学第二附属医院 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | 中国人民解放军第三军医大学第二附属医院 | | |
| [标]发明人 | 崔海 刘政 | | |
| 发明人 | 崔海 刘政 | | |
| IPC分类号 | A61B8/00 A61N7/00 | | |
| 外部链接 | Espacenet SIPO | | |

摘要(译)

本发明公开了一种医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途，该方法依据超声波激励微泡造影剂产生的生物学效应，在不同生物学效应的协同作用下，有效的、可逆性的短暂调控双侧血脑屏障通透性，从而达到提高药物跨微血管输送的效果；短暂调控血脑屏障通透性在于增强微血管的三层紧密连接开放，进而提高药物跨微血管入脑组织内的浓度并发挥其疗效。本发明首次提出医用诊断超声波激励微泡调控双侧血脑屏障通透性的用途，在安全、经济的基础上最大程度的发挥其医用诊断超声波激励微泡造影剂的生物学效应，为颅内弥漫性、浸润型、甚至扩散性生长脑组织结构疾病的诊断和药物跨微血管治疗提供更多的输送途径。

