



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102149333 A

(43) 申请公布日 2011. 08. 10

(21) 申请号 200980135141. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 09. 08

A61B 10/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

G01N 33/53 (2006. 01)

102008046635. 2 2008. 09. 08 DE

A61B 10/04 (2006. 01)

102009024134. 5 2009. 06. 04 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 03. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/DE2009/001268 2009. 09. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02010/025719 DE 2010. 03. 11

(71) 申请人 奥基诺有限公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 乌尔里克·皮松

(74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司

公司 11243

代理人 钟晶 钟海胜

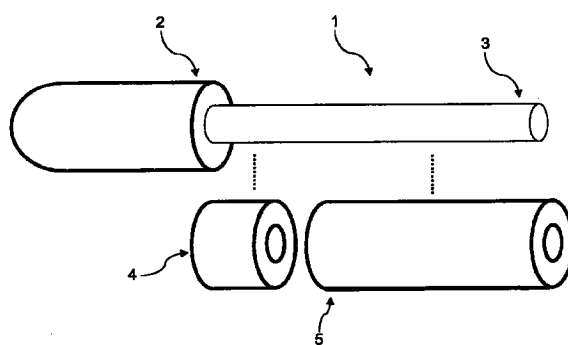
权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图 4 页

(54) 发明名称

用于富集试样材料的活组织检查装置

(57) 摘要

本发明涉及一种包括如下部件的活组织检查装置：i. 引导元件 (1)，其包括弹簧-弹性的远端 (2) 区域和近端 (3) 区域；ii. 生物功能元件 (4)，其被设置在所述引导元件的远端区域和近端区域之间，并且其表面具有检测分子；和 iii. 稳定元件 (5)，其与所述引导元件的近端区域连接。本发明进一步涉及所述活组织检查装置用于从身体中富集特定样品材料的应用，和活组织检查成套工具及其用于富集特定样品材料的应用。



1. 一种用于富集试样材料的活组织检查装置,包括下列部件:
 - i. 引导元件,其包括弹簧-弹性的远端部和近端部,
 - ii. 生物功能元件,其被附接在所述引导元件的所述远端部和所述近端部之间,所述生物功能元件的表面显示有检测分子,和
 - iii. 稳定元件,其与所述引导元件的所述近端部连接。
2. 根据权利要求1所述的活组织检查装置,其中所述部件从远端到近端顺序地配置。
3. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述远端部由金属材料或者非金属材料制成。
4. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述稳定元件是圆筒状的。
5. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述稳定元件能够在所述引导元件的所述近端部上滑动。
6. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述稳定元件的外径和所述引导元件的所述远端部的外径相等。
7. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述稳定元件可逆地连接到所述引导元件的所述近端部。
8. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述稳定元件优选由塑料制成。
9. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述稳定元件机械连接、粘结和/或焊接到所述引导元件的所述近端部。
10. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述引导元件和所述稳定元件在制造过程中构成。
11. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述生物功能元件具有圆筒形状。
12. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述生物功能元件的外径大于、等于或者小于所述引导元件的所述远端部的外径,优选所述生物功能元件的外径比所述引导元件的所述远端部的外径小 0.01 至 0.1mm。
13. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于同时使用具有不同检测分子的多个生物功能元件。
14. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述引导元件在所述远端部和所述近端部之间具有接收器,所述接收器用于接收所述生物功能元件。
15. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述生物功能元件由金属、塑料和/或陶瓷材料构成。
16. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于检测分子选自由下列材料所构成的组中:抗体、抗体片段、肽、核酸、受体和/或无机材料。
17. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于

所述弹簧 - 弹性的引导元件的远端部具有检测分子。

18. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于还具有覆盖装置。

19. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于所述覆盖装置优选覆盖所述生物功能元件,其中所述覆盖装置由均聚物、共聚物、生物高分子、化学改性的聚合物和 / 或合成聚合物组成。

20. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置,其特征在于具有纵向孔,该纵向孔优选用于接收细探针 (mandrain) 和 / 或其它功能元件。

21. 一种用于富集试样材料的活组织检查成套工具,包括:

- i. 引导元件,包括弹簧 - 弹性远端部和近端部,
 - ii. 一个或者多个生物功能元件,其被安装在所述引导元件的所述远端部和所述近端部之间,在至少一个生物功能元件的表面上施加检测分子,和
 - iii. 稳定元件,其与所述引导元件的所述近端区连接,
- 由此,所述引导元件、所述生物功能元件和所述稳定元件从远端到近端顺序配置。

22. 一种用于富集试样材料的活组织检查成套工具的应用,所述活组织检查成套工具包括下列部件:

- i. 引导元件,其包括弹簧 - 弹性的远端部和近端部,
 - ii. 一个或者多个生物功能元件,其被安装在所述引导元件的所述远端部和所述近端部之间,在至少一个生物功能元件的表面上施加检测分子,和
 - iii. 稳定元件,其与所述引导元件的所述近端区连接,
- 由此,所述引导元件、所述生物功能元件和所述稳定元件从远端到近端顺序地配置。

23. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查成套工具的应用,用于优选从下列位置富集试样:脉管系统,胰腺、泪腺、腮腺的输腺管,粘膜腺、混合腺、皮肤和汗腺、乳腺的输腺管,脊椎管,脑室系统,硬膜外腔,胆囊与其输出管解剖结构,输尿管或者淋巴系统,以及腹部、胸部、子宫、泌尿生殖器的器官、或者关节的体腔,或者胃肠道。

24. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查成套工具的应用,用于内窥镜检查,所述活组织检查成套工具包括下列部件:

- i. 引导元件,其包括弹簧 - 弹性的远端部和近端部,
- ii. 一个或者多个具有检测分子的生物功能元件,其被安装在所述引导元件的所述远端部和所述近端部之间,
- iii. 稳定元件,其连接到所述引导元件的所述近端区,
- iv. 适配器,和
- v. 纵向可运动壳体。

25. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查成套工具的应用,其特征在于

所述活组织检查成套工具通过脉管入口被插入到脉管系统。

26. 根据权利要求 1 ~ 20 中的一项或者多项所述的活组织检查装置和 / 或根据权利要求 21 所述的成套工具用于富集诊断用试样的应用,所述诊断特别是产前诊断、癌症诊断和监控治疗过程,以及诊断选自由下列所组成组中的疾病:遗传疾病,增生疾病,发炎疾病,

自身免疫性疾病,传染病,激素失调,血和形成血的器官的疾病,消化道、肝脏、胆汁、胰的疾病,尿道管和肾的疾病,心脏病,血管系统中的反常变化和淋巴系统失调,肺部病变,中枢或者周围神经系统的疾病,和电刺激传输和 / 或神经退变性疾病。

27. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置的应用,其特征在于包括由下列所组成的组中的基因突变、染色体突变和染色体畸变的产前诊断:删除、倒位、复制、易位、环形染色体,和 / 或基因转录、基因转换的失败, mRNA 稳定性,拼接变异, mRNA 传送至细胞质的紊乱,蛋白质生物合成和 / 或外遗传因素。

28. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置的应用,其特征在于包括癌症诊断、早期诊断、肿瘤诊断和 / 或肿瘤分级。

29. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置的应用,其特征在于包括监控肿瘤治疗,监控自体的、同源的、异源的、异种的或者异体的移植,监控发炎疾病,监控传染病,监控激素失调,监控精神病失调,和 / 或监控神经变性疾病。

30. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置的应用,其特征在于所述遗传疾病选自下列疾病的所组成的组中:常染色体隐性、常染色体显性、生殖体、线粒体和 / 或染色体外的基因缺陷和 / 或被追溯至遗传诱因的疾病。

31. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置的应用,其特征在于所述增生疾病包括肿瘤、癌症前期恶化、发育不良、和神经内分泌的肿瘤、子宫内膜异位和 / 或组织转化。

32. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置的应用,其特征在于所述自体免疫疾病选自下列所组成的组中:类风湿关节炎、炎性肠病、骨关节炎、神经性疼痛、斑秃、牛皮癣、银屑病关节炎、急性胰腺炎、同种异体移植排斥、变态反应、肺的过敏性炎症、多发性硬化、阿耳茨海默氏病、克罗恩氏病和 / 或系统性红斑狼疮。

33. 根据前述权利要求中的一项或者多项所述的活组织检查装置的应用,其特征在于所述传染病选自下列所组成的组中:寄生性疾病,细菌性疾病,和 / 或病毒性疾病。

34. 根据前述权利要求中的一项目或者多项所述的活组织检查装置的应用,其特征在于

所述激素失调选自下列所组成的组中:糖代谢、脂类代谢、蛋白质代谢、性发育和有性繁殖、水 - 盐平衡和 / 或细胞形成。

用于富集试样材料的活组织检查装置

[0001] 本发明涉及用于富集特定试样材料的活组织检查装置,和该活组织检查装置用于诊断的应用,以及用于在各种体腔系统,例如人类或者动物的血管、脊椎管、胆管或者下泌尿道中富集细胞或者分子试样的活组织检查成套工具 (biopsy kit)。

[0002] 在现代医学中,进行常规的活组织检查,即,从活人或者活动物体上取出用于通过各种方法例如显微镜方法检查的材料。通常,这种类型的方法用于诊断显示出存在癌症或者癌症前期肿瘤的癌变前或者癌性细胞转化。常规技术是组织芯活检,在这个过程中,取用完整组织片段用于组织学检查,组织芯活检使用各种类型的中空针状活组织检查装置。这些装置具有带尖锐前端的针或者带槽探针,以在插入到身体的选定区域时切入组织。这些要被取出用作活检试样的组织片段被取到套管的圆柱状芯部中。但从身体中退出活组织检查装置时,该试样通过机械装置或者通过吸力被保留在圆柱状芯部,并且在退出的过程中与组织的主体分离。该试样通常具有基本上细长的圆柱形状或者纵向上半圆柱形状。质量例如用于组织学检查或者细胞学检查的活检试样的宽度、长度以及碎细胞的比率,是影响检查结果的重要因素。组织活检试样应该尽可能接近地反映活组织的结构。因此,在切除和移除组织的过程中以及在从套管中取出的过程中,应该避免在试样上的张力。

[0003] 通常如以下方式从活的人体或者动物体上移除用于随后的诊断过程的材料:通过活组织检查获取固体组织试样;或者通过取出体液,例如以脉管穿孔来获取血液试样的形式;或者通过胸腔穿刺术来获取胸腔积液,或者通过关节抽吸用于产生滑液;或者通过脊椎管穿刺来获取液体;或者通常通过体腔系统穿刺来抽出液体或者类似液体的材料。本发明描述了一种活组织检查装置,其允许以令人惊奇地简单的方式将人类和动物的各种腔体系统中的细胞试样或者分子试样在移除之前被富集,以确保随后的诊断过程中足够的浓度。基于这种活组织检查装置,可以设计用于说明新的或改进的诊断过程的相应技术指令和指南。

[0004] 美国专利 5, 282, 476 描述了一种用于活组织检查的自动装置,其中,针被附接到引导所述针到达活组织检查位置的探针上。在插入之后,针被驱动出来到探针之上,用其移除试样。使用抽吸装置来将试样保持在位。但是,因为抽吸装置,该活组织检查装置具有比较复杂的结构,并且在操作方面需要相当多的技术。在缺乏经验的使用者操作时,该装置可能给出不确定的结果。它也设计了用于从固体结构上而不是从体腔系统中移除材料。

[0005] 此外,用于富集试样的装置或者传感器是已知的。WO/2006/131400 描述了用于例如从孕妇血循环中的胎儿滋养层中富集和获取分子或者隔离细胞的功能性表面的应用。这些是锚定在传感器表面上的接受器结构,其响应血流中的特定细胞或者分子,因此允许在从身体上物理移除之前在原位富集该材料。但是,至今没有被描述为允许生产用于人类和动物的适于该目的的活组织检查装置的实施例。

[0006] 另外,已有技术中描述了一种装置(例如,WO01/23031A1, EP1779816A2, US2003/0135153, WO98/22022A1),在该装置的辅助下,有些药物或者染料可被插入到体腔中。这里,活性成分可被引入到该装置的中空部中,并且在到达目标位置后被释放。此处的缺点是:以非常不精确的方式获取试样,并且,活性成分以液体形式被引入到该装置中。这

样,限制了该装置的可能用途。

[0007] 已有技术中记载的用于移除或者富集试样的装置不能用于身体的所有区域。特别是,所描述的装置 / 传感器的内窥镜检查用途是不可能的,或者仅可以非常困难的方式进行。其它的主要缺陷在于,选定用于活组织检查的组织区域以及特别是体腔系统可作为该装置 / 传感器的目标的精度、操作该装置 / 传感器的容易程度、在该过程中对病人造成的伤害、和该装置或者传感器的成本。此外,没有任何下述活组织检查装置的记载,其被设计用于人类和动物,以在从体腔系统移除试样之前允许以低风险方式富集活组织检查材料。

[0008] 基于该已有技术,本发明的目的是提供一种活组织检查装置,其允许通过内窥镜检查装置并且从体腔系统中特定富集试样材料,并允许在体内的停顿时间内进行随后的诊断过程。本发明的另一目的是开发一种活组织检查装置,其使得病人受损害的风险最小,特别是因为活组织检查装置在体内用于诊断过程的停顿时间对于试样抽取是一种新的标准。

[0009] 令人惊讶的是,通过独立权利要求的技术特征实现了该目的。本发明的优选实施例出现在从属权利要求中。

[0010] 这完全是一个惊喜,采用具有下列部件的活组织检查装置解决了本发明的问题:

[0011] i. 引导构件,其包括弹簧-弹性的远端部和近端部,

[0012] ii. 生物功能元件,其附接于所述引导元件的远端部和近端部之间,该生物功能元件的表面以具有检测分子为特征,和

[0013] iii. 稳定元件,其与所述引导元件的近端区连接。

[0014] 该活组织检查装置用于富集试样。其可以是来自下列所组成的组中的试样:血或者血浆、淋巴或者乳糜、尿、精液、阴道分泌物、羊水、唾液、胃液、胆汁、胰液、鼻分泌物、支气管分泌物、齿槽液、脑脊髓液、内淋巴、房水、眼泪、滑液、胸膜液、心包液(心包汁)、腹膜液、母乳、汗、月经液、或者其组合。

[0015] 该活组织检查装置包括至少一个引导元件、生物功能元件和稳定元件。该引导元件具有近端部和远端部,由此,所述远端部是弹簧弹性的。

[0016] 术语“近端”和“远端”参照取出该活检试样的人。因此,活组织检查装置的近端是远离病人的后端。

[0017] 术语“弹簧-弹性”说明了材料在负载的作用下变形,且在释放时回到其原来的形状的材料的属性。具有这种属性,引导构件的远端部是很安全的,保证了对病人的伤害风险尽可能低到不存在,因为它接触到表面,例如血管壁或者器官时弹簧弹性部变形,因此在该表面上的压力减少。

[0018] 生物功能元件被置于引导元件的远端部和近端部之间。在其表面上,生物功能元件具有检测分子,该检测分子采用化学的、电化学的和 / 或生物学的方法被施加到其表面上。对于本领域的技术人员而言检测分子作为例如俘获分子也是已知的。这是一些优选与有机和无机材料互相作用的分子。例如聚合物可以用作有机材料。约 90% 的有机材料由碳、氢和氧以各种比例构成。有机化合物的其余很大部分还可以包含氮、硫、磷和卤素。此外,也可以采用由金属和碳的组合构成的金属-有机材料。也可以使用下列类型材料,包括玻璃、陶瓷、硬材料、纳米结构和纳米晶体、硅和硅酸盐作为无机材料,即,那些基本上不含有碳的材料。因此,由于生物功能元件的特定结构,在人类和动物体内可以发生特定细胞或者分子的富集,即在原处富集,这是普通技术的改进,并且解决了已有技术中长期存在的问

题。由于该生物功能元件的高特异性,获得了试样的快速富集,对病人柔和并且缓解了他们的压力。

[0019] 在引导元件的近端区是稳定元件,该稳定元件可以稳固地连接到该区域或者可安装成较自由地运动。该稳定元件在该活组织检查的过程中固定该生物功能元件,因此防止了该生物功能元件的脱位。另外,通过本发明的活组织检查装置的实施方式,确保该装置作为整体从病人的身体中移除,即,部件的配置防止各个部件的脱位,所以该装置的部件不会留在病人的体内。

[0020] 本发明的方法描述了一种活组织检查装置,其允许以令人惊奇地简单的方式让在人类和动物的各种腔体系统中的细胞或者分子的试样在被移除之前富集,以保证用于后续的诊断过程中的足够浓度。

[0021] 本发明的活组织检查装置的优势在于:该装置可被定位在选定用于富集试样的身体区域内的精确性、可在原位富集细胞和分子的特异性和灵敏性、以及该活组织检查装置可被操作的容易性。此外,该活组织检查装置的成本低。快速且可靠的富集用于分析的试样在医学领域是非常重要的,并且是疾病的诊断的重要指标。

[0022] 该活组织检查装置的部件优选从远端到近端顺序配置,该生物功能元件配置在弹簧弹性引导元件的远端,而稳定元件位于引导元件的近端区。这种配置保证了:当将该活组织检查装置插入到身体内时,该弹簧弹性区远端配置,因此使得对于病人的伤害的风险最小。该生物功能元件还通过近端的稳定元件被固定。因此,防止了在试样富集的过程中部件的脱位,并且防止该活组织检查装置的部件的丢失。此外,部件的顺序配置增加了可靠性,并且提高了活组织检查的效率。本领域的普通技术人员能够构造该活组织检查装置的特定形式,其中,可在引导元件的远端部和近端部之间配置具有不同检测分子的两个或者更多个生物功能元件,或者,其中,引导元件的远端区被构造成具有检测分子,同时保持该区的弹簧弹性材料的属性。

[0023] 优选地,活组织检查装置的远端部,即引导元件的弹簧弹性部由金属或者非金属材料制成。因此,在优选实施例中,它可以由不锈钢制成,也可由其它金属制成。金属是指这样的化学元素,即:与非金属相比,金属在元素周期表中,位于从铍元素(第二组)开始到钋元素(第16组)的对角分割线的左侧,他们的合金和金属间化合物(包括莱夫斯相、霍斯勒相、津特尔相(Zintlphase)、休姆-罗撒丽相、NiTi、Co₅、Nb₃Sn 和 Ni₃Al)具有特定的金属属性。金属包括铝、铍、铋、铅、镉、铬、铁、镓、金、铟、钾、钴、铜、镁、锰、钼、钠、镍、钨、钼、铂、汞、铈、钕、银、钽、钛、铀、钒、钨、锌、锡和锆。在优选的实施例中,内部的金属丝可以由外部的环形金属丝围绕,以使得所述弹簧弹性性能被调整。

[0024] 另外,也可以使用可由其形成薄圆柱结构的非金属材料。为了本发明的目的,圆柱是由两个平行的、平的表面(基表面和顶表面)和一个外套或者圆柱表面形成的区域,它是由平行线形成的。非金属是大部分带负电特性的气体(包括氢、氮、氧、氟、氯或者惰性气体)、液体(包括溴)或者固体(包括硼、碳、磷、硫、碘、或者砷)元件。非金属可以在元素周期表的主族(在第一族中的氢,其它的在13-18族)中找到。

[0025] 在优选实施例中,聚合物可用于非金属材料。按照 IUPAC(“国际纯粹与应用化学联合会”)的定义,聚合物被认为意指包括化学大分子集合体(聚合物分子)的物质,其通常在聚合、分子量和链长度方面不同。在这种称为单聚合物材料中,所有的大分子具有

相同的结构,仅在其链长度(聚合)上不同。这种聚合物可描述为聚合物同系物。聚合物可选自包括下列物质的组中:无机聚合物、有机金属聚合物、全部或者部分芳族聚合物、均聚体、共聚物、生物高分子、化学改性的聚合物和/或合成的聚合物,其包括聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚酰胺、聚酯、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚乙二醇、树枝状高分子、硅树脂、蛋白质、DNA、RNA、碳水化合物和聚羟基脂肪酸酯(polyhydroxyalkanoate)。优选采用聚四氟乙烯。使用这些材料制成的活组织检查装置的远端部代表了一种技术进步,因为通过优选的实施例降低了伤害的风险。该材料具有弹簧弹性属性,因此防止了对与活组织检查装置接触的表面的伤害。

[0026] 另外的优势是:活组织检查装置的稳定元件基本上是圆筒状。由于该具有优势的实施例,稳定元件可通过被推到近端部上容易地安装到引导元件的近端部。此外,该具有优势的圆筒形状实现了活组织检查装置的容易插入和抽出,因而增加了效率。

[0027] 还有的优势是:稳定元件可以在引导元件的近端部上滑动。该稳定元件可安装到引导元件的近端部上,而不需要去除其它部件,主要是生物功能元件。该稳定元件固定了生物功能元件,这是通过所述部件的特定制备件来获得的。在本发明文本的意思中,“精确地”意指制成至少两个部件使得它们是相兼容的、且精确地安装到他们所希望的位置。稳定元件应用到引导元件的近端部上的便利性方便了本领域的技术人员的工作。此外,在成功的活组织检查和进一步制备的生物功能元件的富集试样或将其运送至合适的加工站之后,可容易地去除稳定元件。该具有优势的实施例因而代表了偶然的发现,因为从众多不可预知结果的可能性中选择了单独一个,所以它构成了可专利的预料不到的发现。

[0028] 另一个有利的期望是:稳定元件的外径优选等于引导元件的远端部的外径。由此,形成了一个平面,即活组织检查装置的平面,因此大大降低了伤害病人的风险。此外,通过该有利的实施例,保证了活组织检查装置容易插入到身体的区域中,并且确保了以该活组织检查装置整体移出。总体上,这意味着这些部件的配置防止了各个部件的脱位,所以该装置的部件不会保留在病人的身体内。

[0029] 另一个有利的实施例包括活组织检查装置,该装置的稳定元件可逆地连接到引导元件的近端部。优选地,根据该实施例,为了释放该生物功能元件,稳定元件可在活组织检查之后从引导元件的近端部再次被去除。该生物功能元件可以被发送以在合适的加工站进行下游的诊断过程,或者在原位进行富集试样的分析。该有利的实施例代表了一种技术进步,因为本领域的技术人员在完成试样富集之后能够容易地组装该活组织检查装置或者将其拆卸成各个部件。因此在合适的消毒之后,可以重复地使用稳定元件,由此降低了成本。

[0030] 如果稳定元件优选由塑料制成,那么也是有利的。采用塑料,意味着它的主要部件包括大分子有机化合物材料,该大分子有机化合物是通过改性合成或者天然产品生产的。在许多例子中,在有些情况下(热并且加压),他们是可熔的且有延展性的。塑料也包括橡胶和化学纤维。用于涂料和粘结剂的合成原料也算在塑料范围内。对于该优选的实施例,可以使用来自下列所组成的组中的塑料:改性天然材料;合成塑料(缩聚物,聚合物,加成聚合物);热固树脂;和/或不饱和化合物的聚脂树脂,其包括硝酸纤维素、醋酸纤维素、混合纤维素酯、纤维素醚、聚酰胺、聚碳酸酯、聚酯、聚苯醚、聚砜、聚乙烯醇缩醛、聚乙烯、聚丙烯、聚1-丁烯、聚4-甲基-1-戊烯、离聚物、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯腈、聚苯乙烯、聚缩醛、氟树脂、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、聚对二甲苯、线性聚氨酯、

氯化聚醚、酪蛋白塑料、酚醛树脂、脲醛树脂、硫脲树脂、三聚氰胺树脂、环氧树脂、交联的聚氨酯、醇酸树脂、烯丙基树脂、硅树脂、聚酰亚胺、和 / 或聚苯并咪唑。通过在该稳定元件的设计中使用塑料,可生产具有橡胶-弹性属性的活组织检查装置,该活组织检查装置可置于身体的不同活组织检查位置。通过该有利的实施例,因此可以获得进行活组织检查的可靠性和灵活性的增加。另外,由于该橡胶-弹性实施例不会伤害任何表面,所以显著地降低了伤害病人的风险。还有,通过使用塑料,降低了该结构的成本。

[0031] 期望有利的是,该稳定元件和引导元件的近端部机械连接、粘结和 / 或焊接。获得了引导元件的近端部和稳定元件的稳定连接,由此对于本领域的技术人员而言更容易进行活组织检查装置的操作。通过机械连接,这样的连接可以可逆地进行,对于该连接而言,使用对于本领域的技术人员已知的紧固件。此外,本领域的技术人员知道粘结或者焊接能够确保近端部和稳定元件的稳固且永久的连接。该稳定的连接保证了该活组织检查装置能够作为整体被引入到病人中,并且为了试样富集也可以被排出,这提高了该活检过程本身的可靠性和简单性。

[0032] 此外,有利的是,引导元件和稳定元件在生产过程中制造,这意味着所述两个部件而言可以使用的材料在大小和形状方面与对应的主体部件相匹配。一种有利的实施例是塑料、下列组中材料的改性材料:天然产品;合成塑料(缩聚物、聚合体、加成聚合物);热固树脂;和 / 或不饱和聚酯树脂,包括硝酸纤维素、醋酸纤维素、混合纤维素酯、纤维素醚、聚酰胺、聚碳酸酯、聚酯、聚苯醚、聚砜、聚乙烯醇缩醛、聚乙烯、聚丙烯、聚 1-丁烯、聚 4-甲基-1-戊烯、离聚物、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯腈、聚苯乙烯、聚缩醛、氟树脂、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚对二甲苯、线性聚氨酯、氯化聚醚、酪蛋白塑料、酚醛树脂、脲醛树脂、硫脲树脂、三聚氰胺树脂、环氧树脂、交联的聚氨酯、醇酸树脂、烯丙基树脂、硅树脂、聚酰亚胺、和 / 或聚苯并咪唑。因为该装置形成平坦表面,这降低了伤害病人的风险。即使对于本领域的技术人员而言,这简化了活组织检查装置的操作,并且保持活组织检查装置的制造成本低。

[0033] 在本发明的有利的实施例中,该生物功能元件具有基本圆柱形状,当然可使用其它几何形状,包括多边形,三角形,正方形,五边形,六边形,七边形,八边形,九边形,十边形,椭圆形,圆形,双曲线,抛物线,张力椭圆,球面三角形,摆线,玫瑰花形,螺旋线,球形,椭圆体,旋转椭圆体,抛物面,旋转抛物面,双曲面,欧罗伊德形(oloid)和多面体。采用该实施例,该生物功能元件可从近端容易地安装到引导元件,其中,它在被安装到弹簧-弹性远端和近端稳定元件的区域之后被固定。因此,该生物功能元件不可能脱位。此外,基本圆柱的形状保证了该活组织检查装置具有平坦的表面,并且可确保该装置的容易插入和抽出。因此,通过该有利的实施例,可增加富集试样的质量,同时减少富集试样的时间。

[0034] 有利的是,该生物功能元件的外径大于、等于或者小于引导元件的远端部的外径,优选比其小约 0.01 至 0.1mm。通过该有利的实施例,实现了生物功能元件能够从引导元件的近端安装,但是受远端部的空间限制。生物功能元件的外径优选比引导元件的远端部的外径小 0.01 至 0.1mm。通过该生物功能元件的优选外径,可以生产活组织检查装置的基本平坦的表面,具有这样的表面,令人惊讶地保证了该装置的最优性能,因为在活组织检查装置的插入和抽出的过程中,该装置不会与生物学的表面互相作用,因此该活组织检查装置的定位不会有不利影响。活组织检查装置的外径,以及对应的生物功能元件的外径是基于

使用该活组织检查装置的解剖学结构。长度依赖于刺穿位置和原位收集试样的位置。活组织检查装置的尺寸可容易且快速地适应不同活组织检查位置的要求,因此节约了时间和成本。

[0035] 也期望有利的是,在远端区和近端区之间的引导元件具有接收装置,其用于接收生物功能元件。该接收装置可以是具有各种几何形状的凹口,包括多边形,三角形,正方形,五角形,六角形,七角形,八边形,九边形,十边形,椭圆形,圆形,双曲线,抛物线,张力椭圆,球面三角形,摆线,玫瑰花形,螺旋线,球形,椭圆体,旋转椭圆体,抛物面,旋转抛物面,双曲面,欧罗伊德形 (oloid) 或多面体。一种有利的实施例包括圆柱状、半圆柱状、夹钳状或者片状凹口 (foil-shaped recess)。这些仅是示例,不是用于限制接收装置。本发明所定义的“片状”意指接收装置或者生物功能元件的形状具有非常小的厚度和非常大的面积。该生物功能元件的形状对应于接收装置的形状。这些可选的实施例确保:通过在生物功能元件随后远端设置的引导元件的这种有利配置,可连接稳定元件。因此,保证了伤害病人的风险最小,该装置的生物功能得到保证,并且在原位收集试样之后,该活组织检查装置可再次整体从身体去除。此外,由于该有利的实施例,活组织检查装置也可以针对不同的应用而调整,由此要收集的试样的量根据接收装置和生物功能元件的形状变化,并且可适应用户的需求。

[0036] 有利的是,该生物功能元件包括金属、塑料和 / 或陶瓷材料。金属包括 (上面已经描述了) 铝、铍、铋、铅、镉、铬、铁、镓、金、铟、钾、钴、铜、镁、锰、钼、钠、镍、钨、钽、铂、汞、铈、钕、银、钽、钛、铀、钒、钨、锌、锡和锆。陶瓷材料意指无机的和主要由非金属的化合物或者元素构成、包含多于 30% 体积结晶材料的材料的总称。陶瓷材料包括氧化铝和高岭土,石英,长石,石灰,硅线石,菱镁矿,陶瓦,马约里加陶器 (majolica), 菲林斯 (**faïence**), 啦库 (raku), 浆土或者氧化物陶瓷。根据有利的实施例,也可以使用塑料,如前面所述的,其包括硝酸纤维素,醋酸纤维素,混合纤维素脂,纤维素醚,聚酰胺,聚碳酸酯,聚酯,聚苯醚,聚砜,聚乙烯醇缩醛,聚乙烯,聚丙烯,聚 1-丁烯,聚 4-甲基-1-戊烯,离聚物,聚氯乙烯,聚偏二氯乙烯,聚甲基丙烯酸甲酯,聚丙烯腈,聚苯乙烯,聚缩醛,氟树脂,聚乙烯醇,聚乙酸乙烯酯,聚对二甲苯,线性聚氨酯,氯化聚醚,酪蛋白塑料,酚醛树脂,脲醛树脂,硫脲树脂,三聚氰胺树脂,环氧树脂,交联的聚氨酯,醇酸树脂,烯丙基树脂,硅树脂,聚酰亚胺,和 / 或聚苯并咪唑。该有利的实施例确保了通过生物功能元件获得有效且快速的试样预富集,并且收集的材料被粘附到该生物功能元件上。材料的选择也减少了伤害病人的风险。材料表面的增加也能够获得试样富集的效率的增加。

[0037] 在本发明的另一个有利的实施例中,检测分子优选选自包含抗体,抗体片段,肽,核酸,受体和 / 或无机材料的组中。在生物功能元件上应用检测分子在收集试样之前达到了特定的原位试样富集。检测分子能够与人类或者动物体内的细胞和 / 或分子相互作用,并且与细胞和 / 或分子结合。为了该目的,可以使用各种检测分子,并且各种检测分子可以组合。通过活组织检查装置在所需位置的特定定位,并且通过该装置的特异性和灵敏性,可以获得:通过检测分子能检测到甚至浓度很低的分子和 / 或细胞。这代表了技术的进步。此外,对于该有利的实施例,通过改变检测分子,能够找到很宽的应用范围。将各种检测分子应用到生物功能元件上也是有利的。例如,可以应用各种检测分子,例如那些特别针对于特殊细胞类型的检测分子。这保证了优选富集特定试样。分子或者细胞能够被快速且有效

地收集,并且随后能够在实验室有利地被量化和分析。特别快速且可靠的试样富集在医学方面或者更具体而言在疾病的诊断方面具有至关重要的作用。

[0038] 还期望有利的是,该活组织检查装置也具有覆盖装置 (cover)。该覆盖装置优选具有壳体形状的结构,其覆盖生物功能元件。也可以使用其它几何形状,包括多边形,三角形,正方形,五角形,六角形,七角形,八边形,九边形,十边形,椭圆形,圆形,双曲线,抛物线,张力椭圆,球面三角形,摆线,玫瑰花形,螺旋线,球形,椭圆体,旋转椭圆体,抛物面,旋转抛物面,双曲面,欧罗伊德形 (oloid) 或多面体。这允许生物功能元件和在原位富集之后位于那里的试样材料被保护,以免在从体内移除之前被剪切或者变形,并且使其避免在体外被污染。有利的实施例是:该覆盖装置是滑动装置,其从生物功能元件的近端部被推动。但是,可以想到采用其它装置 (例如片装置) 作为用于该生物功能元件的覆盖装置。通过该有利的实施例,保护了富集的试样,减少了这样的测量误差,并且提高了富集的质量。

[0039] 有利的是,该覆盖装置优选覆盖生物功能元件,该覆盖装置包括均聚物,共聚物,生物高分子,化学改性聚合物和 / 或合成聚合物。用于覆盖装置的合适材料是聚合物材料,包括聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚酰胺、聚酯、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚乙二醇、树枝状高分子、硅树脂、蛋白质、DNA、RNA、碳水化合物和聚羟基脂肪酸酯 (polyhydroxyalkanoate)。但是,优选聚四氟乙烯。特别是,如果相邻的部件由相同的材料制造,那么能够实现各个部件的良好置换。由于该有利的实施例,该覆盖装置可在生物功能元件上容易地被推动,或者覆盖生物功能元件。由于该有利的实施例,降低了在活组织检查过程中发生的误差,因此提高了效率,减少了工作量。

[0040] 另一个有利的实施例是,活组织检查装置具有纵向孔,优选用于接收细探针 (mandrain) 和 / 或其它功能元件。通过对于本领域技术人员已知的方法,可以将孔引入到活组织检查装置中,并且孔的宽度取决于应用,因此可以改变。在细小的纵向孔通道中,例如可以引入和放置细探针 (引导线 (guide wire)),并且该细探针可被推进到活组织检查装置的远端。因此,优化了该装置在体内操纵位置的刚性。另外,还可以引入功能化例如电子特性,以增加活组织检查装置的可用性。纵向孔改善了安全性且简单化。

[0041] 此外,该活组织检查装置的配置能够包括下列特定的情形,但是不局限于此,并且本领域的普通技术人员可以容易地实现:a) 在引导元件的远端部和近端部之间配置具有不同检测分子的两个或者更多个生物功能元件,以及 b) 使得引导元件的远端部应用检测分子,同时保持该区域的弹簧-弹性材料属性。

[0042] 本发明的另一个目的是提供一种用于从身体和体腔系统的不同区域富集试样的活组织检查成套工具及其应用。该活组织检查成套工具至少包括活组织检查装置的下列部件:

[0043] i. 引导元件,其包括弹簧-弹性的远端部和近端部,

[0044] ii. 一个或者多个生物功能元件,其被安装在引导元件的远端部和近端部之间,在至少一个生物功能元件的表面上应用检测分子,和

[0045] iii. 稳定元件,其与引导元件的近端区连接。

[0046] 该引导元件、生物功能元件和稳定元件从远端到近端顺序配置。

[0047] 该活组织检查成套工具 (biopsy kit) 包括至少一个引导元件、生物功能元件和稳定元件,由此,该引导元件、生物功能元件和稳定元件从远端到近端顺序配置。该引导元件

具有远端部和近端部,远端部被制成弹簧-弹性。还有利的是,构造特定形式的活组织检查装置,其中,具有不同检测分子的两个或者更多个生物功能元件被配置在引导元件的远端部和近端部之间。有利的是,引导元件的远端部的这种构思可以形成为具有检测分子,并且能够保持该区域的弹簧-弹性材料属性。该活组织检查成套工具可补充有特定部件,该特定部件优选对于特定活组织检查位置(例如血管或者在泌尿生殖器器官中)的使用变得容易,或者允许通过其它辅助医疗装置(例如,刚性或者挠性的内诊镜)而使用。

[0048] 术语“近端”和“远端”参照拿着活组织检查试样的人。因此,活组织检查装置的近端是远离病人的后端。术语“弹簧-弹性”说明了材料在载荷作用下变形和在释放时重获其原来形状的属性。通过该活组织检查成套工具,更具体来说,通过该活组织检查成套工具的配置,减少了活组织检查伤害病人的风险。特别是,引导元件的弹簧-弹性远端部保证了在与表面(例如管壁或者器官)接触时,不会损害生物材料。当在表面上的压力太大时,弹簧-弹性引导元件变形,由此减少了表面上的压力。

[0049] 生物功能元件被置于引导元件的远端部和近端部之间。生物功能元件用于接收沉积在其表面上的检测分子。检测分子是与有机材料或者无机材料相互作用的分子。因此,由于特定配置的生物功能元件,可以在人类和动物体内(即,在原位)进行特定细胞或者分子的富集,这不同于通常的技术,并且解决了已有技术长期存在的问题。由于该生物功能元件的高特异性,因此获得了试样材料的快速富集,这是柔和的,并且缓解了病人的压力。

[0050] 此外,稳定元件被连接到引导元件的近端区。稳定元件被用来在活组织检查过程中固定生物功能元件,因此防止了生物功能元件的脱位。因此,实现了活组织检查装置从病人以整体移除,即,活组织检查装置的部件不会以损害表面的方式与表面互相作用以,并且该装置的部件不会保留在身体的区域内。本发明的活组织检查成套工具的优势在于该装置能够定位在体内区域的精确性以及可在原位富集细胞和分子的特异性和灵敏性。该活组织检查成套工具容易由本领域的技术人员操作,并且减少了伤害病人的风险。其它优势在于活组织检查成套工具的低成本,和对于不同的活组织检查位置和应用而言在设计上的高度灵活性,以及可使用辅助工具,例如内窥镜。此外,快速且可靠地富集分析试样在疾病的诊断方面具有重要作用。

[0051] 活组织检查成套工具设置为,能够定位用于试样富集所需的部件,使得他们在保持特定试样材料在身体内所需的一定时间内保持固定,以及在停顿时间后使得他们与收集的试样材料一起整体移除。为了正确地定位以收集试样,并且为了试样材料从身体的成功移除过程,在活组织检查成套工具的部件上具有可视的或者其它的引导标记,其可以通过雕刻、颜色或者触摸或者发信号来识别,并且允许在试样收集的过程中确定活组织检查装置的地理位置,并且用于从身体移除活组织检查装置的过程中在体内定位。通过图像技术能保证活组织检查装置在原位的定位。为了该目的,可以从构建侧使用本领域技术人员已知的平静传病媒介(pacifying vector)。另外,该活组织检查成套工具相对于各部件的大小可适于特定的活组织检查位置,并且可用辅助工具补充,以在活组织检查过程中获得对于特定应用所需或者必要的部件。此外,该活组织检查成套工具可设定为更好地满足医疗设备的卫生学标准的单用途制品。

[0052] 该活组织检查成套工具可有利地用于优选从血管系统去除试样,其包括心室、肺部的和全身的循环、和作为特定活组织检查位置的动脉的和静脉的系统、胃肠道;该活组

织检查装置可选择性地从口或肛门方向定位,从胰腺、泪腺、腮腺的输腺管,从粘膜腺、混合腺、以及皮肤和汗腺包括乳腺的输出管,从脊柱管或者脑室系统,从胆囊及其输出的解剖结构,从输尿管或者淋巴系统,或者可被用于从腹部或者胸部、子宫、泌尿生殖器官或者关节空间的体腔内提取试样。

[0053] 活组织检查成套工具的挠性设计允许在不同系统中的试样富集。因此,生物功能元件可根据需要配置有不同的检测分子,以允许系统的-特定的试样的检测。一种优选的用途是身体的脉管系统。在该例子中,活组织检查成套工具通过脉管留置套管被定位在脉管系统中。其它应用区域包括胃肠道、胆汁输出管、胰腺管和尿管。虽然被用在心血管系统中,但是活组织检查成套工具的外径被定向成血管的直径,其长度取决于刺穿位置和在原位收集试样的位置。因此可以调节外径,以用于放置在胰腺管、通常的胆管、胆囊管、或者输尿管,或者膀胱或者腹膜或者气管支气管的树状物,或者胸膜的腔或者关节空间中。该有利实施方式和尺寸大小因此能够被本领域的技术人员快速且简单地适应。因此,解决了已有技术中长期存在的问题,并且可获得能够优选在人体腔系统中在身体的不同区域上使用的快速且特定的实施方式。

[0054] 例如在作为应用示例的使用内窥镜的应用中和用于从脉管系统中富集和提取试样的应用的例子中,已经说明了活组织检查成套工具的实施例,但是活组织检查成套工具的部件并不局限于这些单个的例子,而是对于其它的应用可由本领域的普通技术人员进行改变或者补充。

[0055] 如果活组织检查装置在内窥镜工具的辅助下被设置,那么活检成套工具的使用是有利的,该内窥镜工具优选为胃十二指肠镜,膀胱镜,输尿管镜,乙状结肠镜,直肠镜,结肠镜,关节内窥镜,腹腔镜,阴道镜,宫腔镜,检眼镜,检喉镜,和/或气管镜。根据本发明的定义,内窥镜是一种装置,采用该装置可检查或者操纵活着或者死去的生物体的内部。为了通过内窥镜使用活组织检查装置,下列部件优选作为活组织检查成套工具的部件:

[0056] i. 引导元件,其包括弹簧-弹性的远端部和近端部,

[0057] ii. 具有检测分子的生物功能元件,其被安装在所述引导元件的所述远端部和所述近端部之间,

[0058] iii. 稳定元件,其连接到所述引导元件的所述近端部,

[0059] iv. 适配器,其允许通过内窥镜的工作通道插入活组织检查装置,和

[0060] v. 透明且滑动的壳体,其可被附接到适配器上,以在体外时围绕所述活组织检查装置,并且在体内的停留时间内保证卫生处理。

[0061] 该活组织检查成套工具包括引导元件、生物功能元件和稳定元件,其总长度以下列方式选择:通常通过内窥镜的装置通道,在内窥镜放置之后,可从身体移除内窥镜,不会改变活组织检查成套工具的位置。这可通过使得活组织检查成套工具的总长度适应内窥镜的总长度而实现。本领域的普通技术人员能够构造特定形式的活组织检查装置,其中,具有不同的检测分子的两个或者更多个生物功能元件可配置在引导元件的远端部和近端部之间,或者,其中,引导元件的远端部构造为具有检测分子,同时保留该区域的弹簧-弹性材料属性。

[0062] 如果活组织检查装置通过脉管入口被插入到脉管系统中,那么活组织检查成套工具的应用是有利的。此处,应用到生物功能元件上的检测分子可检测脉管系统中的不同的

分子和 / 或细胞。为了在脉管入口使用该活组织检查成套工具,作为活组织检查成套工具的附加部件,下列部件是有用的:

[0063] i. 具有刺穿针的留置脉管套管;

[0064] ii. 适配器,其附接到留置的脉管套管上,并且能够采用活组织检查装置被定位在血管内;

[0065] iii. 进出口,其优选构成为位于适配器上,并且在活组织检查装置于体内的停留时间过程中可通过该进出口施加灌输液;

[0066] iv. 透明且滑动的壳体,其能够附接到适配器上,以在体外时包围活组织检查装置,并且在体内停留期间保证卫生处理。

[0067] 通过该有利的实施例,当活组织检查成套工具通过脉管入口被插入到脉管系统中时,能实现快速且有效地以高产量富集试样。收集的试样在从脉管系统抽出后可直接分析,或者可被转送到合适的处理位置。因此该实施例代表了医院员工工作量的显著减轻。

[0068] 以非常相似的方式,可以使用活组织检查成套工具代替留置的脉管套管,从椎管和硬膜外腔富集和收集检测材料,例如在硬膜外麻醉中,使用脊柱刺穿套管或者用于刺穿硬膜外腔的套管。

[0069] 除了通过血管套管和通过内窥镜放置之外,作为操作的一部分或者以微创外科手术操作的放置是有利的,其相对于活组织检查装置的大小的需求而言有利地未带来除了已经陈述的要求之外的其它要求。该有利的实施例实现了质量上的改进,并且增加了试样富集的可靠性。

[0070] 优选地,使用活组织检查装置和 / 或成套工具富集试样,并且试样优选地用于诊断,特别是产前诊断、癌症诊断、治疗、追踪治疗(医疗点诊断)和 / 或用于病人体内平衡的诊断。此外,该活组织检查装置可有利地用于诊断选自下列所组成的组中的疾病:遗传疾病,增生疾病,发炎疾病,自身免疫性疾病,传染病,激素失调,血和形成血的器官的疾病,消化道、肝脏、胆汁、胰的疾病,尿道管和肾的疾病,心脏病,血管系统中的反常变化和淋巴系统失调,肺部病变,中枢或者周围神经系统的疾病,和电刺激传输(electrical stimulus transmission)和神经退变性疾病。该活组织检查装置有利地收集用于诊断这些疾病的试样,即该活组织检查装置用于形成中间步骤。该活组织检查装置因而能够用于诊断各种不同的疾病。

[0071] 优选地,遗传疾病包括,例如,常染色体的隐性,常染色体的显性,和线粒体生殖体的或染色体外的基因缺陷,和 / 或能被追溯至遗传诱因的任何疾病。增生疾病包括肿瘤,优选为癌症前期的、发育不良的、神经内分泌的肿瘤,子宫内膜异位和 / 或组织转化。

[0072] 优选的自体免疫疾病包括:类风湿关节炎、炎性肠病、骨关节炎、神经性疼痛、斑秃、牛皮癣、银屑病关节炎、急性胰腺炎、同种异体移植排斥、变态反应、肺的过敏性炎症、多发性硬化、阿耳茨海默氏病、克罗恩氏病和 / 或系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)。

[0073] 传染病优选包括由寄生性疾病,细菌性疾病,和 / 或病毒性疾病引起的传染。

[0074] 优选地,激素失调包括下列失调病:糖代谢、脂类代谢、蛋白质代谢、性发育和有性繁殖、水 - 盐平衡和 / 或细胞形成。

[0075] 该活组织检查装置包括远端的弹性 - 弹性的引导元件和近端的稳定元件,其中,

一个或者多个生物功能元件安装在所述远端部和近端部之间。在至少一个生物功能元件的表面上具有检测分子,检测分子包括:施加的抗体、核酸或者本领域技术人员已知的其它俘获结构。有利的是,构造特定形式的活组织检查装置,其中,在引导元件的远端部和近端部之间的两个或者多个生物功能元件配置有不同的检测分子,或者构造引导元件的远端部采用检测分子,同时保留该区域的弹簧-弹性的材料属性。该近端稳定元件用于稳定生物功能元件,并且在活组织检查装置的插入和拔出的过程中防止其错位。引导元件的弹簧-弹性部在将活组织检查装置插入到身体的区域中时防止伤害生物学表面。检测分子被应用到生物功能元件上,其中他们与有机和/或无机材料相互作用。根据活组织检查的位置,生物功能元件可配置有特定的检测分子,以富集限定的试样。活组织检查装置在体内停留的时间可以改变,并且可取决于要富集的材料的目的浓度。活组织检查装置可定位在体内,使得特定的富集成为可能。此外,也可以组合检测分子,获得不同试样的富集。这代表的前进的步伐,因为能够进行快速且可靠的诊断以及跟踪治疗。在成功富集试样之后,生物功能元件可由覆盖装置覆盖,防止在从身体移除的过程中损失试样,并且防止在体外被污染。通过使用该活组织检查装置,防止了取样错误,并且保证了高的特异性。此外,其可被用于富集在身体的远程区域中低浓度的试样。

[0076] 由于简单且快速地置换生物功能元件的检测分子或者生物功能元件本身,所以活组织检查装置可用于在各种医疗领域中进行诊断。特别在产前诊断和肿瘤诊断中,快速且可靠的诊断是至关重要的。早检测,就能够治疗这些疾病,例如心脏缺陷、脊柱裂和唇裂、以及腭。因此,具有合适检测分子的活组织检查装置的使用提供了下列可能:富集试样并且用于疾病的分析和监控、如果需要检查和改变选定的治疗方法。同样,在癌症诊断领域中,为了快速开始、监控和(如果需要)调整治疗过程,快速且可靠的检测是重要的。但是,这需要识别肿瘤。活组织检查装置的使用开启了癌症治疗的里程碑的可能性,其特征在于要在身体区域中富集的特定类型的肿瘤,例如脉管系统或者输腺管,因此能够快速诊断和检查治疗过程。

[0077] 有利的是,活组织检查装置可用于监控治疗过程,这意味着试样可采用活组织检查装置收集、分析,并且用来检查治疗的过程。这包括监控肿瘤的治疗、监控自体的、同源的、异源的、异基因的或者异体的移植,监控发炎性疾病,监控传染病,监控激素失调,监控精神病失调和/或监控神经变性疾病。令人惊讶的是,通过设置有俘获结构的一个或者多个生物功能元件,该活组织检查装置可容易且可靠地适应各种疾病的诊断。本领域的技术人员熟悉这些俘获结构,也优选地自动操作收集试样的分析。因此,这些试样在短时间内被作出评价,并且收集的数据可有利地用于确定下一步的治疗。

[0078] 特别有利的是,该活组织检查装置可用于初步诊断、肿瘤扩散的诊断或者肿瘤定级。有利的是,可在处于危险中的病人上使用,以在较长时间后并且在规则的时间间隔提取试样,因此可在早期检查可能肿瘤的产生。例如,收集的活组织检查试样由实验室进行分析和评价。但是,该装置不仅用于初步诊断,也用于长期监控肿瘤的扩散。例如,可监控肿瘤生长或者肿瘤的转移。这些数据,例如结合肿瘤划分的等级(肿瘤等级),有利地给治疗医师提供了重要信息,这些重要信息对于下一步的治疗可能至关重要。有利的是,收集的试样可快速且可靠地被分析,这对于成功治疗是重要的。

[0079] 有利的是,该活组织检查装置可用于产前诊断。这里,收集试样,并用于从下列组

中检验基因突变、染色体突变和染色体畸变,该组包括:删除、倒位、复制、易位、环形染色体,和/或基因转录、基因转换的失败,mRNA 稳定性,拼接变异,mRNA 传送至细胞质的紊乱,蛋白质生物合成和/或外遗传因素。有利的是,称为俘获分子的检测分子应用到一个或者多个生物功能元件的表面上。该分子优选针对检测的试样是特定的。收集的试样例如可以进一步在实验室中被分析,并且被输送到治疗医师。有利的是,通过富集优选单独的特定试样,基本简化了分析,并且可在很短的时间内完成。该活组织检查装置不仅允许快速分析,而且还提高了试样的质量。优选地,收集特定试样,通过在脱位之前从身体抽出该装置来有利地保护试样。

[0080] 此外,活组织检查装置可用于监控病人的体内平衡。特别是,采用严格的基于疾病或者装置的外科手术方法,需要连续监控病人的状况。活组织检查装置可普遍地用于该目的,并且容易地、快速且不昂贵地适用于不同的要求。

[0081] 在其余附属权利要求中说明了其它有利的措施。

[0082] 现在将参照显示出示例的附图来说明本发明,但是并不局限于此。图中:

[0083] 图 1 具有远端部和近端部的引导元件的侧视图,

[0084] 图 2 具有圆柱状生物功能元件和圆柱状稳定元件的引导元件的侧视图,

[0085] 图 3 具有半圆柱状生物功能元件的接收装置的活组织检查装置的侧视图,

[0086] 图 4 具有两个半圆柱状生物功能元件的接收装置的活组织检查装置的侧视图,

[0087] 图 5 具有夹钳形状的、半圆柱状生物功能元件的腹板状接收装置的活组织检查装置的侧视图,

[0088] 图 6 具有片状的生物功能元件的接收装置的活组织检查装置的侧视图,

[0089] 图 7 具有覆盖装置的活组织检查装置的侧视图,和

[0090] 图 8 覆盖装置位于生物功能元件上的活组织检查装置的侧视图,并且

[0091] 图 1 示出了引导元件的示意性侧视图。该引导元件 1 包括远端部 2 和近端部 3。该引导元件 1 的远端部 2 被设置成是弹簧-弹性的。优选地,其可由金属制造。可选地,也可以采用非金属材料,细圆柱状结构可由非金属材料形成。可以考虑为此采用聚合物材料,例如聚四氟乙烯。引导元件 1 的远端部 2 稳固地连接到近端区 3。引导元件 1 的远端区 2 和近端区 3 也可在材料允许的情况下在制造过程中产生,例如,可能通过使用合适的弹性材料来生产。

[0092] 在图 2 中,显示了具有生物功能元件和稳定元件的引导元件的示意性侧视图。在图 2 中的生物功能元件 4 可进行检测在其表面上的分子,其与人体和动物体中的特定细胞和/或分子起作用,因此允许试样在从身体上去除之前在原位富集。该元件的设计实际上被制成为圆筒状中空体,其尺寸形成为能够从近端区 3 被安装到引导元件 1 上。为了该目的,该部件的内径大于引导元件 1 的近端区 3 的外径。生物功能元件 4 的外径相对于引导元件 1 的远端部 2 可以更大、相等或者更小。生物功能元件 4 的外径优选比引导元件 1 的远端部 2 的外径小 0.01 至 0.1mm。用于生产该部件的材料包括金属、塑料或者陶瓷材料,其能够用作锚定检测分子的基底。以小的中空纤维和海绵状物形式的实施例也是可能的。

[0093] 此外,图 2 示出了稳定元件 5。该部件的特征在于它是管状的,并且恰好可以安装到引导元件 1 的近端部 3 上。该稳定元件 5 的外径对应于引导元件 1 的远端部 2 的外径。该管状构件的壁厚大小设置成使得生物功能元件 4 被安装成通过稳定元件 5 在引导元件 1

上自由滑动。到最后,例如通过机械联结或者通过这些元件焊接在活组织检查装置的近端上,稳定元件 5 和引导元件 1 的近端区 3 可进入稳定的组合(可以获得的),但不会损失功能。还具有如下优势:该两个部件可以可逆地地互相连接。因此,可以确保生物功能元件试样能够在成功富集之后从活组织检查装置去除,并且被输送到合适的实验室用于随后要进行的诊断过程。通过使用用于稳定元件的具有橡胶弹性的材料,活组织检查装置可被制造成能够被最佳地放置在体内的不同活组织检查位置。

[0094] 该活组织检查装置的变型包括,不仅以单一形式的图 2 中生物功能元件 4,而且以两个或者更多个形式的生物功能元件 4 的形式,每个生物功能元件装备有不同的检测分子,并且一个在另一个后面地位于引导元件 1 的近端部 3 上,接着是稳定元件。

[0095] 图 3 示出了活组织检查装置的侧视图,其具有用于半圆柱状生物功能元件的接收装置。引导元件 1 和稳定元件 5 可以在制造过程中加工,并且因而可被永久连接。以该方式制造的引导元件/稳定元件 6 具有接收装置 7,其用于接收生物功能元件 4。该接收装置 7 的形状可具有不同的形式,例如半圆柱状形状。该生物功能元件 4 根据接收装置 7 来成形。这允许收集各种试样,或者允许快速且容易地更换生物功能元件 4,以使其适应新情况。

[0096] 图 4 示出了活组织检查装置的侧视图,其具有用于两个半圆柱状生物功能元件的接收装置。该活组织检查装置可被设置为使得图 2 中的引导元件 1 和稳定元件 5 可以在制造过程中制备,获得引导元件/稳定元件 6,并且接收装置 7 从而可被插入到两个生物功能元件 4 中。此处,接收装置 7 可成形为使得两个半圆柱状生物功能元件 4 能被插入到其中。不同的检测分子可安装到两个生物功能元件 4 上,因而允许富集不同的细胞和/或分子。此外,由于这种形式的原因,增加了试样的获取量。

[0097] 图 5 示出了活组织检查装置的侧视图,其具有用于夹钳形状的半圆柱生物功能元件的腹板状接收装置。该接收装置 7 可被构成为使其是腹板状的,因此,能接收扣钩形状生物功能元件 4。以这种方式设置的生物功能元件 4 可被快速更换。在这种变型设计中,生物功能元件 4 被配置在远端部 2 和近端稳定元件 5 之间。这样,确保了对病人具有最小的伤害风险,该装置的生物功能得到保证,并且在原位收集试样之后,保证了活组织检查装置可再次从身体上从外部完全被移除。

[0098] 在图 6 中,示出了活组织检查装置的侧视图,其具有用于片状生物功能元件的接收装置。对于需要减少活组织检查装置的外径的情况,可采用片状接收装置 7 来接收片状生物功能元件 4。采用膜层形状的生物功能元件,对于本发明的目的而言,意味着具有非常小的厚度和非常大的面积的形状。该实施例在小血管中特别有用,在小血管中必须富集样品。甚至具有无机材料形式的特定的检测分子可以插入到接收装置 7 中,采用该无机材料,可以实现特定的有机和/或无机分子的富集。因此,该活组织检查装置可用于富集身体区域内的、以低浓度存在的细胞和/或分子。

[0099] 图 7 示出了具有覆盖装置的活组织检查装置的侧视图。此处,显示了覆盖装置 8,其可以包括外壳形结构,并且可在活组织检查装置上滑动。该覆盖装置 8 从引导元件的近端部被安装到活组织检查装置上。聚合物优选为聚四氟乙烯,是用于覆盖装置 8 的合适材料。特别是,如果相邻的部件以相同材料制造,那么可实现各部件的良好置换。

[0100] 图 8 示出了活组织检查装置的侧视图,其具有在生物功能元件上的覆盖装置。此

处,该覆盖装置 8 被应用到引导元件 / 稳定元件 6 上,并且用于覆盖生物功能元件 4。在试样富集之后,覆盖装置沿着生物功能元件 4 的远端方向被推动,由此,生物功能元件 4 和富集的试样材料在从身体区域抽取过程中被保护,并且避免的被污染。因此,可以实现高质量和高获取量。

[0101] 可以理解,本发明可以采用各种其它变化的实施例来实现,并且上面提到的优势并不局限于任何的实施例。下面的权利要求书的目的是限定本发明的范围,并且包括了所要求保护的装置和应用,以及其等同物。

[0102] 附图标记列表:

[0103] 1 引导元件

[0104] 2 远端部

[0105] 3 近端部

[0106] 4 生物功能元件

[0107] 5 稳定元件

[0108] 6 引导元件 / 稳定元件

[0109] 7 接收装置

[0110] 8 覆盖装置

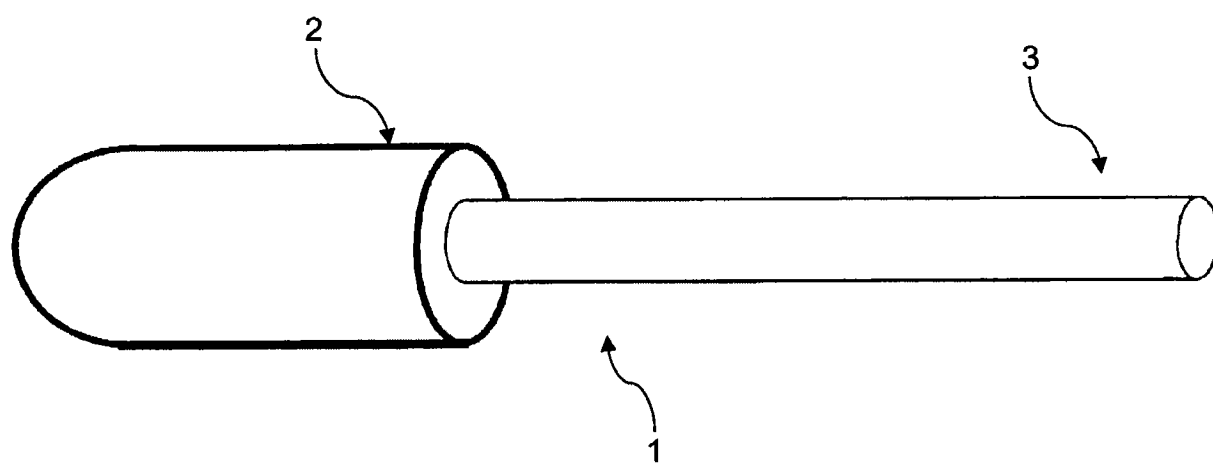


图 1

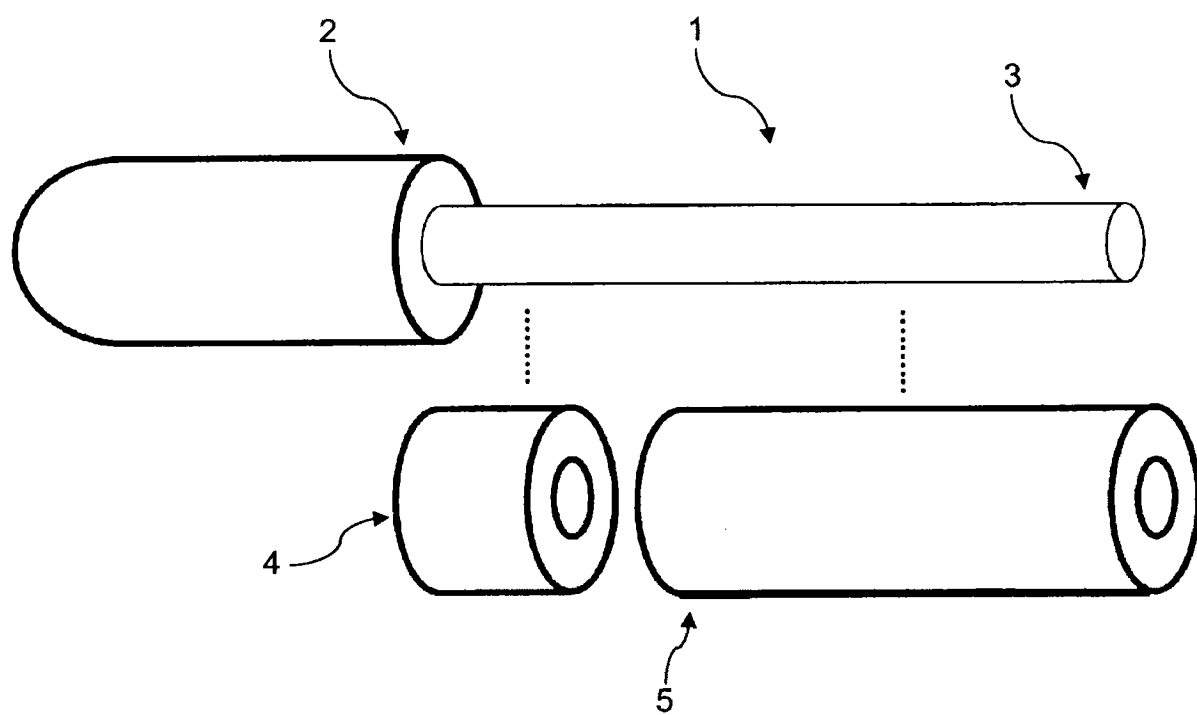


图 2

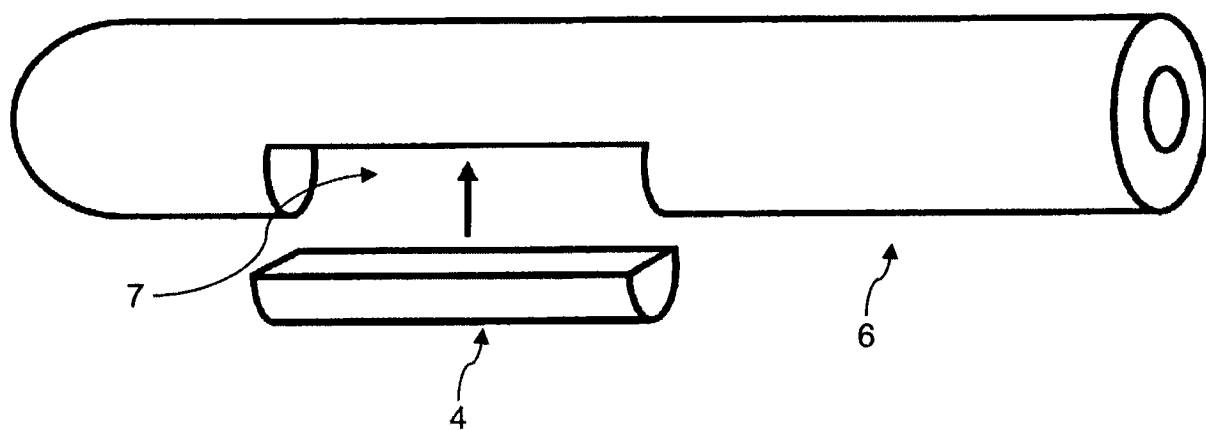


图 3

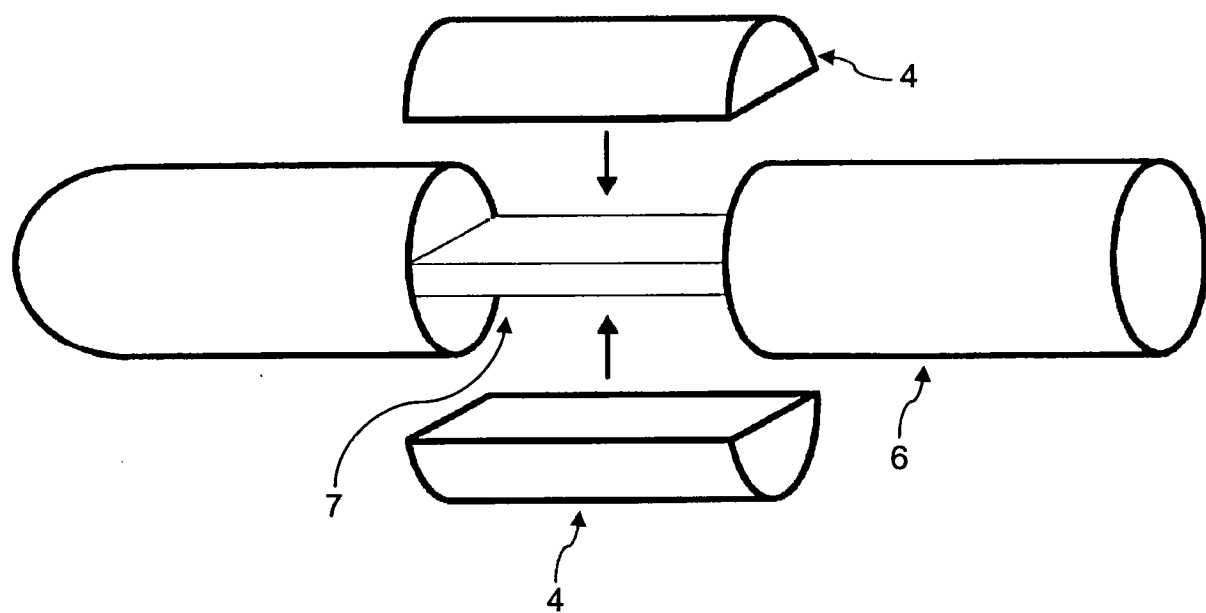


图 4

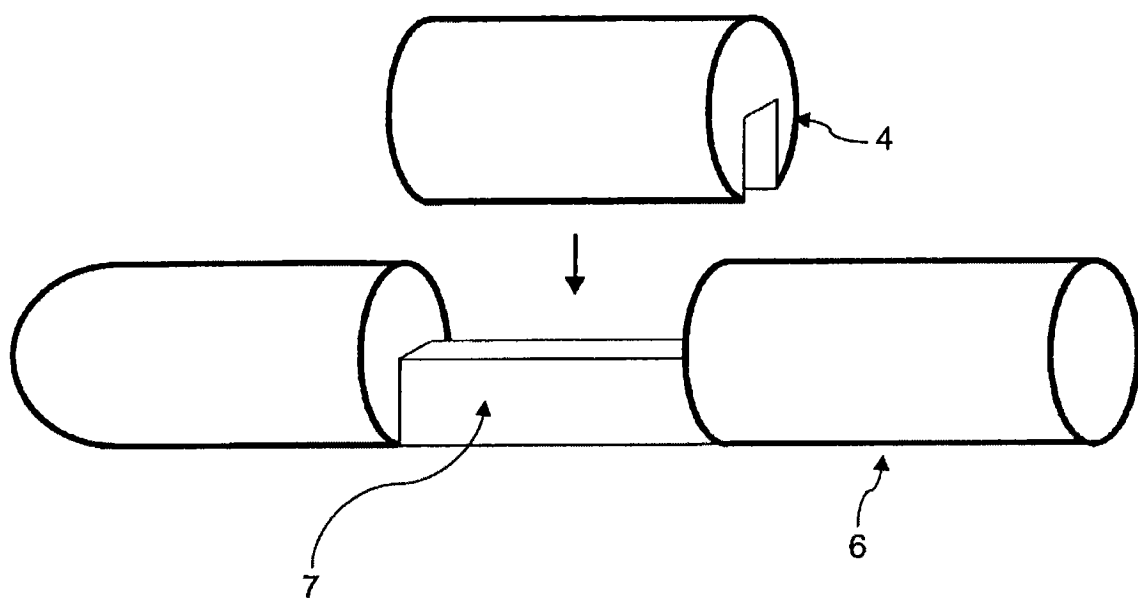


图 5

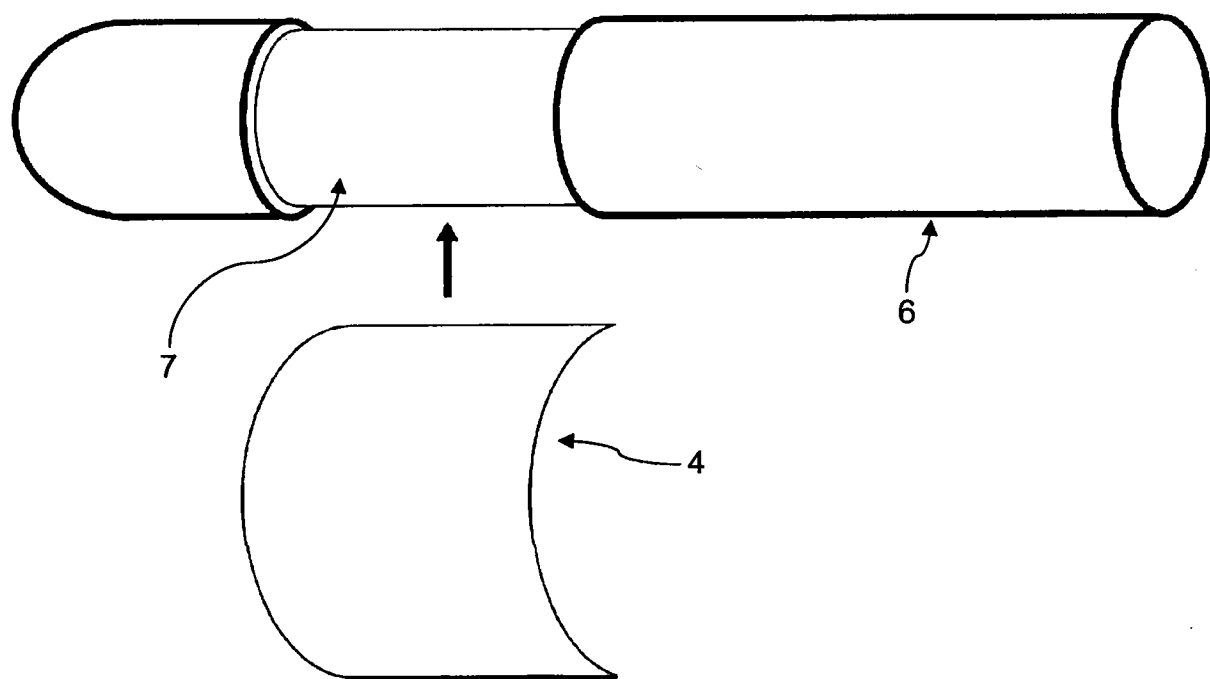


图 6

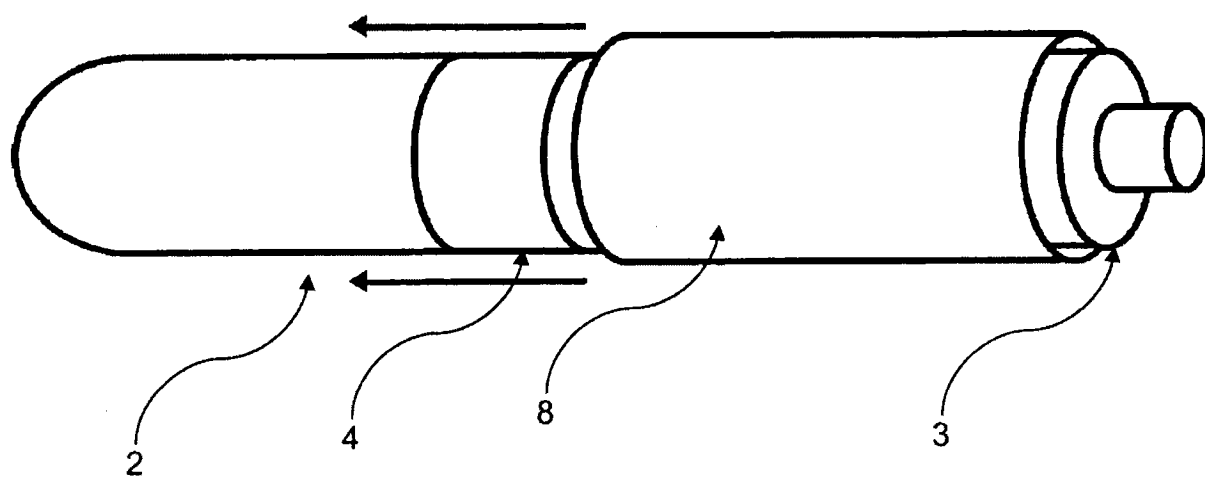


图 7

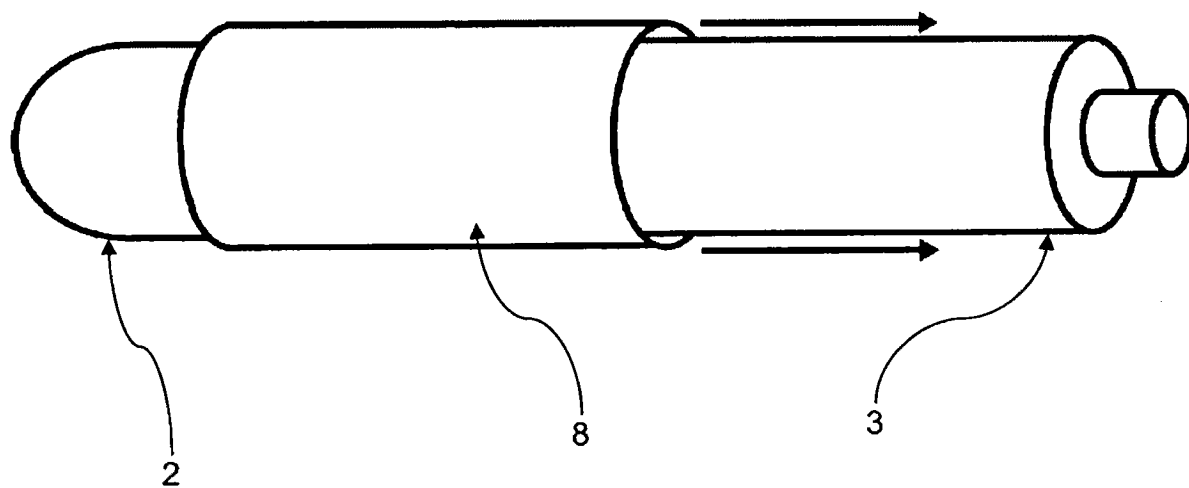


图 8

专利名称(译)	用于富集试样材料的活组织检查装置		
公开(公告)号	CN102149333A	公开(公告)日	2011-08-10
申请号	CN200980135141.1	申请日	2009-09-08
[标]发明人	乌尔里克皮松		
发明人	乌尔里克·皮松		
IPC分类号	A61B10/02 G01N33/53 A61B10/04		
CPC分类号	A61B10/0045 A61B2010/0077 A61B10/04 A61B10/0064 A61B10/02		
代理人(译)	钟晶 钟海胜		
优先权	102008046635 2008-09-08 DE 102009024134 2009-06-04 DE		
其他公开文献	CN102149333B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种包括如下部件的活组织检查装置：i.引导元件(1)，其包括弹簧-弹性的远端(2)区域和近端(3)区域；ii.生物功能元件(4)，其被设置在所述引导元件的远端区域和近端区域之间，并且其表面具有检测分子；和iii.稳定元件(5)，其与所述引导元件的近端区域连接。本发明进一步涉及所述活组织检查装置用于从身体中富集特定样品材料的应用，和活组织检查成套工具及其用于富集特定样品材料的应用。

