



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102711628 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080061260. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 11. 11

A61B 10/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

0920014. 8 2009. 11. 13 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 07. 12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2010/002077 2010. 11. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02011/058316 EN 2011. 05. 19

(71) 申请人 医药研究委员会

地址 英国伦敦

(72) 发明人 丽贝卡·C·菲茨杰拉德

苏尼·苏达尔斯汉·R·卡德里

皮埃尔·劳-西里埃

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

公司 72003

代理人 吴小璜 任晓华

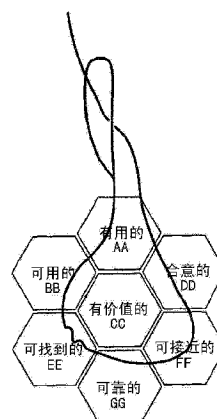
权利要求书 1 页 说明书 25 页 附图 2 页

(54) 发明名称

细胞取样装置

(57) 摘要

本发明涉及可吞咽的细胞取样装置,其包含能够从食道的表面上收集细胞的磨料,和用于收回的工具,其中所述用于收回的工具包含绳,其特征在于该绳通过套结而连接至磨料。本发明还涉及包含所述细胞取样装置的试剂盒和方法。



1. 一种可吞咽的细胞取样装置,其包含能够从食道的表面上收集细胞的磨料,和用于收回的工具,其中所述用于收回的工具包含绳,其特征在于所述绳通过套结连接至所述磨料。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述套结为双反手结。

3. 根据权利要求1或2所述的装置,其中所述磨料是可压缩的。

4. 根据任一前述权利要求所述的装置,其中所述磨料包含网状聚氨酯。

5. 根据任一前述权利要求所述的装置,其中所述绳经由设置在所述磨料的表面下方的绳的环而连接至所述磨料,所述环由所述套结闭合。

6. 根据任一前述权利要求所述的装置,其中所述磨料被压缩,并且其中所述磨料通过可溶性胶囊而维持在压缩状态。

7. 根据权利要求6所述的装置,其中所述可溶性胶囊包含明胶胶囊。

8. 根据权利要求7所述的装置,其中在浸入30℃水中后5分钟内,所述胶囊能够溶解并且所述可压缩的磨料能够回复至其未压缩的尺寸。

9. 根据任一前述权利要求所述的装置,其中所述装置在远离可吞咽的磨料的末端包含不可吞咽的元件。

10. 一种试剂盒,其包含根据任一前述权利要求所述的装置,和用于检测细胞标记物的试剂。

11. 一种用于在受试者中帮助诊断巴雷特食道或巴雷特相关的发育异常的方法,所述方法包含用根据权利要求1至9中任一项所述的装置对所述受试者的食道的细胞表面取样以及分析细胞的细胞标记物,其中这种标记物的检测指示巴雷特或巴雷特相关的发育异常的存在的增加的可能性。

12. 根据权利要求10所述的试剂盒或根据权利要求11所述的方法,其中所述标记物选自表1所示的组。

13. 根据权利要求10所述的试剂盒或根据权利要求11所述的方法,其中所述标记物选自表2所示的组。

14. 根据权利要求10所述的试剂盒或根据权利要求11所述的方法,其中所述标记物选自表3所示的组。

15. 一种装置、试剂盒或方法,其参考一个或多个附图在本文中公开。

细胞取样装置

发明领域

[0001] 本发明涉及细胞收集装置。具体地,本发明涉及用于沿食道排列的细胞的取样的细胞收集装置。

[0002] 发明背景

[0003] 已知某些细胞收集装置。具体来说,胶囊海绵型细胞收集装置描述于 PCT 专利申请第 PCT/GB2006/003913 号中。这种装置包含能够从食道的表面收集细胞的磨料,以及将其由患者内收回的工具。通常,这种装置是可吞咽的。

[0004] 已知的装置通常通过吞咽呈压缩或充填形式的磨料而操作。在达到胃腔后,将该装置维持在压缩或充填形式的材料被溶解或削弱,以允许被压缩的材料扩张回其原始尺寸。在此阶段之后,通过物理性地将装置从受试者口中拖曳出来而将其收回。此拖曳导致装置从胃腔移出向上回穿过食道以及穿出患者的口腔和口。在沿受试者食道移动的过程中,食道内层的细胞被收集于该装置的磨料部分中。这些细胞随后被分析以帮助对受试者的诊断或预后。

[0005] 一种如上所述的已知细胞取样装置称为胶囊海绵。该装置包含可压缩的海绵状材料。其一般与棉线连接。然后通过例如并入到明胶胶囊中而将装置压缩成可吞咽的形式。这种已知装置一般已具有作为收回工具而连接的棉绳。这是个问题,因为棉绳能够在受试者内部脱落纤维。此外,此类型的棉绳可能过于粗糙。另外,材料可能在使用期间从绳上分离。此外,已知装置受到遗落在被取样的受试者内部的问题的困扰。这一般是经由未压缩的装置与用于其收回的绳分离而发生。此外,已知的装置可能由于绳对口咽的摩擦而难以吞咽。

[0006] 因此,已知的细胞取样装置受到一系列问题和缺点的困扰。本发明设法克服与现有技术相关的问题。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明人提供对已知细胞收集装置的改进。本发明人已使用连接至装置的可压缩磨料的不同绳或线以便改进装置的可吞咽性和易用性。此外,本发明人已设计了用于将绳连接至磨料的新连接系统。该连接系统包含提供优良强度的某些特定类别的结。此外,所用的结有利地表明减少装置在使用期间在受试者中的遗落。因此,本发明提供更强和更安全的细胞取样装置。该装置还具有优良的可吞咽性和易用性 / 易收回性的益处。

[0009] 因此,在一个方面,本发明提供一种可吞咽的细胞取样装置,其包含能够从食道的表面上收集细胞的磨料,和用于收回的工具,其中所述用于收回的工具包含绳,

[0010] 其特征在于所述绳通过套结 (hitch knot) 连接至所述磨料。

[0011] 适宜地,所述套结为双反手结 (double overhand knot)。

[0012] 适宜地,所述磨料是可压缩的。

[0013] 适宜地,所述磨料包含网状聚氨酯。

[0014] 适宜地,所述绳经由设置在所述磨料的表面下方的绳的环而连接至所述磨料,所述环由所述套结闭合。

[0015] 适宜地,所述磨料被压缩,并且其中所述磨料通过可溶性胶囊而维持在压缩状态。

[0016] 适宜地,所述可溶性胶囊包含明胶胶囊。

[0017] 适宜地,在浸入 30°C 水中后 5 分钟内,所述胶囊能够溶解并且所述可压缩的磨料能够回复至其未压缩的尺寸。

[0018] 适宜地,所述装置在远离可吞咽的磨料的末端包含不可吞咽的元件。

[0019] 在另一方面,本发明涉及一种试剂盒,其包含根据任一前述权利要求所述的装置,和用于检测细胞标记物的试剂。

[0020] 在另一方面,本发明涉及一种用于在受试者中帮助诊断巴雷特食道或巴雷特相关的发育异常的方法,所述方法包含用如上所述的装置对所述受试者的食道的细胞表面取样以及分析细胞的细胞标记物,其中这种标记物的检测指示巴雷特或巴雷特相关的发育异常的存在的增加的可能性。

[0021] 如上所述的试剂盒或如上所述的方法,其中所述标记物选自表 1 所示的组。

[0022] 如上所述的试剂盒或如上所述的方法,其中所述标记物选自表 2 所示的组。

[0023] 如上所述的试剂盒或如上所述的方法,其中所述标记物选自表 3 所示的组。

[0024] 发明详述

[0025] 本发明的优选实施方案是‘胶囊海绵’装置,其中所述磨料包含海绵或海绵状材料如聚氨酯筛网,并且其中所述材料被填充或压缩到明胶胶囊中以便于吞咽。因此,通用术语‘海绵’或‘胶囊海绵’有时用于论述本发明的装置以便于理解,但显然,可想到本发明的其它实施方案并且本发明不应被理解为限于优选的胶囊海绵实施方案。

[0026] 术语‘包含’(comprises, comprise, comprising) 应理解为具有其在本领域内的通常含义,即,包括所叙述的特征或特征的组,但该术语不排除也存在任何其它所叙述的特征或特征的组。

[0027] 收回

[0028] 本发明的装置适宜地包含用于从被取样的受试者中收回的工具。适宜地,用于收回的工具包含绳。该绳有时在本文中称为线/带。

[0029] 所用的绳应适宜地为滑溜的。所谓滑溜的,是指具有低摩擦系数。这具有使装置易于吞咽的优点。这还具有使装置易于收回的优点。另一优点为减少患者在使用期间的不适。所谓低摩擦系数,是指与具有类似直径的棉绳相比更低的摩擦系数。

[0030] 所用的绳应适宜地为光滑的。这具有更容易吞咽的优点。这还具有避免与口中、喉中或口咽中的粘膜粘着的优点。

[0031] 尺寸

[0032] 适宜地,应选择绳或线,以避免在使用期间损伤受试者的口咽。因此,在一个方面,本发明涉及以前仅用作缝合材料的手术线的新用途。缝合材料是用于本发明的适宜的绳的实例。适宜地,使用尽可能细的绳,同时维持足够的粗细度以避免在使用期间割伤患者。

[0033] 应注意选择绳的正确粗细度。过粗的绳可能难以吞咽,而过细的绳可能导致喉部划破。

[0034] 该绳应当适宜地粗,以避免在使用期间割伤患者。因此,适宜的是该绳具有至少 0.3mm 的最小直径。

[0035] 该绳应当适宜地细,以便使不适感最小并且提高可吞咽性。因此,适宜的是该绳具

有 0.7mm 的最大直径。

[0036] 因此,根据本发明可以使用的绳适宜地包含具有 0.3 至 0.7mm 的直径范围、更适宜地为 0.4 至 0.6mm 的直径范围的绳。最适宜的绳直径为大约 0.5mm,最适宜地为 0.5mm。

[0037] 应注意,本文中对绳直径所给出的值毫无疑问服从于通常的测量公差。具体来说,给出的数字应当允许 $\pm 0.05\text{mm}$ 的公差。因此,0.5mm 的尺寸应理解为包括具有所示公差的 0.45 至 0.55mm。

[0038] 绳的长度对操作者而言是个问题。该绳需要足够长以允许将装置部署到受试者的胃腔中,同时保留足够的绳延伸到口腔中或更远,以允许开始收回。因此,最佳绳长度是从口腔至胃腔的距离加额外长度,如 5cm,以允许抓紧并收回该装置。更长的绳可能是有利的,以便提供拉取的容易性和 / 或向受试者提供安慰。

[0039] 适宜地,绳至少为 60cm 长。适宜地,绳小于 75cm 长。

[0040] 适宜地,绳长度在 60 至 75cm 范围内,适宜地为 64 至 69cm 范围内,适宜地为约 67cm 长,适宜地为 67cm 长。

[0041] 强度

[0042] 绳必须被选择为具有防止在拉取时断裂的必要强度。

[0043] 适宜地,绳对至少 2.4Kg、适宜地对至少 3.2Kg、适宜地对至少 3.5Kg、适宜地对至少 4.6Kg 的负载是抗断裂的。

[0044] 其它性质

[0045] 适宜地,所用的线或绳为浅色,如白色。这具有受到受试者欢迎的优点。

[0046] 适宜地,所用的磨料或胶囊是深色,如黑色。这具有在使用期间受到受试者欢迎的优点。这具有另外的优点,既一旦从受试者收回,则掩饰截留在装置的研磨部分上的任何活检材料的外观或使得该外观较不突出。这可以帮助减少受试者在操作期间的不适。

[0047] 适宜地,该绳包含适于体内使用的绳。适宜地,该绳包含批准体内使用的绳。批准是指由相关卫生当局认可,例如由 UK MHRA(药品和保健品管理局)认可。适宜地,该绳不应在受试者内部脱落纤维。适宜地,该绳应不显示从绳上将材料遗落到受试者的消化系统中。

[0048] 该绳可以包含手术缝合材料。

[0049] 在非细胞收集端,适宜的是将绳拴至锚状物以防止吞咽。适宜地,锚状物可以包含纸板。

[0050] 连接

[0051] 用于收回的工具(例如绳)必须连接至装置的细胞取样磨料。本发明的关键教导在于使用特定的结系统将绳连接至装置的研磨元件。

[0052] 适宜地,应使用双半结。特别适宜的双半结的实例为双反手结。该类结布置提供以下优点:即第一半结落在第二半结上或抵靠在第二半结上。这是有利的,因为在收回期间越多力被施加至绳,则该结就会越紧(而不是更松)。

[0053] 本发明中所用结系统的优点在于,绳通过环连接至磨料。伴随施加的力,环的尺寸可以减小。明确的说,环的尺寸的减小会部分束紧或压缩磨料的内部部分。然而,重要的是,该结设置不会显著减小磨料的直径。具体来说,该环设置不会显著降低磨料的横向直径。所谓横向直径,是指在垂直于收回期间由绳施加的力的轴线上的直径。这样具有的优点在于,

尽管磨料的形状可以在收回的力的作用下在环的束紧期间稍微改变,但磨料的横向直径维持基本恒定,并因此保持收回期间对食道的细胞有效地取样。

[0054] 针对以下对将绳连接至海绵的结进行优化:

[0055] 对许多结进行了研究,它们与滑溜的绳材料一起使用,所述材料包括当润湿时,例如当与来自口或胃的粘液混合时,可以变得更加滑溜的材料。

[0056] 可以使用多个结。适宜地,仅使用单个结,其具有简化装置构造的优点。当然,单个结可以包含多个套或元件,并且是指单一的整个结,而不是单独结内的单个线元件。

[0057] 适宜地,装置的结具有一个或多个以下性质:

[0058] (i) 本发明的结在张力作用下适宜地拉紧以防止海绵在移除时从绳上脱离。

[0059] (ii) 该结适宜地不会在处于张力作用下时显著影响诸如海绵的磨料的外径。

[0060] (iii) 该结适宜地不将绳材料的外伸环留在诸如海绵的磨料的底部。

[0061] 适宜地,装置的结具有所述性质中的两个或更多个;适宜地,装置的结具有所有三个所述性质。

[0062] 下文讨论具有这些性质的结的类型的实例以及特定结的实例。

[0063] 两半结 (two half hitch knot)

[0064] 两个半结是一类结,明确地说是绑扎结 (binding knot) 或套结。其由系在杆周围的反手结 (overhand knot), 和随后的半结 (half-hitch) 组成。等同地,其由在杆周围的半圈 (half-turn), 和随后的在静置部分 (standing part) 周围的活动末端 (running end) 的双套结 (clove hitch) 组成。

[0065] 此结有时也称为自身上的双套结。

[0066] 本领域技术人员会熟悉本文所用的标准结名称和术语,并且会因此能够在没有进一步指导的情况下打这些结。尽管如此,为易于理解,提供以下用于拴两个半结的三步法:

[0067] - 通过在柱周围形成顺时针的环开始,并且绳索的工作端处于上部。使工作端穿过该环。此时,得到在该柱周围的反手结。

[0068] - 使工作端向下并向左方。使其在静置端下方成环。拖曳该工作端穿过刚才形成的环,拉紧,并且沿静置端将该结滑动至杆。

[0069] - 正确拴好的两个半结类似于拴在线的静置端周围的双套结,而非双合结 (cow hitch)。

[0070] 在对本文中所示结的讨论中,必须记住装置的上下文。例如,很明显,没有‘柱’包括在本发明的装置中。‘柱’仅仅是解释拴结的公共点,并且在本发明的上下文中应理解为正在其周围拴结的材料,例如磨料的核的中心(当绳适宜地运行于材料的表面下方,从而经过装置的磨料收集器部分的内部周围时)。

[0071] 替代的结

[0072] 适宜地,一个或多个以下的结可以用于连接:

[0073] 锚状套结(这是套结中的变化)。

[0074] 适宜地,该结为套结。

[0075] 除不适宜的单套结以外,所有类型的套结均可能潜在地用于连接。应牢记,某些套结很复杂并因此对制造而言不太期望和/或不太实用。适宜地,该结为简单的套结,其具有易于制造的优点。

[0076] 替代的套结

[0077] 替代的环结 (ring hitching), 锚状弯头变体 (anchor bend variant), 包索吊结 (bale sling hitch), 木桶吊结 (barrel hitch), 单编结 (becket hitch), 挂结 (blackwall hitch), 普鲁士结 (blake' s hitch), 帆杆结 (boom hitch), 底部负载释放结 (bottom loaded release hitch), 帆索结 (buntline hitch), 螺旋挂结 (cat' s paw), 锁链结 (chain hitch), clinging clara, 双套结, 连续环结 (continuous ring hitching), 双合结变体, 带拴扣双合结 (cow hitch with toggle), 双合结, 双半结, Farrimond 摩擦结, 加达结 (garda hitch), 活拖网索 (Ground-line hitch), 半结, 拴马结 (halter hitch), highpoint 结, 马贼结 (highwayman' s hitch), 活索结 (hitching tie), 冰柱结 (icicle hitch), 石锚结 (killick hitch), knute 结, 驳船结 (lighterman' s hitch), 马格纳斯结 (magnus hitch), 吊铺捆结 (marline hitching), 缆锥结 (marlinespike hitch), 旗杆结 (masthead knot), 副官索 (midshipman' s hitch), 意大利结 (munter hitch), 意大利摩擦结 (munter friction hitch), 刺网结 (ossel hitch), 帕洛马结 (palomar knot), 桅顶结 (pile hitch), 攀缘结 (prusik knot), 反向半结 (reverse half hitches), 圆结 (round hitch), 系木结 (round turn and two half hitches), 水手抓握结 (sailor' s gripping hitch), 水手结 (sailor' s hitch), 西伯利亚结 (Siberian hitch), 单结 (single hitch), 小艇结 (slippery hitch), 斯内尔结 (snell knot), 依偎结 (snuggle hitch), 拉绳结 (taut-line hitch), 曳木结 (timber hitch), trilene 结, 货运索结 (trucker' s hitch), 拖船结 (tugboat hitch), 单一节 (uni knot), 车夫结 (wagoner' s hitch)。

[0078] 最适宜地, 所述套结为双反手结。这具有易拴的优点。该结具有上述给定的性质 (i)、(ii) 和 (iii) 中的每一个。其它优点可以从本申请的实施例部分显而易见。

[0079] 适宜地, 在本发明中不使用双环称人结 (Double loop bow line knot); 适宜地, 连接不包含双环称人结。

[0080] 已知的装置未使用本文所述的结系统。已知的装置仅使用了全结, 而不是半结。具体来说, 已知的装置使用了多个“老奶奶结 (granny knot)”并且未如本文所述使用用于连接的可滑动套索系统。

[0081] 自由端

[0082] 绳的自由端是指在绳的细胞收集器端处的结之后的自由部分。适宜地, 自由端为至少 1cm。适宜地, 自由端为 1.0 至 2.0cm。适宜地, 自由端可以为至少 1.5cm, 适宜地为至少 1.7cm, 适宜地为 2.0cm。

[0083] 有问题的结

[0084] 不适宜的结包括接绳结 (Sheet Bend) - 该结不应使用, 因为其很滑溜并可能经不起绳上的拖曳力; 双接绳结不应使用, 因为其很滑溜并可能经不起绳上的拖曳力并还可能对实施而言较复杂; 平结 (reef knot) 不应在滑溜的线/绳上使用; 双套结是用于成环的线或绳的结, 不用于单个自由端的线或绳, 并且在自由端处留下两根线, 这对本发明装置是不可接受的, 所以适宜的是不应使用双套结。除上述以外, 应注意, 称人结是滑溜的; 该结的结构类似于接绳结; 因此适宜的是避免称人结。因此, 适宜的是, 对磨料的连接不包含本段中提及的结。

[0085] 非吞咽末端处的连接

[0086] 应注意,对连接和结的讨论是指磨料与绳的接合。绳的非磨料端(即非吞咽末端)可以接合至另一元件,例如用于防止意外吞咽,有利于拉取或任何其它目的。绳在非吞咽末端处的接合可以通过任何适宜的方式进行,例如焊接、缝合、装订、编织、粘合或包括打结在内的任何其它方法,但当通过打结而接合时,该结可以是用于安全紧固的任何适宜的结,并且以针对将绳接合至磨料的作为本发明的一部分所描述的方式进行限制。

[0087] 磨料/胶囊

[0088] 磨料适宜地包含海绵或海绵状材料。

[0089] 磨料的品质在下文更详细讨论。关键特征在于该材料需要具有足够的研磨性来尽可能多地收集细胞并同时避免损伤食道内壁。这些有利特征可以例如通过使用海绵或蜂窝状的磨料来实现。该多孔或成穴形式的材料使得在材料内部或表面上的细胞的收集和/或夹带最大化。此外,海绵状或蜂窝状材料(如网状聚氨酯)中的空腔或中空还有利于压缩,这有利于在例如通过可溶性胶囊给药时减小材料的尺寸。

[0090] 适宜地,该材料具有均匀的形状。

[0091] 适宜地,该材料具有均匀的直径。

[0092] 适宜地,未压缩的形状是圆的,例如球状。

[0093] 适宜地,未压缩的直径是 3cm。

[0094] 适宜地,设定材料的尺寸以便适宜地以压缩或充填的形式匹配入可吞咽的胶囊(例如明胶胶囊)中。适宜地,所述材料在被压缩在胶囊内部时不破坏该胶囊,而仅一旦例如在受试者内部使用时才变形或使胶囊破碎。

[0095] 适宜地,该胶囊具有均匀的形状。

[0096] 适宜地,该胶囊具有均匀的尺寸。

[0097] 适宜地,该胶囊快速地溶解,例如在 5 分钟内溶于 30°C 水中。

[0098] 适宜地,所述胶囊整体完整,并且不具有任何破裂和尖锐的末端。这具有防止在吞咽时损伤的优点。

[0099] 其它有利特征

[0100] 适宜地,本发明的装置可以被辐照以便清洁。

[0101] 适宜地,本发明的装置可以被辐照以便无菌。

[0102] 在最优选的实施方案中,该装置具有以下性质:

[0103] - 白色绳

[0104] - 绳的最小长度:60cm

[0105] - 绳表面光滑

[0106] - 细胞收集磨料(如海绵)内部的绳圈应当正好在表面下成环

[0107] - 在细胞收集器端处的结之后的绳的自由端最小为 1cm

[0108] - 经由结--双套结将绳连接至细胞收集器

[0109] - 绳抗断裂性:最小要求为 2.4kg

[0110] - 在非细胞收集器端将绳拴至纸板以防止吞咽

[0111] 在另一方面,本发明涉及一种用于帮助在受试者中诊断巴雷特食道或巴雷特相关的发育异常的方法,所述方法包含对所述受试者的食道的细胞表面取样,以及分析细胞的细胞标记物,其中这种标记物的检测指示巴雷特或巴雷特相关的发育异常存在的增加的可

能性。优选地,所述取样不针对食道内的具体位点。优选地,仅对食道的表面取样。这具有避免更侵入性取样技术的优点,所述更侵入性取样技术例如穿透到食道的表面下的活检收集技术。

[0112] 在另一方面,本发明涉及一种用于帮助诊断巴雷特食道或巴雷特相关的发育异常的非侵入式方法,所述方法包含分析来自受试者食道的表面的细胞的细胞标记物,其中这种标记物的检测指示巴雷特或巴雷特相关的发育异常存在的增加的可能性。在此实施方案中优选的是,对细胞的实际取样并非本发明方法的一部分。

[0113] 在另一方面,本发明涉及一种用于帮助诊断在受试者中的鳞状细胞癌的方法,所述方法包含对所述受试者的食道的细胞表面取样,以及分析细胞的细胞标记物,其中这种标记物的检测指示鳞状细胞癌存在的增加的可能性。优选地,所述取样不针对食道内的具体位点。优选地,仅对食道的表面取样。这具有避免更侵入性取样技术的优点,所述更侵入性取样技术例如穿透到食道的表面下的活检收集技术。

[0114] 在另一方面,本发明涉及一种用于帮助诊断鳞状细胞癌的非侵入式方法,所述方法包含分析来自受试者食道的表面的细胞的细胞标记物,其中这种标记物的检测指示鳞状细胞癌存在的增加的可能性。在此实施方案中优选的是,对细胞的实际取样并非本发明方法的一部分。

[0115] 优选,本发明的方法在体外进行。

[0116] 优选地对于巴雷特食道或巴雷特相关的发育异常而言,该标记物是非鳞状细胞标记物。

[0117] 优选地,该标记物是细胞增殖的标记物。这对本发明的鳞状细胞癌实施方案来说是优选的。

[0118] 优选地,该标记物是柱状细胞的标记物。

[0119] 在另一方面,本发明提供如上所述的方法,其中对食道的细胞表面的取样包含以下步骤:

[0120] (i) 将如上所述的可吞咽的装置引入到受试者中,

[0121] (ii) 通过穿过食道拉取来收回装置,和

[0122] (iii) 从该装置中收集细胞。

[0123] 优选地,步骤 (i) 包含将如上所述的可吞咽的装置引入受试者的胃中。

[0124] 试剂盒

[0125] 在另一方面,本发明提供一种包含如上所述的装置的试剂盒。适宜地,所述试剂盒还包括局部麻醉剂。优选地,所述局部麻醉剂是喷雾剂或锭剂,优选是喷雾剂。

[0126] 在另一方面,本发明提供如上所述的试剂盒,其还包括用于在拉取之后接收所述可吞咽的装置的容器,所述容器中具有一定量的防腐液。优选地,该容器是防水容器。优选地,防腐液是细胞制备流体。优选地,所述流体是制造用于取样细胞的检查的载玻片的稀制备流体。

[0127] 在另一方面,本发明提供如上所述的试剂盒,其中所述装置包含胶囊海绵。

[0128] 在另一方面,本发明提供如上所述的试剂盒,其中所述可吞咽的装置包含例如带或绳的拉取工具。

[0129] 在另一方面,本发明提供如上所述的试剂盒,其还包含用于割断所述拉取工具的

装置。优选地,所述装置包含刀片或剪刀。

[0130] 在另一方面,本发明提供如上所述的试剂盒,其还包含用于向受试者施用可饮用流体(如水)的容器。

[0131] 在另一方面,本发明提供如上所述的试剂盒,其还包含手套。这些有利地保护样品以免在拉取装置之后被污染。

[0132] 优选地,所述试剂盒还包含用于检测细胞标记物的试剂。

[0133] 在另一方面,本发明提供如上所述的试剂盒,其还包含用于检测至少一个标记物的试剂,所述标记物选自表 1 所示的标记物组成的组、或由表 2 所示的标记物组成的组、或由表 3 所示的标记物组成的组。

[0134] 在另一方面,本发明提供一种试剂盒,其还包含防水容器和防腐液。优选地,所述液体用于液基细胞学检查,优选地,所述流体是制造用于取样细胞检查的载玻片的市售稀制备流体。

[0135] 在另一方面,本发明提供如上所述的试剂盒,其还包含局部麻醉性喷雾剂或锭剂。

[0136] 在另一方面,本发明提供如上所述的装置在诊断巴雷特食道或巴雷特相关的发育异常中的用途。

[0137] 巴雷特食道和发育异常

[0138] 巴雷特食道可以在没有发育异常的情况下发生。每年,患巴雷特食道的患者的大约 1% 会发展成发育异常。在任意给定时间,患巴雷特食道的患者的大约 20% 会患有发育异常。癌症(如腺癌)由发育异常发展而来,并且被视为发育异常的一种极端形式,即便这些病况在病理上明确不同。腺癌被视为发育异常的一种极端形式,并且在本文中讨论其检测和诊断。

[0139] 因此,应当理解,本发明可以应用于检测和诊断具有可识别的不连续阶段的单一进展性疾病状态。这些阶段包含巴雷特食道,巴雷特食道相关的发育异常,所述发育异常包括由此引发的腺癌。

[0140] 食道中细胞的正常状态为鳞状上皮的正常状态。在巴雷特食道中,这些细胞呈现柱状上皮的特性,并且当它们经过上述疾病状态发展时经受进一步的变化。因此,食道中的非鳞状细胞是异常的,并且与巴雷特食道相关以及潜在地与发育异常和本文讨论的更严重异常相关。

[0141] 表面取样和技术

[0142] 所述装置有利于使用可吞咽的磨料从食道的表面对细胞取样,所述磨料从患者中被收回并且随后从其分离细胞用于分析。

[0143] 优选地,基本上食道的整个表面皆被取样,优选整个表面,如全部内腔。

[0144] 所谓研磨性,是指该材料能够从食道的内表面移除细胞。显然,由于这意味着在受试者的食道中使用,所以‘研磨性’必须依据应用来解释。最佳地,磨料需要具有足够的研磨性,以收集尽可能多的细胞,而不导致对受试者食道内层的损伤。在本发明的上下文中,术语‘研磨性’具有上文给出的含义,其可以通过如下来测试:使材料以合适的量/构造穿过食道并且对其进行检查以确定细胞是否已从食道移除。

[0145] 材料必须具有足够的研磨性,以对食道中存在的任何发育异常细胞取样。优选地,材料具有足够的研磨性,以对存在的任何巴雷特或腺癌细胞取样。在最优选的实施方式中,

优选的是材料具有足够的研磨性,以能够对整个食道取样,即,使得一些鳞状细胞与可能存在的任何巴雷特和 / 或柱状和 / 或腺癌细胞一起被收集。这是有利的,因为鳞状细胞比发育异常细胞更难以移除,并且因此其取样为操作者提供对照,使得如果正常鳞状细胞被材料移除,则未取样到所关注的细胞如巴雷特或发育异常细胞(如果存在的话)(其比正常鳞状细胞更容易移除)的机会相应地很小。

[0146] 优选地,可吞咽的磨料是可扩张的。在此实施方案中优选的是,磨料在吞咽时比在拉取时尺寸更小。可扩张的材料可以简单地作为压缩的弹性材料,使得当从压缩状态释放时,其会再次扩张回近似其未压缩尺寸的尺寸。或者,其可以是例如在吸收水性流体后扩张至超过其原始尺寸的最终尺寸的材料。

[0147] 换句话说,优选的是该装置的材料在吞咽和拉取之间扩张、溶胀、膨胀或以其它方式增加尺寸。优选地,该装置可自动扩张,即在吞咽和扩张之间不需要进一步干预。优选地,该装置不可膨胀。优选地,该装置在吞咽后约束移除之后,通过展开、铺开、伸开或以其它方式增长尺寸。优选地,该装置的材料是可压缩的,并且在吞咽之后回复近似其未压缩的尺寸的尺寸。优选地,该装置由被压缩的材料构建,所述被压缩的材料被可释放地约束在压缩状态下。优选地,该材料在吞咽之后从约束中释放,允许装置 / 材料在拉取之前的扩张。

[0148] 优选地,该装置包含被压缩成胶囊形式的可压缩材料。优选地,可压缩材料呈海绵材料的形式。优选地,被压缩的海绵至少部分地被可溶和 / 或可消化的包衣(如胶囊包衣)所包围。优选地,海绵是不可消化的。优选地,该海绵包含聚氨酯如聚氨酯海绵,优选为网状聚氨酯。

[0149] 优选地,胶囊包衣至少部分地由明胶形成。优选地,胶囊包衣完全由明胶形成。

[0150] 在一个实施方案中,可能期望的是用可消化的材料制造整个装置,以在装置遗落于受试者中的情况下增加安全性。自然地,磨料需要以比胶囊更慢的速率被消化,并且该绳需要类似地被缓慢消化。优选地,磨料是不可消化的。优选地,绳是不可消化的。

[0151] 优选地,该装置是胶囊海绵。如从说明书中显而易见的,胶囊海绵是包含可压缩海绵作为磨料的装置,所述海绵被压缩成胶囊形状,所述胶囊形的被压缩的海绵优选通过可溶和 / 或可消化的材料(如明胶)的至少部分包衣而被可逆地约束在其压缩状态下。

[0152] 优选地,在垂直于食道的轴线的平面中,装置的扩张的(如减压的)磨料为大约 3cm。优选地,这是食道腔的近似直径。更优选地,这比食道腔的直径稍微大,从而有利地确保在拉取 / 取样进行时与食道腔的内表面的良好接触。

[0153] 本发明的特征在于,取样不针对(例如可视地针对)食道的任何具体部分。优选地,食道表面的至少 10% 被取样,优选至少 20% 被取样,优选至少 30% 被取样,优选至少 40% 被取样,优选至少 50% 被取样,优选至少 60% 被取样,优选至少 70% 被取样,优选至少 80% 被取样,优选至少 90% 被取样。在最优选实施方案中,优选基本上整个食道被取样,优选食道的整个内腔被取样。即便当本发明方法不包括样品的收集时,这也同样地应用于体外样品。

[0154] 筛选和监视

[0155] 本发明的筛选方面涉及对巴雷特食道的检测和 / 或诊断。一般地,在本发明的筛选实施方案中,被检查的受试者,或者从其中获得样品的受试者,其巴雷特的状态是未知的。

[0156] 本发明的监视方面涉及对发育异常(包括腺癌)的检测和 / 或诊断。尽管发育异

常和腺癌明显是病理上不同的病况,但腺癌可以被视为发育异常的一种极端形式。如下文所述,取决于所用的分子标记物,本发明可以有利地应用于区分腺癌与发育异常。然而,一般说来,对本发明的监视方面的讨论涉及对发育异常(包括腺癌)的检测。通常,在本发明的监视实施方案中,被检查的受试者,或者从其中获得样品的受试者,其发育异常的状态是未知的,但通常已知患有巴雷特。

[0157] 原则上,筛选方面和监视方面之间的差异对本发明的实施来说具有极小的实际结果。该差异仅与所选标记物有关。在筛选和监视之间,取样方面和组合方面保持相同。实际上,可以有利地将筛选和监视组合,即同时检查细胞样品的巴雷特的标记物以及包括腺癌在内的发育异常的标记物,从而增加所得的信息的价值并且实现更强力的组合的诊断输出。

[0158] 标记物

[0159] 可以应用于巴雷特筛选和监视的标记物是不在正常食道组织中表达的任何标记物,优选不在正常食道表面细胞中表达的任何标记物。

[0160] 标记物可以通过基于核苷酸的技术(例如通过 RNA 检测来检测表达)或通过基于蛋白的技术(例如使用识别所关注的多肽的一种或多种抗体的免疫化学;通过例如制备重组蛋白并且使适宜的宿主如兔或小鼠免疫,抗体可以很容易地针对所关注的标记物基因而产生)来检测。一些标记物如阿尔新蓝事实上是活体染料(组织化学着色剂),并因此被简单地直接分析。

[0161] 对于筛选方面(即对于巴雷特食道的检测),优选使用区分肠化生(巴雷特)与鳞状食道细胞或胃贲门的标记物。这些标记物包括上皮分化的标记物。

[0162] 柱状标记物的使用是特别优选的。使用柱状标记物的技术有益性在于使用它们仅检测柱状细胞。这意味着鳞状细胞(无论正常的或癌性的)不被柱状标记物着色。这是有利的,因为巴雷特细胞和由其产生的发育异常细胞如腺癌细胞是柱状的,并因此可以通过使用柱状标记物而被选择性地识别。这有利地提高信号并减小背景,以及减少对应用另外的区别标记物的需要,从而通过以此方式直接检测柱状细胞而简化程序。

[0163] 可以使用已知在巴雷特和正常食道表面细胞中差异性表达的任何其它标记物。

[0164] 可以使用比较胃贲门与鳞状细胞活检的表达微阵列来识别替代性标记物。在这些细胞类型中差异性存在的任何标记物均可以在本发明中使用。

[0165] 对于监视方面,优选使用其表达与发育异常的程度相关的标记物。优选地,将这种标记物用于对有风险的患者进行分级。优选地,这种标记物包括增殖标记物,如 Ki67 和 Mcm 蛋白;增殖和 DNA 损伤标记物,如 PCNA;细胞周期蛋白,如细胞周期蛋白 D 和 / 或细胞周期蛋白 A;异常 p53,例如 p53LOH;p53 突变;或 p53 过表达,如其免疫组织化学检测;包括甲基化在内的 p16 丢失;和例如通过流式细胞计量术或图像细胞计量术测得的非整倍性。稍微更详细地讲,生长因子(如 EGF)、生长因子受体(如 EGFR)以及细胞因子(IL-4)和涉及炎症响应的分子(COX-2)表明在 BE 和随后发展成 AC 中具有异常表达,并因此是根据本发明的有用的标记物。体外和体内工作已表明,酸和胆汁刺激诱发 DNA 损伤、MAP 激酶通路和 NF κ B 通路,并且减少细胞凋亡,因此涉及 DNA 突变和损伤的标记物(例如 ATM、ATR)、细胞凋亡的标记物(p53)和来自 MAPK 通路的标记物(erk、p38)和来自 NF κ B 的标记物是有用的。此外,胆汁酸增加视黄酸通路(CYP26A1、RAR),其与小鸡胚胎食道中化生的诱导有联系。

BE 的发展及向癌症的进展已涉及多种其它通路,例如 TGF β 和 BMP 通路。

[0166] 事实上,已知与发育异常的程度相关的任何标记物均是适宜的,包括许多致癌基因和肿瘤抑制基因。特别地,在以下文献中提及的标记物可能适用于本发明: Fitzgerald RC Clin Gastroenterol Hepatol Complex diseases in gastroenterology and hepatology:GERD,Barrett ' s,and esophageal adenocarcinoma. 2005, 3:529-37; 或 Fitzgerald RC Recent Results in Cancer Res Genetics and prevention of oesophageal adenocarcinoma 2005166:35-46。

[0167] 现在讨论根据本发明最适宜的标记物。

[0168] 我们描述具有潜力作为生物标记物以用于本发明(例如用于分析用胶囊海绵收集的细胞)的基因。

[0169] 因此,我们公开用于检测巴雷特食道的生物标记物。下表给出在实验方法的各阶段中基因断裂的数目。方法进行得越远,则具体基因越可能是更好的标记物。

	方法/类型	公开数据集	内部数据集
	异常调节的基因	18	191
	采用 PCR	18	20
[0170]	由 PCR 确认	3	9
	采用免疫组织化学法	3	正在进行
	由免疫组织化学法确认	2	N/A
	采用胶囊海绵的基因	2	N/A

[0171] 根据以下来选择来自采用 PCR 的内部数据集的 20 个基因:

[0172] - 高水平表达和高统计显著性

[0173] - 适宜抗体的存在

[0174] 现在更详细地讨论特异性标记物:

[0175] 表 1:目前与胶囊海绵一起使用的 3 个标记物

[0176]

标记物(如基因)名称	详情, 如基因库登录号	注
阿尔新蓝		非基因靶标, 而是组织化学着色技术
Mcm2	NM_004526	Mcm 2 可用于鳞状细胞癌
TFF3	NM_003226	

[0177] 表 2:在 PCR 水平下确认的 11 个标记物。(如果需要,可以在蛋白水平下进行确认。)

[0178]

标记物名称	详情, 如基因库登录号	
ABP1	NM_001091	
DDC	NM_000790	NM_001082971
HOX C10	NM_017409	
KCNE3	NM_005472	
LAMC2	NM_005562	NM_018891
MUC13	NM_033049	
MUC17	NM_001040105	
NMUR2	NM_020167	
PIGR	NM_002644	
TSPAN1	NM_005727	
HOXB5	NM_002147	

[0179]

[0180] 表 3 :在巴雷特与正常食道和胃贲门之间差异性表达的 161 个基因。将基因以最有利至最不优选来排列 (最高的统计显著性和表达水平至最低的显著性和表达水平)。

[0181]

基因符号	基因库登录号		
RNF217	NM_152553		
CCL28	NM_148672		
AGR3	NM_176813		
CFTR	NM_000492		
PAQR5	NM_001104554	NM_017705	
BNIP3	NM_004052		
GOLM1	NM_177937		
PLA2G10	NM_003561		
KCNK5	NM_003740		
MLSTD1	NM_018099		
SLC16A7	NM_004731		
NFE2L2	NM_006164		
CGNL1	NM_032866		
CALML4	NM_001031733	NM_033429	
ACSL5	NM_016234	NM_203380	NM_203379
KRT8	NM_002273		
TMC7	NM_024847		
FAT	NM_005245		
CES3	NM_024922		
SLC7A7	NM_003982		
REG4	NM_032044		

[0182]

CATSPERB	NM_024764			
TSPAN3	NM_005724	NM_198902		
SLC37A1	NM_018964			
GPRC5A	NM_003979			
GPT2	NM_133443			
PAIP2B	NM_020459			
TRIM29	NM_012101			
IL18	NM_001562			
HSD17B11	NM_016245			
GSDML	NM_001042471	NM_018530		
TACSTD1	NM_002354			
HSD17B2	NM_002153			
KRT7	NM_005556			
CLIC6	NM_053277			
ATP2C2	NM_014861			
HEPH	NM_014799	NM_138737		
TPD52L1	NM_003287	NM_001003395	NM_001003396	NM_001003397
HOXB6	NM_018952			
PLS1	NM_002670			
IL1RN	NM_173841	NM_173842	NM_173843	NM_000577
NT5E	NM_002526			
CAB39L	NM_001079670	NM_030925		
S100A14	NM_020672			
GDA	NM_004293			
TRIM31	NM_007028			
ARPC1B	NM_005720			
SLC16A1	NM_003051			
TMC5	NM_024780	NM_001105248	NM_001105249	
CPEB2	NM_182646	NM_182485		
LOC93432	ENST00000397504			

[0183]

F5	NM_000130		
VLDLR	NM_003383	NM_001018056	
GCNT3	NM_004751		
MBOAT2	NM_138799		
CPS1	NM_001875		
GALM	NM_138801		
DGKD	NM_152879	NM_003648	
FAM102B	NM_001010883		
LYN	NM_002350		
SFN	NM_006142		
GALNT7	NM_017423		
EMP1	NM_001423		
CSTB	NM_000100		
RHOC /	NM_001042678	NM_175744	NM_001042679
FLJ14959	AK027865		
SNRPN	NR_001294		
ANKS4B	NM_145865		
PCLKC	NM_017675		
ADH7	NM_000673		
LYZ	NM_000239		
S100A16	NM_080388		
SLC6A20	NM_020208	NM_022405	
SCNN1G	NM_001039		
HKDC1	NM_025130		
SLC7A2	NM_001008539	NM_003046	
SPG20	NM_015087		
37681	NM_178450		
FGFBP1	NM_005130		
CA9	NM_001216		
RDX	NM_002906		

[0184]

SAMD9	NM_017654	
SERPINB5	NM_002639	
NMU	NM_006681	
CLRN3	NM_152311	
SLC9A4	NM_001011552	
VTCN1	NM_024626	
LOC339977	NM_001024611	
FUT9	NM_006581	
GALNT5	NM_014568	
NR5A2	NM_205860	NM_003822
OLFM4	NM_006418	
LY75	NM_002349	
SCPEP1	NM_021626	
TACSTD2	NM_002353	
MYO1A	NM_005379	
BTNL8	NM_024850	NM_001040462
VIL1	NM_007127	
SLC28A2	NM_004212	
DPP4	NM_001935	
AZGP1	NM_001185	
CDH17	NM_004063	
NPNT	NM_001033047	
ALDH1A1	NM_000689	
ATP13A4	NM_032279	
ATP7B	NM_000053	NM_001005918
IL2RG	NM_000206	
POSTN	NM_006475	
FCGBP	NM_003890	
GPA33	NM_005814	
DSC2	NM_024422	NM_004949

[0185]

COL6A3	NM_057167	NM_057165	NM_057164	NM_004369
VNN1	NM_004666			
SLPI	NM_003064			
AIM1	NM_001624			
PRKAA2	NM_006252			
GUCY2C	NM_004963			
PI3	NM_002638			
TIMP1	NM_003254			
APOL1	NM_003661	NM_145343		
ANPEP	NM_001150			
SLC34A2	NM_006424			
DMBT1	NM_007329	NM_004406	NM_017579	
RGS2	NM_002923			
PAPSS2	NM_004670	NM_001015880		
BCMO1	NM_017429			
ADH6	NM_000672	NM_001102470		
TM4SF20	NM_024795			
CHST5	NM_024533			
HHLA2	NM_007072			
FABP1	NM_001443			
SNORD116-21	NR_003335	NR_003106		
MYO7B	NM_001080527			
MIA	NM_006533			
MEP1A	NM_005588			
SLC3A1	NM_000341			
PLAC8	NM_016619			
TFPI	NM_006287	NM_001032281		
PGC	NM_002630			
MUC2	ENST00000361558			
LIPF	NM_004190			

[0186]

FABP2	NM_000134
SI	NM_001041
SLC17A4	NM_005495
GSTA1	NM_145740
PDZK1	NM_002614
RAB3B	NM_002867
REG1A	NM_002909
SPINK4	NM_014471
CXCL1	NM_001511
GKN1	NM_019617
BTNL3	NM_197975
ADH4	NM_000670
ALDOB	NM_000035
CXCL2	NM_002089
SLC26A3	NM_000111
MMP7	NM_002423
UPK1B	NM_006952
MEP1B	NM_005925
CA1	NM_001738
PRSS7	NM_002772

[0187] 最适宜地,上文所示的所有标记物均可以使用(例如,来自表3的161个;加来自表2的11个;加来自表1的3个)。这具有使统计显著性最大化并且消除结果中任何潜在人为现象的优点。然而,对于很多应用,评价这一数量的标记物可能变得不实际或者实际上不必要。因此,适宜的是分析至多11个标记物。

[0188] 很明显,所分析的标记物的数目将取决于操作者所选择用于分析的格式或模式。在初级护理设定中,可能强调的是简单和/或避免使用专业设备,并因此在这种设定中标记物的数量可以被最小化(例如最小化至表1中的三个或更少的标记物)。

[0189] 当使用阵列(如核苷酸阵列)来分析标记物时,在单一的阵列或芯片上分析多个标记物是非常容易做到的。因此,对于这些分析模式,可以使用更多数目的标记物,例如50个、100个、150个、161个或甚至更多。

[0190] 可以使用多重PCR来分析标记物。在该实施方案中,适宜的是可以在相同程序中分析至多20个标记物。

[0191] 最适宜的是所用的标记物是表1中所示的一个或多个;更适宜的是表1中所示的两个或更多个;最适宜的是表1中所示的每一个。

[0192] 最适宜地,三叶因子 3(TFF3) 是本发明中所用的标记物。TFF3 和其使用描述在 W02005/013802 中。

[0193] 标记物分析 / 检测

[0194] 对标记物的分析是指确定所述标记物的存在或不存在。优选地,分析是指使标记物免疫学着色或可视化。

[0195] 标记物表达(标记物基因表达)可以通过本领域技术人员已知的任何适宜的方式来检测。表达可以在核苷酸或蛋白水平上检测。表达可以通过质谱法并将质量读数归属于具体的蛋白部分。在核苷酸水平上,检测优选地通过监视 mRNA 水平而进行。优选地,表达在蛋白水平上检测。优选地,标记物基因表达是指标记物蛋白表达。优选地,标记物蛋白表达通过直接或间接检测标记物蛋白来测定。优选地,这种蛋白通过免疫化学方式检测。优选地,标记物蛋白通过能够与该蛋白反应的抗体以及所述抗体的后续可视化来检测。优选地,抗体是多克隆抗体或单克隆抗体。优选地,当抗体是多克隆抗体时,其为免疫纯化的多克隆抗体。优选地,该抗体为单克隆抗体。可以有利地采用对二级和甚至三级或更多级的抗体使用,以便放大信号并有利于检测。优选地,通过使用免疫组织化学方式,例如免疫荧光方式,直接地或间接地结合至标记物蛋白,而使标记物蛋白可视化。优选地,检测通过标记物的抗体进行。

[0196] 其它适宜的分析包括鱼的 ELISA 荧光就地杂交和细胞分选的 FACS - 荧光分析。

[0197] 样品

[0198] 应理解,样品优选地包含通过本文所述的取样程序获得的个体细胞的群。因此,标记物的检测优选地是指检测细胞的所述群内至少一个细胞中的标记物。样品中任何细胞内的合适标记物的检测会指示巴雷特或巴雷特相关的发育异常。任何细胞均不显示来自样品的细胞的群的标记物则指示缺乏巴雷特或巴雷特相关的发育异常。显示标记物的表达的细胞的比例不太重要。显示标记物的表达的细胞的比例通常不会有助于诊断。本发明基于显示取样的细胞群中标记物的任何细胞的检测,或任何细胞均不明显显示该标记物。在一些实施方案中,作为根据操作者的需要的任选步骤,确定细胞类型的相对比例或显示增殖性标记物的细胞的比例可能是有利的。然而,对于本发明的多数实施方案,结果会被表示为阳性或阴性,并且通常不会考虑细胞的相对比例。

[0199] 试剂盒

[0200] 本发明的试剂盒被设计为提供用于实施本发明的方法。因此,对本发明的方法所需的元件的描述同样适用于本发明的试剂盒的内容,该试剂盒优选地含有实施所述方法所需的元件。具体来说,优选的是该试剂盒含有用于检测被使用的标记物或多个标记物的试剂。

[0201] 优选地,本发明的试剂盒还含有在食道中使用的局部麻醉剂。优选地,其可以呈喷雾剂或锭剂的形式,优选呈喷雾剂的形式。

[0202] 优选地,本发明的试剂盒还含有用于一旦将装置从受试者内拉取出以后即容纳该装置的容器。优选地,该容器是防水的。优选地,该容器含有防腐液。优选地,该容器含有液基细胞学流体,例如用于生产被取样的细胞的载玻片的商用稀制备流体。优选地,稀制备流体包含防腐剂。

[0203] 优选地,可吞咽的装置被润滑以帮助吞咽,优选地拉取工具也被润滑。因此,优选

的是该试剂盒包含润滑剂。

[0204] 优选地,该试剂盒包含可饮用溶液以辅助吞咽该装置。优选地,所述溶液被调味以掩饰该装置的味道,或使其更加可口。优选地,例如通过添加提供流变特性(如粘度或稠度)的糖或果胶或其它药剂来使所述溶液稠化。其优点在于更加粘稠或稠密的溶液会更有效地帮助装置在吞咽期间穿过食道。

[0205] 为了节省试剂盒中的重量/体积,优选的是所提供的溶液是以粉末形式提供,从而操作者在使用之前通过例如添加水而将其重建。优选地,该试剂盒包含用于重建的容器。优选地,所述容器具有刻度,以有利于测量流体(如水)的正确量。

[0206] 优选地,可吞咽的装置不包含动物产品。

[0207] 优选地,该试剂盒包含止吐药,例如呈锭剂、溶液或粉末形式,以在装置引入和/或拉取期间抑制呕吐的任何冲动。

[0208] 优选地,该试剂盒可以包含抗酸剂,例如酸中和化合物,或例如用于抑制胃中酸产生/分泌的药物抗酸剂。有利地,这可以用于抑制在拉取该装置时从胃向上携带至食道的酸的灼热感。此外,这在对用所述装置获得的细胞样品的保存方面可能是有利的。

[0209] 优选地,防腐液含有抗酸剂和/或被缓冲至用于保存所得细胞样品的期望 pH。

[0210] 在一个实施方案中,该试剂盒优选地包含局部麻醉剂喷雾剂,胶囊海绵,含有制备液(例如 ThinPrep™ PreservCyt™ Solution™)的罐子,用于该罐子的标签,和给进行取样的健康护理专业人员的说明书散页。

[0211] 优选地,试剂盒还包含手套(给从受试者中移除胶囊的健康专业人员如护士)。

[0212] 优选地,试剂盒还包含剪刀,以切割拉取工具(例如绳)。

[0213] 优选地,试剂盒还包含塑料杯(用于饮用流体如水)。

[0214] 优选地,试剂盒还包含给受试者/患者的信息散页。

[0215] 在另一实施方案中,本发明涉及自测式试剂盒,例如浸渍棒格式的试剂盒,其中所述棒包含用于检测根据本发明的标记物的试剂,并且其中在使用时将棒浸入到被取样的细胞材料的池中,导致产生根据本发明标记物的可视化读数,从而提供如本文所述能够帮助诊断的信息。

[0216] 该装置包含拉取工具。优选地,其是基于带或绳的工具。优选地,拉取工具具有刻度,使得操作者可以估算该装置何时处于或者可能处于胃中。此外,该刻度有利地允许监视装置的拉取并允许拉取速率的标准化以及样品收集的最佳化。

[0217] 优选地,拉取工具包含处于远离可吞咽的磨料的末端的不可吞咽的元件。这有利地防止意外吞咽整个装置,抑制或防止其拉取。优选地,当允许整个装置被吞咽并通过消化道时可能是更安全时的紧急情况下,该不可吞咽的元件是可分离的。

[0218] 其它试剂盒特征

[0219] 在一些实施方案中,可能存在多部分试剂盒以提供不同设定的不同元件。上文的讨论的集中于本发明试剂盒的优选方面,其为初级护理应用,例如在受试者的初始检测的筛选中的应用。然而,对技术人员显而易见的是,食道表面样品可以在不同于其中受试者被取样的初始初级护理环境的位置被分析。例如,可以在与其中样品被收集的初级护理环境分离的实验室中分析细胞。在该实施方案中,显而易见的是本发明可能涉及具有初级护理组件以及读数组件(或实验室组件)的多部分试剂盒,或本发明甚至可以涉及试剂盒本身

的读数 / 实验室组件。在该实例中,试剂盒的读数 (或实验室) 组件可以包含一个或多个下列元件:

[0220] - 消耗品,例如非妇科显微镜载玻片,和 / 或非妇科过滤器。

[0221] - 设备,例如 ThinPrep™ 2000 处理器。

[0222] - 异常病理学的检测:使用免疫组织化学法检测巴雷特食道;用于自动化免疫着色的系统,例如如果使用 DakoCyomation Ltd ChemMate™ 系统使样品着色。

[0223] 该试剂盒可以进一步包含一个或多个下列检测消耗品:例如 Dako Autostainer 试剂小瓶;ChemMate™ 检测试剂盒;ChemMate™ 过氧化物酶封闭液;ChemMate™ 抗体稀释剂;Mcm2 抗体;山羊血清;牛血清白蛋白;苏木精和 / 或盖玻片。

[0224] 该试剂盒可以进一步包含例如 Dako autostainer 载玻片处理器 (S3400 Dako autostainer) 的设备。

[0225] 为了有利于分析样品,试剂盒可以包含可视化工具,例如显微镜 (例如自动化显微镜),例如具有 10 倍、20 倍和 / 或 40 倍物镜的 Olympus BX41。

[0226] 其它优点 / 应用

[0227] 一旦组织构造在表面取样时损失,则细胞学家不再能分辨诸如鳞状、柱状、巴雷特等的细胞类型。此外,对炎性细胞 (例如淋巴细胞) 的观察不再有助于诊断,因为不能从它们的观察中搜集位置信息。然而,有利的是本发明通过即便在组织学的信息已损失时采用生物标记物来识别细胞类型而克服这一问题。

[0228] 尽管优选通过分布在载玻片上来分析细胞,但以不同的格式 (如 ELISA 或 FACS 或 FISH) 来进行分析可能是有利的。优选地,细胞可以以直接来自胶囊海绵或其洗涤物的一个或多个这些格式被分析,从而有利地避免对载玻片格式分析的需要。如果需要载玻片格式分析,则优选的是将细胞浓缩在载玻片上以便对相同数量的细胞产生更少的载玻片,从而节省成本。在一个实施方案中,优选的是收集来自胶囊海绵的细胞,并提取其蛋白且测试标记物,从而减少对全细胞着色的需要。

[0229] 有利地,优选的胶囊海绵取样装置上的孔径可以变化以调节所收获的细胞的数目。例如,通过减小孔径,细胞的数目 (及因此所需载玻片的数目) 可以有利地减少。

[0230] 在高度优选的实施方案中,选择标记物以检测高风险巴雷特。其另一优点在于,可以减少用于检测包括腺癌在内的未来发育异常的对患巴雷特的患者的监视即再监控 (remonitoring) 或者使其不必要,因为以一个步骤便检测巴雷特并分级为高风险,所以可以立即指定后续处理,而无需昂贵的监视,并且不存在在监视期间患者在检测之前会继续发展出更危险病变的风险。

[0231] 本发明的优点是假阴性极少。可能出现一些假阳性,例如检测到天然增殖细胞,例如闭合通过吞咽研磨性食品 (如果核) 而引起的伤口的天然增殖细胞。然而,来自本发明的测试和试剂盒的阴性结果是非常可靠的,使得患者能够被排除不必要的跟踪程序,并可以在得到阴性结果的早期阶段接受强大的安慰。

[0232] 因为本发明的方法和试剂盒简单且成本低,所以能够以对服务提供者来说相同的净成本来进行更加宽泛的筛选方案。

[0233] 优选地,以 3 年的间隔对给定受试者进行本发明的测试。

[0234] 本发明的另一优点在于,发育异常的第一信号可能十分小且可能被视觉检查或内

窥镜活检取样遗漏,但会根据本发明被检测出。类似地,具有高级发育异常的受试者的 40% 已患癌症。本发明有利地允许更好地检测 / 诊断这些患者。

[0235] 使用海绵材料作为磨料具有的优点是,由于其优选的筛网构造而能够贯穿其结构收集细胞,而限于在细胞表面上收集。这具有增加收率的优点。

[0236] 其它应用

[0237] 适宜地,本发明的装置可以应用于对鳞状细胞取样,例如帮助鳞状癌的诊断或预后。本应用可以与帮助巴雷特食道、发育异常或腺癌的诊断或预后的对食道细胞(例如巴雷特食道细胞)的取样一起应用,或者作为与对食道细胞的取样分离的应用。

[0238] 因此,本文所述的装置在鳞状细胞癌中有应用;适宜地,在本发明的该应用中会相应地选择所用的生物标记物。为了帮助鳞状癌的诊断或预后,适宜的是所用的标记物是细胞增殖的标记物。对于鳞状癌应用,Mcm2 是最适宜的生物标记物。

[0239] 本发明现在仅通过举例进行描述,其中会参考下列附图:

[0240] 附图简要说明

[0241] 图 1 示出在磨料表面下方具有绳的装置的构造。

[0242] 图 2 示出在磨料表面下方具有绳的装置的构造。

[0243] 图 3 示出本发明的示例性装置的图片。

实施例

[0244] 实施例 1 :装置的构造

[0245] 示例性装置具有下列特征或组件

[0246] - 磨料:海绵(组成:网状聚氨酯;密度:10ppi;形状:球状;直径:3cm;供应商:Foam Conversion Ltd, Kempston, Bedfordshire, UK)

[0247] - 用于收回的工具:绳(参考:White Force Fiber Code-W;尺寸:No 2;供应商:Teleflex Medical, USA)

[0248] - 可溶性胶囊(参考:明胶胶囊;尺寸:00;供应商:Capsuline Inc., USA)

[0249] - 不可吞咽的元件:保留绳的松弛末端的纸板(供应商:Medical Wire & Equipment Ltd, UK)

[0250] 任选地包装该装置:

[0251] - 包装(组成:密封的聚乙烯袋;供应商:Medical Wire & Equipment Ltd, UK)

[0252] 该装置可以用 17kGy 的最小剂量辐照,这是清洁该装置而不对其消毒的必要剂量水平。该装置可以任选地用消毒剂量的辐射来辐照。

[0253] 用于拴从胶囊海绵中穿过并穿出的线的结:

[0254] 以下述方式使线的自由端穿入开放的海绵:使得该线正好在表面下方在海绵内形成小环,如图 1 所示。

[0255] 线的自由端被拉出,并且使用两个反手结(套索)相继地(双反手结)制作一个环。

[0256] 注意,其本质上是两个反手结,并且第二个反手结充当停止结。

[0257] 线的另一自由端穿过该环并且拉紧,如图 2 所示。

[0258] 在该结之后留下至少 1cm 长的自由线。

- [0259] 该绳在海绵的表面下方延伸。该绳可以任选地深入穿过海绵球的中央延伸。
- [0260] 该绳的短松弛端是至少 1cm 长。
- [0261] 该绳的长松弛端应当卷成一圈并且连接至不可吞咽的元件,其包含纸板的平坦片(5cm 长且 3cm 宽)。
- [0262] 对于每一海绵试剂盒,应当允许 80cm 的绳,包括结。
- [0263] 然后将组装的装置封装到可溶性胶囊中。
- [0264] 实施例 2 :其它性质和特征
- [0265] 可以测试本发明的装置以检查其性能和性质。
- [0266] 装置可以如下测试 :
- [0267] - 测量绳从末端到胶囊外表面的长度 -- 其应当最小是 60cm。
- [0268] - 寻找胶囊外侧上的任何裂缝 :应当修补任何裂缝。
- [0269] - 计算胶囊在 30℃温水中溶解和海绵开放所用时间 -- 其应当最大为 5 分钟。
- [0270] - 测量海绵内部环的尺寸。
- [0271] - 检查该环 -- 其应当正好位于海绵的表面下方。
- [0272] - 测量绳在结之后的自由端 -- 其应当最小长 1cm。
- [0273] - 检查结与本文所述规格相符。
- [0274] - 一旦胶囊在 5 分钟之后溶解,即测量海绵的直径 -- 其应当是 3cm。
- [0275] - 测量在将海绵撕裂或者线从海绵上松开之前绳可以承受的重量 -- 绳应当承受最小 2.4kg。
- [0276] 实施例 3 :比较数据
- [0277] 如上文那样测试根据本发明的装置。平行测试已知(老)装置以表明本发明的装置的技术优点。
- [0278] 根据本发明的装置的示例性特征包括以下 :
- [0279] 海绵 :
- [0280] 形状 :圆形
- [0281] 直径 :3cm
- [0282] 胶囊 :
- [0283] 均匀形状和尺寸
- [0284] 不具有任何裂缝和尖锐末端
- [0285] 在 5 分钟内溶于 30℃水
- [0286] 收回工具 :
- [0287] 绳
- [0288] 白色线
- [0289] 绳的最小长度 :60cm
- [0290] 表面光滑
- [0291] 海绵内部的环 -- 应当正好在表面下方成环
- [0292] 绳在结之后的自由端 -- 最小 1cm
- [0293] 结 -- 双套结且与给定规格相符
- [0294] 抗断裂性 :最小要求为 2.4kg

[0295] 拴至不可吞咽的元件（例如纸板）以防止吞咽的绳

[0296] 已知海绵（老海绵）在体外的测试性能：

[0297]

编号	绳长度, cm	胶囊外部	30°C H ₂ O 中开放所用时间	海绵内部的环	线的自由端	结规格	经受重量	当超过最大张力时的结果	当开放时的海绵尺寸
1	77.5	较大尺寸, 断裂	6分11秒	良	0.7 cm	良	1.42 kg	线断裂	3cm
2	75.5	良	4分54秒	良	0.8cm	良	2.11 kg	线断裂	3cm
3	77	良	6分02秒	小	0.8 cm	良	3.10 kg	线断裂	2.8cm
4	77	良	6分29秒	良	0.8 cm	良	2.51 kg	线断裂	2.5cm
5	77.5	良	4分	良	0.7 cm	良	2.19 kg	线断裂	3cm
6	78	良	6分20秒	良	0.8 cm	良	2.65 kg	线断裂	2.8 cm
7	78.5	良	6分29秒	小	0.9 cm	良	2.41 kg	线断裂	2.5cm
8	77	良	5分49秒	良	0.8 cm	良	2.43 kg	线断裂	3.1cm
9	76	良	3分02秒	良	2 cm	良	2.38 kg	线断裂	2.8cm
10	78	良	4分32秒	良	2 cm	良	2.41kg	线断裂	2.8cm

[0298] 本发明的装置（新海绵）在体外的性能：

[0299]

编号	绳长度, cm	胶囊外部	30°C H ₂ O 中开放所用时间	海绵内部的环	线的自由端	结规格	经受重量	当超过最大张力时的结果	当开放时的海绵尺寸
1	69	良	2分06秒	良	1 cm	良	3.5 kg	穿过海绵撕裂	3cm
2	67	良	2分09秒	良	1.5 cm	良	5.8 kg	同上	3cm
3	66	良	3分53秒	小	1.5 cm	良	4.06 kg	同上	3cm
4	64	良	3分06秒	良	1.7 cm	良	4.89 kg	未能断裂	3cm
5	68	良	3分	良	1.7 cm	良	5.7 kg	未能断裂或分离	3cm
6	68	良	2分09秒	良	1.6 cm	良	5.67 kg	未能断裂	3cm
7	66	良	2分22秒	小	2 cm	良	4.35 kg	穿过海绵撕裂	3cm
8	67	良	3分30秒	良	2 cm	良	2.78 kg	同上	3cm
9	66	良	3分02秒	良	2 cm	良	5.9 kg	同上	3cm
10	68	良	4分32秒	良	2 cm	良	5.49 kg	未能断裂或从海绵分离	3cm

[0300] 概述：

[0301] 因此,可以看出老（已知）装置在若干方面较差。可以清楚理解本发明的装置的可利性能。

[0302]

	绳的中长度, cm (范围)	30°C H ₂ O 中开放时间	胶囊外部 (范围)	海绵内部的环 (范围)	线的自由端	结规格	经受重量	当完全开放时的海绵尺寸	当超过最大张力时的结果
老海绵试剂盒	77 cm (75 至 78.5cm)	6.02 秒 (4 至 6.29 秒)	良	良	0.8cm (0.7 至 0.9 cm)	可变结	2.41kg (1.42kg 至 3.10 kg)	2.8cm (2.5 至 3cm)	线在所有 10 次试验中被拉断
新海绵试剂盒	67cm (64 至 69cm)	3.01 分 (2.06 至 4.32 分)	良	良	1cm	两个半结	4.62kg (2.78 至 5.8)	3cm	主要: 线穿过海绵撕裂

[0303] 另外应注意,在体内试验中,与经常遗落在受试者中的已知老装置相比,装置没有遗落在受试者中。

[0304] 以上说明书中提及的所有出版物均以引用的方式并入本文。在没有背离本发明的范围的情况下,本发明所述的方面和实施方案的各修改和变型对本领域技术人员会是显而易见的。尽管已结合特定的优选实施方案描述了本发明,但应理解所请求保护的本发明不应不恰当地限于此类特定的实施方案。事实上,对本领域技术人员显而易见的用于实施本发明的所述方式的各种修改旨在处于以下权利要求的范围之内。

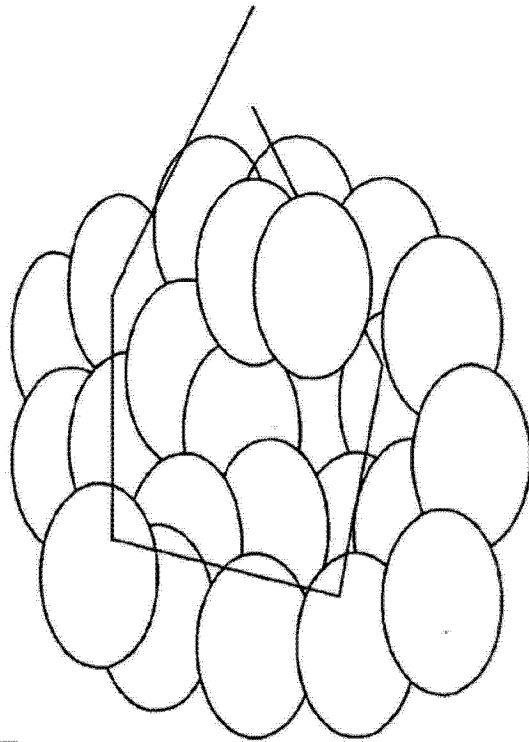


图1

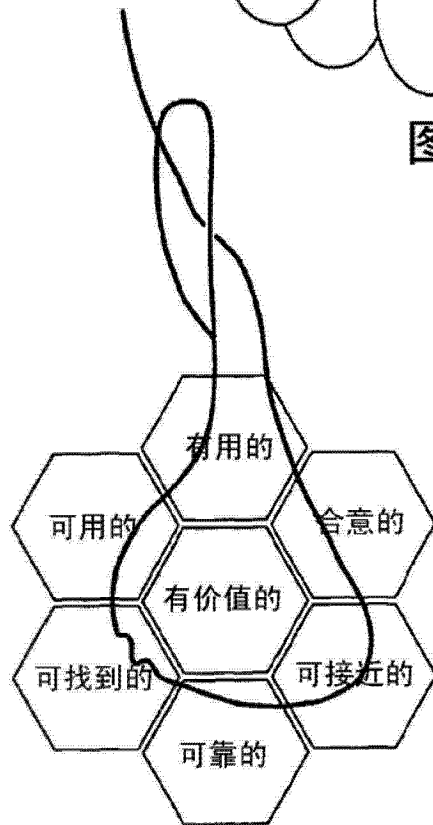


图2

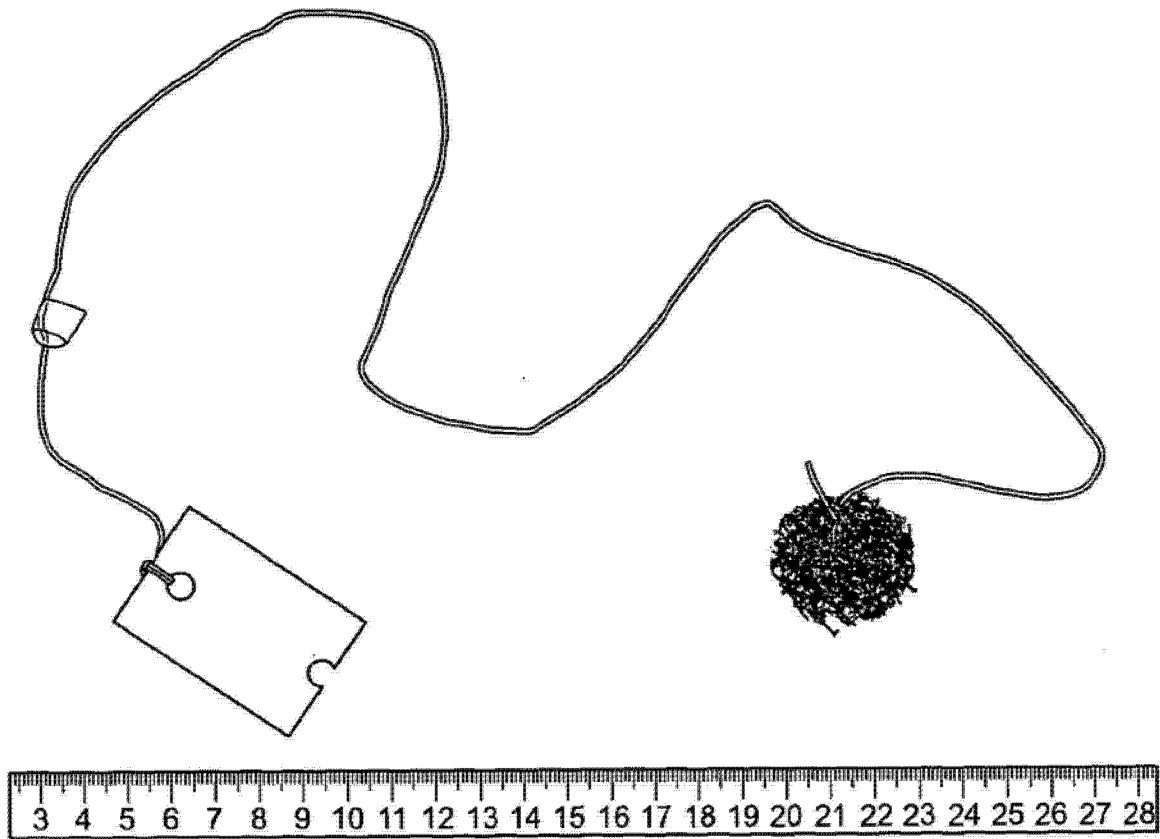


图 3