



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106037889 A

(43)申请公布日 2016. 10. 26

(21)申请号 201610330933.6

马丁·普尔施克 姚敏

(22)申请日 2011.05.06

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

(30)优先权数据

代理人 郑斌 卢蓓

61/332,230 2010.05.07 US

61/373,498 2010.08.13 US

61/437,507 2011.01.28 US

(51)Int.Cl.

A61B 17/322(2006.01)

A61B 10/02(2006.01)

A61B 17/3205(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180028199.3 2011.05.06

(71)申请人 通用医疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 理查德·R·安德森

威廉·A·法里内利

瓦尔弗雷·佛朗哥 乔舒亚·塔姆

费尔南达·H·萨卡莫托

阿波斯托洛斯·G·杜卡斯

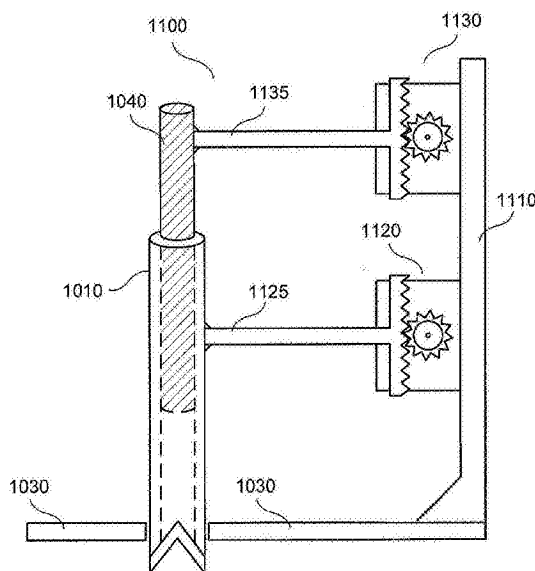
权利要求书2页 说明书24页 附图13页

(54)发明名称

用于组织移植和复制的方法和装置

(57)摘要

本发明涉及用于组织移植的方法和装置。本公开提供用于获得一个或多个部分生物组织(“微移植物”)以形成移植物的装置和方法的示例性实施方案。例如,中空管可插入供给部位的组织,并且所述管内提供的销状物可便于受控的从所述管中移出微移植物。可通过所述管和销状物的协调运动来收获微移植物并直接植入覆盖的生物相容性基质中。可围绕所述管提供针以便于将微移植物直接植入远程接受部位或基质中。示例性装置可包括多个这种管和销状物,以用于同时收获和/或植入多个微移植物。收获的微移植物可具有小尺寸,例如小于约1mm,其可利于所述供给部位愈合和/或所述收获的组织存活力。



1. 一种用于从生物组织获得多个微移植物的系统,其包含:  
多个管,其包含在其连接到基底的远端提供的至少两个尖端;  
多个销状物,其中所述多个销状物的每一个至少部分地在所述多个管每一个的中央腔内提供;  
与基底相连的振动机构,其配置成利于所述管插入所述生物组织中。
2. 根据权利要求1的系统,其中所述振动机构740具有50至500 $\mu\text{m}$ 的振幅以及10Hz至10kHz的振动频率。
3. 根据权利要求3的系统,其中所述振动机构包含配置成调节振动的振幅和频率的电路。
4. 一种用于从生物组织获得至少一个微移植物的系统,其包含:  
管,其包含在其远端提供的至少两个尖端;  
销状物,其至少部分地在所述管的中央腔内提供;  
第一驱动器,其用于受控地相对于所述管定位所述销状物;  
基底,其用于放置在供给部位;  
支持物,其附加到所述基底;  
其中所述管可滑动地连接至所述基底使得所述管穿过在所述基底上提供的孔;  
定位机构,其配置成控制所述管相对于所述基底的位置。
5. 根据权利要求4的系统,其中所述驱动器附加到所述支持物并且机械地连接到具有第一连接臂的所述管。
6. 根据权利要求4的系统,其还包含第二驱动器,其中所述第二驱动器附加到所述支持物并且机械地连接到具有第二连接臂的所述销状物。
7. 根据权利要求6的系统,其中所述驱动器还包含用于相对于所述支持物受控地定位所述第一和第二连接臂的控制器,其中所述第一和第二连接臂可彼此独立地移动。
8. 根据权利要求6的系统,其中所述驱动器包含2cm或更小的移动范围。
9. 一种用于从生物组织获得多个微移植物的系统,其包含:  
多个管,其包含在其远端提供的至少两个尖端;  
多个销状物,其中所述多个销状物的每一个至少部分地在所述多个管每一个的中央腔内提供;  
多个驱动器,其中所述驱动器的每一个可相对于所述多个管之一受控地定位所述多个销状物之一。
10. 根据权利要求9的系统,其中所述系统还包含生物相容性基质,其配置成置于与所述生物组织相关联的供给部位上,  
其中所述多个驱动器配置成将所述多个管定位为穿过所述生物相容性基质中的多个孔,并且控制所述管的远端突出所述基底下表面的距离。
11. 一种用于从供给部位获得至少一个微移植物的系统,其包含:  
至少一个管,其包含在其远端提供的至少两个尖端;  
销状物,其至少部分地在所述至少一个管的中央腔内提供;和  
生物相容性基质,其配置成置于与所述供给部位相关联的供给部位上,  
其中所述至少一个管的内径小于约1mm;

其中所述至少一个管的至少一个部分构造成插入到所述供给部位从而当所述至少一个管的至少一个部分从所述供给部位收回时从其中移除所述微移植物;

其中所述销状物可以受控地以沿着所述至少一个管纵轴的方向移动;以及

其中所述销状物配置成利于所述微移植物从所述至少一个管移除以及所述微移植物直接沉积到所述生物相容性基质中。

12. 根据权利要求11的系统, 其还包含第一驱动器, 其配置成相对于所述生物相容性基质控制所述至少一个管的位置, 以及第二驱动器, 其配置成控制所述至少一个管中所述销状物的位置。

13. 根据权利要求11的系统, 其中所述装置包含多个管。

14. 根据权利要求13的装置, 其中所述管以彼此之间呈矩形阵列或线性构造中的至少一个来提供。

15. 根据权利要求11的装置, 其还包含至少一个传感器机构, 所述至少一个传感器机构配置成检测至少一个微移植物的在所述至少一个管内的存在。

16. 权利要求11的装置, 其中所述尖端的侧面和所述至少一个管的纵轴之间的角小于约15度。

17. 权利要求11的装置, 其还包含中空针, 所述中空针围绕所述至少一个中空管的至少一部分而提供, 其中所述中空针构造成利于所述至少一个中空管插入所述供给部位或者所述生物相容性基质中的至少一种。

18. 权利要求11的装置, 其还包含中空针, 所述中空针围绕所述至少一个中空管的至少一部分而提供, 其中所述中空针构造成利于所述至少一个中空管插入所述供给部位或者生物相容性基质中的至少一种。

19. 权利要求18的装置, 其还包含第三驱动器, 所述第三驱动器配置成控制所述中空针相对于所述生物相容性基质位置的位置。

20. 根据权利要求11的装置, 其中所述生物相容性基质包含胶原、聚乳酸或者透明质酸之一。

21. 根据权利要求20的装置, 其中所述生物相容性基质还包含营养物或生长因子之一。

## 用于组织移植和复制的方法和装置

[0001] 本申请是中国专利申请CN201180028199.3的分案申请,原申请是国际申请号PCT/US2011/035613于2012年12月7日进入中国国家阶段的申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请相关于并要求2010年5月7日提交的序列号为61/332,230的美国临时专利申请、2010年8月13日提交的序列号为61/373,498的美国临时专利申请和2011年1月28日提交的序列号为61/437,507的美国临时专利申请的优先权,其全部公开内容以其全文通过引用并入本文。

### 技术领域

[0004] 本公开涉及用例如来自供给部位的组织提供组织移植物以及再生组织结构的方法和装置的示例性实施方案。

### 背景技术

[0005] 自体移植物可表示从个体身体的一部分(例如“供给部位”)移植到另一部分(例如“接受部位”)的组织。自体移植物可用于例如替换缺失的皮肤和其他组织和/或加速外伤、伤口、烧伤、手术和出生缺陷的愈合。用于自体移植的组织的可用性可受到候选供给部位的特性的限制,所述特征包括组织移植物的数量和/或总面积、供给部位的愈合行为、供给部位和接受部位的相似性、美观的考虑等。

[0006] 皮肤移植术可以通过外科手术实施。例如,常规自体移植过程可包括切除或手术移除烧伤组织,选择供给部位(其可以是从中取下健康皮肤用作清洗过的烧伤区域之覆盖的区域),以及收获,其中用例如类似电动刮胡刀的工具从供给部位移除移植物。这种工具(例如植皮刀(dermatome))可构造成从未烧伤供给部位的皮肤轻轻刮下一片组织(可以是例如约10/1000英寸厚的中厚移植物(split-thickness graft))用作皮肤移植物。然后所述皮肤移植物可以放置在清洗过的伤口上以使其可愈合。在类似二级烧伤愈合的过程中,供体皮肤组织可以放置于能使供给部位可自我愈合的深度。

[0007] 两种可用于永久伤口覆盖的常规类型的自体移植物包括片状移植物(sheet graft)和网孔移植物(meshed graft)。片状移植物可指在可被称为收获(harvesting)的过程中从身体未受损供给部位取下的皮肤组织片。所用供体皮片的尺寸可以与受损面积的尺寸大约相同。片状移植物可施加在切除的伤口上,然后订上或者以其他方式固定在适当位置。片状移植中所用的供体皮肤组织可以不显著拉伸,并且获得的片状移植物可以稍微大于待覆盖的受损面积,因为在收获后移植组织经常可能略微收缩。

[0008] 片状移植可提供改善的所修复组织部位的外观。例如,如果面部、颈部和手部受损,片状移植物可在其大面积上使用,使得身体的这些更易可见的部分在愈合后可出现较少疤痕。片状移植物可用于覆盖皮肤的整个烧伤或受损区域,例如,如果受损部位较小也是如此。由于在片状移植物放置之后片状移植物之下可发生流体积累(例如血肿),小面积的片状移植物可能在布置之后损失。

[0009] 片状移植物可以是全厚或中厚(split-thickness)。例如,中厚皮肤移植物可用于覆盖烧伤和皮肤溃疡患者的伤口。常规的中厚移植物可以通过例如类似削苹果的过程从供给部位收获表皮和上真皮组织片来形成。然后可将中厚移植物放置在烧伤或溃疡的部位上。然后在通常延长的愈合时间后,皮肤组织可以在供给部位处生长恢复。相比于全厚移植物,中厚移植物可以是优选的,因为从供给部位移取大量的全厚皮肤组织会导致供给部位结疤和长愈合时间,并且增加感染的危险。但是,从供给部位移取的用于中厚皮肤自体移植物的皮肤组织可能仅包括薄上皮层,可能缺少某些真皮的组分,而这些组分改善接受部位的结构稳定性和正常外观。

[0010] 可使用包括整个表皮层和可变厚度真皮组分的组织片来形成全厚皮肤移植物。由于在全厚移植物中可保持真皮组分,因此在移植过程之后可以保留更多的正常皮肤的特性。与中厚移植物相比,全厚移植物可包括更多的胶原含量、真皮血管丛和上皮附属器。但是,全厚移植物可要求更精确的存活条件,因为更大量的组织需要血管再造。

[0011] 全厚皮肤移植物可优选用于修复例如局部皮瓣(local flap)可能达不到的面部可见区域,或用于忌用局部皮瓣的移植过程。与中厚移植物相比,这种全厚皮肤移植物可保留更多的正常皮肤的特性,例如颜色、质地和厚度。全厚移植物也可在愈合时经历较少的收缩。这些特性在更可见的区域如脸部和手部是重要的。另外,儿童中的全厚移植物更容易随着个体而生长。但是,常规全厚皮肤移植物的应用可能只限于相对小的、未受感染的、良好血管化的伤口,因此可能不适用于像中厚移植物一样多类型的移植过程。另外,全厚移植物的供给部位可能需要手术缝合或用中厚移植物重新进行表面修饰。

[0012] 网孔皮肤移植物可用于覆盖由于例如缺乏足够的健康供给部位面积而可能难以用片状移植覆盖的较大面积的开放伤口。使皮肤移植物网孔化可有利于使来自供给部位的皮肤组织扩展以覆盖较大面积。其也可在将皮肤移植物放置在伤口上时利于血液和体液从皮肤移植物下排出,从而可有助于预防移植物损失。网孔移植物的扩展比例(例如未拉伸移植物面积与拉伸的移植物面积的比例)通常为约1:1至1:4。例如,供体皮肤可网孔化至约1:1或1:2的比例,而更大的扩展比例可导致较脆弱的移植物,当其愈合时网孔移植物结疤和/或愈合时间延长。

[0013] 常规移植物网孔化过程可包括使供体皮肤组织经过在组织上切口的机器,这可以有利于扩展成类似渔网或防护网的图案。随着新的上皮细胞皮肤生长,拉伸的移植物的网孔之间的空间(可称为间隙或空隙)被填充,从而产生愈合。但是,网孔移植物较之片状移植物可能较不耐用,而且大的网孔可导致移植愈合后产生永久疤痕。

[0014] 为了帮助移植愈合和变牢固,移植的区域可优选在每次手术后至少约五天保持固定(例如不移动)。在该固定过程中,血管可以从下面的组织生长到皮肤移植物中,并且可有助于将两个组织层连结到一起。在放置了移植物五天之后,通常可以恢复训练治疗方案、盆浴和其他正常日常活动。深二度和全厚烧伤可能需要皮肤移植手术以实现快速愈合和最小的疤痕。大的烧伤尺寸可导致在住院期间不止一次移植过程,为愈合可需要长时间的固定。

[0015] 作为自体移植的一种替代,从新近死亡的人获得的皮肤组织(可称为如同种移植物、同种异体移植物或尸体皮肤)可用作已清洗的伤口区域的暂时覆盖物。非网孔尸体皮肤可放在切割的伤口上并固定在适当位置。手术后,尸体皮肤可以用敷料覆盖。然后,采用尸体同种异体移植的伤口覆盖物可以在永久自体移植之前移除。

[0016] 异种移植物可指从各种动物之一如猪身上取得的皮肤。异种移植皮肤组织也可在进行更永久性的自体移植之前用于切割伤口的暂时覆盖物,并且可能由于人类皮肤组织的有限的来源和/或高昂的费用而采用。在一些情况下,对使用人类尸体皮肤的宗教、财政或文化上的反对,也是导致使用异种移植物的原因。用异种移植物或同种异体移植物覆盖伤口通常是可以采用的暂时程序,直到自体移植的收获和布置可行为止。

[0017] 在移植过程后上皮附属器可再生。例如,毛发更易于从全厚移植物而不是中厚移植物中生长,但是基于伤口的位置这种毛发生长可能是不期望的。因此,可以部分依据例如手术时毛发生长的模式来小心选择用于全厚移植的供给部位。另外,某些毛囊可能不是垂直于皮肤表面取向的,如果提供移除组织的切除没有正确定向的话,它们可能被横切断。

[0018] 位于移植组织的汗腺和皮脂腺可能在移植之后开始退化。这些结构可能在全厚移植物中比在中厚移植物更易于再生,因为全厚移植物可以转化成整个功能单元。例如,汗腺再生可以部分依赖于具有受体床交感神经纤维的皮肤移植物的神经移植术。一旦发生这种向内生长,皮肤移植物可呈现接受部位的出汗特性,而不是保留供给部位的特性。相反地,皮脂腺的再生可独立于神经移植术并且可保留供给部位的特性。在再生之前,皮肤移植组织可能缺少这些腺体所产生皮脂的正常润滑,这可使得这种移植更易受到损害。

[0019] 通常,移植过程可能受限于可从供给部位移除而不会引起过多不利影响的组织的量。全厚移植物可在伤区提供改善的组织质量,但是供给部位可能会如上所述更严重地受损。中厚移植物可能是供给部位和接受部位的愈合时间和美观和功能特性的妥协,然而网孔化可以以可见疤痕的代价来提供更宽广的移植覆盖范围。

[0020] 从供给部位收获移植组织通常可产生对供给部位的不期望的大规模组织损害。另一方面,与健康组织相邻的小面积受伤皮肤可具有良好耐受性并且可快速愈合。这种小伤口的愈合可发生在如可在皮肤组织中产生小尺寸的伤型的“点阵光热解(fractional photothermolysis)”或“点阵换肤(fractional resurfacing)”的技术中。这些示例性技术在例如美国专利No.6,997,923和美国专利公布No.2006/0155266中有所描述。小规模损伤图案可通过健康组织的再生而迅速愈合,并且可进一步提供期望效果例如皮肤紧致无可见疤痕。

[0021] 考虑到上述组织移植过程的缺点,可期望提供能够提供适用于移植的组织例如同时使供给部位不必要的损伤最小化的方法和装置的示例性实施方案。

## 发明内容

[0022] 本公开的示例性实施方案提供用于获得小部分的移植组织同时伴有供给部位快速愈合的方法和装置。例如,可提供所述方法的示例性实施方案,其用于通过从供给部位收获小的组织部分如微移植物来获得皮肤移植组织。这种微移植物可用于形成移植物或“拷贝”组织以从小的组织样品产生较大的组织结构。

[0023] 这种微移植物可包括皮肤组织,所述皮肤组织可包括例如表皮组织和真皮组织,和/或从其他身体器官获得的组织。所述微移植物可具有至少一个相对小的尺寸,例如小于约1mm或小于约0.5mm,或任选地约0.3mm或更少,或约0.2mm。这种示例性小尺寸的所述微移植物可通过允许所述微移植物组织的更大扩散滋养而有利于收获后供给部位的愈合和所述微移植物的存活力。由移除组织部分所引起的供给部位中小的区域损伤可快速愈合而很

少或不形成可见疤痕。从皮肤组织获得的所述微移植物可包括例如表皮组织和真皮组织，也可包括可位于真皮/脂肪层边界附近的干细胞。所述微移植物也可从其他类型组织例如各种内部器官等获得。

[0024] 尽管可使用其他的分数，但是从供给部位移除的真皮组织的分数(fraction)可为例如小于约70%，或小于约50%。收获的组织部分可以是圆柱形、伸长的带状物或其他几何形状，其可包括至少一个小的尺寸。在某些示例性实施方案中，在供给部位的组织部分可以是冷冻或者部分冷冻的。这种冷冻可有利于收获组织部分的切割、移除和/或存活力。

[0025] 在本公开的另一个示例性实施方案中，可提供用于收获微移植物的装置，其包括至少一个中空管，其提供有至少部分在所述管内的销状物，其中所述销状物可以受控地以沿着所述管纵轴的方向移动。所述销状物的直径可与所述管的腔的内径基本相同或者可稍微较小。

[0026] 这种管和对应的销状物可机械性连接到基底，所述基底具有至少一个穿透其的孔。可提供多个线性驱动器以受控地相对于所述基底定位和/或移动所述至少一个管和销状物。例如，所述驱动器可配置成将所述至少一个管定位于穿过所述基底的孔并且控制所述管远端从所述基底的下表面突出的距离。所述驱动器还可配置成独立控制所述销状物在所述管内的位置。所述基底可配置成位于组织的表面上以有利于从所述组织收获微移植物和/或将微移植物植入所述组织。

[0027] 在本公开的另一个示例性实施方案中，可提供多个管和相应的销状物以有利于收获多个微移植物。可提供多个与所述管和/或销状物的近端连通的驱动器或机械机构(mechanical arrangement)，以有利于所述多个管和销状物相对于彼此和相对于所述组织精确定位和移动。所述驱动器可配置成使所有所述管和/或销状物同时移动，或任选地使某些所述管或销状物独立于另一些所述管移动。振动机构可连接到所述装置以有利于所述管插入供给部位和/或接受部位中。

[0028] 示例性微移植物可放置在生物相容性基质中，以例如形成移植物或供体组织的较大拷贝，或者可直接植入至接受部位的组织中。可使用可支持收获的微移植物组织部分并利于它们生长的胶原、聚乳酸、透明质酸和/或其他物质来形成所述生物相容性基质。所述基质可任选地包括例如营养物质、生长因子和/或其他物质以利于组织生长或存活力。可使用如光化学组织接合的技术将收获的组织部分接合到所述基质以提供结构稳定性。然后将所述基质施加到所述接受部位，这可利于所述组织部分的生长和血管再造以形成移植组织的连续片。任选地，所述基质可放置在合适的环境中以有利于所述微移植物在其中生长，然后这可形成来自所述供给部位的较大部分的“拷贝”组织。

[0029] 示例性微移植物也可聚集成紧凑的构造以形成可直接施加到接受部位的移植组织。也可使用例如本文所述示例性中空管将示例性微移植物直接插入到接受部位的组织例如疤痕组织中。在某些示例性实施方案中，可从与接受部位的组织类型不同的供给部位组织收获所述微移植物，以形成多种类型的异种移植物。

[0030] 本公开的又一些示例性实施方案可提供用于从组织分离或收获微移植物并任选地将它们直接放置在基质材料中的方法。例如，这些示例性方法可使用包括至少一个管和其中所提供的销状物的示例性装置，以如下所述收获组织：

[0031] A) 可将基质材料的部分或片放置在供给组织部位上，以及可将所述管的远端和所

述管内提供的销状物各自置于所述基质的上表面附近。

[0032] B)所述管和销状物可一起移动以穿过所述基质并定位于所述供给部位的表面附近。

[0033] C)然后所述管可向下移动进所述供给部位的组织中以将部分所述组织从周围组织上切下,同时所述销状物的远端保持在所述供给部位的表面。

[0034] D)然后所述管和销状物可同时缩回直到所述管的远端接近所述基质材料的下表面或在所述基质材料内,将包含所述切下组织的微移植物保留在所述管的远部内。

[0035] E)然后所述管进一步从所述基质中缩回,同时所述销状物位置相对于所述基质基本保持静止,从而通过静止的销状物使所述微移植物保持在所述基质材料内并且所述管在从围绕所述微移植物缩回时所述微移植物保留在所述基质内。

[0036] 在本公开的又一个示例性实施方案中,可在部分中空管和销状物的周围提供穿刺针。包括至少一个中空管、销状物和穿刺针的装置可配置成将在所述中空管远部内所含的微移植物放置在位于接受部位的组织中。所述穿刺针可插入到接受部位的组织中。含所述销状物和其远部中所收获的微移植物的中空管可前进穿过穿刺管,从而使所述中空管的远端接近所述接受部位的表面或在其之下。所述穿刺针可从所述接受部位收回,而所述中空管保持静止。然后中空管可收回,同时使得管内的销状物相对于接受部位保持静止。以这种方式,所述微移植物可保留在所述接受部位的组织内,例如随着中空管的收回借助销状物而保持在那里。接着可收回所述销状物以在最初通过穿刺针分离组织处的接受部位内留下微移植物。基底可配置至少一个穿过其的开口并且配置成放置在组织表面上,以有利于相对正在处理的组织定位所述针、管和/或销状物和/或有助于治疗时所述组织的机械稳定性。

[0037] 在阅读了本公开的下列详细的示例性实施方案的描述后,结合所附权利要求,本公开的这些和其他目标、特性和优点将变得清楚。

## 附图说明

[0038] 结合附图,从下列显示本公开示例性实施方案的说明性实施方案、结果和/或特性的详细描述中,本公开的其他目标、特性和优点将变得清楚,其中:

[0039] 图1A是在从其上收获微移植物组织圆柱形部分之后的示例性供给部位的示意图;

[0040] 图1B是图1A中所示示例性供给部位在愈合后的示意图;

[0041] 图1C是可从图1A中所示示例性供给部位移除的示例性微移植物的示意图;

[0042] 图2A是通过提供在生物相容性基质中的所收获微移植物组织部分来制备的示例性移植物的剖面图;

[0043] 图2B是图2A所示示例性移植体在放置在伤口上并且发生了一些再生长之后的剖面图;

[0044] 图3A是从其上收获伸长的组织条之后的另一个示例性供给部位的示意图;

[0045] 图3B是图3A中所示示例性供给部位在愈合后的示意图;

[0046] 图3C是可从图3A中所示的供给部位移除的示例性组织条的示意图;

[0047] 图4A是多个示例性微移植物组织圆柱形部分设置为紧密排列结构以形成移植物的平面示意图;



- [0048] 图4B是图4A中所示的示例性微移植物组织部分的侧视图；
- [0049] 图5A是根据本公开另一些示例性实施方案的可用于收获微移植物组织的示例性装置的示意图；
- [0050] 图5B是根据本公开另一些示例性实施方案的可用于收获微移植物组织的示例性装置的示意图；
- [0051] 图6A是图5A中所示的示例性装置插入示例性供给部位以收获示例性微移植物的示意图；
- [0052] 图6B是含有收获的微移植物的图5A所示示例性装置的示意图；
- [0053] 图6C是显示收获的微移植物从其中移除的图5A所示示例性装置的示意图；
- [0054] 图7是根据本公开另一些示例性实施方案的可用于收获微移植物组织的示例性装置的示意图；
- [0055] 图8A是包含两个尖端的示例性装置远端的示意图；
- [0056] 图8B是图8A中所示示例性装置的又一个远端的示意图；
- [0057] 图8C和8D是可与图8A中所示示例性装置远端的形状有关的示例性几何参数的示例性示意图；
- [0058] 图8E至8J是可提供图8A中所示示例性装置远端的多种示例性几何构造的示例性示意图；
- [0059] 图9是用图8A中所示示例性装置获得的微移植物的示意图。
- [0060] 图10A是根据本公开另一些示例性实施方案的可用于收获微移植物组织的示例性装置之一部分的示意图；
- [0061] 图10B是图10A中所示的示例性装置部分的示意图；
- [0062] 图11是根据本公开又一些示例性实施方案的可用于收获微移植物组织的示例性装置的示意图；
- [0063] 图12是根据本公开另一些示例性实施方案的可用于收获微移植物组织之过程的示例性顺序的示意图；
- [0064] 图13A是根据本公开另一些示例性实施方案的可用于收获微移植物组织的示例性稳定基底构造的示意图；
- [0065] 图13B是根据本公开又一些示例性实施方案的另一个示例性稳定基底构造的示意图；
- [0066] 图14是根据本公开再一些示例性实施方案的包含两个可用于收获微移植物组织的稳定基底的示例性机构之构造的示意图；和
- [0067] 图15A至15E是用于将收获的微移植物直接放置在接受部位的组织的示例性装置和过程的示意图；
- [0068] 图16是放置在胶原凝胶基质中的用根据本公开的示例性实施方案的示例性装置和/或方法从猪皮肤上收获的微移植物的一系列示意图；
- [0069] 图17是用根据本公开的示例性实施方案的示例性装置和/或方法从黑色小鼠上收获微移植物并植入到裸鼠中所形成的伤口中的一系列示意图；
- [0070] 图18A是在猪对象中形成的全厚皮肤伤口的示意图；
- [0071] 图18B是显示如18A所示的示例性伤口在具有和不具有植入的微移植物的情况下

愈合过程的一系列示意图；

[0072] 图19A是用根据本公开的示例性实施方案的示例性装置和/或方法的示例性装置插入生物组织并从中提取的示例性顺序的一系列示意图；和

[0073] 图19B是对应图19A所示示例性插入和提取顺序的根据时间的示例性位移和力数据的图。

[0074] 在所有附图中,除非另有说明,相同的附图标记和符号用于表示相似的示例性实施方案的特征、元件、组件或部件。另外,下面将参考附图详细描述本公开内容,这将结合示例性实施方案进行,但是不限于图中所示特定实施方案。

### 具体实施方式

[0075] 根据本公开的一些示例性实施方案,可提供用于产生自体移植物的方法和装置,尤其是可有利于供给部位更快愈合同时提供改善的接受部位组织特性的此类方法和装置。本公开的一些示例性实施方案可包括多个可用于提供自体移植物的组织部分(例如微移植物)。此类微移植物可避免对供给部位的显著的永久性损害,同时提供可快速愈合并在接受部位产生具有期望特性的皮肤组织的移植组织。

[0076] 在本公开的一些示例性实施方案中,可提供一种产生自体移植物的方法,其中具有至少一个小尺寸的组织部分(例如微移植物)是从如图1A所示的示例性供给部位100中收获的。图1A中所示的孔110表示其中组织部分(例如微移植物)已经移除的示例性供给部位100的区域。这些示例性孔110可具有大致圆的剖面形状,但也可采用其他形状。

[0077] 在收获的组织愈合之后,示例性供给部位100示出于图1B中。通过移除组织而在供给部位100产生的小区域损伤可快速愈合和/或无可见疤痕。例如,图1B中所示的愈合的供给部位100的残余图案(pattern)在正常观察条件下用肉眼不能轻易察觉。

[0078] 图1C示出示例性微移植物120,其可通过例如从供给部位100收获或移除一部分组织从而在其中形成孔110来形成。示例性微移植物120可具有大约为圆柱形的伸长的形状。微移植物120可包括来自示例性供给部位100的表皮组织130和真皮组织140。例如,示例性微移植物120可为约3mm长,其可对应于典型的皮肤层(例如表皮层和真皮层)的总深度。基于供给部位100的特定皮肤或组织特性可采用不同的长度。通常,避免收获大量的皮下组织可以是优选的,因此收获的微移植物200可主要包含表皮组织130和真皮组织140。示例性微移植物120的下部150也可包括可存在于供给部位100的真皮层的下部(例如接近真皮/脂肪层边界)的干细胞。

[0079] 在收获过程中产生的孔110的宽度或直径(其可大约对应于收获的微移植物120的部分的直径)可为小于约2mm,或小于约1mm。在本公开的某些示例性实施方案中,微移植物120的直径或宽度可为小于约0.5mm、小于约0.3mm或约0.2mm。可以例如基于在供给部位100中产生可快速愈合和/或没有疤痕的小损伤区域的作用以及基于产生可足够小以当移植或放置在生长培养基中时利于生存的和可足够大以形成足够量的移植组织和/或俘获组织结构(其可存在于供体组织中)的组织部分,来选择示例性孔110的尺寸。

[0080] 例如,可以通过扩散运输在约0.1mm的距离为活组织提供营养物质。因此,具有至少一个小于约0.5mm例如小于约0.3mm或例如小至约0.2mm尺寸的示例性微移植物120可显示改善的存活力和存活可能性,并且当用于移植时可生长。当放置在接受部位中时,在组织

的血管再造之前,此类示例性微移植物120能更好地接受营养物质(包括例如氧)。

[0081] 更大的微移植物120(例如具有约1至2mm宽度的那些)也可从这种营养物质的扩散运输中受益,并且也可比显著更大的移植组织部分(例如常规的全厚、中厚或网状移植物)更易于存活。这些更大的尺寸对于非均一的收获组织来说可以是优选的,例如可含有某些可保存在单个微移植物120内的结构的组织。例如,皮肤组织具有某些结构如毛囊、皮脂腺等,并且从皮肤收获的稍微较大的微移植物120可在收获和移植时帮助保存这些组织结构。另一方面,较小的微移植物(例如小于约0.5mm或约0.2mm宽度的那些)可适于相对均一组织如肌肉组织,在该组织中很少或没有待保存的较大的结构。

[0082] 通过收获从供给部位100取下的表面组织的分数(fraction)(其可对应于孔110所占的示例性供给部位100表面积分数)可为小于约70%,或更优选为小于约50%。移除的组织分数可足够大以提供足够的所收获微移植物120从而由其形成合适尺寸的移植物,但是要足够小以利于供给部位100基于剩余完好组织的生长而快速愈合。可从供给部位100移除的组织其他分数取决于例如下列因素,如供给部位100的特定特征、所需移植物的尺寸和可用供给部位组织的总量。

[0083] 在本公开的另一些示例性实施方案,可通过将多个微移植物120埋入或插入到生物相容性基质210中来提供移植物200,如图2A中所示。含有微移植物120的示例性基质210可暴露于营养物质以利于所收获的微移植物120的生长,例如在生长发生之后在移植物200中形成连续或近似连续的组织层。可包括基质210和微移植物120的示例性移植物200可直接放置在接受部位220(例如清洗过的伤口区域)上,如图2B所示。示例性微移植物120还可包括上述干细胞,其也可利于示例性微移植物120移植到接受部位220时的愈合和整合。接受部位220可提供营养物质和/或利于收获的微移植120的血管再造,这可进一步加强它们通过基质210的生长从而最终填满分隔它们的空间。例如,图2B示出开始生长到周围基质210中之后的微移植物120。

[0084] 在本公开的一个示例性实施方案中,当从供给部位100移除时,微移植物120可以大约相同的间隔(例如类似的面密度)放置在基质210中。这个示例性构造可在微移植物120生长和用新组织填充它们之间的空间之后,产生可以是大约与供给部位100的总收获面积相同尺寸的移植组织量。也可增加基质210中的微移植物120的平均间隔以形成大于收获的供给部位100的总面积的移植组织。可基于例如以下因素选择在特定移植物200中的微移植物120的特定间隔:供给部位100的尺寸和损伤分数,待被皮肤移植物200覆盖的接受部位220的尺寸,微移植物120再生长和形成连续组织层所需的时间,移植接受部位的期望外形等等。例如,示例性微移植物120在特定移植中可间隔很远,这可提供更大的移植面积但是也可需要更长的愈合时间并且在愈合的移植物200中可能存在一些可见疤痕或质地。

[0085] 在本公开的另一个示例性实施方案中,如图3C中示出的那些组织部分320可以以伸长的窄条型形状收获。一个或多个示例性组织条320可包括表皮组织130以及真皮组织140二者,其可与图1C中所示的微移植物120相似。例如,示例性组织条320的高度可为约3mm,或者可以是可对应于在供给部位100处的真皮层局部深度的另一个长度。当收获组织条320时,也可基于例如供给部位和接受部位的特性、待通过移植修复的伤口等来选择更大和/或更小深度的真皮层。

[0086] 这种示例性组织条320的收获可在供给区100中留下窄长的沟槽310,如图3A中所

示。沟槽310的宽度(和因此收获的组织条320的宽度)可为小于约1mm,或小于约0.5mm。在某些示范性实施方案中,这种组织条的宽度可为小于约0.3mm,或约0.2mm。如文中所述,这种小尺寸可利于营养物质扩散运输到移植组织,并且可改善收获的组织存活力。沟槽310从皮肤表面的深度可对应于收获的条320的高度。

[0087] 移除以形成组织条320的示范性供给部位310的表面积分数可为小于约70%,或约50%,或更小。决定与收获的伸长组织条320有关的参数(例如从供给部位移除的宽度和面积部分)选择的因素可与上述关于基本为圆柱形微移植物120的相类似。可基于例如薄组织条320的切割、移除和处理的难易度、供给部位100的尺寸等来选择收获的条320的长度。形成于供给部位中伸长的沟槽310也能够快速愈合而很少或没有可见疤痕,如图3B所示,这是因为横向尺寸小和存在可支持局部组织再生的相邻健康组织。

[0088] 收获的条320可放置在例如类似于图2A中所示的基质210的生物相容性基质中。组织条320可布置为大约平行的构造,例如对应于它们从其上移除的供给部位沟槽310的构造。条320之间的间隔可根据需要相对于供给部位100中的沟槽310可替代地增加或下降,例如以分别提供更大的移植组织总面积,或者更紧密排列的移植组织。这种收获的组织条320可用于某些移植过程,因为长尺寸可保留收获的皮肤组织中的结构,这可利于血管再造和改善由其形成的移植物的愈合。

[0089] 所收获的组织部分可以其他形状从供给部位移除,包括瓷砖图案或类似碎片的形状。通常,每一片移除的组织(例如各自对应于供给部位中的孔或空隙)可具有至少一个小于约1mm或小于0.5mm的小尺寸。在某些示范性实施方案中,该小尺寸可为小于约0.3mm,或约0.2mm。

[0090] 在本公开的另一个示范性实施方案中,所收获的组织部分可以以密集构造放置在接受部位。例如,图4A是可聚集成示范性密集排列的多个基本上圆柱形的微移植物120的示意性顶视图,例如其中各相邻的示范性微移植物120彼此至少部分直接接触。图4B是图4A中所示的微移植物120的示意性侧视图。该示范性密集构造可提供比收获的供给部位100的总面积小的移植物,而其可倾向于更快愈合并且比使用间隔分离的所收获组织部分120、320而形成的移植物更不易产生可见疤痕。类似的所收获组织的示范性密集构造可使用例如图3C中所示组织320的伸长条等来形成。

[0091] 示范性生物相容性基质210可使用一种或多种材料形成,其构造成向所收获的微移植物200提供机械稳定性和/或支持,和/或其可利于组织再生长。可用于形成基质210的材料实例包括聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)、胶原(例如胶原海绵)、低熔点琼脂糖(low melting agarose, LMA)、透明质酸(例如乙酰透明质酸)或死亡动物或尸体皮肤。例如,基质210可由异体皮肤形成,所述异体皮肤可通过例如将一部分供体皮肤组织冷冻和融化数次而制备。例如,可进行约7次冷冻/融化循环以有效地杀死供体皮肤中的细胞,从而用作基质210。然后,经冷冻和融化的组织可用洗涤剂或其他组合物洗涤以移除死亡细胞、碎片等。

[0092] 在本公开的另一个示范性实施方案中,可用辐射处理活的供体皮肤组织样品以形成基质材料210。例如,供体皮肤组织可用致死剂量的X射线(例如 $\gamma$ 射线)进行处理,其可保留细胞的完整性。供体基质材料中的细胞因此可在辐射暴露之后死亡之前仍然存活一段特定的时间,例如约48至72小时。这种包含短期存活细胞的基质210最初可支持植入微移植物120的生长,但是在任何显著的不利于微移植物120的生长和/或存活力的相互作用例如自

身免疫应答发生之前死亡。或者,植入这种具有可生存的微移植物120的经辐射的基质210可在照射后延迟充分的时间(例如约72小时或更多)以避免微移植物120和基质210之间的任何自身免疫应答。也可从供体皮肤通过例如用洗涤剂 and 酸性/碱性溶液洗掉细胞来制备基质210。用于制备这种基质或支架的示例性方案在例如Alsberg等,Proc Natl Acad Sci USA. 2002 September 17;99(19):12025-12030中描述。

[0093] 在本公开的另一个示例性实施方案中,如文中描述的小部分基质材料可与微移植物120以例如类似图4A和4B所示的构造结合,只不过一些柱由基质材料形成。微移植物120和基质柱可使用例如胶粘剂、光化学接合等进行粘合。微移植物120和基质材料部分的相对尺寸和数目可改变以产生具有特定分数微移植物材料的复合物。

[0094] 也可在基质210中提供营养物质或其他添加剂以进一步利于组织再生。这种添加剂可包括,例如一种或更多种生长因子、干细胞等。这种生长因子的实例包括但不限于血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )和成纤维细胞生长因子(FGF),其可加强或利于移植物的血管形成。也可使用表皮生长因子(EGF)和角质形成细胞生长因子,其可增加某些皮肤细胞例如角质形成细胞和成纤维细胞的运动和分化。也可使用富血小板血浆(其可使用市售系统从例如患者自身的血液制备)以提供某些生长因子。虽然这种血浆比外源性生长因子可付出更多地劳动来制备(从医务人员的角度来看),但是其可提供更接近自然伤口愈合的环境。可在该基质仍然是液体形式的温和温度下将这种生长因子引入基质210例如LMA/胶原混合物。然后可通过在与加热的LMA结合之前调节胶原溶液的pH值来形成LMA/胶原基质。例如对于基质210的硬化,该混合物可在将其冷却低至约4°C之前于约37°C的温度下贮存约20分钟。

[0095] 干细胞来源可包括,例如脂肪组织衍生干细胞和/或骨髓衍生间充质干细胞。从皮肤组织获得或收获的微移植物也可包含来自毛囊的干细胞。这种干细胞或其他细胞可通过在植入微移植物之前用基质培养该细胞来并入基质。低水平光疗法(low-level light therapy, LLLT)也可用于利于微移植物的生长和存活力。例如,红光或近红外光可用于在组织收获和移植组织放置之后照射供给部位和/或接受部位以进一步利于组织的愈合。

[0096] 可通过在其中植入微移植物之前将基质材料浸入含有生长因子的溶液而将生长因子和/或其他添加剂引入基质。也可使用控制-释放机制通过释放将生长因子随时间释放进基质来将其引入基质,例如通过随时间引导或泵送来自库的生长因子进入基质,或者可通过将生长因子埋入可引入所述基质的生物可降解聚合物。某些生长因子或添加剂也可通过可随时间割断的化学键连接至基质,从而逐渐释放生长因子进入基质。

[0097] 在本公开的某些示例性实施方案中,某些例如光化学组织接合的技术可用于改善基质210中的微移植物120和/或组织条320的机械稳定性。例如,用于光化学组织接合的技术在美国专利No. 7,073,510中描述。该技术包括对组织应用光敏剂,然后用电磁能辐照以产生组织密封。例如,光敏剂如Rose Bengal可应用到含有示例性微移植物120和/或组织条320的基质210,然后将基质暴露于绿光约2分钟。光化学组织接合可催化聚合反应,其可使微移植物120和/或组织条320更强地接合到基质210,其中基质210可包括蛋白质例如透明质酸或胶原。

[0098] 在本公开的另一一些示例性实施方案中,可以液体或凝胶前体形式提供基质材料,其可与微移植物120混合。然后基质材料可硬化或凝胶化(例如,在将微移植物120和基质材

料的混合物引入接受部位之前或者之后)。可使用基于所使用的基质材料的多种方法使基质材料硬化以形成基质210。例如,可在较低温度下以液体形式提供胶原凝胶(如图16中所示的那些),然后可将温度升高至约37°C来硬化。可使用可通过化学交联机制硬化的聚合物来形成其他基质210。可通过例如温度、光(类似光化学组织接合)、改变pH等来活化、催化和/或引发此类机制。

[0099] 如果在最初为液体形式的基质210中提供微移植物120,那么可以多种方式设定和/或维持基质210内的微移植物120的取向。例如,可将富含脂质的材料施加到微移植物120的上端或上部(例如从皮肤组织获得的微移植物120的表皮表面),使得微移植物120的顶部将趋于浮在液体基质材料的表面,从而使微移植物120的上端朝向基质210的上表面排列。或者,可将金属漆施加到微移植物120的上部,然后可将磁场施加到移植材料的附近以使得微移植物120在基质材料内排列。这种示例性排列过程可在基质材料硬化或凝胶化之前和/或期间进行以产生其中具有特定方向的微移植物120的基质210。或者,在本公开的某些示例性实施方案中,可在基质210中不以特定优选的方向提供微移植物120。

[0100] 在本公开的又一个示例性实施方案中,可提供装置500,例如图5A中所示,其可利于如本文所述从供给部位100收获示例性微移植物120。示例性装置500可包括可由金属或其他结构刚性材料制成的中空管510。例如,管510可用不锈钢、活检针或类似结构形成。管510可涂覆润滑剂或低摩擦材料,如**Teflon®**,以进一步利于管510在供给部位组织100通行。

[0101] 管510的内径可选择或构造成大约对应于本文所述的待从供给部位100移除的微移植物120的特定直径。根据一个示例性实施方案,管510的内径可为小于约1mm。例如,18或20号的活检针(例如分别具有内径0.838mm和0.564mm)等可用于形成管510。也可使用具有更大号(和更小内径)的活检管。基于管之间的相互作用,收获的微移植物120的宽度或直径可稍小于用于收获的装置500的内径。

[0102] 管510的远端可成型为形成多个尖端520。例如,可通过相对于管510的长轴以一定的角度研磨管510的对侧来形成图5A所示两个示例性尖端或延伸部分520。在如图5B所示的另一个示例性实施方案中,可提供示例性装置550,其包括具有在其远端提供的3个尖端或延伸部分520的管510。该示例性构造可通过例如相对于管510的长轴以一定的角度研磨管510的3个部分来形成,其中所述3个部分可通过围绕管510的周长约120度的间距隔开。在又一个示例性实施方案中,可提供收获微移植物的装置,其包括具有在其远端提供的多于3个尖端或延伸部分520的管,例如管510具有4个、5个、6个、7个或8个尖端520。

[0103] 示例性尖端或延伸部分520可有利于装置500、550插入到供给部位100的组织中。例如可通过研磨管510的远端而形成的示例性尖端或延伸部分520还可具有沿其侧面的斜边,这可进一步有利于装置500、550插入到供给部位组织中。例如,与具有更大顶端角的尖端520相比,在其顶端形成狭角的尖端或延伸部分520可用更小的力插入到组织中,尽管相比于具有较宽顶端角并因此具有较短长度的成角顶端区域的顶端所使用的力,该力可施加更长的距离和/或时间以实现管510完全插入到组织中。如果每个尖端或延伸部分520的角保持不变,那么管510刺入组织所需要的最初的力可大约与尖端520的数目成比例。在管的远端提供更多数目的尖端或延伸部分520可改善管510的机械稳定性和/或分离组织的几何控制,但是可使用更大的力以刺入组织。

[0104] 示例性装置500也可包括在管510的外表面上提供的箍或止动器540。示例性止动器540可附加到管510距尖端520特定距离处,或者该距离可例如通过沿着管510的轴移动止动器540而在某个长度范围内调整。

[0105] 图6A说明插入供给部位100的组织后的示例性装置500,例如直到止动器540接触供给部位100的表面。一部分组织600可存在于管510的下部内。随着管510刺入供给部位组织100,可通过管510的远端和/或尖端或延伸部分520将该组织部分600的侧面从周边组织切断或切下。这种组织600可保留在管510中,并且从供给部位100分离以形成微移植物120,例如当管510如图6B所示从供给部位100移除。由此形成的示例性微移植物120可包括表皮组织130和真皮组织140。

[0106] 示例性微移植物120可例如通过在管510的近端的开口620提供压力而从装置500中移除,如图6C所示。这种压力可以是机械的、液压的、气动的等。例如,压力可例如通过对开口吹气、通过挤压所附的柔性球形物、通过打开通向例如小泵的升压源的阀等来提供。或者,可通过将示例性装置500插入供给部位100的多个位置来收获示例性微移植物120。然后管510内的每个微移植物120将其上的任何微移植物推向开口620。一旦管510基本填满收获的组织,示例性装置500向供给部位100的每次额外插入可促使管510内最上面的微移植物120推出近端开口620。

[0107] 示例性装置500可插入到供给部位组织100至大约对应于收获的微移植物120的期望长度的深度。这个距离可例如通过适当地放置或调整示例性装置500上的止动器540来确定和/或控制。例如,示例性装置500可配置或构造为使得尖端或延伸部分520延伸到位于或靠近真皮/脂肪层交界610处,如图6A所示。例如,可通过从供给部位移除装置500而不沿其轴转动管510来从供给部位100移除微移植物120。相比之下,常规活检针等可能要求沿长轴旋转以利于组织样品从周围组织上移除。示例性装置500上提供的尖端或延伸部分520可利于微移植物120从供给部位100的周围组织的这种移除。

[0108] 在本公开的某些示例性实施方案中,在供给部位的一些或所有组织可以在收获微移植物120之前进行冷却、冷冻或部分冷冻。这种冷冻可有利于微移植物120的切割、移除、处理和/或存活力。供给部位组织100可用常规冷却技术进行冷却或冷冻,例如应用冷冻喷雾(crypspray)或者使供给部位100的表面与冷却的物体接触适当时间。示例性装置500也可在收获微移植物120之前进行冷却。这种冷却和/或冷冻可例如提高微移植物120在收获和/或放置在基质210中时的机械稳定性。

[0109] 示例性微移植物120可采用多种技术提供到基质210中。例如,可使用如镊子等将单个微移植物120插入基质210的特定位置。如图6B所示的含有所收获微移植物120的示例性装置500也可插入到基质210的一定位置,并且可对近端开口620施加压力以将微移植物120推入基质210。然后可从基质210移除示例性装置500,重复该程序以将多个微移植物120放置到基质210中。可覆盖近端开口620同时将装置500插入基质210以防止微移植物120被进一步推入装置500。例如,管510的上部可填充液体例如水或盐溶液,以提供可以进一步防止微移植物120再上升到管510中的不可压缩的体积。这种流体也可通过在近端开口620提供压力来利于从示例性装置500移除微移植物120。

[0110] 在本公开的另一个示例性实施方案中,可提供示例性装置700,如图7所示。装置700可包括例如附着或机械性连接到基底710的多个管510。管510可以多种构造例如以线性

阵列或以多种二维图案中的任意一种沿着基底710来提供。在示例性装置700中提供的管510的数目可以是例如至少6个管510,多于约10个管510,或者多于约20个管510。例如,装置700可包括约3个管510、至少6个管510的线性阵列或者约12个管510的阵列,例如 $3 \times 4$ 阵列或 $2 \times 6$ 阵列的矩形。也可在本公开的另一些实施方案中提供管510的更大阵列。管510的间隔可以在一定程度上不规则或有变化以避免在供给部位和/或接受部位形成可辨认的图案。可优选更大数目的管510以更加快速地收获和/或植入大量的微移植物120。但是,更大数目的管510也可对应于用于将管510同时插入组织或基质的更大的力,如果力太大这可能不是期望的。同样,装置700的机械复杂性可随着更大数目的管510而增加。

[0111] 可提供与管510的近端开口620相连通的导管720。导管720也可提供为与例如压力源730相连通。例如,压力源730可包括泵或可变形球形物等。压力源730可包括例如与导管720相连通的柔性膜,从而当膜变形时在导管720内提供升高的压力。这种构造可有利于向近端开口620施压,用于移除和/或插入文中所述的可在管510中收获的微移植物120。

[0112] 在装置700中可任选地提供振动机构740。振动机构740可机械地连接到基底710和/或管510,以利于管510插入到组织或基质材料中用于收获或放置微移植物120。振动机构740可具有约50至500 $\mu\text{m}$ 或约100至200 $\mu\text{m}$ 的振幅。引发的振动频率可为约10Hz至约10kHz,或约500Hz至约2kHz,或甚至约1kHz。可基于例如管510的尺寸、平均间隔和材料、示例性装置700中的管510的数目和/或处理的组织来选择特定振动参数。振动机构740可包括配置成调整振动的振幅和/或频率的电路。

[0113] 示例性装置700可用于在一个或更多个管510中同时获得多个微移植物120。使用示例性装置700获得和移除这种微移植物120的示例性过程可以与文中所述使用图6A至6C所示的示例性装置500获得单个微移植物120的过程类似。

[0114] 振动也可有助于在管510全部插入供给部位100之后将管510的远端附近的组织割断。这可利于管510内的组织部分从供给部位100的分离和/或提取。这些组织部分也可在当管510从供给部位100收回时通过在管510内的摩擦而保持。

[0115] 在本公开的另一个示例性实施方案中,供给部位组织可在管510插入前预冷却,例如使用对流或传导技术如使用冷冻喷雾或使冷却物体接触组织表面。供给部位100的冷却可在当管510插入供给部位组织100中时降低痛觉,并且还可使得组织100更具刚性并利于更精确地通过管510割断组织部分(例如微移植物120)。

[0116] 可例如基于待获得的微移植物120特性、对供给部位100的损伤图案和/或本文上述的其他因素的来确定示例性装置700中的管510的位置和间隔。可基于多种因素选择示例性装置700中提供的管510的数目。例如,可能期望大量的管510以允许从供给部位100同时收获更多的微移植物120。这种示例性构造可有利于更有效的收获过程。较少数目的管510可更易于同时插入供给部位组织100中。另外,具有非常大数目的管510的示例性装置500可能难以制造和/或维持。

[0117] 收获的组织部分可从管510直接沉积到生物相容性基质材料210中。管510和其中所含的组织部分可在组织部分移除之前冷却。这可以使管510内的组织变硬,并使它们易于操纵和放置。

[0118] 在本公开的另一个示例性实施方案中,可提供包括多个基本平行刀片的装置。某些相邻刀片的端部可连接或闭合以提供例如在相邻刀片间的窄矩形开口。例如可使用这种



示例性装置以形成如图3C所示的组织条320。可基于类似于文中所述例如对于示例性装置500、700的那些因素选择该示例性装置的间隔、长度和其他特征。

[0119] 在本公开的另一个示例性实施方案中,本文中所述示例性方法和装置可应用到皮肤组织之外的其他组织,例如内部器官如肝脏或心脏等。因此,可形成用于多种组织的移植物,同时对供给部位产生很小的损伤并有利于其快速愈合,而且产生适合于在接受部位放置的移植组织。

[0120] 图8A示出包括2个尖端的示例性装置的远端的图像。该示例性装置与图5A中所示的示例性装置500类似。图8B中示出该示例性装置的另一个经旋转的图像。这种示例性装置用具有约1mm外径和约0.5mm的内径的管形成。尖端或延伸部分通过相对于管的轴以合适的角度研磨管的远端的两个相对侧面而形成。图8A和8B示出的示例性装置所用角度为约30度,但是也可用其他角度。沿着尖端或延伸部分的侧面可以看见管壁的斜边。这些尖端的形状可有利于装置插入到供给部位的组织和/或从供给部位分离一部分微移植物组织,如文中详述的那样。例如,可通过将装置插入供给部位组织和从供给部位组织收回而不沿其轴旋转管来从供给部位分离和移除这种微移植物。

[0121] 包含两个尖端520的示例性管510的远(“穿刺”)端的几何特征在于角 $\alpha$ ,其表示形成尖端或延伸部分520的管510的每个相对侧面与管510的纵轴之间的角。管510远端的成角侧面每个可相对于管510的轴以该角度 $\alpha$ 研磨或切割,例如以在管510的远端形成斜面结构。因此,当从侧面观察时在尖端或延伸部分520形成的角可表示为角 $2\alpha$ ,如图8C所示。例如,图8A和8B所示的约30度的示例性顶端角对应约15度的角 $\alpha$ 。

[0122] 在与第一斜面正交的方向上可任选地提供另一个斜面,其特征具有具有如图8C所示的角 $\alpha$ 。该第二斜面的特征在于角 $\beta$ ,其表示管510的每个相对侧面可相对于管510的纵轴研磨或切割的角,如图8D所示。可提供该第二斜面以减少在管510的端部形成的顶端520锐边的尺寸或宽度。

[0123] 图8E、8F和8G说明管510的示例性斜端部,其中第一斜角 $\alpha$ 可为约6度。例如,图8E中没有形成第二斜角,并且尖端或延伸部分520具有长度等于管510的壁厚度的平直的切割边缘。图8F和8G包括第二斜角,其中对应该第二斜角的角 $\beta$ 也为6度。第二斜角在图8F所示的示例性顶端区域中相对较浅,其在尖端或延伸部分520的顶端提供较短的平直切割边缘。第二斜角在图8G所示的示例性顶端区域中较深,使得尖端或延伸部分520的顶端形成可利于更容易刺入组织的锋利尖端。

[0124] 图8H、8I和8J说明管510的示例性斜端部,类似图8E至8G所示的那些,但是其中第一斜角 $\alpha$ 为12度。图8H中没有形成第二斜角,图8I所示的较浅第二斜角具有约6度的角 $\beta$ ,以及图8J所示的较深第二斜角也具有例如约6度的角 $\beta$ 。

[0125] 在本公开的任何示例性实施方案中,上述和图8A至8F所示的多种几何外形和尖端520可用于例如文中所描述的多种设备和方法。例如,中空管510可配置成具有小于约15度的斜角 $\alpha$ ,例如约12度。这种锐顶端角可提供可容易刺入生物组织或基质材料的尖端或延伸部分520的锋利顶端。图8E至8G中所示的例如约6度的较窄顶端角 $\alpha$ 可优选用于在较密集或坚韧的材料或基质材料中收获和/或植入微移植物,其中尖端或延伸部分520的较窄顶端当管510插入其中时可配置为更容易穿透组织或基质材料。具有角 $\beta$ 的第二斜角例如图8F、8G、8I和8J所示的尖端或延伸部分520的示例性顶端可进一步通过提供更小和更尖的尖端或延

伸部分520的顶端来利于管510的远端插入到各种材料中。但是,如果管510重复插入组织或基质中,更锋利和/或更狭窄的尖端或延伸部分520的尖端(例如具有小顶端角 $\alpha$ 和/或具有角 $\beta$ 的第二斜角的那些)也可更容易磨损、弯曲或其他变形。因此,可基于装置与其一起使用的材料和组织的类型以及管510的期望寿命选择为特定应用所选的顶端几何外形。

[0126] 图9示出用图8A至8B所示的示例性装置从离体皮肤组织的供给部位获得的多个微移植物的示例性图像。微移植物被拉伸并且为基本相似的形状,但是形状的细节可以在一定程度上是不规则的。这些微移植物的上部包括表皮组织,而这些微移植物的下部包括从供给部位移除的真皮组织。这些微移植物的宽度稍小于用于收获它们的图8A至8B所示的管510的内径。

[0127] 图9中所示的微移植物通过将示例性装置插入供给部位中多次直到管中填满收获的组织而从装置移除。然后每次后续的装置插入供给部位组织迫使最上面的微移植物离开管的近端,其在此处分别取回用于分析。也可通过对含有微移植物的管的近端施加压力以迫使其离开所述管的远端而移除这种微移植物。

[0128] 在本公开的又一个示例性实施方案中,可提供装置1000,如图10A所示,其可利于从供给部位100收获示例性微移植物120并且任选地将它们放置在生物相容性基质210中,如文中以下所描述的。示例性装置1000可包括如本文所述在其远端可包括多个尖端1020的中空管1010,其与图5A和5B所示的中空管510类似。

[0129] 在本公开的一个示例性实施方案中,管1010可配置2个尖端1020,并且所述尖端1020可通过相对于管1010的纵轴以锐角(例如约6度)研磨中空管1010远端的对侧来形成。这种例如12度或更小的锐顶端角可特别有效地用于刺入并切割生物组织以从其上移除小的微移植物120。这种配置2个尖端1020的管可使用约两倍于类似直径单一尖端针的力以刺入组织或其他材料。

[0130] 例如,图19A举例说明插入并从组织层提取或回收收获针设备的示例性顺序。示例性针设备可与图5A所示的中空尖端管510或图10A所示的示例性尖端管1010类似。图19B示出针相对于组织的位置作为时间的函数的图,以及施用到示例性针(例如沿着纵轴)以进行插入和提取顺序的对应的力的图。用于获得图19B所示数据的针由具有6度的顶端斜角 $\alpha$ 和6度的侧斜角 $\beta$ 的25号管形成,与图8C、8D和8F所示的示例性针几何形状类似。

[0131] 如图19B的图表所提供的,针可以以约6秒快速插入组织层并在其中保持约1秒,然后经约0.8秒的时间跨度稳定地收回至组织层外的位置。在插入到组织中后,将针维持在一定的深度所需的力可以有明显的延迟,并且在其回到组织层外的位置后有残余的力施于针。在插入和提取用25号管形成的针期间,针上所观察到的最大力和最小力分别为约-0.2N和0.2N。针在进入组织与离开组织的运动与对针所产生的力之间的延迟可至少部分地由以下所导致:由于针的插入和回收所致的组织变形和/或由于针相对于组织移动所致的组织对针的一些粘附。在图19B所示顺序的开始和结束时所显示的较小的力很可能与一些组件摩擦和/或垂直荷载细胞感受附加组件(vertical load cell sensing attached component)有关。

[0132] 在本公开的一个示例性实施方案中,可用25号的薄壁针来形成管1010,其示例性外径为约0.51mm和内径为约0.31mm。该示例性针尺寸可用于收获宽度或直径为约0.2mm的微移植物120。管1010可由任何足够强的材料制得,所述材料优选为生物相容性或对生物组

织来说惰性的材料,例如304不锈钢、外科用不锈钢等。其他加工过程可施加到管1010,例如电抛光以增强切割边缘的锐利度或提供**ME-92**<sup>®</sup>铬涂层以增强材料强度。这种加工过程可提高切割效力和/或改善针1010的使用寿命。

[0133] 管1010可以可滑动地连接到基底1030,使得管1010在基底1030中提供的孔中通行,如图10A所示。可通过可相对于基底1030受控地移动管1010的定位机构来控制管1010相对于基底1030的位置,例如基本沿着管1010的纵轴。以这种方式,管1010的远端突出穿过基底1030的下表面的距离可以受控地变化。

[0134] 示例性装置1000还包括在管1010的中央腔或开口中提供的销状物1040。销状物1040的直径可基本上与管1010的内径相同或稍小,使得销状物1040可沿着管1010的轴移动,同时填充或封闭管1010的大部分或所有的内腔。销状物1040可由低摩擦材料制成或涂覆低摩擦材料如例如**Teflon**<sup>®</sup>等,以利于销状物1040在管1010内移动和/或抑制生物材料积聚或粘着到销状物1040。销状物1040的远端可为基本上平的以利于在销状物1040移动时微移植物120在管1010内的移位。

[0135] 在本公开的一个示例性实施方案中,可用25号的薄壁针形成管1010,其示例性外径为约0.51mm和内径为约0.31mm。该示例性针尺寸可用于收获宽度或直径为约0.2mm的微移植物120。与该尺寸的管1010一起使用的销状物1040可具有约0.24mm的外径。管1010的内径和销状物1040的直径之间的差异可利于销状物1040在管1010内移动,而销状物足够宽以将微移植物120从管1010的内部推出。管1010和/或销状物1040可由任何足够强的材料制成,所述材料优选为生物相容性或关于生物组织惰性的材料,例如304不锈钢、外科用不锈钢等。

[0136] 销状物1040可配置其他定位机构,所述定位机构可以可受控地相对于管1010例如基本沿着管1010的纵轴移动销状物1040。以这种方式,管1010的远端的位置可相对于销状物1040的远端的位置可受控地改变。例如,管1010和销状物1040二者远端的位置可相对于基底1030的下表面的位置受控地和独立地选择和改变。

[0137] 如图10B所示文中所述管1010和销状物1040的示例性说明,其显示销状物1040相对于管1010放置,使得它们的远端基本对齐。销状物1040和/或管1010的位置可任选地配置涂层或表面处理以降低它们之间和/或任一组件和生物组织之间的摩擦。可使用的示例性涂层包括塑料或聚合物,例如尼龙或聚乙烯、磨光的金属合金等。

[0138] 图11示出可用于利于从供给部位100收获示例性微移植物120并任选地将它们放置在生物相容性基质210中的示例性装置1100的示意侧视图。装置1100可包括图10A所示的管1010、销状物1040和基底1030。板1110和其他支撑结构可附加到基底1030,或任选地配置作为单个整体式组件的基底1030。

[0139] 第一驱动器1120可附加到板1110,并且用第一连接臂1125等机械性连接到管1010。类似地,第二驱动器1130可附加到板1110,并且用第二连接臂1135等机械性连接到销状物1040。第一驱动器1120和第二驱动器1130可为常规的线性驱动器等。这种驱动器1120、1130可包括合适的控制,使得连接臂1125、1135的位置可相对于板1110(和基底1130)受控地独立定位和改变。例如,对于装置1100的许多通常用途,例如用于如文中以下所述收获皮肤组织的微移植物并将它们放置在基质中,驱动器1120、1130的移动线性范围可为约2cm或更少。

[0140] 在图11所示的装置1100的示例性示意构造中,可选择驱动器1120的移动或定位范围,使得管1010的远端可升高到高于基底1030的下表面,和降低使得所述远端突出到最大距离为低于基底1030下表面约1至2cm。类似地,可选择驱动器1130的移动或定位范围,使得销状物1040的远端可升高至高于管1010远端约1至2cm,和下降使得销状物1040的远端基本与管1010的远端对齐(例如与顶端1020的顶端对齐)。驱动器1120、1130的移动范围也可大于这些示例性距离,例如如果收获的供体组织相当厚。或者,如果从薄层组织收获微移植物并任选地放置在薄基质中,那么这些移动范围可稍小。

[0141] 图12A至12E示出根据本公开的实施方案从供给部位100收获微移植物120并将它放置在基质210中的示例性顺序。首先,可将供给部位表面进行清洗、杀菌、剃刮和/或其他准备,然后可将基质材料部分或片210放置在其上,如图12A所示。管1010和销状物1040的远端可通过各自的驱动器(未显示)对齐,然后放置在基质210的上表面附近。管1010和销状物1040可移动,使得其远端穿入或穿过基质210的厚度,并放置在供给部位100的表面附近,如图12B所示。当在基质210中穿过时,管1010和销状物1040可将少量可以是粘性、柔韧性、弹性等的基质材料推开。

[0142] 然后管1010可向下移动,使得其刺入供给部位100的组织,同时销状物1040的位置可相对于供给部位100基本保持静止,使得其远端保持置于供给部位100的表面附近,如图12C所示。随着管1010刺入供给部位,管1010的远端可将一部分组织从供给部位的周围组织切下,使得来自供给部位100的一部分组织可位于管1010的腔的远端内。

[0143] 可通过管驱动器1120控制管1010刺入供给部位100的深度,如图11所示。管1010可移动,使得其远端位于供给部位组织内的特定深度。例如,如果供给部位为皮肤组织,那么管1010的远端可延伸,使得其接近真皮层的下端,例如使得其稍微刺入如图12C所示的下面的脂肪组织。

[0144] 然后管101和销状物1040可同时升高或缩回,使得他们基本保持他们的相对位置直到管1010的远端在供给部位100的表面附近或稍微高于其,如图12D所示。通过管1010从供给部位100割断的部分组织(可用作微移植物120)也可保持在管1010的远端内,使得当管1010从供给部位100收回时组织从其升高或移除。如果收获的组织为皮肤组织,如果管1010首先至少刺入皮下脂肪层的上表面,则有利于微移植物120从供给部位移除。微移植物120的下端从相邻脂肪组织比从真皮组织可更容易分开或撕裂。

[0145] 如图12D所示,管1010和销状物1040一起从供给部位100收回可将微移植物120放置在基质材料层210内。例如,管1010和销状物1040可基本同时升高,使得管1010的远端置于基质材料210的下表面附近或基质材料210内。然后管1010可进一步从基质210缩回,同时保持销状物1040的位置相对于基质210基本上不变,如图12E所示。该示例性过程在管1010从微移植物120的周围缩回时有利于用销状物1040将微移植物120基本上放置在基质210的材料内。以这种方式,可将微移植物120放置在基质210内并保留在其中,同时管1010和销状物1040完全从供给部位100和基质210中移除。

[0146] 文中所述的图11所示的示例性装置和图12A至12D所示的组织收获顺序提供了对于从供给部位收获微移植物120并将它们放置在基质210中而言的数个优点,以利于其在移植或自体移植过程中的用途。例如,微移植物120可置于在基质210内而不暴露于露天(其他中间环境)以减少污染、生物胁迫等几率。可基于待收获的微移植物的期望深度、待使用的

基质材料210的厚度等选择或调整各种穿透深度。可能由于其小尺寸和/或软组织粘稠度而可能难以操作的微移植物120可以与它们在供给部位100时的基本相同的方向放置在基质210中。

[0147] 图11所示的基底1030(如果存在)可在装置1100放置在基质材料层210上时向基质210和供给部位100的表面提供机械稳定性。将基底1030(如果存在)放置在基质210和/或供给部位100上可抑制收获微移植物120时基质210和供给部位100的组织移动和/或变形。

[0148] 在本公开的另一个示例性实施方案中,如图13B所示,基底1310可包括多个条或肋1315,它们之间具有拉长的开口。图13B所示的黑点为微移植物,其从染为黑色的供给部位收获并植入该图所示的接受部位。供给部位和接受部位二者为猪的皮肤组织,进行同种移植。基底1030可放置在上述的供给部位100上以稳定组织100,同时收获管510、1010可插入肋1315之间的组织100。还可使用基底1310以利于管510、1010相对于供体组织定位,例如用于管510、1010重复插入受体组织100的区域和从中提取。基底1310还可配置从其通过的开口的其他几何形状和排列,例如多个开口为椭圆形、三角形、正方形或其他形状,或者其组合。

[0149] 在本公开的另一个示例性实施方案中,如图13所示,基底1030可直接放置在供给部位100的表面上以提供机械稳定性和减少供给部位100的组织的移动。基底1030可配置一个或更多个从穿过其的孔1310。一个或更多个管1010可配置成在孔1310中通行以从接受部位切下或提取微移植物120,例如如上述和图12A至12E所示。在图13A所示的基底1030的上部可提供基质210。任选地,敷料材料层1320等可放置在基质210的上表面以进一步稳定基质210和/或利于基质210的操作。如果如图13A所示在基质210和供给部位之间提供基底1030,那么可适当地控制在图12A至E的顺序中所示的管1010和销状物1030的移动距离或高度,使得微移植物120从供给部位100收获并沉积在基底1030上的基质210中。

[0150] 在本公开的另一个示例性实施方案中,如图14所示,可使用2个基底1400、1410以提供进一步的稳定。可在供给部位100的表面上提供具有穿过其的一个或更多个孔1420的下基底1410,类似图13A所示的基底1030。可在下基底1410之上提供基质210。如果存在,可在基质210或敷料材料层1320之上提供上基底1400。这种上基底1400可配置从穿过其的一个或更多个孔1425,其可对应于下基底1410中提供的孔1420和/或与其对齐。这些对齐的孔1420、1425可利于管1010移动到基质210和供给部位组织100中或从其中移出,同时为供给部位100和基质210提供机械稳定性。下基底1410和上基底1400中的这种对齐的孔1420、1425还可为一个或更多个管1010垂直移动通过孔1420、1425时提供进一步机械稳定性和改进的对齐。

[0151] 在本公开的又一个示例性实施方案中,可在如图14所示的下基底1410和上基底1400之间(例如邻近一个或两个基底的边界)提供屏障1430例如侧壁等。下基底1410、上基底1400和屏障1430可一起形成绕基质210的包围。例如如果基质210由粘性或易可变形材料形成,那么该示例性构造可利于基质210的密闭。因此,图14所示的本公开的示例性实施方案可利于微移植物120放置到可能不是机械刚性或稳定性的基质210中。图14所示的示例性实施方案可与其他文中所述的本公开的多种实施方案一起使用。

[0152] 示例性装置1100可用于从供给部位100收获多个微移植物120,并且任选地将它们放置在基质210中。例如,基底1030可配置多个从穿过其的间隔分离孔。图11所示的板1110

或支持管1010和销状物1040的装置1100的另一部分可配置或构造成可在基底1030上移动,使得管1010和销状物1040可置于基底1030的多个孔上。这种移动在例如基底1030的特定表面区域上可以是一维的(例如线性)或二维的。以该示例性方式,多个微移植物120可从供给部位100收获并放置在基质210的多个位置中,例如基底1030的多个孔附近,同时以相对于供给部位100的单一方向保持基底1030和示例性装置1100。

[0153] 在本公开的另一个示例性实施方案中,图11所示的装置1100可配置多个管1010和销状物1040。可用单个第一驱动器1120使所有的管1010一起移动,或者可用多个第一驱动器1120和适当的第一连接臂1125同时和/或顺序移动某些管1010。类似地,可用单个第二驱动器1130移动多个销状物1040,或者可用多个第二驱动器1130和适当地第二连接臂1135同时和/或顺序移动某些销状物1040。通常,可优选移动每个待与其相关销状物1040(即在特定管1010的内腔中提供的销状物1040)协调的管1010。以该示例性方式,可控制管1010和相关销状物1040的每个组合以进行如图12A至12E所示的示例性收获和植入顺序。

[0154] 文中所述的含有一个或更多个微移植物120的基质210可用作移植材料,所述移植材料可放置在已适当准备的损伤组织的接受部位上。通常,该移植材料将包括多个在基质210中提供的微移植物120。可选择基质210中微移植物120的间隔以利于微移植物在基质120内或通过其生长并最终提供充分的覆盖和/或损伤区域的修复。微移植物120可以以均一图案、随机或以任何其他期望空间排列放置在基质210中。在本公开的某些示例性实施方案中,植入的微移植物120的密度和间隔可在基质210的不同区域中有所不同。例如,可接近基质210的边缘提供较高密度和/或较小间隔的微移植物120以改善移植物的外周整合和/或血管再造。在移植材料放置在组织的损伤区域上后,可将无菌敷料等放置在其上。这种敷料可粘附到移植材料以利于移植材料在接受部位上操作和定位。

[0155] 在本公开的另一个示例性实施方案中,收获的微移植物120可直接引入或移植到例如接受部位的基本整个组织中。例如,微移植物120可从可包含黑素细胞的供给部位100收获,并且直接插入缺乏足够黑素细胞的接受部位的组织中。这种示例性过程可用于使皮肤组织再上色,例如治疗白斑或类似情况。如本文所述,接受部位100的组织也可以在向其中插入微移植物120之前冷冻或部分冷冻。

[0156] 图15A至15E示出用于将微移植物120植入接受部位1510的示例性装置1500。装置1500可包括中空管1010,其可包括在其远端的多个尖端1020;和在管1010的中央腔或开口中提供的销状物1040,类似图10A所示的装置。如图15所示,示例性装置1500还可包括可围绕管1010提供的中空穿刺针1520,使得管1010可在穿刺针1520内前进和/或缩回。穿刺针1520可包括配置成穿刺和刺入生物组织的单一尖端1525。穿刺针1520可手控,或者其可用驱动器控制,例如类似图11所示的示例性装置1100中的驱动器1120、1130。

[0157] 在本公开的一个示例性方法中,管1010和销状物1040可用于例如用图12A至D所示的示例性收获顺序收获组织微移植物120。当管1010和销状物1040从供给部位100完全收回时,微移植物120可保留在管1010中。管1010和销状物1040可位于穿刺管1520内,使得管1010的远端在穿刺管1520内,如图15A所示。

[0158] 然后穿刺针1520可前进到接受部位1510中,使得穿刺针1520的尖端1525分离接受部位1510的一部分组织,如图15B所示。管1010和销状物1040与微移植物120一起连同穿刺针1520可向前前进,使得包含微移植物120的管1010的远端位于接受部位1510的表面之下

或其附近,如图15B所示。穿刺针1520可从接受部位1510收回,同时相对于接受部位1510保持管1010基本静止,使得包含微移植物120的管1010的远端位于接受部位1510的分离的组织内,如图15C所示。

[0159] 然后管1010可从接受部位1510收回,同时销状物1040相对于接受部位1510基本保持静止,使得当管1010收回时微移植物120保留在接受部位1510的分离的组织内,如图15D所示。在从接受部位1510移除装置1500后,微移植物120可以已知的取向保留在接受部位1510内,如图15E所示。

[0160] 这种直接植入可用于组织正常化,例如通过将包含黑色素的微移植物120直接移植到褪色的接受部位220来治疗白斑。示例性微移植物120也可用图15A至15E所示的示例性方法和装置从健康供给部位100收获并直接放置在包含疤痕组织的接受部位1510中以利于健康组织在疤痕中的生长。在本公开的另一个示例性实施方案中,部分组织可在将微移植物120放入通过移除这些组织部分在接受部位1510形成的孔之前从接受部位1510移除。孔可以具有与待插入其中的微移植物120的尺寸大约相同或稍大的尺寸,以有利于这种插入。孔可例如使用文中所述的一个或更多个管510通过用例如烧蚀激光等移除或烧蚀组织而在接受部位形成。

[0161] 图15A至15D所示的示例性方法和装置可用于多种过程,包括在除皮肤之外的多种组织之间或之中移植,例如肌肉组织、器官组织等。也可用文中所述的示例性方法和装置产生涉及不同组织的“杂合体”或不均一移植物。例如,来自具有第一组织类型的供给部位的微移植物120可放置在供给部位的第二组织类型中。这种示例性移植过程可用于许多不同的应用。例如,来自内分泌器官的微移植物120可放置在包括皮肤在内的供给部位1510中。例如,胰腺组织微移植物可放置在皮肤组织中以提供胰岛素分泌。如另一个实施例,平滑肌组织可引入胃肠道。从其他功能性组织获得的微移植物120可放置在具有不同特性的供给部位中。

[0162] 在本公开的某些示例性实施方案中,可在管510、1010至少一部分的周围提供穿刺针1520而没有尖锐的尖端1525。例如,穿刺针1520的远端可为平的并且远端的外侧可任选地扩宽或带有法兰(flanged)。这种穿刺针1520可作为管510、1010的指导和/或支持,并且当管510、1010插入供给部位组织或从供给部位组织收回时可减少或防止其弯折、扭曲、损坏等。其还可利于控制管1010和/或销状物1040(如果存在)在组织中的插入深度。

[0163] 在本公开的另一个示例性实施方案中,可提供导管,与文中所述管510、1010的腔相通,例如连接到管510、1010的近端。这种导管可配置成类似图7所示的导管720。还可提供与低压源和/或高压源相连通的导管,例如真空设备和/或压缩气体源或压缩液体源。例如,销状物1040的直径可稍小于管1010的腔内径。这种构造可有利于流体如气体在销状物1040周围的管1010通行,还允许压差通过管1010的腔传播。从导管到管1010内腔的低压的控制应用可利于微移植物120与周围组织分离。类似地,从导管向管1010腔施加提高的压力可利于微移植物120收获后从管1010移除或驱除。

[0164] 在本公开的另一个示例性实施方案中,流体可在图5A和5B所示的管510或图10A所示的管1010内提供,例如,使得一部分流体存在于管1010和销状物1040之间。该流体可减小销状物1040和管1010之间的摩擦。流体还可减小或抑制在管1010用于收获多个组织微移植物120时管1010远端附近的生物组织的积累或积聚。流体还可利于微移植物120在管1010中

保留和/或微移植物110从管中释放,例如通过在图6A至6C、12A至12E和/或15A至15D所示的示例性微移植物操作顺序的适当步骤过程中以降低的或升高的压力提供流体。例如,流体可改善微移植物120在文中所述的供给部位组织1510中或基质210中放置的精确性。这种放置收获的微移植物120的精确性可例如减少或阻止当收获后使得微移植物120生长时形成囊肿或其他不期望的结果。

[0165] 这种流体可通过例如可与管1010的近端相连通的导管等提供,类似图7所示的导管720。或者,流体可通过在管1010的侧面形成的开口等提供。如果使用穿刺针1520,例如如图15所示的示例性装置1500中所提供的,流体还可或可替代地在穿刺针1520和管1010之间提供。

[0166] 可使用的示例性流体可为生物相容性的、对于生物组织来说惰性的等。当这种流体接触组织100、1510时优选不会产生任何不利影响。例如,流体可包括盐溶液、甘油等。它可以是缓冲的,可包括一种或更多种额外的组分,例如,抗凝血剂、抗菌剂、促凝剂等。还可将一种或更多种生长因子添加到该流体以使微移植物120在植入基质210或直接植入接受部位220之前暴露于这种生长因子,这可增强微移植物120的存活力。

[0167] 可任选地提供力传感器、光传感器和/或位置传感器,与驱动器1120、1130和/或管510、1010和/或销状物1040相连通,以改善文中所述示例性收获和/或基质植入过程的控制。例如,这种传感器可用于检测管1010和/或销状物1040的穿透深度和/或穿透阻力以帮助收获和/或植入微移植物120的特定组织层和/或尺寸。

[0168] 还可提供用于检测微移植物在管510、1010内存在的传感器。这种传感器可包括,例如,提供给管510、1010的小电流源,其配置成检测管510、1010内电阻或电阻变化。例如,当小电流流向针510、1010时检测到的电阻(例如以电极构造)可指示针510、1010是否为空的或微移植物120是否存在。或者,可在针内提供激光纤维或光检测器以任选地检测散射光的变化,指示微移植物120是否存在。

[0169] 例如如果多个这种微移植物以二维扫描或者转移供给部位100和/或接受部位1510进行处理,这种微移植物传感器可用于确定例如通过管510、1010收获和/或植入的数目和百分比。在某些过程中相对少量的“缺失的”微移植物是可接受的,而较大数目和百分比的“缺失的”微移植物可表明,例如销状物510、1010需要替换,不可用或不可接受的移植材料,和/或应重复或持续的过程。如果经检测的“缺失的”微移植物位于供给部位100中,这可表明组织可在特定区域中具有结构性差异,例如在供给部位100中可存在痣或小疤痕。

[0170] 图16示出收集自猪皮肤并放置在胶原凝胶中的微移植物的示例性图像组。微移植物的表皮部分为这些图像中微移植物下端的较暗区域。甚至有时短至12小时(图16左侧的第二幅图像),可观察到活细胞从微移植物迁移至周围的凝胶基质中,如通过暗微移植物周围的较亮区域所示。该迁移在将微移植物放置在胶原凝胶中后持续观察72小时(图16最右侧的图像),表明根据文中所述本公开的示例性实施方案收获并放置在基质中的微移植物可用于延伸时间并可提供可用的移植材料。

[0171] 在本公开的另一个实施方案中,微移植物120可在没有基质的情况下植入清洗过的伤口区域220。例如,图17示出了一系列显示裸(无毛)鼠中产生伤口的愈合的示例性图像,其中将从黑小鼠皮肤获得的微移植物植入伤口区域,然后使得伤口愈合。约6周后,伤口似乎愈合,并且可见一些黑毛发簇。这些黑毛发簇在裸接受部位上的出现说明至少一些微



移植物在愈合过程中存活并且功能性毛囊成功地移植到裸鼠接受者。

[0172] 图18A示出在猪对象中通过外科手术移除基本正方形区域的全厚皮肤组织(表皮和真皮,直到皮下脂肪层)而形成的示例性伤口。该伤口的尺寸为大约1.5cm×1.5cm。根据文中所述的示例性实施方案,用类似图5A所示的装置500的设备从猪对象的供给部位收获微移植物。将微移植物直接植入一个这样的伤口(不使用基质)。在该对象中也产生第二类似伤口并使得在没有任何微移植物植入的情况下愈合。

[0173] 图18B的上排示出一系列显示在其中植入微移植物的图18A所示的经4周的伤口愈合过程的示例性图像。图18B的下排为显示没有微移植物的4周的伤口愈合过程的示例性图像。观察到的伤口收缩的量在具有植入伤区的微移植物的伤口中似乎显著减少。与此相反,没有微移植物的伤口似乎在愈合过程中收缩更加显著。伤口愈合时皮肤组织收缩通常是不期望的。例如,关节周围的皮肤收缩可减少关节运动的范围而且当关节弯曲或延伸时还会疼痛。在严重的病例中,关节可基本上或完全无法活动(例如,颞下颌关节周围的严重组织收缩可阻止对象的口张开,并可能需要流质食物)。因此,将微移植物植入如文中所述的伤口区域可在伤口愈合期间减少组织收缩,从而减少或避免这种收缩的不利的副作用。

[0174] 文中所述的示例性方法和装置还可用文中所述的示例性方法和装置收获其他类型的生物组织而不必限于皮肤。本公开的实施方案可利于从多种器官或组织类型收获小组织部分(例如微移植物120),同时减少或避免供给部位产生损伤。收获的组织部分可提供可用于多种移植或培养过程的可用组织。

[0175] 前述仅仅说明本发明的原理。通过本文的教导,对所述实施方案的各种修改和改变对于本领域技术人员是显而易见的。文中所述的各种示例性实施方案可交换地与彼此一起使用。因此将理解本领域技术人员能够利用实现本发明原理并因此包含在本发明的精神和范围内的各种技术(尽管没有明确在文中描述)。本文中引用的所有专利和文献都通过引用全文并入本文。

[0176] 以下部分对应于原申请的权利要求书:

[0177] 1. 一种用于获得至少一种生物组织之至少一部分的装置,其包含:

[0178] 至少一个中空管,其包含在其远端提供的至少两个尖端;和

[0179] 销状物,其至少部分地在所述至少一个管的中央腔内提供,

[0180] 其中所述至少一个管的内径小于约1mm,

[0181] 其中所述至少中空管的至少一部分构造成插入供给部位的所述至少一种生物组织,从而当所述至少一个管的所述至少一部分从所述供给部位收回时移除所述生物组织的至少一部分以作为来自其的移植物组织,

[0182] 其中所述销状物可沿着所述至少一个管纵轴方向可受控地移动,并且

[0183] 其中所述销状物配置成利于从所述至少一个管移除所述移植物组织的所述至少一部分。

[0184] 2. 项1的装置,其中所述至少一个管的内径小于约0.5mm。

[0185] 3. 项1的装置,其中所述至少一个管包含在其远端提供的至少3个尖端。

[0186] 4. 项1的装置,其还包含配置成在所述至少一个管内控制所述销状物位置的定位机构。

[0187] 5. 项1的装置,其还包含基底,其包含穿过其的至少一个开口,其中所述至少一个

管可滑动地连接到所述基底并配置成至少部分地在所述至少一个开口中通行。

[0188] 6. 项5的装置,其还包含第一驱动器和第二驱动器,所述第一驱动器配置成控制所述至少一个管相对于所述基底的位置,所述第二驱动器配置成控制所述销状物在所述至少一个管内的位置。

[0189] 7. 项6的装置,其中所述装置包括多个管。

[0190] 8. 项6的装置,其中所述装置包括至少6个管。

[0191] 9. 项8的装置,其中所述管以彼此之间呈矩形阵列或线性构造中的至少一个来提供。

[0192] 10. 项1的装置,其还包含至少一个传感器机构,所述至少一个传感器机构配置成检测所述移植物组织的至少一部分在所述至少一个管内的存在。

[0193] 11. 项1的装置,其中所述尖端的侧面和所述至少一个管的纵轴之间的角小于约15度。

[0194] 12. 项1的装置,其还包含中空针,所述中空针围绕所述至少一个中空管的至少一部分而提供,其中所述中空针构造成利于所述至少一个中空管插入所述至少一种生物组织或基质材料中的至少一种。

[0195] 13. 项12的装置,其还包含第一驱动器和第二驱动器,所述第一驱动器配置成控制所述至少一个中空管相对于所述至少一种中空针的位置,所述第二驱动器配置成控制所述销状物相对于所述至少一个中空管的位置。

[0196] 14. 项13的装置,其还包含基底,所述基底包含从其通过的至少一个开口,其中所述中空针可滑动地连接到所述基底并构造成至少部分在所述至少一个开口中通行。

[0197] 15. 项14的装置,其还包含第三驱动器,所述第三驱动器配置成控制所述中空针相对于所述基底位置的位置。

[0198] 16. 一种用于获得至少一种生物组织之至少一部分的方法,其包括:

[0199] 在供给组织部位上提供基质材料;

[0200] 将至少一个中空管的远端定位在所述基质材料上表面的附近;

[0201] 将销状物定位于所述至少一个管的腔内,使得所述销状物的远端接近所述至少一个管的远端;

[0202] 将所述销状物和所述至少一个管一起降低基本上穿过所述基质材料的厚度,使得所述至少一个管和所述销状物的远端接近所述供给组织部位的表面;

[0203] 使所述至少一个管向前进入所述供给部位以将所述至少一种生物组织的至少一部分从周围组织上切下,其中所述销状物的远端保持在所述供给组织部位表面的附近;

[0204] 将所述至少一个管和所述销状物以基本相同的速率同时升高直到所述至少一个管的远端接近所述基质材料的下表面;和

[0205] 将所述至少一个管从所述基质缩回,同时将所述销状物位置相对于所述基质材料保持基本静止,使得所述至少一种生物组织的至少一部分保持在所述基质材料内。

[0206] 17. 项16的方法,其还包括在所述基质材料中提供至少一种生长因子。

[0207] 18. 项16的方法,其中所述基质材料包含胶原、低熔点琼脂糖或灭活生物组织中至少一种。

[0208] 19. 一种用于收获和植入至少一种生物组织之至少一部分的方法,其包括:

- [0209] 将至少一个中空管的远端定位在所述至少一种生物组织上表面的附近；
- [0210] 将销状物定位于所述至少一个管的腔内,使得所述销状物的远端以预定距离处于所述至少一个管的远端之后；
- [0211] 使所述至少一个管向前进入所述至少一种生物组织以将所述至少一种生物组织之至少一部分从周围组织上切下,使得将所述销状物的远端定位于接近所述至少一种生物组织的上表面；
- [0212] 将所述至少一个管和所述销状物同时升高直到所述至少一个管从所述至少一种生物组织中移除,其中所述至少一种生物组织的所述至少一部分保持在所述至少一个管内；
- [0213] 将中空针插入受体材料特定深度；
- [0214] 提供在所述中空针的腔内含有所述至少一种生物组织之所述至少一部分的所述至少一个中空管,使得所述中空管的远端接近所述至少一个中空管的远端；
- [0215] 将所述中空针从所述受体材料中缩回,同时将至少一个中空管的位置保持在所述受体材料内；和
- [0216] 将所述至少一个中空管从所述受体材料中收回,同时使所述销状物的位置相对于所述受体材料保持基本静止,使得所述至少一种生物组织的所述至少一部分保持在所述受体材料内。
- [0217] 20. 项19的方法,其中所述受体材料包括至少一种生物可相容基质或其他生物组织。

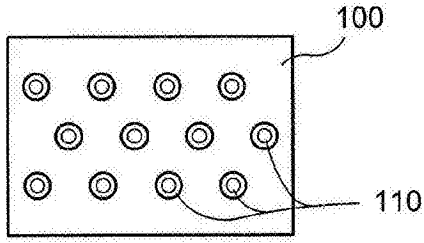


图1A

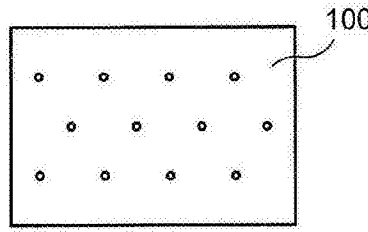


图1B

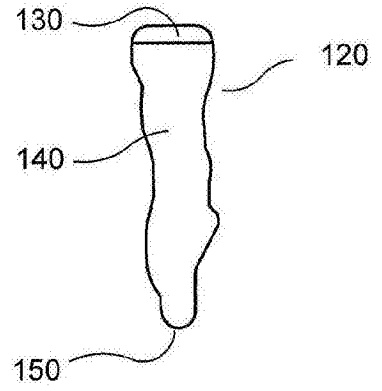


图1C

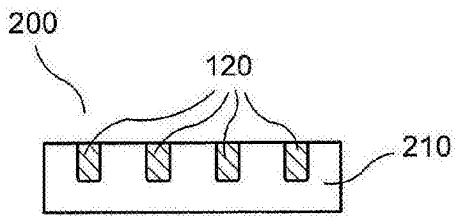


图2A

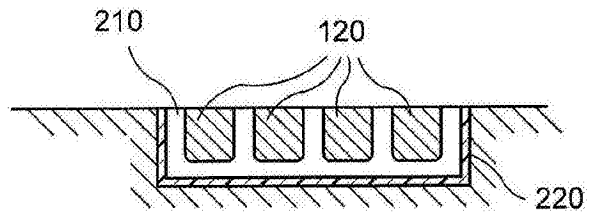


图2B

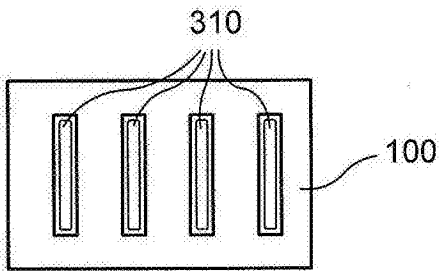


图3A

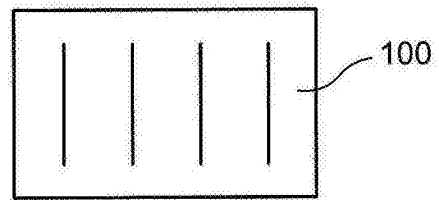


图3B

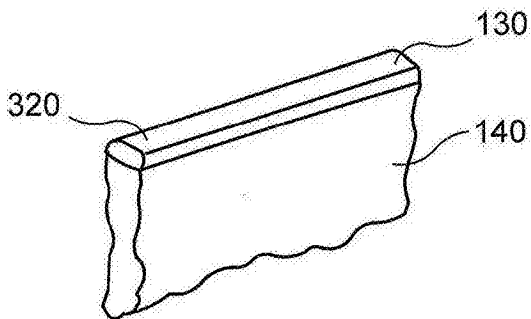


图3C

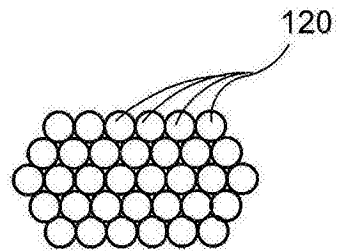


图4A

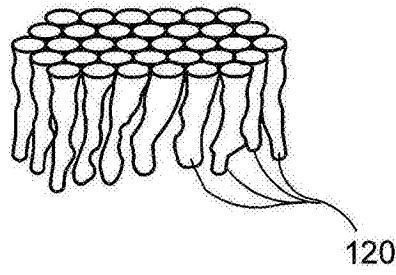


图4B

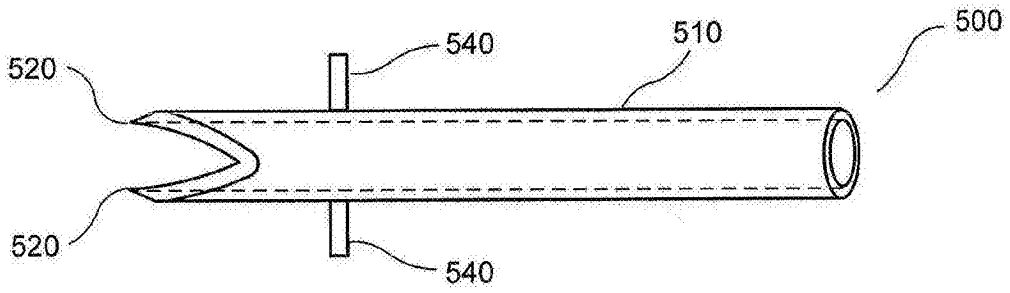


图5A

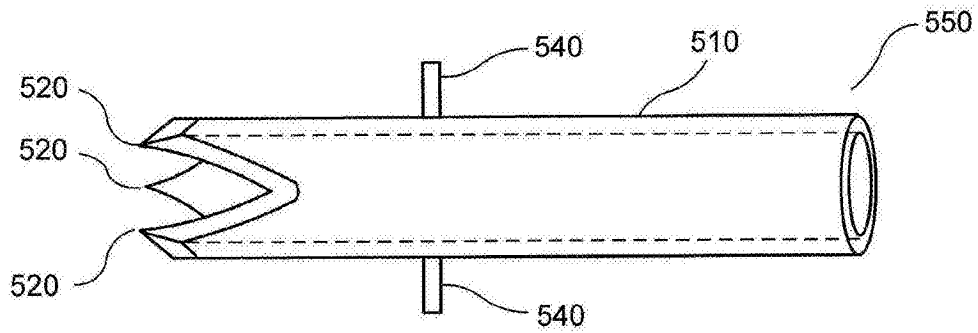


图5B

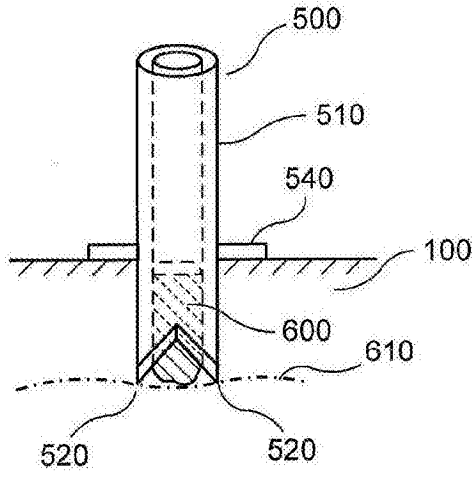


图6A

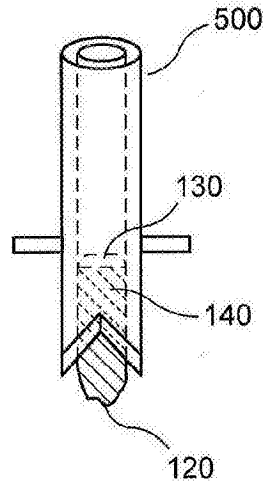


图6B

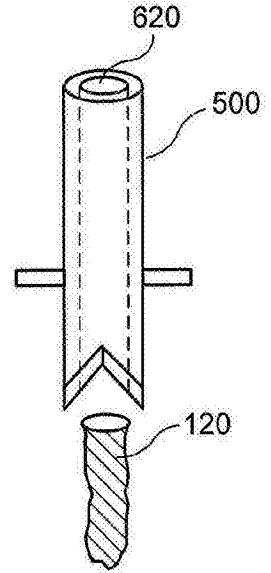


图6C

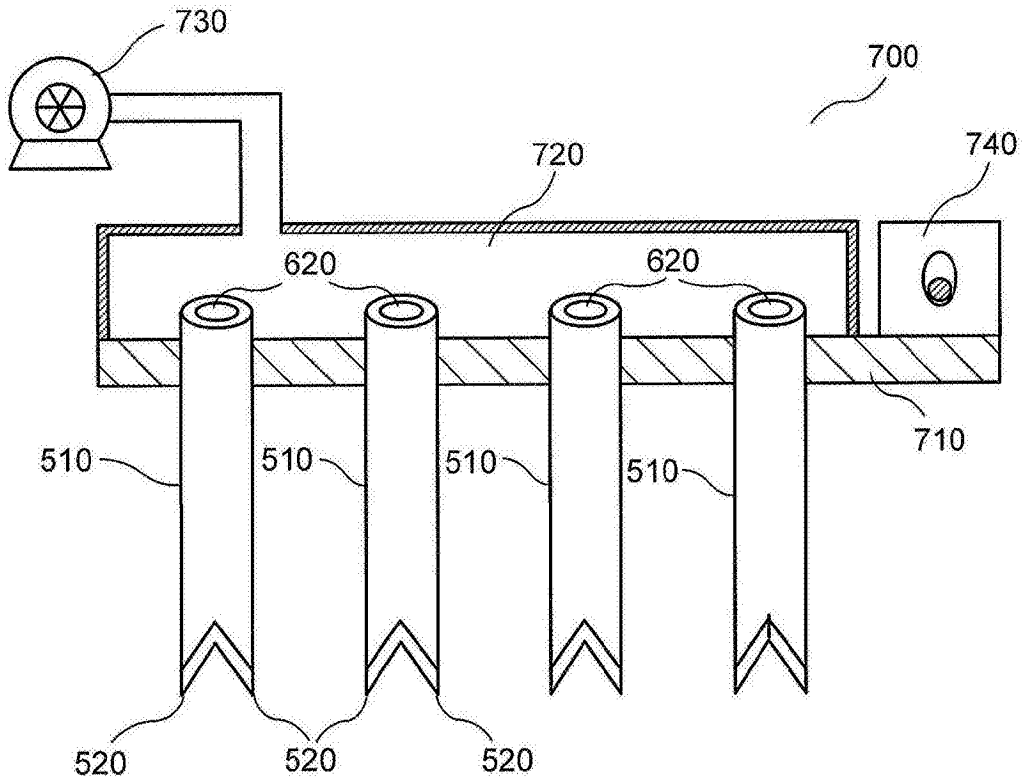


图7

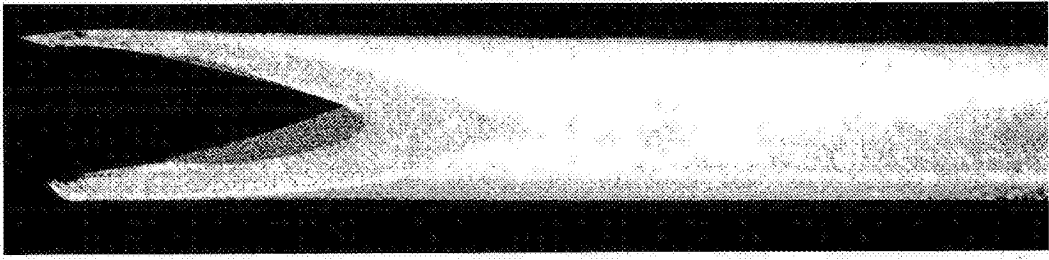


图8A



图8B

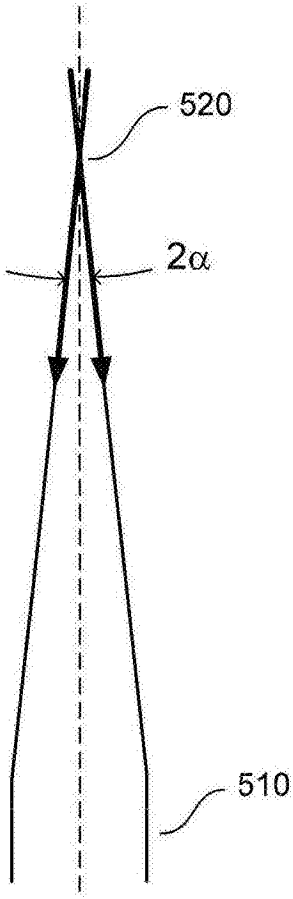


图8C

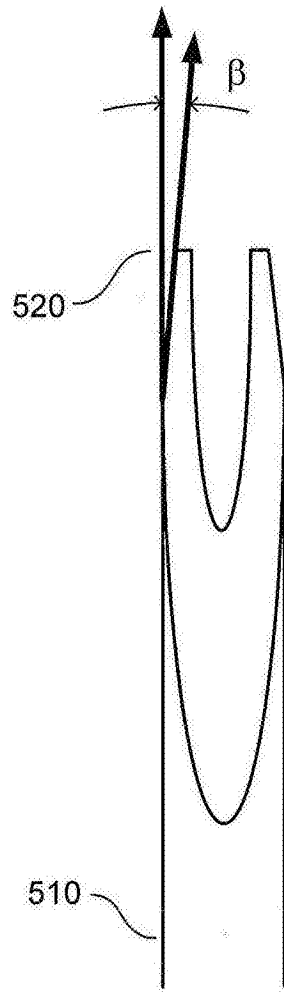


图8D



图8E

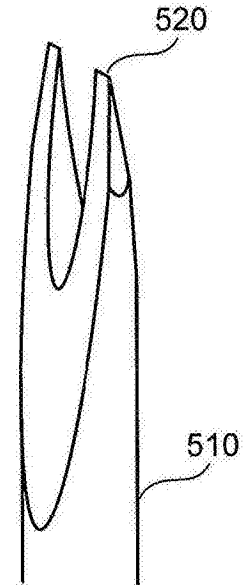


图8F

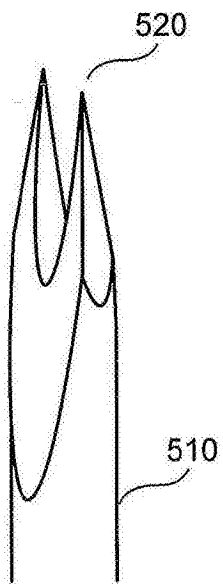


图8G

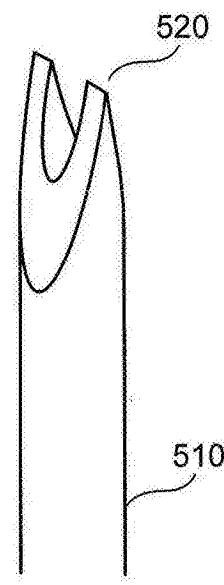


图8H

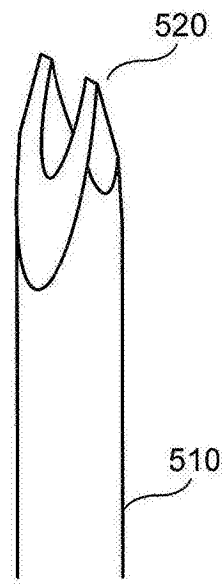


图8I

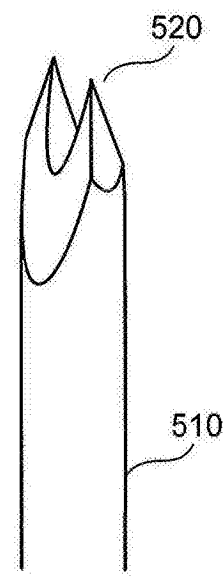


图8J



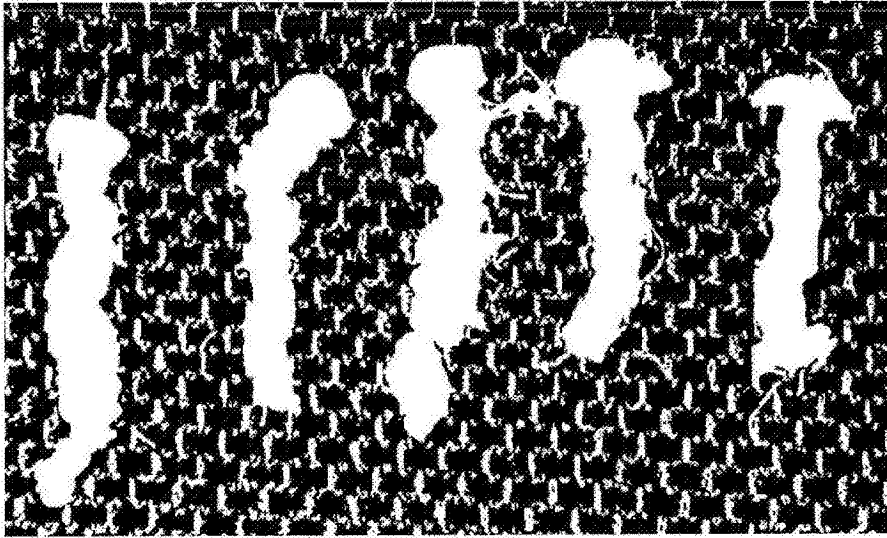


图9

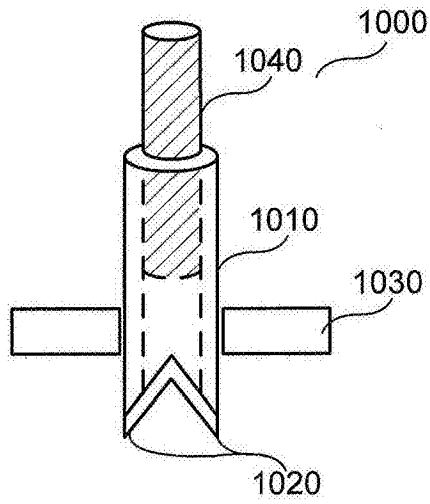


图10A



图10B

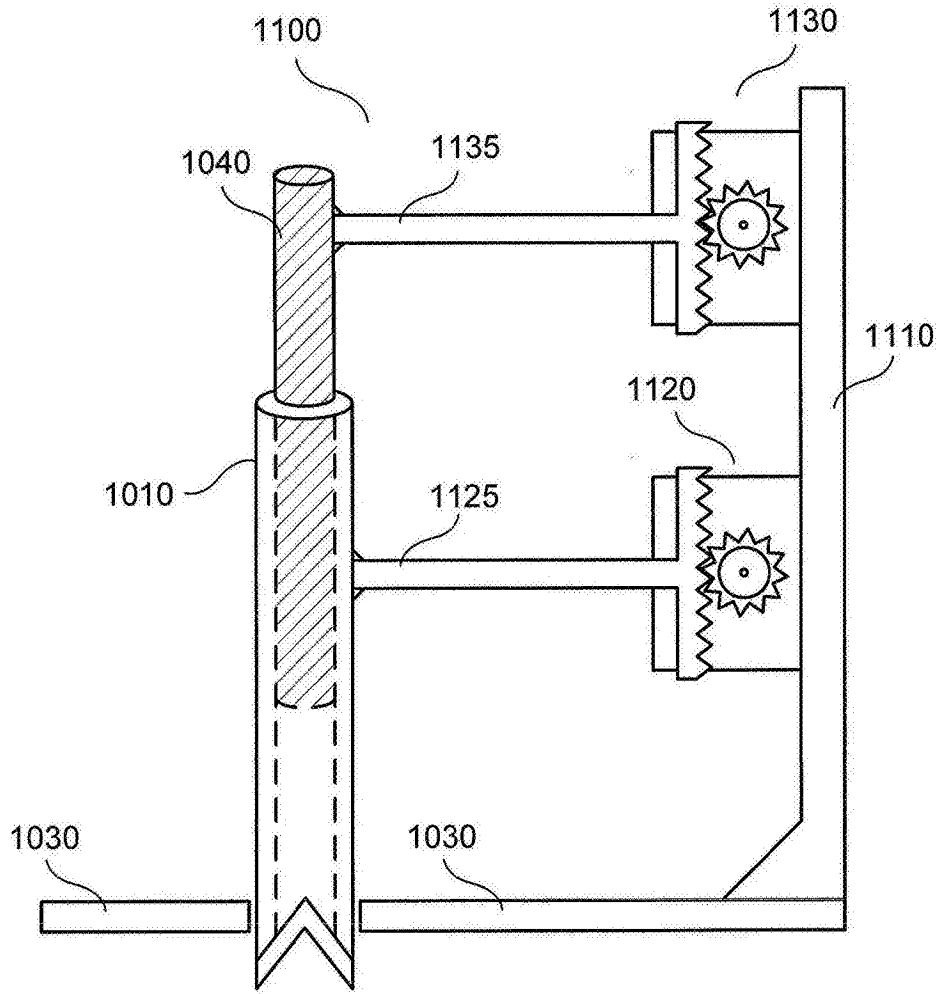


图11

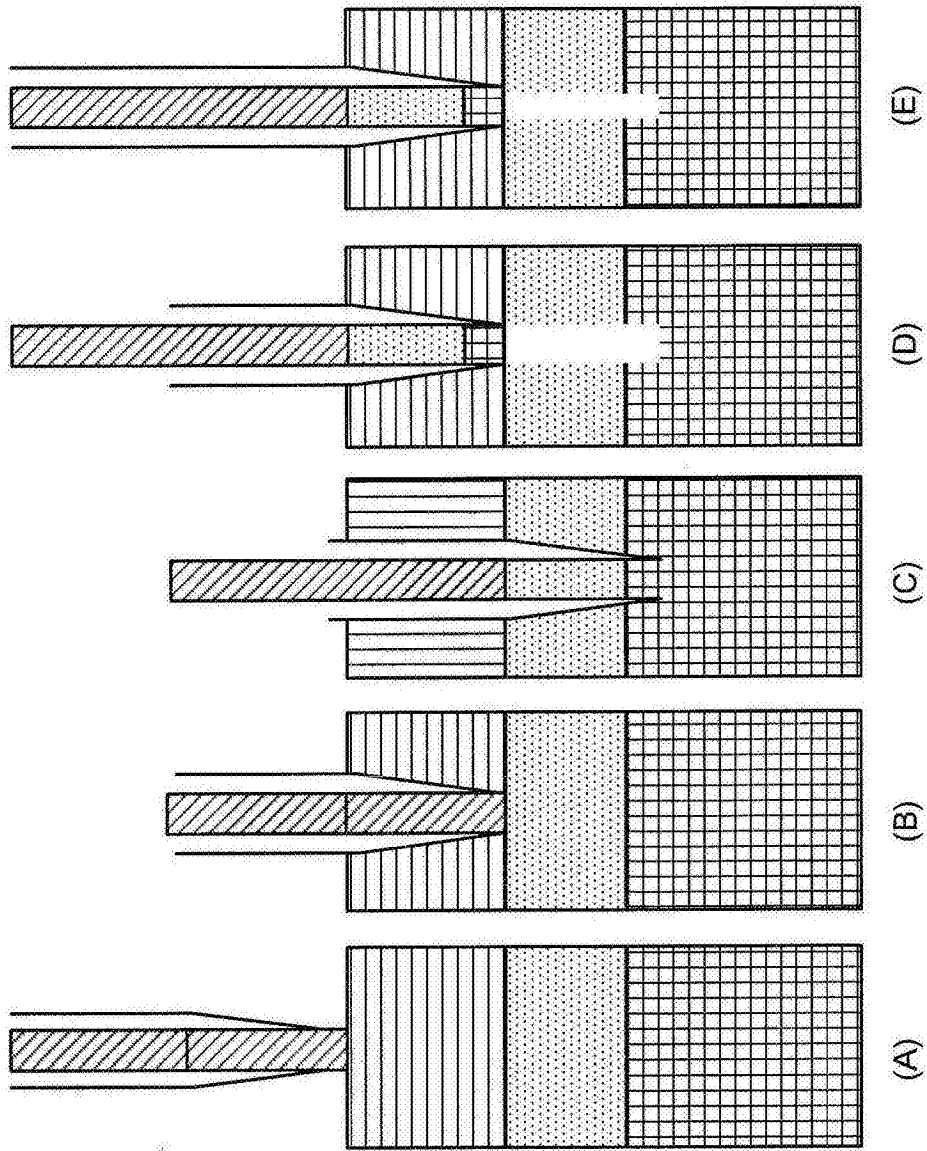


图12

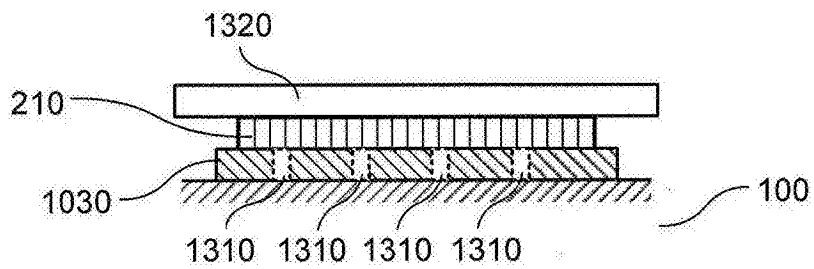


图13A

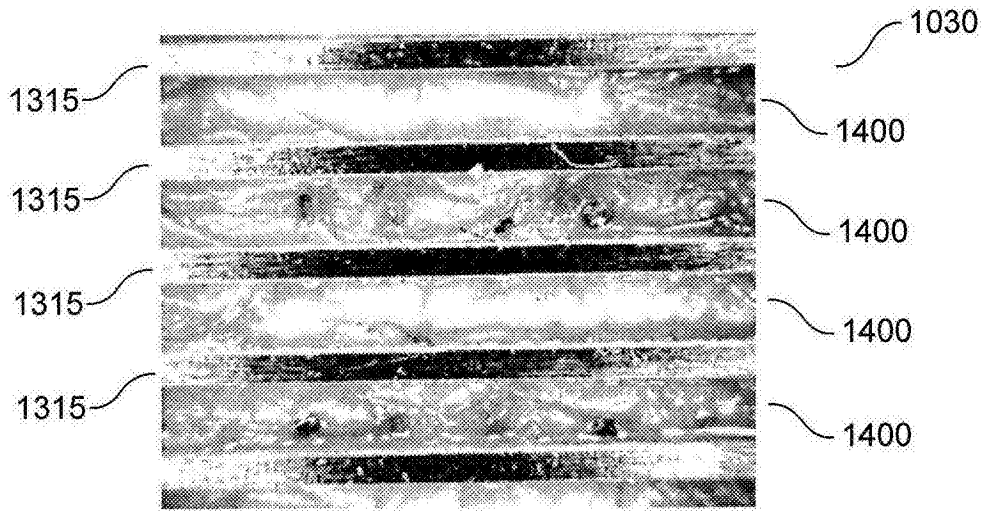


图13B

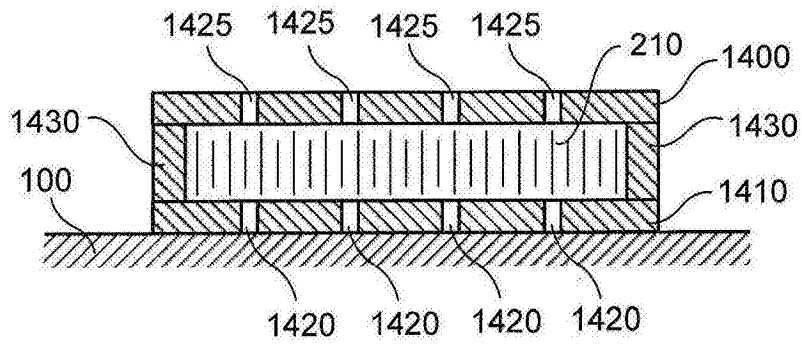


图14

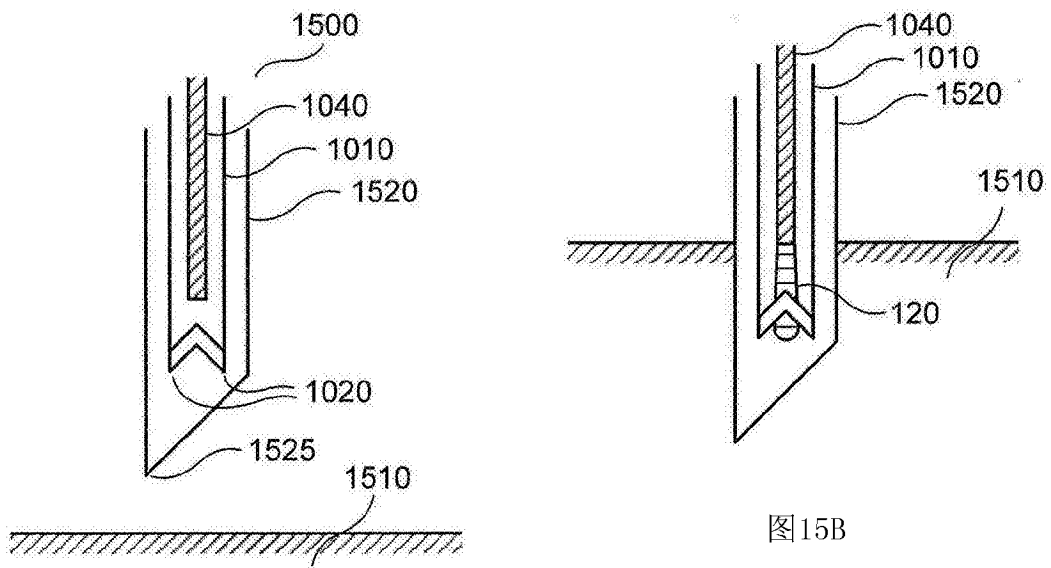


图15A

图15B

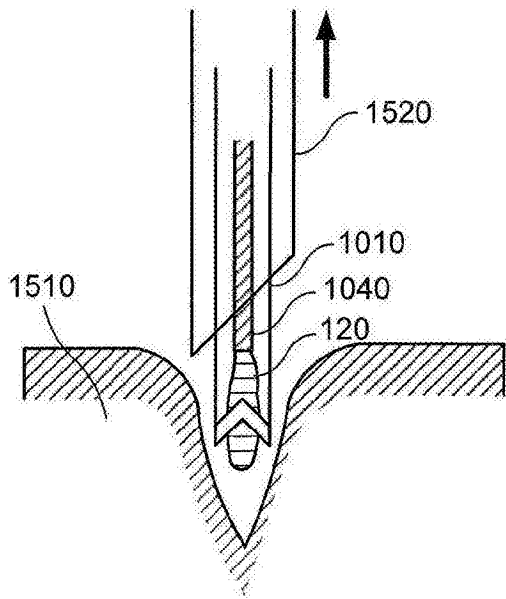


图15C

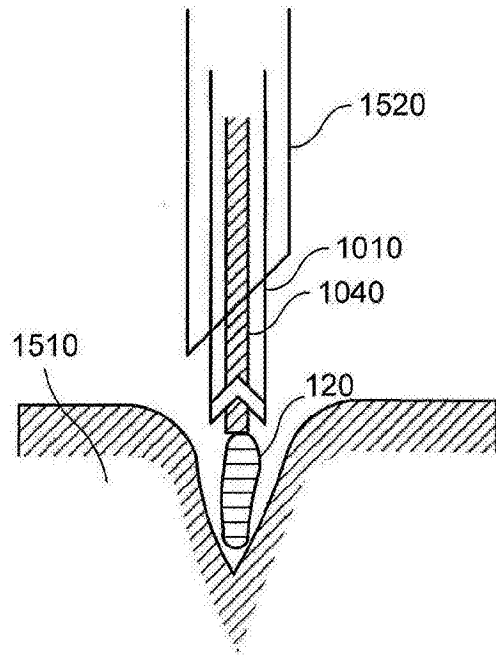


图15D

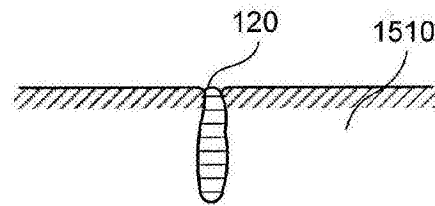


图15E

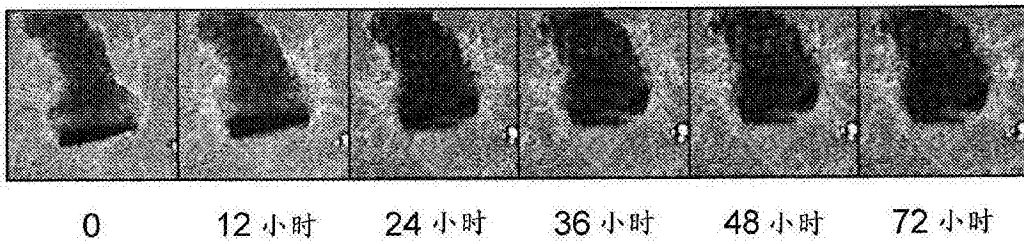


图16

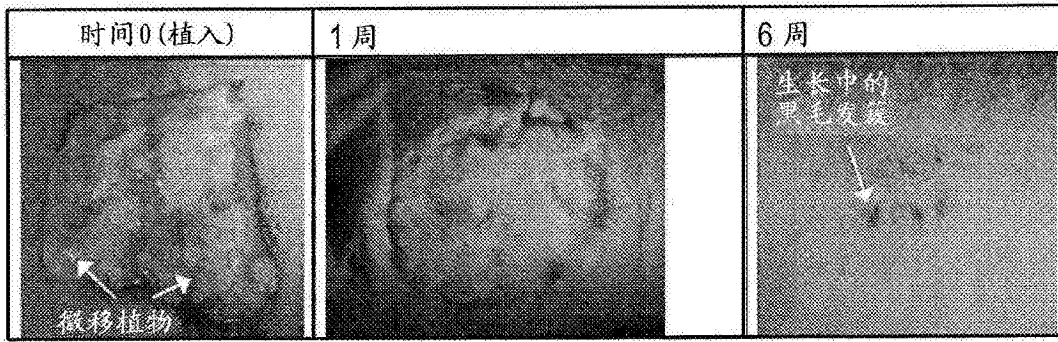


图17

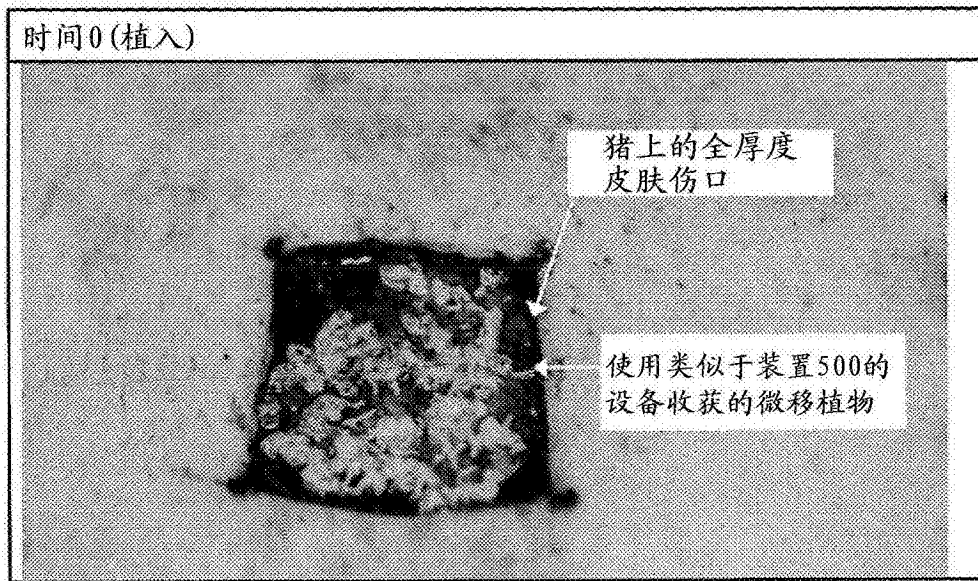


图18A

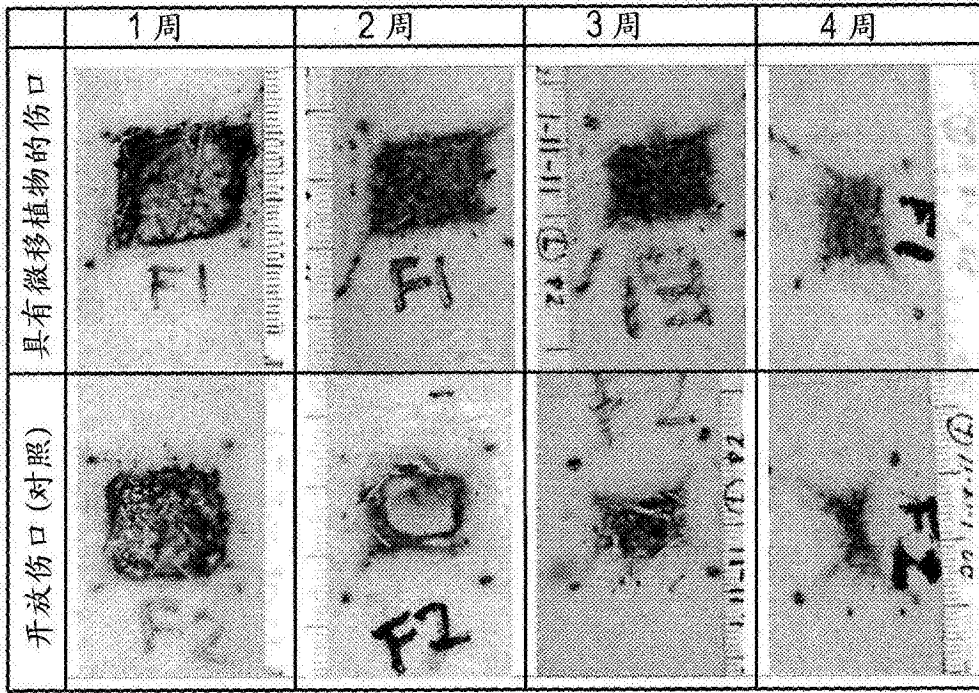


图18B

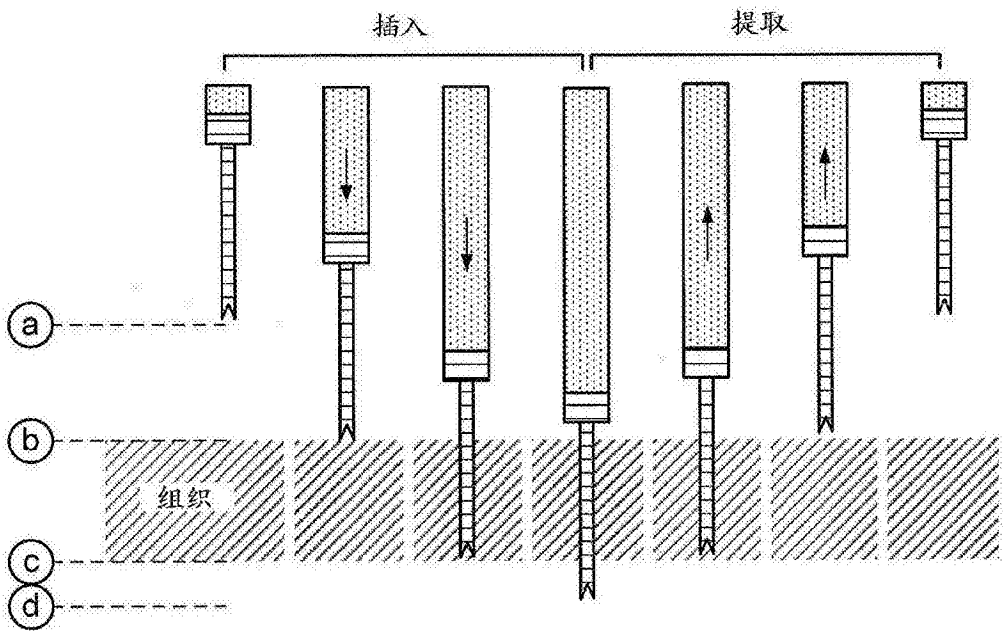


图19A

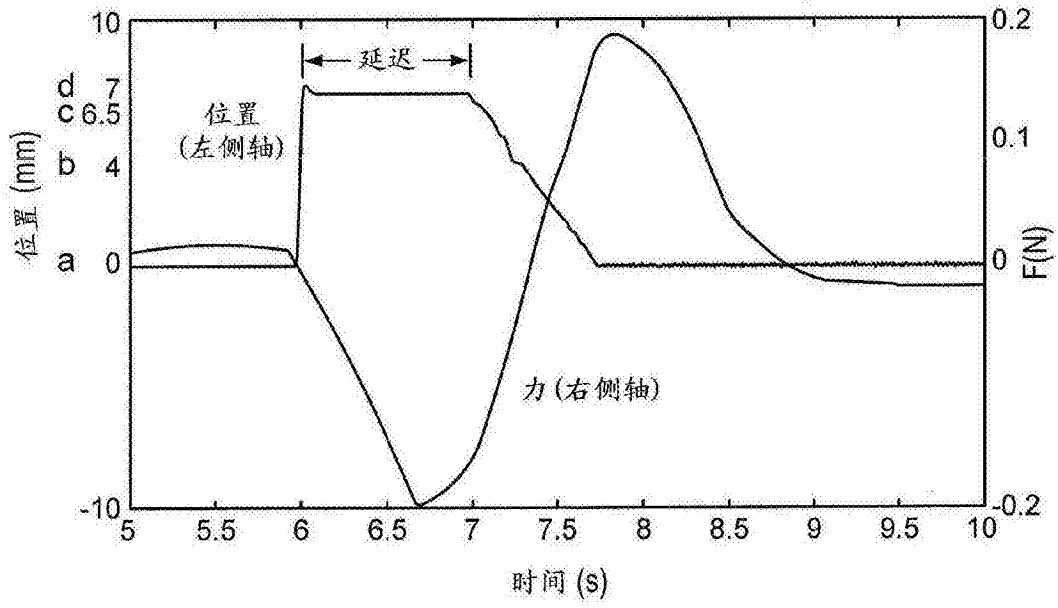


图19B