



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01818710.2

[43] 公开日 2004年2月11日

[11] 公开号 CN 1474707A

[22] 申请日 2001.9.11 [21] 申请号 01818710.2
 [30] 优先权
 [32] 2000. 9.12 [33] US [31] 60/231,880
 [86] 国际申请 PCT/US01/28712 2001.9.11
 [87] 国际公布 WO02/28470 英 2002.4.11
 [85] 进入国家阶段日期 2003.5.12
 [71] 申请人 彼得·K·罗
 地址 美国田纳西州
 [72] 发明人 彼得·K·罗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 周备麟

权利要求书4页 说明书15页 附图3页

[54] 发明名称 生肌细胞输送导管和方法

[57] 摘要

介绍了一种导管及其使用方法，该导管将细胞自动输送到身体中的例如退化的或衰弱的肌肉结构。该导管包括一个或多个感知部件和一个用于输送细胞如自体生肌细胞的系统。在检测到一个需要修补的表面时，该感知部件触发自动排放细胞。细胞的排入可以通过一个自动刺出机构来产生，这减轻了操作者由于手动注射计时而产生的误差。在使用期间，操作者能够将导管端部安置在需要细胞修补的结构上，该装置能够在一位置上自动排放细胞，而时间由导管端部处感知的状态来决定。一种导管和系统特别适用于修补退化的或衰弱的心肌，如心肌梗死后的心肌。该导管及其使用方法也可以用于其它体内结构特别是肌肉如膀胱、肠、胃和膈的细胞修补。该导管对心脏病提供生肌细胞疗法的更多使用，而避免了切开心脏的外科手术的复杂性。

1. 一种将生肌细胞输入宿主的退化的或衰弱的肌肉中的方法，包括以下步骤：

5 在宿主内安置一根导管，该导管在其尖端包括一个传感器，以检测与退化的或衰弱的肌肉组织的接触；以及

在感知与退化的或衰弱的肌肉组织接触时，通过导管尖端中的一个针将生肌细胞排入该退化的或衰弱的肌肉内和/或其周围。

2. 按照权利要求1的方法，其特征在于包括以下步骤：

10 提供一根有一远端的导管，该远端适合于通过至少三个电极间的电测量而检测上述接触；

指引该导管进入病人心脏的内部；

安置该远端贴紧该心脏的心内膜壁，以感知该心脏的退化的或衰弱的部分；以及

将生肌细胞植入心肌组织。

15 3. 按照权利要求1的方法，其特征在于还包括以下步骤：

将总数超过10亿个的生肌细胞的多种细胞悬浮液顺序输入心脏，其中每次输送的细胞悬浮液包括0.25ml至0.7ml容积，每一容积包括2500万至1亿个细胞，而每一容积在0.05至1秒的时间内排出。

4. 按照权利要求1的方法，其特征在于包括以下步骤：

20 通过股动脉将所述导管导入心脏。

5. 按照权利要求1的方法，其特征在于包括以下步骤：

将所述导管的远端穿过所述心内膜壁，以便将所述治疗剂输入所述心肌组织。

6. 按照权利要求1的方法，其特征在于还包括以下步骤：

25 借助于内窥镜将所述生肌细胞输送到心脏的内表面。

7. 一种用于将生肌细胞注入心脏的目标部分中的导管，包括：

(a) 一根在该导管内的有一个18至28号孔的柔韧的针；

(b) 导管上的一个锥形尖端，能紧密接触心脏的内壁，该尖端包含至少一个电极，以监控该尖端接触的心肌部分的电信号；

30 (c) 针上的尖，该针尖从导管尖端中伸出不超过5毫米，以防止刺穿心脏；

(d) 一根流体连通到一个生肌细胞源的针；

以及一个电控制电路，在检测到由一个或多个电信号指示的合适的肌肉物质时，该控制电路监控从导管尖端来的电信号并在少于 1 秒的时间内将生肌细胞自动注入目标心脏物质中。

5 8. 如权利要求 7 中所述的导管，其特征在于，心脏的目标部分选自自由邻近疤痕组织的心肌、疤痕组织和电信号不正常的心肌内表面所组成的一组。

9. 如权利要求 7 中所述的导管，其特征在于还包括一个控制电路，该电路控制细胞自生肌细胞源的多次注射。

10 10. 一种制造用于将细胞注入心肌的导管的柔顺的针的方法，该方法包括使一钨丝多次通过该柔顺的针的步骤。

11. 一种用具有一容器和一尖端的导管治疗病人的心绞痛的方法，该尖端包括两个或多个电极和至少一根用于输送生肌细胞的针，该方法包括以下步骤：

- a. 提供与该导管一起使用的生肌细胞；
- 15 b. 用该容器安置生肌细胞并将该导管安置在病人体内的心脏近处；
- c. 检测心脏组织表面上的一个或多个退化的部分；以及
- d. 将生肌细胞从该针自动注入由步骤 c 识别的心脏组织的该部分中。

20 12. 按照权利要求 11 的方法，其特征在于，该心脏是经心内膜而进入的。

13. 按照权利要求 11 的方法，其特征在于，该心脏是经心外膜进入的。

25 14. 一种用于检测和治疗病人的肌肉退化和衰弱的局部区域的导管，包括：

- a. 一个能够插入病人体内的长的本体；
- b. 一个在该长的整体的端部上的尖端；
- c. 在该尖端上的至少三个电极；以及
- d. 一根用于将细胞注入肌肉的针，该针有一针尖；
- 30 其中，这三个电极在该尖端的端部上组成一个平的表面，该针的长轴位于这三个电极之间并垂直于该平的表面。

15. 如权利要求 14 中所述的导管，其特征在于，在将该导管的长

的整体插入该病人体内期间该针尖保持在该导管内，而在检测到肌肉的退化和衰弱的局部区域后将该针尖通过该三个电极组成的平面推出。

5 16. 一个用于治疗心脏病的控制器，该控制器监控心脏的受损部分并控制将治疗物质经一根导管输送到一受损部分，该导管在其尖端中具有一些电极和一根用于注射该治疗物质的针，该控制器包括：

(a) 两个或多个监控从导管尖端中的一些电极产生的信号的电路；

10 (b) 一个包括硬件电路，即一台或二台计算机的比较器，分析从步骤 (a) 获得的信号；以及

(c) 一个驱动器，用于通过该针将治疗物质注入心脏的受损部分；

15 其中，在从 (a) 的电路收到指示心脏受损部分的邻近处的信号的50毫秒内，步骤 (b) 的比较器起动 (c) 的驱动器。

17. 如权利要求 16 中所述的控制器，其特征在于，(a) 包括至少三个由电极组成的电路，其中这些电极表面在导管尖端上形成一个平表面。

20 18. 如权利要求 16 中所述的控制器，其特征在于，该治疗物质是一种细胞悬浮液。

19. 一种导管，用于检测并通过将生肌细胞从一容器输送到该局部区域来治疗病人体内至少一个心肌退化和衰弱的局部区域，该导管包括：

a. 一个能够插入病人体内的长的整体；

25 b. 一个在该长的整体的端部上的尖端；

c. 在该尖端上的至少两个电极；

d. 一根在该尖端中的用于将细胞注入肌肉中的针，该针有一针尖并与生肌细胞的容器成流体连接；以及

e. 一个用于将生肌细胞推出针外的驱动器；

30 其中，该驱动器根据从电极获得的信号而将生肌细胞推出针外。

20. 如权利要求 19 中所述的导管，其特征在于，该针置于尖端中的凹槽内，并根据从电极获得的信号而由驱动器将针推出该凹槽。

21. 一种通过将细胞植入病人体内的选定器官部分中来治疗人体组织的系统，包括：

- a. 一个在其尖端中包括一根能缩回的针和至少两个电极的导管；
- b. 一个待移植细胞的容器；
- 5 c. 一个用于将针从导管移入该器官的选定部分中的驱动器；
- d. 一个用于迫使细胞通过该针排入该器官的选定部分中的驱动器；以及
- e. 一个起动（c）和（d）的驱动器的控制器；

其中，在检测到导管邻近的器官选定部分时，该控制器监控由这
10 些电极获得的电信号，将这些信号与储存的或计算的信息进行比较，并驱动针的移动和细胞的输送。

22. 如权利要求 21 中所述的系统，其特征在于，这些细胞是生肌细胞而该器官包括心肌。

23. 如权利要求 21 中所述的系统，其特征在于，由这些电极获得的
15 的电信号是利用一个信号发生器产生的，而电阻受到监控，以确定导管与一表面接触。

生肌细胞输送导管和方法

发明领域

- 5 本发明涉及用于修补和增强宿主中的组织的材料和方法。更具体地说，本发明涉及用于自动注射大量细胞如生肌细胞以修补和增强肌肉和其它组织的心血管导管和方法。

发明背景

- 10 由 Law 等人作为先驱的细胞疗法如生肌细胞疗法有希望引起严重肌肉疾病如肌肉营养不良和心脏病的治疗的革命（见 Gene Ther、Mol、Biol、[基因疗法分子生物学]pp. 345-363[1998 年 3 月]，细胞移植 6: 95-100 (1997) 和美国专利 No. 5, 130, 141）。按照这种对组织修补和增强的细胞生物学途径，生肌细胞受到培养而后引入目标肌肉组织如横纹肌或心肌。在该组织内，引入的细胞与预先存在的肌肉细胞融合，转移其核内的正常基因组以产生基因修补效果。引入的细胞也在它们之间融合，以生成正常的细胞来再生已退化的细胞。生肌细胞疗法是非常有希望的，预期会引起心脏病治疗的革命，对社会有巨大的效果。但是，对广泛使用生肌细胞疗法的主要障碍是需要移植极大数目的细胞，以克服最初的细胞排斥，这种排斥假定起因于清除巨噬细胞的作用，如 Law 等人在《基因疗法分子生物学》（同上，P. 351）中评述的。

- 25 细胞数量问题是该领域中进展的主要障碍。也就是，没有好的工具和程序来将大量细胞移植到身体构造的一些区域如退化的或有病的而能从细胞治疗中受益的肌肉中。因此，用于移植大量细胞的新技术和新工具是成功的关键，它能解放细胞疗法治疗各种疾病如心脏病和其它肌肉疾病的潜力。

- 30 不幸的是，先前已知的导管和方法不适用于细胞的目标输送，特别不适用于细胞移植疗法所需的大量输送。例如，美国专利 No. 5, 865, 787 和 No. 5, 634, 899 描述利用电流/电压控制来输送药物。此种利用电流的输送不能与活细胞兼容。作为另一个例子，美国专利 No. 6, 056, 969 描述通过刺心肌壁来移植丸状药物（见图 3 和图 4）。但是，此种药丸不能与在悬浮液中输送且需要保持活动的细胞兼

容，特别对细胞疗法所需的大容积不能兼容。

第二个常常遇到的问题是，没有足够可靠的方法来在心脏搏动时从心脏内部将物质移植到一个活动的目标如心壁中。现有方法受到(例如)需要与心搏同步或暂停心搏的妨碍，因为注射不容易在一个活动的目标上进行。

现有的用于将药物移植到身体组织内的技术通常依赖于直接注射到身体组织中，如腹膜内的注射、静脉内的注射和肌肉内的注射，如美国专利 No. 5, 130, 141 对于将生肌细胞输送到正常宿主或有病宿主的肌肉中的探索。至今为止的为细胞移植到心脏中的不完善的尝试主要仿效了药物的简单注射，在打开心脏的外科手术期间用于利用注射器注射，如 Field 在美国专利 No. 5, 602, 301 中所述。但是，此类技术在现实世界的形势下非常不适合，现在非常不希望打开胸腔，而且用针手动注射产生影响生命器官的误差。心肌对手工操作的手续提出特别的挑战，因为心肌在不断地搏动并呈现一个活动的目标。

已经对将药物注入心脏之类构造研究了侵害较小的导管和技术，如美国专利 No. 6, 059, 770 (“提供腔内进入的导管”)、No. 5, 865, 787 (“与心脏同步的局部药物输送”)、No. 5, 634, 899 (“与心脏同步的局部药物输送方法”)、No. 6, 059, 969 (“用于局部输送药剂的系统和方法”)和 No. 6, 016, 437 (“带有可以膨胀的软轴的导管探针系统”)，其内容整个逐一参考合并于此。这些装置提供一种从远入口部位进入身体空间如动脉或心脏内部的方法。导管已经用于各种目的，但尚未成功地用于细胞移植。

心脏修补方面的细胞疗法的一个特定需要是检测心脏的哪个部分需要治疗和接受细胞。在心肌的情况下，一个病变部分将显示无电信号、电活性减小和/或不正常的心电图。已经研制能够用电极在其圆环和尖端表面上对局部的信号描图的导管，如美国专利 No. 5, 450, 846 中所述。这些导管中的一些已用于制作心内电图，如美国专利 No. 5, 156, 151 中所述。但是，该技术尚未足够进步到以一种特别是在同一手续期间能够通过细胞疗法来修补小点的方式在整个心肌层上方便地识别特定的退化的或衰弱的小点。因此，心肌组织的细胞疗法的一个障碍是还没有适用于此目的的诊断性导管。

发明概要

与该技术的限制相反,本发明的优选实施例提供新颖的工具和方法,它们能:1)通过一种经皮的和血管内的路线进入身体或身体构造如心脏的内部;2)由检测身体内部如心内肌的非常微小的退化区域;3)插入一根预定直径(针号)和长度的针,优选地为2至8 mm长,更优选地为3至5 mm长,优选地为29号至10号,更优选地为28号至18号,最优选地为27号至22号,最好沿斜线插入该构造,在该退化区域上和/或其周围;4)通过该针注射预定数目的细胞(如成肌细胞),优选地为1000万至8亿细胞,更优选地为2500万至2亿细胞,最优选地为5000万至1亿细胞;5)通过一个电联接的反馈电路和机械系统;6)在预定时间内,最好少于1秒;以及7)不需要通过例如切开胸部或切开心脏的外科手术来大面积地切开身体。

在一个实施例中,本发明提供一种将生肌细胞输入宿主的退化的或衰弱的肌肉中的方法,该方法包括以下步骤:在宿主内安置一根导管,该导管在其尖端包括一个传感器,以便在接触时检测退化的或衰弱的肌肉组织;以及在感知与退化的或衰弱的肌肉组织接触时通过导管尖端中的一根针将生肌细胞排入该退化的或衰弱的肌肉区域和其周围。在另一实施例中,本发明是:一种用于将生肌细胞注入心脏的目标部分中的导管,包括一根在该导管中的柔韧的针,该针有一个22号至27号的孔;导管上的一个尖端,该尖端是锥形的,能够与心脏的内壁紧密接触,并包含至少一个电极,以监控其接触的心肌部分的电信号;针上的一个尖,该针尖从导管尖端伸出不长于5毫米,以防止刺破心脏;一根流体连接在一个生肌细胞源上的针;以及一个电反馈电路,该电路将从导管尖端来的任何异常的电信号转变为在1秒内将生肌细胞自动注入一个目标心脏物质中。

本发明的另一实施例是一种用一导管治疗心绞痛的方法,该导管有一容器和一尖端,该尖端包括两个或多个电极和至少一根用于输送生肌细胞的针,该方法包括下列步骤:提供与该导管一起使用的生肌细胞;将生肌细胞安置在该容器内并将该导管安置在病人体内和/或病人心脏中;检测心脏组织内表面上的一个或多个退化部分;以及将生肌细胞从针自动注入退化的或衰弱的心脏组织的部分中和其周围。

在又一实施例中,本发明是一种用于检测和治疗病人体内的肌肉退化和衰弱的局部区域的导管,该导管包括:一个能够插入病人身体

中的长的整体；一个在该长的整体的端部处的尖端；在尖端上的至少三个电极；以及一根将细胞注入肌肉中的针，该针有一针尖；其中，这三个电极在该尖端的端部上形成一个平表面，该针的长轴位于这三个电极之间并垂直于该平表面。

- 5 在又一实施例中，本发明是一个系统，用于通过将细胞移植到活的病人器官的选定部分中而治疗身体组织，该系统包括：一根导管，在其尖端有一根可以退回的针和至少两个电极；一个待移植的细胞的容器；一个用于将该针从导管移入器官选定部分的驱动器；一个用于迫使细胞通过该针排入器官选定部分的驱动器；以及一个起动这些驱
- 10 动器的控制器；其中，该控制器监控通过电极获得的电信号，将这些信号与储存的或计算的信息进行比较，并在检测到器官的不管是正常的或不正常的选定部分邻近该导管时起动针的移动和细胞的移动。

附图简述

- 15 图 1 是按照本发明的一个实施例的一种有两个电极、一根针和一个电磁线圈驱动器的导管尖端的图。

图 2 是按照本发明的一个实施例的一种有三个电极和一根延长的针的导管尖端的图。

图 3 是按照本发明的一个实施例的表示将一根导管安置在心脏内的图。

- 20 图 4 是按照本发明的一个实施例的一根导管和控制器系统的图。

发明详述

- 本发明用新颖的自动导管解决了将大量细胞输送到活动的心脏中的合适的（退化的和/或衰弱的）部位的问题，该导管通过部位瞄准、可以选择的受控的注射深度和计时而将大量的细胞自动输送到损害的
- 25 心脏部位。按照本发明所述的自动导管具有检测（例如）心肌上的受损组织的电极反馈系统，并自动而快速地将大量生肌细胞实时地注入被检测的细胞。也就是，当导管系统移植细胞以改善一部位时，该导管系统在实际上同一时间检测一合适的部位，从而克服了在手续期间该心脏正在活动的严重问题。在优选的实施例中，该半导尖端有一针，
- 30 该针受起动而伸出一段限定的距离，该距离的长度足以将细胞安全地注入心肌组织，但不会太长而刺穿心脏外壁。最好是，在导管插入病人期间，该针完全退回到一个鞘中。在一个实施例中，该系统利用一

个电子-机械联接系统将操作者的误差减到最小，该联接系统用电子技术检测心肌上的一个或多个衰弱的或退化的点，并自动地将一定受控量的心肌细胞注入该同一部位和/或其周围，而一点不用人工干预。

5 该导管用于心脏修补的一个重要特点是该注射要在心脏正搏动时迅速进行。在麻醉期间，心脏可能大约每秒收缩一次。该导管通过检测接触一个衰弱的或退化的点然后自动地迅速注入细胞而解决了计时问题。该时间优选地小于1秒，更优选地小于0.7秒，最优选地小于0.5秒。

10 在本发明方法的一个优选实施例中，该导管：（1）通过经皮的和血管内的路线进入心脏内部而不必打开胸腔或进行开放的心脏外科手术；（2）用电学方法检测即使微小的心肌内退化区域；（3）插入一根预定直径（标号）和长度的针，长度优选为2至8mm，更优选为3至5mm，直径标号优选为29号至10号，更优选为28号至18号，最优选为27号至22号，最好沿斜线插入心肌到该退化区和/或其周围；
15 （4）通过该针注入预定数目的细胞（成肌细胞），优选地为1000万至8亿个细胞，更优选地为2500万至2亿个细胞，最优选地为5000万至1亿个细胞；（5）通过一个电联接的反馈电路和机械系统；（6）在一个预定时间内，最好小于1秒；（7）不需要打开胸部或开放的心脏外科手术。

20 导管结构

本发明考虑各种导管、导管控制系统及其用于治疗一个宿主（如心脏病并发症）的肌肉退化和衰弱的方法。在每种情况下，将细胞装入容器中并在电子反馈电路的计时控制下将细胞注入该肌肉。在大多数考虑的用途中，该肌肉是心肌，而该导管由医师在心内操作。该反
25 馈电路是控制系统中的一个环节，该控制系统包括在导管尖端中带有电极的导管本身和包含用于检测、修改、分析从电极得到的信号的电路的控制器。该反馈电路还包括一个驱动机构，用于排出一定受控容积或受控量的生肌细胞悬浮液，并可以选择地将一个有凹槽的生肌细胞输送针从导管尖端推出而插入选定的肌肉组织表面。

30 先前已知的导管通常用于经皮手续，如扩张狭窄的血管或动脉、输送药物、传递电震等。此类导管的许多方面可以与本发明结合。已知在这方面有一种或多种有用特性的各式各样导管，如通常在美国专

利 No. 4, 323, 071 中例示的线导管；在美国专利 No. 4, 582, 181 中例示的固定线导管；在美国专利 No. 4, 762, 129 中例示的快速交换导管；以及在美国专利 No. 5, 865, 787、No. 6, 016, 437、No. 5, 941, 845、No. 5, 634, 899、No. 6, 011, 889、No. 5, 450, 846、No. 6, 059, 759、
5 No. 5, 002, 067 中例示的用于药物输送和描图的其它导管。上述每个专利的公开内容对其有关导管构造的说明均参考合并于此。

实际上，本发明实施例的导管包括近端和远端（相对于使用者医师的位置）、生肌细胞悬浮液和流体连通到药物源如生肌细胞悬浮液上的一根或多根针。最好导管是软的，不会引起身体部分如心脏出血。
10 因此，导管整体可用可以弯曲的塑料制成。在一个优选实施例中，针从导管尖端推出 3-12 mm，优选地为 5-10 mm，更优选地，对正常的非退化的成人心脏为离导管表面 6-8 mm。针最好从该尖端的最远端面伸出。在一些实施例中，该针可以从尖端端部的一角伸出，或甚至从尖端侧面伸出。在心脏收缩期间和/或操作者移动导管期间，该尖端压靠
15 心脏的壁而该针进入心肌限定的距离。在优选实施例中，针最好在短时间内进入而细胞通过该针排入心肌，全都在少于单独一次心跳的时间内。

在一个实施例中，针通常保持在导管远端的尖端内而在注射细胞期间从该导管移出。图 1 表示一个实施例，其中针 110 在导管 100 内
20 或伸出一小段距离。电极表面 120 通过导线 130 将电信号送到控制器（未示出）。该控制器驱动电磁线圈 140 将细胞自动推出针 110 外。

导管尖端最好成锥形，以便插入或刺穿一个体腔如股动脉或冠状动脉。导管整体应当足够地可以弯曲（如许多引用的专利中所述），以便可以操纵该尖端到达所要部位如心脏内部。导管在尖端的平面上
25 最好有两个或多个电极。各电极的中心沿轴向互相隔开 50 至 2000 μm ，优选地为 100 至 1000 μm ，最好 150 至 500 μm 。最好这些电极位于在导管尖端处终止的平面内，如图 3 中所示。在某些实施例中一个或多个电极存在于导管尖端的侧面上，如美国专利 No. 5, 450, 846 中所示。

这些电极电连接到导管中的导线、导管表面上的印刷导线（或绝缘线）或从尖端伸向电连接于一个控制系统的导管近端的其它导电物质上。虽然最好是直接导电，但可以理解，其它传递信息的方法也是
30 可能的，包括例如使用从导管内部的微型无线电发射机到宿主（病人）

外部的接收机。导管外表面可以包括肝素、水蛭素、抗生素等或选定的用于与该宿主生物兼容的其它物质的涂层。

5 在一个实施例中，该导管还包括一个电-机装置，用于在感知导管尖端和肌肉组织之间的机械接触和通过控制器的驱动之后将导管尖端中的针推入肌肉组织。在优选实施例中，导管尖端中的针通过该导管伸出并连接在导管外部的里肌细胞的容器上。

由导管投放的细胞

10 如美国专利 No. 5, 130, 141 和 No. 6, 015, 671 中所述，本发明可以使用各种各样细胞。在每种情况下，这些细胞以悬浮液提供，带有用于机械稳定和/或改善随后附着在输送部位上的可以选择的聚合物。美国专利 No. 5, 567, 612 中提供了悬浮液介质和合适的可以选择的聚合物的例子。

15 可以使用特定的细胞介质来与该导管结合。在一种这样的实施例中，包括一种聚合物来尽量减少细胞在注入到心肌中后的泄漏和/或移动。对这种用途优选的聚合物例如包括美国专利 No. 6, 051, 648 中描述的那些。特别优选附着在肌肉细胞和心肌组织上的聚合物和粘合剂，它们可以用于与在该粘合剂溶解或逃出之前一段时间内将生肌细胞粘合和保持就位的其它聚合物或物质联用。通过例行实验将容易地确定用于这些目的的聚合物的浓度和平均粒径，并将其选定来尽量减少注入的细胞悬浮液的粘度。在一个实施例中，在介质中包含新鲜充氧的20 红细胞，以保持在其注射前在导管内装载和保留一段时间的生肌细胞的有氧呼吸。

25 按照本发明所述的生肌细胞通过导管尖端中的针并通过导管操作及其控制系统注入适当的心肌（或其它组织）的内表面。在一些实施例中，在使用导管之前不久，将这些细胞装入有腔导管的容器中。该容器与注射的针流体连通。在另一些实施例中，这些细胞处在一个附接于该导管的容器中，并在使用导管之前不久或使用期间通过导管的长度而到针上。在后一种情况下，在使用前不久可以通过从病人体内30 抽吸体液到针中和从该处下到针的近端来可以选择地冲洗针内空间中的空气。然后通过沿往回的另一方向迫使体液排出针孔。

由导管使用的针

本发明的导管优选地包含一根针，但也可以多于一根，用于将细

胞输送到目标肌肉。该针优选地为 19 至 30 号，更优选地为 21 至 28 号，最优选地为 22 至 27 号。该针有一无限的内孔，从而允许细胞平滑移动。该针最好或是在前沿上或是在尖端侧面上离该前沿不到 10 mm 处位于导管尖端中。该尖端优选地伸出导管表面 3 至 12 mm，更优选地伸出 5 至 8 mm。在一个实施例中，在导管插入病人期间该针退缩在导管尖端中，然后在进入目标器官如心脏内部后推出。在另一实施例中，该针在正常（非注射）状态下不伸出导管尖端之外，并由一控制器驱动将针推出尖端外一段距离，该距离优选地为 3 至 12 mm，更优选地为 5 至 8 mm。在一些优选实施例中，该尖端为平面，而当使用者操作时可以在心肌表面上对齐。

在一个优选实施例中，该针用金属制成并用作一共用电极，与导管尖端上的一个或多个其它电极形成一个或多个检测电路。该针-电极监控电活性，以检测肌肉特别是尖端接触或邻近的心肌的状态。在另一实施例中，有两根针配置在该尖端的对置两侧上。两根针都可用作电极。在后一种情况下，控制器可以选择一根针或另一根针来输送细胞。

在一些优选的实施例中，针孔或针的内面被抛光并用钨丝摩擦而变光滑。此时，钨丝最好在内部做成螺旋形，并用于抛光针的内表面直到其变光滑。在通过该针注射细胞期间，该实施例限制细胞的消散。

在一个实施例中，如图 1 中所示，该针存在于导管腔中，当驱动时沿导管的轴线推出。在另一实施例中，该针垂直于导管尖端的一块板或平表面，当受到驱动时，该针以相对于导管轴线成斜角或互相垂直地被推出该表面。对于这两个实施例，使针移动的驱动可以任选地用电磁线圈或压电元件来进行。

在一个优选实施例中，该针如图 2 中所示地从导管表面永久性地伸出。在使用期间，在心脏内操纵该导管而使针能穿刺心肌。肌肉内的电活性受导管外部的电路的监控而测定肌肉的该部分是否退化或衰弱（正常电活性降低或没有）。如果电活性（或其缺乏）指示一个退化点或衰弱点，那么生肌细胞就自动地被排出该针而进入肌肉。

在导管中使用的电极

在现有技术导管中曾使用电极来检测心脏的特定位置（如美国专利 No. 6, 059, 726 中描述的 AV 结）和用于对心脏中的细部进行描述，

包括数对传感器，如美国专利 No. 5, 865, 787 和 No. 5, 450, 846 所述。传感器材料如碳、银、镀氯化银的银和铂在该技术中是熟知的并且是合适的。此种电极连接在导管内和/或导管外表面上的导线上或其它导体上。这些导线连接到电路上并产生可以用计算机分析的信号。

- 5 可以一起使用本发明的两个或多个电极来识别不正常心肌的定位区域而作为注射生肌细胞的部位。这些电极能够以各种几何形状提供，如垂直于导管尖端的轴线的平表面、平行于导管尖端的轴线的正交平表面、空心圆筒、其中有孔通过的球或绝缘平表面上的一个金属凸耳，但最好是在平面探针尖端的角上的两个点并用于测定该探针尖端何时与心肌表面对齐。选择电极形状的一个考虑是该电极能将信号
- 10 测量面积限制到一个小的区域，以便能检测一个定位的受损或衰弱的肌肉面积。在某些实施例中，在套管顶端上配置至少两个电极，而根据从指示与受损的心肌表面对齐地接触的电极来的信号，导管尖端内的注射针被推出（垂直于）接触的心肌壁一段限定的距离。可以选择
- 15 的一个电极具有大的表面积，或者也可以是导管外表面（如果导电的话），并用作接地，以帮助提供更精确的信息来控制有关极近的定位面积的电信号状态的电路。

控制系统

- 在使用期间，导管由医师在病人体内操纵，这样做时，这些电极
- 20 参与一个或多个电路，以便对一个“控制系统”提供有关导管尖端的环境的电信息反馈。这些电极可以用于对控制系统提供（例如）电导率（电阻）、高阻抗电压测量或低阻抗电流测量。这些电极最好用电线以电子技术连接到监控导管尖端的电环境的传感器/控制器上。传感器/控制器控制将生肌细胞通过导管尖端中的针注入心肌并最好与一
- 25 计算机联用、该计算机记录注射的历史并按照电极信号与储存的或计算的比较信息的比较而实时地起注射。在另一实施例中，注射用硬件控制，而控制驱动器的起动的参数是通过硬件的特性和/或通过由使用者调置的电子控制来设定的。

- 30 在一些实施例中，在任何给定的时间在一电路中连接两对电极，并监控电极间的电导率或电压。在一个实施例中，各电极对按成对方式联接在差动放大器上，以便在各电极间产生一个或多个差值信号。这些差值信号在不明显说明的常规电路中接受附加的信号处理如信号

调整和逻辑处理，以产生一个最终储存在记录介质如计算机存储器中并且也用于生肌细胞悬浮液的注射和（最好）导管针的运动的信号。专业的技术人员如电子工程师将容易地确定该传感器/控制器中的电路的更多细节。

- 5 控制系统的传感器/控制器最好包括一台计算机，该计算机例如利用声谱仪技术监控导管的位置来可以选择地从导管电极和从成像工具收集实时的数据。该计算机可以储存有关通过电极测量确定的每个心肌部位的位置、显示该部位状态的电性能和注入该部位中的细胞悬浮液物质的量的信息。将模拟信号转换成数字信号以进入计算机的电路
- 10 确定导管尖端表面何时接触合适的目标心肌部位。

- 一旦接触和感知一个所要的目标部位，计算机或其它控制电路迅速地（优选地在 25 毫秒内，更优选地在 1 毫秒内）驱动生肌细胞悬浮液流出通过该针而流入目标心肌内，并且（按照优选的使用有槽针的方式）驱动（起动）一根有槽针在导管尖端中的移动，使其刺出导管
- 15 尖端并埋入目标心肌中。对这些移动优先采用电机械驱动器如电磁线圈或压电器件。当生肌细胞流体连接在导管近端处的容器上时，用于推动细胞悬浮液通过该针的驱动器可以在导管外面。但是，用于排出细胞的泵可以在导管内。该泵例如可以是一个大表面压电器件（大于 1cm^2 的暴露于细胞悬浮液的表面），该器件的表面随一个电信号而扭转，或者可以是一个连接在一封闭的柔性容器上的电磁线圈柱塞，该
- 20 柱塞在该容器中产生增大的压力，该容器流体连接在导管针上。

- 最优选的是，该自动控制系统监控心搏并在两次收缩之间的一个合适时间起动注射程序，以尽量增加用于注射细胞的时间。在一个实施例中，一台计算机用于监控（a）心搏周期和（b）检测与肌肉的衰弱或退化部分的接触。当计时正确（如周期的休息期间开始）而包含
- 25 针尖的尖端部分接触一个如通过缺少的或不正常的电信号的测定的衰弱的或退化的点时，计算机起动该针插入心壁并起动细胞流出，所有这些都一个最好小于 1 秒的短时间内完成。

- 由于某些机械系统伴随的延迟时间，驱动细胞流出的信号可能在
- 30 如起动该针插入心脏的信号一样的时间产生。但是，取决于特定的机械机构，细胞流出的起动可能稍许落后于针的移动的起动。在一个实施例中，针的移动受导管内的第一压电器件的控制而细胞由连接到导

管的第二泵来推出针外，这两个移动同时开始。在每种情况下，最好使针的插入和细胞的流出与心搏的合适计时互相配合并进行各事件的全程序，从针尖对心脏的衰弱区或退化区的近处检测到在当被医治的心脏的探定心腔并不有效地收缩时的时间期间的针的插入和细胞的流出。在另一实施例

5 出。在另一实施例

中，心脏收缩本身同时受控。以延长用于注射细胞的时间。

一个专业技术人员能够根据对各种移动已知的或计算的瞬变过程来确定通过该针流出生肌细胞和从导管尖端伸出该有槽针的合适时间。也就是，根据系统的物理参数如容器尺寸和对驱动力的响应、针

10 的直径和距离、流体性质（特别是粘度）等，专业技术人员能够容易地确定计时程序。在一个实施例中，在细胞悬浮液中加入一种聚合物或其它增稠剂，以便在不使用时限制细胞悬浮液流出针外。

在细胞悬浮液泵置于导管外部的实施例中，在泵的驱动和物质从针实际流出之间存在一个较长的间歇。在该实施例中，针的可以选择的进入肌肉的电-机械移动之间的时间被计时而与细胞从针流出的时间符合一致。

15 的进入肌肉的电-机械移动之间的时间被计时而与细胞从针流出的时间符合一致。

当针埋置在目标心肌内时，生肌细胞悬浮液受迫流出针尖而沉入心肌。优选地在至少 0.1ml 容积的一次注射中排出至少 500 万个细胞。更优选地在至少 0.25ml 容积内排出至少 1500 万个细胞。最优选地在 0.3 至 0.7 的容积内排出 2500 万至 1 亿个细胞。在一些优选实施例中，在至少 10 次这样的注射中并最好在 25 至 60 次注射中注射总共 5 亿至 50 亿个细胞。例如，一个需要修补的成人心脏可能要接受 40 次 0.5ml 的注射，总量为 20ml 悬浮液，细胞密度为每毫升 1 亿个细胞。对于这样的细胞密度，最优选采用 22 号针。较大或较小号的针也可适用，取

20 决于所用细胞悬浮液的粘度。

使用控制系统来检测退化的或衰弱的心脏组织并控制将生肌细胞注入该组织。

肌肉组织的退化的或衰弱的部位如心脏组织的已受心脏病变坏的位置可以通过其缺少的或弱的电信号来受到检测。例如，当接触或邻近正常的心肌组织时，从该正常组织发射的电信号能够通过一个参考电信号来检测，通常由导管表面上的两个电极之间测得的电信号的周期性、波形、幅度和/或持续时间来测定。相反，从受损的或弱的目标

30 近正常的心肌组织时，从该正常组织发射的电信号能够通过一个参考电信号来检测，通常由导管表面上的两个电极之间测得的电信号的周期性、波形、幅度和/或持续时间来测定。相反，从受损的或弱的目标

位置来的信号将没有强度、低强度（作为低电压或低电流测量，取决于测量的阻抗）或不同式样的周期性、波形、幅度和/或持续时间。这种比较信息在两种方式中特别有用。一是，当导管已接触受损的或弱的组织时，该信息能用于通知操作者（和计算机）。此种信息可以作为声频信号提供给操作者，当导管从健康组织移开时，声频信号的幅度增大，这指示移动到或达到病变组织。二是，该信息能够被控制器用来在接触病变组织时自动注射生肌细胞。在这方面该控制器最好有一组储存的或测定的阈值，一旦超过阈值就指示邻近导管尖端的组织已衰弱到足以保证注射细胞。

在某些实施例中进行组合测定。例如，在电极之间能够测量电阻，以检测导管尖端安置在一表面上。在对齐的接触时，电极间的空间被组织充满而液相导电率没有了。当接触组织时，导电率增大。该导电率（电阻）测量最好用交流电驱动源（优选采用高于120Hz，更优选高于1000Hz，最优选高于50000Hz）进行，以便区别该信号与肌肉组织产生的噪声电环境。最好使用一个调谐到驱动源的频率的滤波器，以除去信号的背景噪声分量。当该尖端未接触组织（在该情况下是心肌）时，用电极间的导电率来测定背景控制电阻。一旦与组织接触，测得的电阻增大（导电率减小）一个阈值，表示电极间的空间受较不导电的固体的阻塞。在一个实施例中，导电率的真实变化形成一个对操作者的声频信号，以指示该尖端接触一固体（肌肉）表面的时间。

在一优选实施例中，该电阻测量是与用电极检测从心脏组织来的电信号同时进行的。与心脏组织的接触是通过电阻变化来检测的，而确定所接触的组织是否已经退化或变衰弱是通过检测该组织产生正常的健康的电脉冲还是指示受损组织或不正常组织的不正常电脉冲（或没有脉冲）来进行的。在一个优选实施例中，检测从心肌表面产生的电信号和检测电阻以独立地确定该尖端是否正接触一个固体表面这两者是用同样的电极同时进行的，利用一个或多个硬件和/或计算机软件过滤器来相互分开这些信号。

当然，对于其中将针从导管表面永久伸出5-8mm的优选实施例，将针刺入肌肉将剧烈改变导电率和/或从该肌肉部分来的电活性的接收状况，从而能够准确地测定接触。

在另一实施例中，导管尖端处的电极检测该针位置并对控制系统

提供位置反馈信息。在一个优选实施例中，在控制器/传感器电路中通过电子开关建立几对邻近电极之间的闭合电路（这些开关连接特定的电极组合），产生的信号由运算放大器中间转换，而这些模拟信号或者直接用于指示一个受损的目标组织，或者在其转换成数字信号后通过一个软件程序的操作并输入计算机而间接使用。在检测到一个合适的目标部位时，两个事件发生。一个事件是细胞流出受到驱动（和可以选择的针刺受到驱动）并起。第二事件是针和一个或多个电极之间的导电率受到监控。当针移出组织时，针和其它电极之间的导电率增大。该信号被传感器/控制电路和/或计算机用来反馈控制细胞流出（和可以选择的针移动）机构。在一个带有可以退回的针的实施例中，当压电或电磁线圈机构（在导管内部或外部）将针推出时，从针-电极电路收到一个指示该针已移动一定量的信号。该信号将针的移动时间和持续时间通知计算机。

在又一个实施例中，在病人身体和一个或多个电极（可以选择地包括针作为一个电极）之间建立一个电路，用于松弛心肌或另外用于瞬时改变心脏的正常节律，以便于检测和/或输送细胞和/或其它物质到目标组织中。也就是，在电极和“地”之间建立一电路，其中该“地”是通过使一大表面的电极接触身体皮肤而产生的。该领域的专业医师将容易理解心脏起搏所需的电压和模式，如美国专利 No. 5, 634, 899 中例示的。按照该方法的一个实施例，当导管尖端表面和心脏的所要区域之间难以对齐地接触时，可以从导管本身向心脏产生一个刺激信号来改变心脏的运动并改善用于将导管移动到一个更好位置的机会。

导管电极能够提供告诉使用者将导管移向哪个方向的二维信息，这对于有一可退回的针的实施例特别有用。图 2 表示从导管 200 的表面伸出 7mm 的针 210。在该实施例中，利用电极 220、221 和 222 做两次或多次导电率测量和/或由肌肉组织产生的电信息的两次或多次测量。电极连接在导线 230 上。能够从图 2 中所示的三电极系统来进行测量，以提供有关将该尖端移向哪个方向以接触受损心肌的二维信息。例如，使用者可以操纵图 2 中所示的导管尖端来对齐心肌的表面。然后控制系统比较在电极 220 和电极 221 之间形成的电路中、在电极 220 和电极 222 之间形成的电路中和在电极 222 和电极 221 之间形成的电路中的导电率（或由心肌本身产生的电压）。当心肌的具有较多

损伤的区域恰巧位于电极 222 和电极 221 之间形成的直线的顶部和后面（也即离开电极 220）时，电极 222 和电极 221 之间的电信号是三个信号中最小的（或者电极 222 和电极 221 之间的信号的不正常特征是最大的）。该控制系统暂时地和（最好）在空间上监控和比较这些
5 信号，以获得该信息。当然，能够进行其它组合和信号比较，这对专业技术人员是显然的。最好是，在一个模型系统如猪心系统中获得一个数据基础，以便对一给定的多电极导管系统产生代表性的电压、电阻和导电率。

该系统用于生肌细胞疗法

10 本文描述的系统能够用于将细胞注入衬有任何身体空间如在胃、肠、膀胱、动脉、心脏中找到的空间的肌肉中。最优先用于心脏内部，虽然心外组织和心内组织两者都能医治。在优选的心内组织实施例中，医师将导管插入通到左心室的股动脉中或经过冠状动脉通过主动脉而进入左心室，如图 3 中所示。操作者操纵导管尖端接触心脏的怀疑含有退化的或衰弱的组织的各区域，如左心室侧壁。与该导管接口的
15 控制系统监控导管尖端的电环境，并检测该尖端何时接触心肌组织的退化区域或衰弱区域。在该时间期间，心脏正在搏动。控制系统将细胞悬浮液物质通过针尖自动排入组织中。

在使用一根可以退回的针的实施例中，在排出细胞悬浮液之前，
20 控制系统可以任选地驱动一根针从导管尖端出来而埋入心肌内组织中。然后该针退回，而在各个部位上进行一系列此种自动注射。

图 4 中示出一种用于心脏疗法的系统的一个例子。在该图的顶部示出导管 400 的远端，该远端的后面有一尖端，其中有一针 410 伸出 7mm。电极表面 420 配置成围绕针 410 并由导线 430 电连接到硬件 440。
25 硬件 440 中间处理电信号并将其转换成输入计算机控制器 450 的数字形式。针 410 流体连接在容器 460 上，容器 460 包括压力驱动器 470。在使用期间，计算机 450 接收从硬件 440 来的信号，将这些信号与储存在计算机内的信息进行比较，并在导管 400 的尖端处检测到心肌的一个退化区或衰弱区时起动驱动器 470。

30 在优选实施例中，细胞注入心肌组织的退化部分或衰弱部分是在少于 2 秒的总时间内进行的，更优选地少于 1 秒，而最优选的少于 0.5 秒。在进行一系列注射后，移去导管，注入的细胞（如果是生肌细胞）

随时间而逐渐分化到心肌细胞中。通过专业技术人员已知的许多技术中的任何一种，可以检测到心肌功能的改善。

本发明用于生肌细胞疗法和许多体腔的重建

5 本文讨论的许多实施例涉及心脏组织的修补和/或增强。但是，可以理解，本发明也用于修补和增强其它身体部分如正常的平滑肌动脉、胃、膈、膀胱、肝和其它组织。例如，膀胱的重建外科学可以在某些方面得益于注入聚合物悬浮液中的生肌细胞，以便在预先存在的肌肉中加入一个间隙或孔。在一个修补胃肠道的实施例中，以两步手
10 续用本发明的导管进行重建。在第一步中，将生肌细胞注入对蠕动信号反应差的或很少产生蠕动信号的区域。在第二步中，然后注射第二种物质以复盖第一次注射的生肌细胞，以形成一个在治愈期间保护细胞隔开胃肠道衬里的补片。第二种物质可以用同一导管或用第二个器件注射。在每种情况下，选择的细胞为生肌细胞，生肌细胞已知与肌肉组织和脂肪组织两者中的其它细胞融合。

15 本公开内容中引用的所有出版物和申请均被整个逐一参考合并。

可以理解，一些实施例和例子的描述、特定描述，在指示示例性实施例时，是通过说明而给出的，并不想限制本发明。专业技术人员根据本文所包含的讨论、公开内容和数据，会清楚明白本发明的各种变化和修改，因此它们均是本发明的考虑的部分。

20

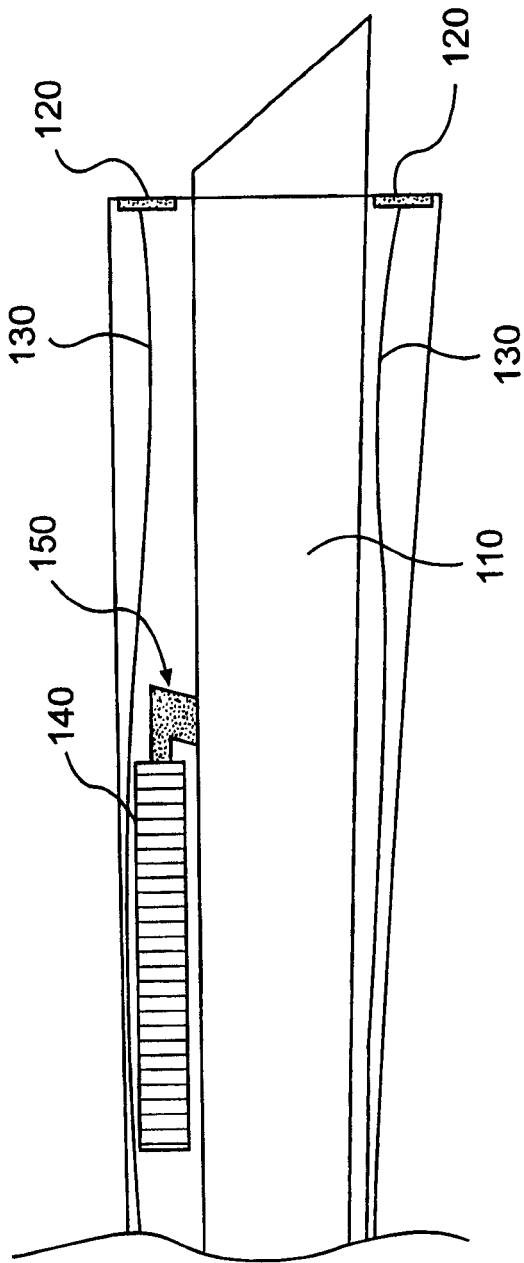


图 1

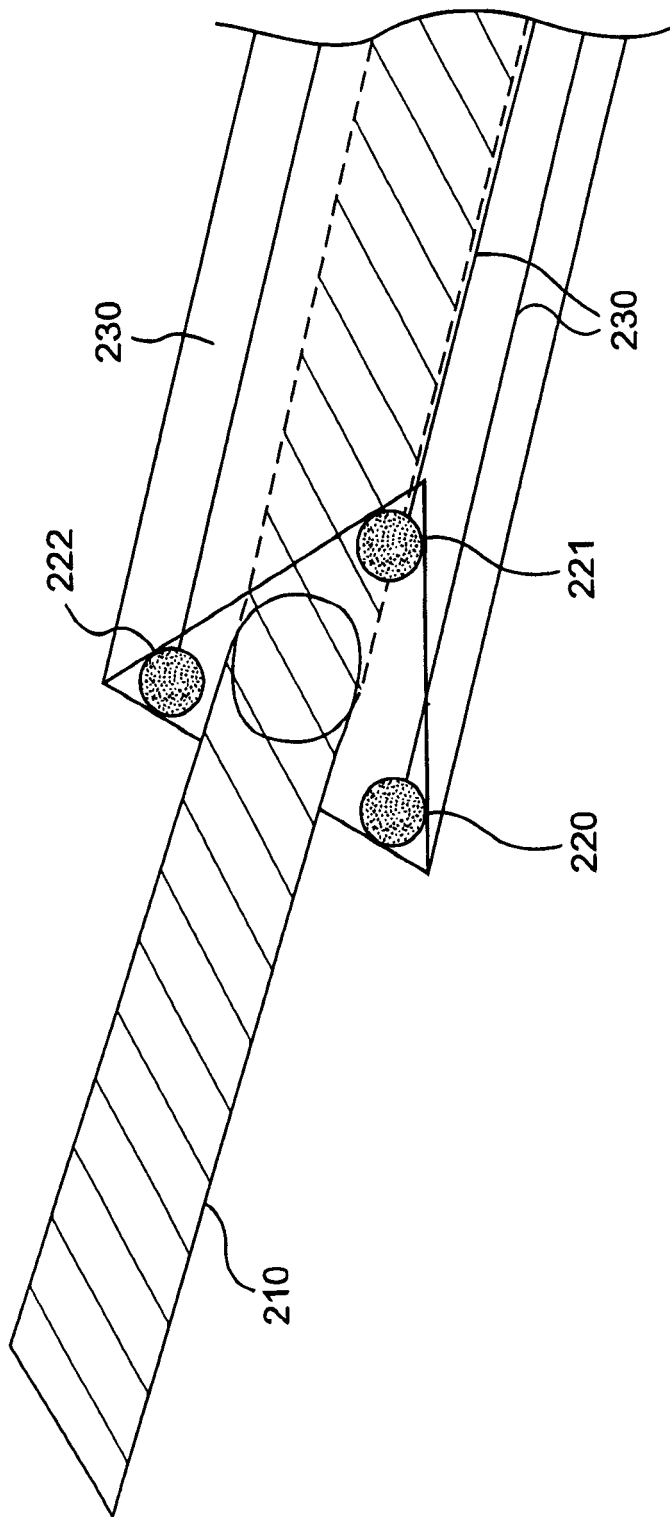


图 2

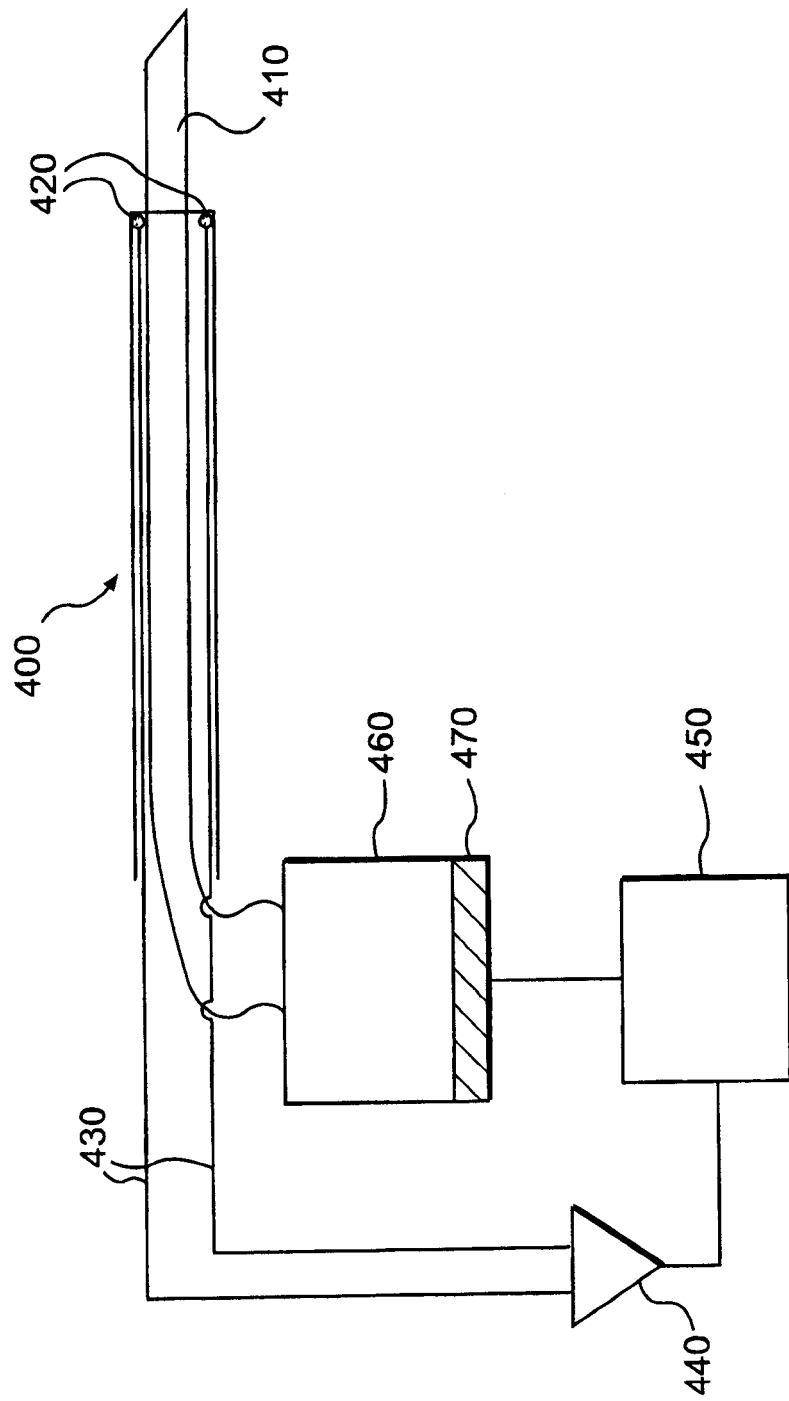


图 3

专利名称(译)	生肌细胞输送导管和方法		
公开(公告)号	CN1474707A	公开(公告)日	2004-02-11
申请号	CN01818710.2	申请日	2001-09-11
[标]发明人	彼得K罗		
发明人	彼得·K·罗		
IPC分类号	A61B5/053 A61B17/00 A61B19/00 A61M25/00 A61M31/00		
CPC分类号	A61B5/4839 A61B5/0538 A61M25/0084 A61M2025/0089 A61M2210/125 A61B2018/00392 A61B5/4519 A61B5/053 A61B2019/465 A61B2017/00247 A61B2090/065		
优先权	60/231880 2000-09-12 US		
外部链接	Espacenet	SIPO	

摘要(译)

介绍了一种导管及其使用方法，该导管将细胞自动输送到身体中的例如退化的或衰弱的肌肉结构。该导管包括一个或多个感知部件和一个用于输送细胞如自体生肌细胞的系统。在检测到一个需要修补的表面时，该感知部件触发自动排放细胞。细胞的排入可以通过一个自动刺出机构来产生，这减轻了操作者由于手动注射计时而产生的误差。在使用期间，操作者能够将导管端部安置在需要细胞修补的结构上，该装置能够在位置上自动排放细胞，而时间由导管端部处感知的状态来决定。一种导管和系统特别适用于修补退化的或衰弱的心肌，如心肌梗死后的心肌。该导管及其使用方法也可以用于其它体内结构特别是肌肉如膀胱、肠、胃和膈的细胞修补。该导管对心脏病提供生肌细胞疗法的更多使用，而避免了切开心脏的外科手术的复杂性。

