



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103228285 B

(45) 授权公告日 2016. 06. 01

(21) 申请号 201180056991. X

A61K 33/20(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 11. 07

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 33/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

1020300. 8 2010. 11. 30 GB

(56) 对比文件

US 5358973A , 1994. 10. 25,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 27

MCGRATH L B ET AL. Comparison of dextran 40 with albumin and Ringer's lactate as components of perfusion prime for cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. 《PERFUSION》. 1989,

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/069524 2011. 11. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/072374 EN 2012. 06. 07

审查员 楼杜鹃

(73) 专利权人 西维沃医疗科技有限公司

地址 瑞典哥德堡

(72) 发明人 S·斯蒂恩

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

公司 11285

代理人 张广育 姜建成

(51) Int. Cl.

A61K 31/721(2006. 01)

A61P 41/00(2006. 01)

A61K 31/191(2006. 01)

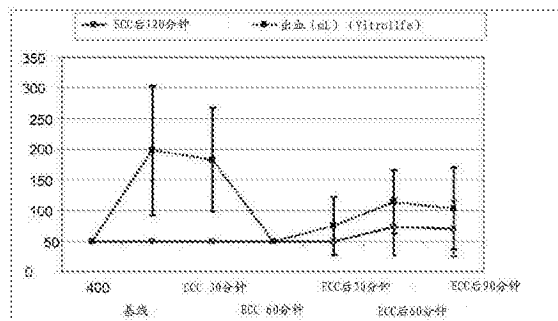
权利要求书1页 说明书15页 附图5页

(54) 发明名称

用于心肺转流术的预充液

(57) 摘要

本发明涉及在心肺转流术操作过程中使用的预充液。具体地,本发明涉及一种心肺转流术预充液,包括平衡盐溶液以及胶体渗透葡聚糖分子和非胶体渗透葡聚糖分子的结合物。本发明还涉及所述预充液用在心肺转流术方法中的用途、在心肺转流术操作过程中维持患者体内胶体渗透压的方法,以及心肺转流术预充液和心肺转流术装置的结合物。



1. 心肺转流术预充液在制备用于心肺转流术操作过程中维持患者血液的胶体渗透压在患者正常值之内的药剂中的用途,其中所述心肺转流术预充液包括平衡盐溶液以及胶体渗透葡聚糖分子和非胶体渗透葡聚糖分子的结合物,其中所述胶体渗透葡聚糖分子具有30-45kDa的平均分子量,所述非胶体渗透葡聚糖分子具有小于5kDa的平均分子量,其中所述胶体渗透葡聚糖的浓度等价于35-55g/l葡聚糖40,所述非胶体渗透葡聚糖的浓度等价于1-10g/l葡聚糖1,其中所述胶体渗透葡聚糖为平均分子量大于20kDa的葡聚糖,所述非胶体渗透葡聚糖为平均分子量低于5kDa的葡聚糖。

2. 根据权利要求1的用途,其中所述胶体渗透葡聚糖为葡聚糖40。
3. 根据前述权利要求任一项的用途,其中所述非胶体渗透葡聚糖为葡聚糖1。
4. 根据权利要求3的用途,其中所述葡聚糖1的浓度为1-5g/l。
5. 根据权利要求1的用途,其中所述患者为人。
6. 包含权利要求1-4任一项的心肺转流术预充液的心肺转流术装置。

用于心肺转流术的预充液

技术领域

[0001] 本发明涉及在心肺转流术操作过程中使用的预充液。

背景技术

[0002] 1953年, John Gibbon在费城的托马斯·杰斐逊大学医院(Thomas Jefferson University Hospital)成功进行了第一例心肺转流术操作。现在, 世界范围内每年进行数以十万计次操作。

[0003] 用于心肺转流术(CPB)——也被称为体外循环(ECC)——的预充液是用于填充转流回路的部分, 例如管道、泵和贮存器。该溶液的主要目的是从所述系统中除去空气, 否则当将所述回路连接至患者时空气可能会导致气栓。

[0004] 在CPB早期, 供体血液被用于预充所述回通路, 患者自己的血液是用于灌注的最好溶液。但是, 由于成本、血液缺乏以及与供体血液输血相关的副作用——例如传播传染病的风险和免疫抑制, 现在很大程度上已经放弃了这种做法。

[0005] 现在做法是, 将患者与回路连接, 将预充液与所述患者的血液混合。这导致了对血液的显著稀释, 这可能对患者是有害的。因此, 降低血稀释和预充液的有害效应是重要的。血量与患者的身材有关, 身材较小的患者有较少血量, 身材较大患者有较多血量。但是, 预充液的量很大程度上取决于所用的回路。通常, 不考虑患者身材, 用1.5-2升的预充液填充系统。

[0006] 人体中的流体分布分为细胞外液(ECF)和细胞内液(ICF)。ECF进一步分布于脉管空间(其占总ECF量的约25%)和间质间隙(其占总ECF量的约75%)(Griffel et al., 1992)。等渗溶液例如林格乳酸盐(Ringer's lactate)具有与血浆相似的渗透压, 因此将其加入循环不会形成水势梯度。这意味着, 用等渗晶体溶液稀释血液后, 所述溶液的75%会保留在间质间隙, 25%会保留在脉管系统(Griffel et al., 1992)。给予的所述溶液的晶体越多, 形成的间质水肿就越多。

[0007] 尽管所述操作有很长的历史并且其常被使用, 但对于使用哪种预充液, 晶体或是胶体, 仍不统一(Boldt et al., 2009, Gu et al., 2005)。用于CPB的晶体溶液通常是平衡盐溶液例如盐水和林格乳酸盐或葡萄糖/甘露糖醇溶液。通常, 它们含有盐和/或糖的混合物。高渗盐水已被用于CPB(McDaniel et al., 1994)。这种高渗晶体溶液形成水势梯度, 从而由于其提供的高渗透压而导致水从间质层移动到脉管系统。但是, 随着电解质移动到间质, 所述效应很快消失。

[0008] 胶体溶液通常是平衡盐溶液和大分子的混合物, 其不能容易地进入间质, 因此可长时间保留在脉管系统中, 从而提供胶体渗透压(oncotic pressure)。已在胶体预充液中使用多年的大分子包括白蛋白、明胶、羟乙基淀粉(HES)以及, 在某种程度上, 葡聚糖。这些分子可提供胶体渗透压(colloidal osmotic pressure或colloidal oncotic pressure)。在本申请中术语胶体渗透压(colloidal osmotic pressure)和胶体渗透压(colloidal oncotic pressure)可互换使用。在实践中, 这意味着, 给予脉管系统的高胶体渗透的胶体

溶液将水从间质层带出到脉管系统中。这改变了ECF之间的分布,更少的流体驻留于间质层中。因此,高胶体渗透溶液将脉管系统中的总体积增加至比给定总体积更大的量。例如,25%白蛋白溶液可使脉管系统中的体积增加为给定体积的几乎五倍(Griffel et al.,1992)。正常人血浆中的胶体渗透压为约28mmHg,高胶体渗透溶液必须提供比这更高的胶体渗透压。胶体渗透压越高,就有越多水从间质转移到脉管系统。

[0009] 因此,可用高胶体渗透溶液减少水肿,从而降低血管阻力,提供改善的微循环和降低的低灌注风险。大脑是从这种改变受益最多的区域之一。已有报导称开放心脏手术的心肺转流术后认知功能障碍高达70%(Iriz et al.,2005)。与晶体溶液相比,当使用胶体溶液(HES)时,显示出认知功能改善(Iriz et al.,2005)。

[0010] 有时使用简单的平衡盐溶液例如林格乳酸盐或林格乙酸盐。这些简单的溶液向循环的血液提供低胶体渗透压,这导致水泄漏到间质间隙和组织,从而形成水肿。这可通过使用高渗溶液来避免。但是,为维持稳定的胶体渗透压,需要胶体溶液。

[0011] 市场上有可以用少得多的预充液体积工作的新型心肺转流术机器。这些尺寸减小的系统价格昂贵,并且使用它们可能导致风险增加,因为减少的体积使得灌注师使用更少的储备体积来工作,从而增加了将空气引入脉管系统的风险。因此,仅在某些情况中需要使用它们。

[0012] 内源性白蛋白是血浆中的主要蛋白,在健康人中提供约80%的胶体渗透压。当然,在为内源性分子时以及在正常身体功能中,其为可用的最佳分子。但是,如果使用非内源性白蛋白,其价格昂贵,并且传播传染病的风险从来不能被完全排除。血液衍生品还可导致免疫抑制(Spiess,2001),给予人白蛋白确实会导致小的过敏性反应风险。

[0013] 明胶是修饰的胶原衍生物。胶原通常从牛的材料获得。所用的明胶是脲桥接或连接的异质的肽聚合物。除了传播传染病的明显风险之外,已知所述修饰的明胶可导致过敏性反应。所述反应可以是由于组织胺释放引起或可以是抗体介导的。

[0014] 羟乙基淀粉(HES)是衍生自支链淀粉的分子。支链淀粉是高度分枝的葡萄糖聚合物,通过羟乙基取代可将其修饰为HES。所述取代使其较不易受到淀粉酶降解,因此在血液中更稳定。HES是不同大小和取代程度的颗粒的异质混合物。较小的分子可迅速被排泄到尿中,而最大的分子可被组织吸收并保留在体内达数周、数月、甚至数年。市场上有不同型式的HES出售,这些HES在分子大小分布、侧链和取代程度方面不同。给予HES确实会带来过敏性反应的风险,以及干扰补体和凝血系统的风险。一种被低估的副作用是持续瘙痒,其被认为与所述最大分子在体内的蓄积有关。瘙痒发作经常延迟,因此其不总是被与HES的使用关联起来。

[0015] 葡聚糖是异质的、细菌产生的葡萄糖聚合物,分子量范围为数千至数百万道尔顿。但是,商业化生产的葡聚糖通常被水解为较小的级分。市售的葡聚糖经常具有1、40、60或70kDa的平均分子量。在每个市售样品中的单个葡聚糖分子的实际重量可以变化。例如,葡聚糖40(Dextran40)样品会包括具有某一重量范围的分子,但是平均分子量为40kDa。葡聚糖1(Dextran1)由于其小的平均分子大小而不被用于在胶体溶液中形成胶体渗透压。葡聚糖比HES分子分枝更少,因此也比更像球形的HES或白蛋白更伸展。不像蛋白质,葡聚糖分子还不带电荷。可以多种方式修饰葡聚糖以改变其性质。这种修饰的葡聚糖被考虑用于所公开的溶液。

[0016] 尽管有葡聚糖被认为是药理学上惰性的这个事实,但它们对免疫系统以及凝血系统具有多种效应。所涉及的确切机制未知,但其被认为是由于空间效应所致。例如,已知葡聚糖可减少血栓形成,葡聚糖已被用于替代用于减少血栓形成的目的的抗凝血剂肝素或与其组合使用。已经设想了许多凝血因子相互作用,但是文献中记载最多的相互作用是与血小板和凝血因子VIII(Grocott et al.,2002)。

[0017] 葡聚糖的性质使得其非常有利于用在胶体预充液中。与白蛋白相比其价格廉价,并且其具有比HES更好的包覆性质。还显示其可减少缺血再灌注损伤,并且其容易从身体提取。

[0018] 葡聚糖会有过敏性反应的风险。但是,这种风险可通过预先给予低分子量的葡聚糖例如葡聚糖1来降低。这种预先给予意味着,与其他大分子相比,葡聚糖的过敏性反应风险较小。人们认为,小的葡聚糖分子结合至参与所述反应的免疫球蛋白,从而防止免疫球蛋白的聚集和过敏性反应(USP4,201,772)。由于葡聚糖1的分子量小,以克为单位的小剂量葡聚糖1在数量上超过了胶体制剂的较大分子,从而形成有效的预防作用。

[0019] 已知葡聚糖可增加毛细管流动。这部分地是通过降低血液粘度和胶体渗透作用、从而减少肿胀并使毛细管开放来实现,并且部分地是因为其可防止白细胞粘附到微脉管系统,否则其会导致血管进一步变窄。

[0020] 但是,葡聚糖未被更广泛地用于CPB预充液的主要原因是给予葡聚糖时的剂量依赖的出血风险。当使用浓度足以提供功能性高胶体渗透压的葡聚糖时,可能是葡聚糖对凝血系统的效应增加了出血风险。当然,出血是开放心脏手术和心肺转流术中的主要考虑。因此,过度出血的风险增加比胶体溶液可提供的积极效应更重要。

[0021] 与HES相比,使用葡聚糖时的凝血障碍增加记载于Tigchelaar et al.,2010,其指出“……羟乙基淀粉不能像葡聚糖一样被称为抗血栓形成剂。”Petroianu et al.,2000指出,“……我们建议,当出血对患者来说可能是严重后果时,应当谨慎使用葡聚糖(尤其是10%的葡聚糖40)和HES制剂”。虽然这些论文的作者对HES有不同见解,这很可能可以由所用的不同制剂来解释,但是他们在葡聚糖的风险方面意见一致。

[0022] 由于其有益的性质,葡聚糖有时被用于外伤患者的复苏液中。由于出血风险,有24小时内每kg体重1.5g葡聚糖的设定限值。对于在CPB胶体预充液中的使用葡聚糖没有明确规定这种限值。但是,对于CPB更多地关注的是出血,因为患者已经处于由于肝素化和这种操作导致的出血并发症风险下。因此,有人认为在CPB过程中推荐的葡聚糖剂量限值可以为24小时内低于1-1.5g/kg体重(Gu et al.,2006)。

[0023] 应关注剂量依赖性,因为CPB是不考虑患者体重的标准操作。50kg的患者接受与100kg的患者一样多的预充液,导致身材较小的患者接受了双倍剂量。另一点是,CPB预充过程中给予全部剂量是短时的,不会延迟超过24小时。

[0024] 虽然提及流体分布以及胶体和晶体效应的很多研究来自于复苏术领域,而不是来自CPB领域,但是必须记得这两个领域的差异。主要差异是,在复苏术中,失去的血量被注入的流体替代,目的是增加脉管系统中的体积,从而恢复血压。在CPB过程中,预充液没有用于替代失去的体积,而是,其增加了循环中体积,以能够用流体不仅填充脉管系统,还填充了体外回路。另一个差异是,CPB本身导致了炎症和凝血途径的改变,部分地通过与转流回路表面接触。肝素还与CPB结合使用,进一步影响凝血途径。

[0025] 如下文所讨论的,不提供功能性高胶体渗透压的低浓度葡聚糖溶液已被用于预充CPB回路。

[0026] Lancon et al.,1975使用了由1.5升3.5%葡聚糖40和0.5升林格溶液的混合物组成的预充液。所述溶液与含有白蛋白的溶液作用类似。使用的葡聚糖溶液含有相对低的葡聚糖40浓度,这可以不提供功能性高胶体渗透压。没有提到加入更低分子量葡聚糖。

[0027] Mellbye et al.,1988描述了,在用于CPB的总体积2.4升预充液中使用1.5升Macrodex(10%的葡聚糖70)。该研究目的是调查以血浆或葡聚糖作为预充剂(primer)对补体系统的效应。该论文声称,已知葡聚糖可激活补体的替代途径。没有讨论出血,没有提到加入更低分子量葡聚糖。

[0028] Lee et al.,1975是比较三种不同预充液的结果的临床研究。溶液1为晶体溶液,溶液2为含1%葡聚糖40的林格乳酸盐,溶液3为HES溶液。所用葡聚糖溶液含有相对低的葡聚糖40浓度,没有提到加入更低分子量葡聚糖。

发明内容

[0029] 对于本申请的目的,非胶体渗透葡聚糖(non-oncotic dextran)被定义为平均分子量低于5kDa的葡聚糖。胶体渗透葡聚糖(oncotic dextran)被定义为平均分子量大于20kDa的葡聚糖。平衡盐溶液是包含其浓度与血液中浓度相似的离子的溶液。优选地,所述盐溶液为等渗的或近于等渗的,例如林格乳酸盐、林格乙酸盐、生理盐水、PBS或细胞培养基。

[0030] 对于本申请的目的,功能性高胶体渗透压是这样一种胶体渗透压,即当将有功能性高胶体渗透压的溶液与患者的血液混合时,血液的胶体渗透压维持在患者正常值之内。使用该定义的原因是因为,由与患者血液混合的葡聚糖溶液提供的有效胶体渗透压不能简单地使用范特霍夫定律(van't Hoff's law)计算。当相对10kDa截留膜测量葡聚糖40溶液的胶体渗透压时,35g/l大约相当于37mmHg或1.3倍血浆胶体渗透压,45g/l大约相当于48mmHg或约1.7倍血浆胶体渗透压,55g/l大约相当于63mmHg或约2.1倍血浆胶体渗透压。但是,确切数字会因测量方法而变化。体内情况也可会即时地改变所述功能性胶体渗透压。

[0031] 根据本发明的一个方面,提供了一种心肺转流术预充液,包括平衡盐溶液以及胶体渗透葡聚糖分子和非胶体渗透葡聚糖分子的结合物。

[0032] 意外地发现,所述公开的溶液在被用作心肺转流术预充液时不会导致剂量依赖的出血。优选地,所述胶体渗透葡聚糖为葡聚糖40,所述非胶体渗透葡聚糖为葡聚糖1。所述功能性高胶体渗透压在CPB操作过程中应该足以维持患者的胶体渗透压,并且优选与35-55g/l葡聚糖40提供的高胶体渗透压相似。如前所述,葡聚糖40样品包括具有一系列分子量的葡聚糖分子,但是具有40kDa的平均分子量。

[0033] 葡聚糖的其他分子级分,例如市售的葡聚糖60,具有与葡聚糖40相似的效应,可被用作替代物。需要针对于所述新平均分子量的葡聚糖优化所述浓度。这可通过以下方式容易地实现:将所测量的胶体渗透压与具有上述浓度的葡聚糖40溶液比较以获得在预充液中获得基本相同的胶体渗透压。使用该方法时,可以将平均分子大小分布为20-80kDa,优选20-60kDa,更优选30-55kDa,或甚至更优选在35-45kDa的葡聚糖优化为替代溶液。对于相同胶体渗透压,平均分子量越高,就需要更多克的葡聚糖。

[0034] 优选地,胶体渗透葡聚糖的浓度等价于35-55g/l的葡聚糖40,非胶体渗透葡聚糖浓度等价于1-10g/l的葡聚糖1,优选等价于1-5g/l的葡聚糖1。非胶体渗透葡聚糖为葡聚糖1时,葡聚糖1的浓度可以是1-10g/l,优选1-5g/l葡聚糖1。这应该不会诱导剂量依赖的出血风险增加。

[0035] 葡聚糖导致过度出血的一种机制是通过形成凝血因子复合物,从而从循环中除去所述因子(Petroianu et al.,2000)。较小的非胶体渗透葡聚糖分子可通过竞争性结合防止这一点。

[0036] 当在动物模型中与晶体溶液比较时,使用所公开的溶液时血细胞比容显著更低,表明由所述胶体渗透预充液提供的流体保留在脉管系统内,形成了显著更低的全身血管阻力(SVR)和平均动脉压(MAP)。使用晶体溶液时胶体渗透压也下降显著,而使用所公开的溶液时胶体渗透压保持不变或甚至轻微增加。

[0037] 通过跟踪转流时静脉贮血器中的液位可清楚地观察到使用所公开的溶液时的进一步改善。使用所公开的溶液时,在所有情况中所述液位均增加了,并且不需要额外的流体。但是,使用晶体溶液时,在所有情况中所述液位均降低了,不得不加入流体以保持静脉贮血器的液位在出于安全原因设置的最小水平以上并能够保持灌注向上流动。使用所公开的溶液时在ECC后2小时时间内心输出量和MAP显著更高,反映出血量更大。在被给予根据所公开溶液的预充液的动物中没有过度出血的征兆。因此,如预期的一样,所公开的溶液提供了功能性高胶体渗透压,而在操作过程中或之后没有诱导任何过度出血。

[0038] 在人临床研究中,当使用所公开的溶液时,没有发现出血量与患者体重相关。当使用所公开的溶液时,还显示在CPB过程中胶体渗透压被维持并且是稳定的。

[0039] 总之,有这样的发现,即平衡盐和包括胶体渗透葡聚糖分子和非胶体渗透葡聚糖分子的葡聚糖溶液可在CPB过程中提供足够的胶体渗透压以维持患者血液中的胶体渗透压,而不导致剂量依赖的出血。为实现这一点,胶体渗透葡聚糖分子的浓度应等价于35-55g/l葡聚糖40,非胶体渗透葡聚糖的浓度应等价于1-10g/l葡聚糖1。优选地,胶体渗透葡聚糖分子的浓度应等价于40-50g/l葡聚糖40,非胶体渗透葡聚糖的浓度应等价于1-5g/l葡聚糖1。

[0040] 根据本发明的另一方面,提供了所公开的心肺转流术预充液在心肺转流术方法中的用途。

[0041] 根据本发明的另一方面,提供了在心肺转流术操作过程中维持患者中胶体渗透压的方法,包括使所述患者与所公开的预充液接触。优选地,所述患者为人。

[0042] 根据本发明的另一方面,提供了所公开的心肺转流术预充液与心肺转流术装置的结合物。

附图说明

[0043] 现在将通过仅示例的方式并参考以下的附图描述本发明的实施方案,其中:

[0044] 图1的曲线图示出了操作过程中所公开的溶液和林格乙酸盐的输注ml数;

[0045] 图2的曲线图示出了在操作结束时所公开的溶液和林格乙酸盐保留在体外回路的贮容器中的流量;

[0046] 图3的曲线图示出了使用所公开的溶液和林格乙酸盐操作过程中产生的尿体积;

- [0047] 图4的曲线图示出了所公开的溶液和林格乙酸盐保留在特定区域中的体积；
- [0048] 图5的曲线图示出了使用所公开的溶液和林格乙酸盐操作过程中的胶体渗透压；
- [0049] 图6的曲线图示出了使用所公开的溶液和林格乙酸盐操作过程中活化凝血时间怎样变化；
- [0050] 图7的曲线图示出了使用所公开的溶液和林格乙酸盐操作过程中出血怎样变化；
- [0051] 图8的图表示出了手术中出血量与患者体重之间的关系；
- [0052] 图9的图表示出了手术中出血量与患者体重之间的关系。

具体实施方式

- [0053] 根据本发明的溶液和对照在动物上的临床前研究
- [0054] 动物和动物照管
- [0055] 将平均体重为63kg(范围为60-72kg)的16只瑞典家猪用于实验。对所有动物依照“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”(NIH Publication85-23revised1985)进行照管。实验之前,所有动物被禁食过夜,自由饮水。实验后,通过静脉注射氯化钾诱导心室纤颤来使所有动物安乐死。
- [0056] 动物准备
- [0057] 所有动物以肌肉注射内氯胺酮10mg/kg体重和赛拉唑(xylasin)0.2mg/kg体重接受麻醉前用药。为了进行麻醉诱导,使用静脉注射硫喷妥钠5mg/kg体重和阿托品0.02mg/kg体重。在气管切开术和气管导管引入之前通过静脉给予泮库溴铵。在实验过程中,使用溶解在500ml的5%葡萄糖中的8g氯胺酮和300mg泮库溴铵的混合物以每小时35ml的连续输注入来维持麻醉。使用体积控制的通气来维持正常静脉条件(分钟体积150-200ml/kg,20次呼吸/分钟,PEEP=5cm H₂O,吸入氧气分数=0.5)。
- [0058] 实验方案
- [0059] 将猪随机分配到晶体组(1500ml林格乙酸盐,n=8)或胶体渗透组(1500ml根据所公开溶液的PrimeECC溶液,其组成在下文显示)。使用了有16个相同标签的封袋。所述标签被标记为晶体组或胶体渗透组。动物准备后,开始30分钟的稳定期,在此过程中最后15分钟被记为基线。建立ECC(体外循环)并维持60分钟。然后,断开ECC并再监控所述动物120分钟。
- [0060] PrimeECC组成:
- [0061]

分子:	量:
葡聚糖40	45.0g
葡聚糖1	3.00g
氯化钠	5.84g
氯化钾	298mg
氯化镁6H ₂ O	203mg
氯化钙2H ₂ O	294mg
乳酸钠	3.36g
盐酸(用于pH)	适量
注射用水	加至1000ml

[0062] 手术和灌注

[0063] 每个实验均以静脉-动脉转流方式进行并维持1小时。在洁净条件下进行所有手术。进行正中胸骨切开术之后,小心除去胸腺和心包膜的前部,暴露出心脏和主动脉弓。全身肝素化(300IU/kg)后,向右心房和主动脉弓插入导管。通过间歇注射肝素使活化凝血时间(ACT)保持多于350秒。在正常体温(37℃)进行所有灌注。

[0064] 在所有灌注中使用了带有充氧器和动脉过滤器的硬壳静脉/心切开术贮存器。根据制造商的说明书组装和预充回路。离心泵被选择作为所述灌注的动脉泵。在进行灌注前,不进行过滤来减少血小板的数目。在60分钟的灌注时间内,泵流量设定为65ml/kg/min,泵流量/气体比例保持在1:1.2,FiO₂设定为0.5。在ECC过程中通气始终是断开的。

[0065] 监测和测量

[0066] 通过颈部血管建立了两条中心静脉管路和两条动脉管路,用于进行血液采样、药物给予和压力监测。在进行正中胸骨切开术后,通过直接穿刺肺动脉放置了一条肺动脉管路。有两条静脉管路和动脉管路的原因是使得血液采样对其他管路中的压力监测干扰最小。插入之前,将三条压力监测导管分别校准为右心房、胸内主动脉和肺动脉水平的气压。用荧光镜持续测量和监测血压、MAP(平均动脉压)、CVP(中心静脉压)、PAP(肺动脉压)、心率、泵流量、泵转速、泵压和温度。在所有动物中进行了用于测量尿排出量的膀胱切开术。在鼻咽中测量了中心体温。并且,在右颈动脉和肺动脉周围放置了两个超声血流量探针。

[0067] 将校准的换能器放入到气管导管和通气机之间以测量潮气末二氧化碳。

[0068] 在基线、ECC的30分钟和60分钟以及ECC后的30分钟、60分钟、90分钟和120分钟时,采集血液样品用于血气、乳酸盐、葡萄糖、胶体渗透压、ACT和渗透性。

[0069] 从右心房、颈动脉和肺动脉采集血液样品并分析血气和氧饱和、血红蛋白和血细胞比容。

[0070] 数据分析

[0071] 所有结果表示为平均值±平均值的标准差(S.E.M.)。对于不配对数据使用Student's t检验分析单个时间点(基线),通过曲线下面积对数据进行全局解释。

[0072] 结果

[0073] 在基线时所述两组的任何所测量的变量的均没有显著差异。

[0074] 在ECC期间,泵流量在数字上几乎是相同的,即使小的差异是统计上显著的。在ECC过程中,胶体渗透组中不必给予输注,然而在晶体组中不得不给予1.3升($p<0.001$)。ECC后,也不得不给予晶体组显著更多($p<0.05$)的输注(图1)。

[0075] 与晶体组相比,在胶体渗透组的体外回路和其贮存器(“贮存袋”)中留有显著更多($p<0.001$)的流体,尿产生量多出约400ml($p<0.001$)(图2和3)。

[0076] 晶体组的总体液平衡为+1.8升,胶体渗透组为-18ml($p<0.001$)(图4)。

[0077] 在ECC中以及ECC后,胶体渗透组的胶体渗透压显著更高($p<0.001$),平均为19mmHg,作为对比晶体组为13mmHg。两组的渗透性没有显著差异。在ECC中和ECC后,胶体渗透组的血细胞比容显著更低($p<0.001$)(图5)。

[0078] 在ECC过程中,与晶体组的MAP(约85mmHg)相比,胶体渗透组的MAP(约65mmHg)显著更低($p<0.05$),而在ECC后出现相反情况。在基线时,两组的心输出量为约4l/min,在ECC后晶体组中与此相似。但是,在ECC后30分钟,在胶体渗透组中心输出量(约6l/min)显著更高

($p < 0.001$), 然后下降, 在观察时间结束时平衡为约 51 l/min 。在 ECC 中和 ECC 后, 胶体渗透组的全身血管阻力 (SVR) 和肺血管阻力 (PVR) 更低, 但是仅 SVR 的差异显著。

[0079] 在观察期中, 两组之间的动脉氧气和二氧化碳张力没有显著差异。

[0080] 组间的 ACT 或出血没有显著差异 (图 6 和 7)。

[0081] 评论

[0082] 本研究证明了在 ECC 过程中和 ECC 后将胶体渗透压保持在生理限内的血液动力学结果。胶体渗透组中的血细胞比容显著更低, 表明由胶体渗透预充液提供的流体留在脉管系统内, 在该组中给出了显著更低的 SVR 和 MAP。在晶体组中胶体渗透压显著下降了 7 mmHg , 而在胶体渗透组中胶体渗透压保持不变或甚至轻微增加。通过跟踪转流时静脉贮血器中的液位可最清楚地观察到这种差异。在胶体渗透组中, 在所有情况中液位均增加了, 不需要额外的流体。在晶体组中, 在所有情况中液位均降低了, 不得不加入流体以保持静脉贮血器的液位在出于安全原因设置的最小水平以上, 并以能够保持灌注流量为每分钟 65 ml/kg 。在两组中体液平衡惊人地不同; 晶体组为 $+1900 \text{ ml}$, 胶体渗透组为 -18 ml 。在 ECC 后 2 小时时间内, 胶体渗透组中的心输出量和 MAP 显著更高, 反映出该组更大的血量。如上所示, 在被给予所公开的预充液的动物中没有过度出血的征兆。因此, 本研究表明, 在操作过程中或操作后, 所公开的溶液在胶体渗透压方面如预期一样起作用, 而不会诱导任何过度出血。

[0083] 根据本发明的溶液和对照在人上的临床研究

[0084] 材料和方法

[0085] 本研究根据 1964 年芬兰赫尔辛基第 18 届世界医学大会采纳的在涉及人受试者的生物医学研究中指导医师的建议进行。本研究获得了伦理委员会的批准。进入研究的所有患者均已经签订书面知情同意书。本研究以前瞻性的、随机的用户盲研究的形式设计并进行, 两个组——对照组和 PrimeECC™ (测试) 组——相互平行进行。由来自隆德大学医院临床研究能力中心 (Competence Centre for Clinical Research at the University Hospital of Lund) 的生物统计学家准备随机化。随机化列表储存在所述医院药房, 由所述医院药房包装了研究溶液。为维持盲研究, 当地药房在相同的袋子中配制了测试溶液和对照溶液。手术当天, 将所述袋子从药房运送给灌注师。药房准备了研究产品的记录簿, 并且在医院记录中也验证了本研究处理的随机化编号。每组包括 20 名患者, 总计 40 名患者。晶体组 (对照) 患者接受林格乙酸盐和甘露醇溶液作为预充液, 胶体渗透 (测试) 组 (PrimeECC™) 接受所公开的基于葡聚糖的高胶体渗透溶液。

[0086] 三名患者在随机化后、但在完成研究前被从研究中排除: 一名患者是由于 CPB 后的不良事件、两名患者是由于手术当天早上的异常实验室结果。对于这些案例, 隆德大学医院临床研究能力中心已经准备了处理这种情况的方案。主要研究者被指示联系临床研究中心的生物统计学家, 这些生物统计学家根据他们的常规程序准备并随机安排了额外的患者进入研究, 使得本研究在完成时, 有两组, 每组有 20 名患者, 总计 40 名患者。

[0087] 入选标准

[0088] ■ 目的是非急需的首次冠状动脉架桥手术的患者

[0089] ■ 给出参与本研究的书面知情同意书的患者淘汰标准

[0090] ■ 射血分数 $< 30\%$

[0091] ■ S-肌酸酐 $> 200 \mu\text{mol/L}$

[0092] ■已知有葡聚糖超敏反应

[0093] 测试产品(PrimeECC™组)

[0094] 每一期1500ml。

[0095] 组成如下：

[0096]

分子：	量：
葡聚糖40	45.0g
葡聚糖1	3.00g
氯化钠	5.84g
氯化钾	298mg
氯化镁6H ₂ O	203mg
氯化钙2H ₂ O	294mg
乳酸钠	3.36g
盐酸(用于pH)	适量
注射用水	加至1000ml

[0097] 参照产品(对照组)

[0098] 参照产品是从药房的销售库存取得的。

[0099] 林格乙酸盐Fresenius Kabi

[0100] 每一期1250ml

[0101] 组成如下：

[0102]

分子：	量：
氯化钠	5.9g
氯化钾	0.3g
氯化钙	295mg
氯化镁6H ₂ O	0.2g
乙酸钠3H ₂ O	4.1g

[0103]

盐酸	加至pH为6
注射用水	加至1000ml

[0104] 甘露醇Fresenius Kabi

[0105] 每一期250ml

[0106] 组成如下：

[0107]

分子：	量：
甘露醇	150mg
氢氧化钠	适量
注射用水	加至1000ml

[0108] 研究设备

[0109] 使用的HLM为HL20(Jostra AG,Hechingen,Germany)。在所有灌注中使用了带有充氧器(Quadrox+VKD4201,Jostra AG,Hechingen,Germany)和动脉过滤器(Quart,Jostra AG,Hechingen,Germany)的硬壳静脉/心切开术贮存器,管道来自所述同一公司。根据制造商的说明书组装灌注回路和预充。

[0110] 用Radiometer's ABL725仪器测量除胶体渗透压之外的血液参数,胶体渗透压通过使用大小为30000道尔顿的半透膜的胶体渗透压计(Wescor Inc,Logan,Utah,USA)测量。

[0111] 研究数据

[0112] ■在麻醉准备过程中、但在开始CPB前的体液平衡测量值被记为基线,然后在开始CPB后的30分钟、60分钟和120分钟以及CPB结束后的术后第一天进行体液平衡测量。

[0113] ■在麻醉准备过程中、但在开始CPB前的胶体渗透压(COP)值和血细胞比容值被记为基线,然后在开始CPB后的30分钟、60分钟和120分钟以及CPB结束后的术后第一天测量胶体渗透压值和血细胞比容。

[0114] 统计学

[0115] 对于两组之间的比较使用了Student's t检验,其中重复测量值使用了Bonferroni校正。所有数据表示为平均值±标准差(SD)。

[0116] 结果

[0117] 组间的人口统计数据没有显著差异(表1)。

[0118] 表1

[0119] 人口统计数据

[0120] 所有数据表示为平均值±标准差。

	对照	P 值	测试
PrimeECC™			
[0121]	患者数	20	未指定 (n.s.)
	年龄	66±6	未指定
	性别 男/女	18/2	未指定
	体重 (kg)	79±10	未指定
	身高 (cm)	175±7	未指定
	BSA (m ²)	1.96±0	未指定

[0122] 两组之间的CPB时间、阻断时间、泵流量、最低温度或预充体积没有显著差异(表2)。

[0123] 表2

[0124] CPB人口统计

[0125] 所有数据表示为均值±标准差。

	对照	P 值	测试
PrimeECC™			
CPB 时间 (分钟)	75±20	未指定	69±11
阻断时间 (分钟)	43±15	未指定	40±7
泵流量 (l/min)	4.7±0	未指定	4.7±0
最低温度 (°C)	35±0	未指定	35±0
预充体积 (ml)	1500	未指定	1500

[0127] 胶体渗透压(COP)

[0128] 两组之间关于COP的基线值没有统计学差异。对照组的值为23mmHg±2,与之相比PrimeECC™组的为22mmHg±1。在CPB的30和60分钟时,组间的COP有显著差异,在CPB的30分钟时,对照组中为14mmHg±1,与之相比PrimeECC™组中为21mmHg±1($p<0.0001$),在CPB的60分钟时,对照组中COP为14mmHg±1,PrimeECC™组中为20mmHg±1($p<0.0001$)。在CPB后120分钟时,仍能看出统计学差异,对照组中为16mmHg±1,PrimeECC™组中为19mmHg±1($p<0.001$)。在术后第1天两组之间的COP没有显著差异(表3)。

[0129] 表3

[0130] 胶体渗透压(对照)

	平均值	中位值	SEM	SD	T 检验
基线	23	23	1	2	0.6546
ECC 30 分钟	14	14	1	2	0.0000
ECC 60 分钟	14	14	1	2	0.0001
ECC 后 120 分钟	16	17	1	2	0.0008
手术后第 1 天	20	20	1	2	0.0609

[0132] 胶体渗透压(测试)

	平均值	中位值	SEM	SD
基线	22	22	1	3
ECC 30 分钟	21	22	1	2
ECC 60 分钟	20	20	1	2
ECC 后 120 分钟	19	19	1	3
手术后第 1 天	21	21	1	2

[0134] 血细胞比容

[0135] 如预期一样,在CPB过程中,胶体测试组的血细胞比容更低。在CPB后120分钟和CPB后第1天,所述差异不再显著,没有一点差异(表4)。

[0136] 表4

[0137] 血细胞比容(对照)

		平均值	中位值	SEM	SD	T 检验
	基线	123	123	4	11	0.7524
[0138]	ECC 30 分钟	93	90	5	13	0.0087
	ECC 60 分钟	93	91	5	14	0.0152
	ECC 后 120 分钟	102	102	4	10	0.1671
	手术后第 1 天	103	100	5	15	0.9543

[0139] 血细胞比容(测试)

		平均值	中位值	SEM	SD
[0140]	基线	125	124	6	16
	ECC 30 分钟	84	83	4	12
	ECC 60 分钟	84	86	4	13
[0141]	ECC 后 120 分钟	96	98	4	12
	手术后第 1 天	103	103	4	11

[0142] 体液平衡

[0143] 在手术中,在尿排出量或给予的晶体、胶体、SAG或血浆的量方面,两组之间没有显著差异。但是,与对照组相比,在PrimeECC™组中有显著更低的CPB平衡,对照组中为2737ml ± 270,与之相比PrimeECC™组中为1817ml ± 167(p<0.0001)。在手术中,与PrimeECC™组相比,在对照组中的总体液平衡显著更高,对照组中为4067ml ± 294,与之相比PrimeECC™组中为3190ml ± 362(p<0.01)。当比较平均值时,在测试组中有不显著的手术中出血更多的趋势。但是,这是由于个体患者的数据。当将出血与患者体重相关联时,发现没有相关性,因此没有剂量依赖的出血(图8和表5)。

[0144] 表5

[0145] 手术中体液平衡(对照)

		平均值	中位值	SEM	SD	T 检验
	手术中出血	584	600	62	175	0.0571
	总尿产生量	589	470	136	385	0.0968
	晶体	2317	2210	220	623	0.7324
	胶体	25	0	40	112	1.0000
[0146]	SAG	44	0	38	106	0.5038
	血浆	0	0	0	0	0.3299
	ECC 平衡	2737	2650	270	764	0.0000
	贮存器	90	0	83	236	0.2480
	总手术 (total op)	4067	4045	294	831	0.0025

[0147] 手术中体液平衡(测试)

	平均值	中位值	SEM	SD
手术中出血	1000	800	326.28	922.86
总尿产生量	395	300	119	337
晶体	2427	2250	436	1232
[0148] 胶体	25	0	40	112
SAG	78	0	71	201
血浆	26	0	42	117
ECC 平衡	1817	1800	167	472
贮容器	130	0	98	277
[0149] 总手术	3190	3205	362	1024

[0150] 在手术后,在尿排出量或给予的晶体、血浆或SAG的量方面,两组之间没有差异。但是,与PrimeECC™组相比,对照组接受了显著更多的胶体,对照组为425ml(±167),与之相比PrimeECC™组为174ml(±84)。一旦出现ICU,根据标准操作治疗所有患者,这意味着数据不必示出每名患者对液体的需要量。

[0151] 当比较平均值时,在测试组中有不显著的出血更多的趋势。但是,这是由于个体患者的数据。与患者体重没有相关性,因此与所给予的剂量没有相关性(图9和表6)。

[0152] 表6

[0153] 手术后体液平衡(对照)

	平均值	中位值	SEM	SD	T 检验
手术后出血	711	588	148	419	0.2465
总尿产生量	3079	2993	335	948	0.8635
晶体	4076	4220	460	1302	0.2783
胶体	425	250	167	474	0.0110
[0154] SAG	157	0	104	293	0.1516
TRC	34	0	54	152	0.7500
血浆	132	0	136	386	0.0811
总进入 (tot in)	4825	4720	660	1867	0.3476
手术后总 vb (tot vb post-op)	1194	1439	350	989	0.3488

[0155] 手术后体液平衡(测试)

	平均值	中位值	SEM	SD
手术后出血	945	700	222	628
总尿产生量	3067	2680	429	1213
晶体	4531	4548	459	1298
胶体	174	0	84	238
[0156] SAG	326	0	181	512
TRC	51	0	58	165
血浆	503	0	263	743
总进入 (tot in)	5299	5137	582	1645
手术后总 vb (tot vb post-op)	1667	1328	549	1553

[0157] 参考文献:

[0158] Mellbye et al.,1988,Complement Activation during Cardiopulmonary Bypass:Comparison between the Use of Large Volumes of Plasma and Dextran 70, Eur.surg.Res.20:101-109

[0159] Griffel et al.,1992,Pharmacology of Colloids and Crystalloids, Critical Care Clinics80(2):235-253

[0160] Boldt et al.,2009,Cardiopulmonary Bypass Priming Using a High Dose of a Balanced Hydroxyethyl Starch Versus an Albumin-Based Priming Strategy, International Anaesthesia Research Society 109(6):1752-1762

[0161] Tigchelaar et al.,1997,Hemostatic effects of three Colloid plasma substitutes for priming solution in cardiopulmonary bypass,European Journal , of Cardio-thoracic Surgery 11:626-632

[0162] Gu et al.,January 2006,Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults,Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery: 1-9

[0163] Lancon et al.,1990,Prospective randomized study of albumin and dextran 40 as priming fluid for cardiopulmonary bypass,Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 4(6):34-34

[0164] McDaniel et al.,1994,Hypertonic Saline Dextran Prime Reduces Increased Intracranial Pressure During Cardiopulmonary Bypass in Pigs, Anesth.Analg.78:435-441

[0165] Iriz et al.,2005,Comparison of Hydroxyethyl Starch and Ringer Lactate as a Prime Solution Regarding S-100 β Protein Levels and Informative Cognitive Tests in Cerebral Injury,Ann.Thorac.Surg.79:666-671

[0166] Spiess,2001,Blood Transfusion:The Silent Epidemic,Ann.Thorac.Surg.72: S1832-1837

[0167] Petroianu et al.,2000,The Effect of In Vitro Hemodilution with

Gelatin,Dextran,Hydroxyethyl Starch,or Ringer's Solution on Thrombelastograph,Anesth.Analg.90:795—800

[0168] Grocott et al.,2002,Resuscitation fluids,Vox Sanguinis 82: 1—8

[0169] Lee et al,1975,Clinical Evaluation of Priming Solutionsfor Pumping Oxygenator Perfusion,The Annals of Thoracic Surgery 19(5):529-536

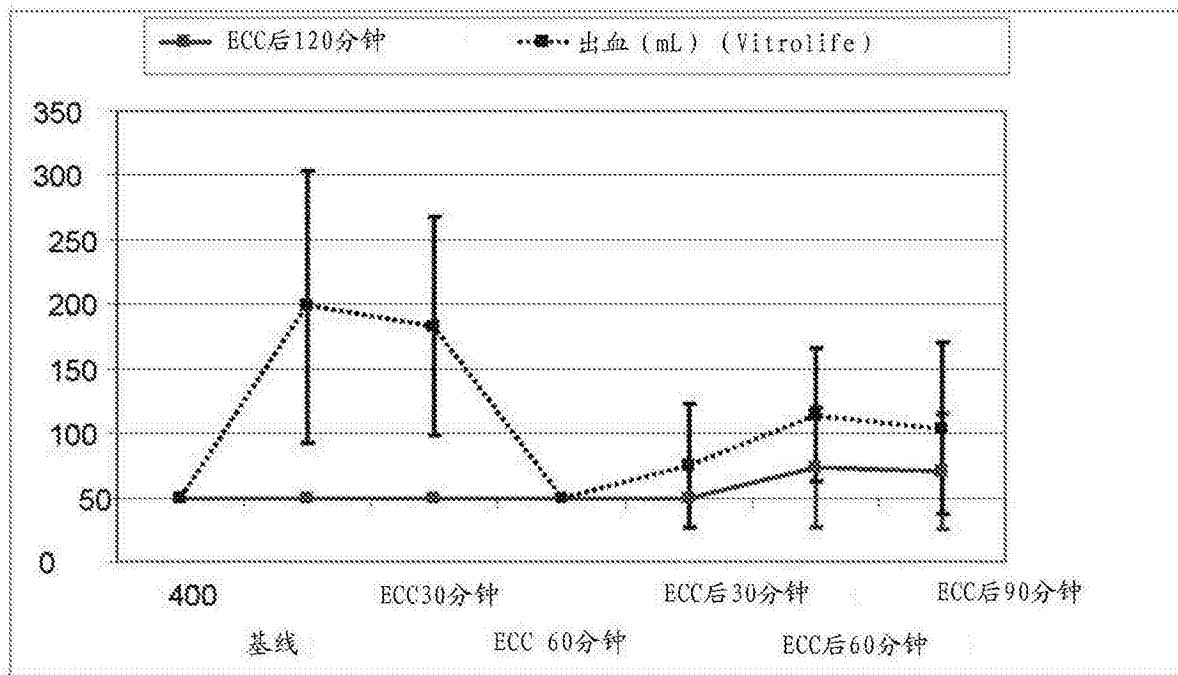


图1

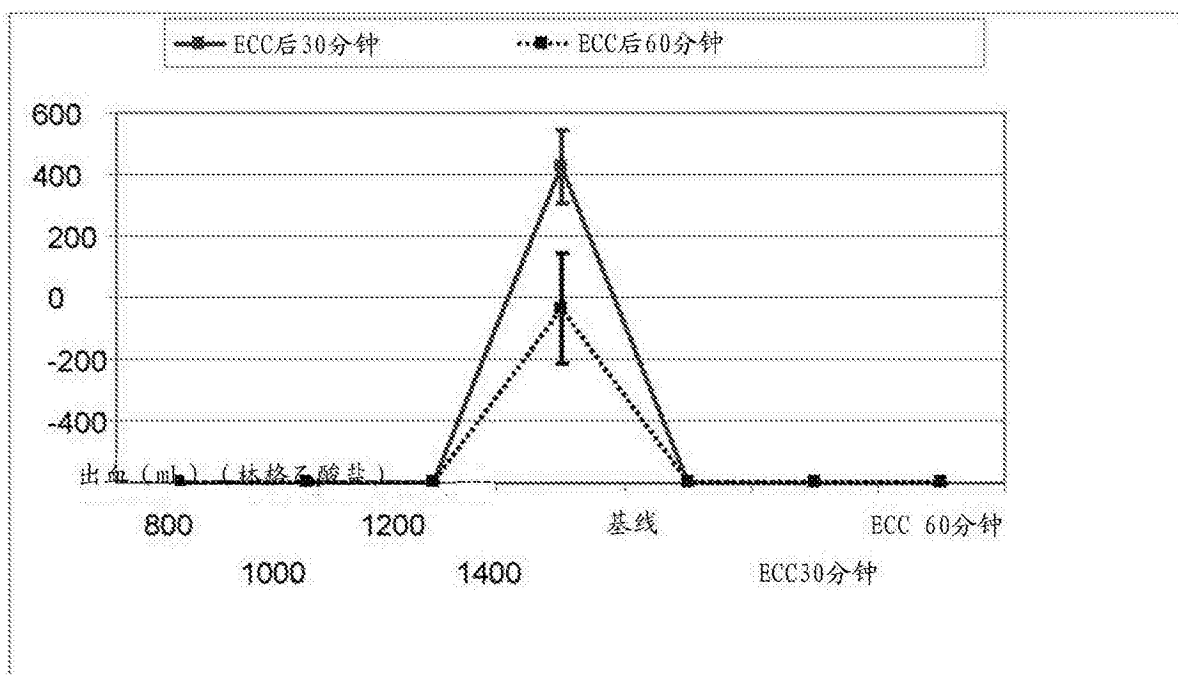


图2

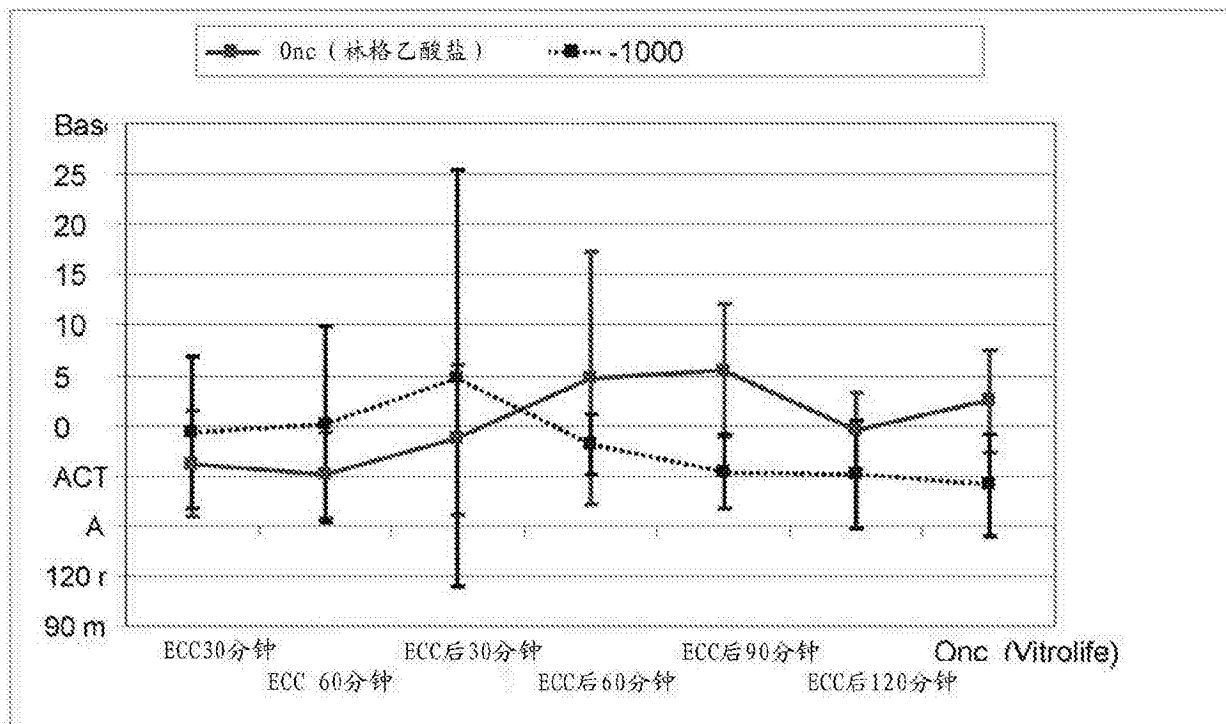


图3

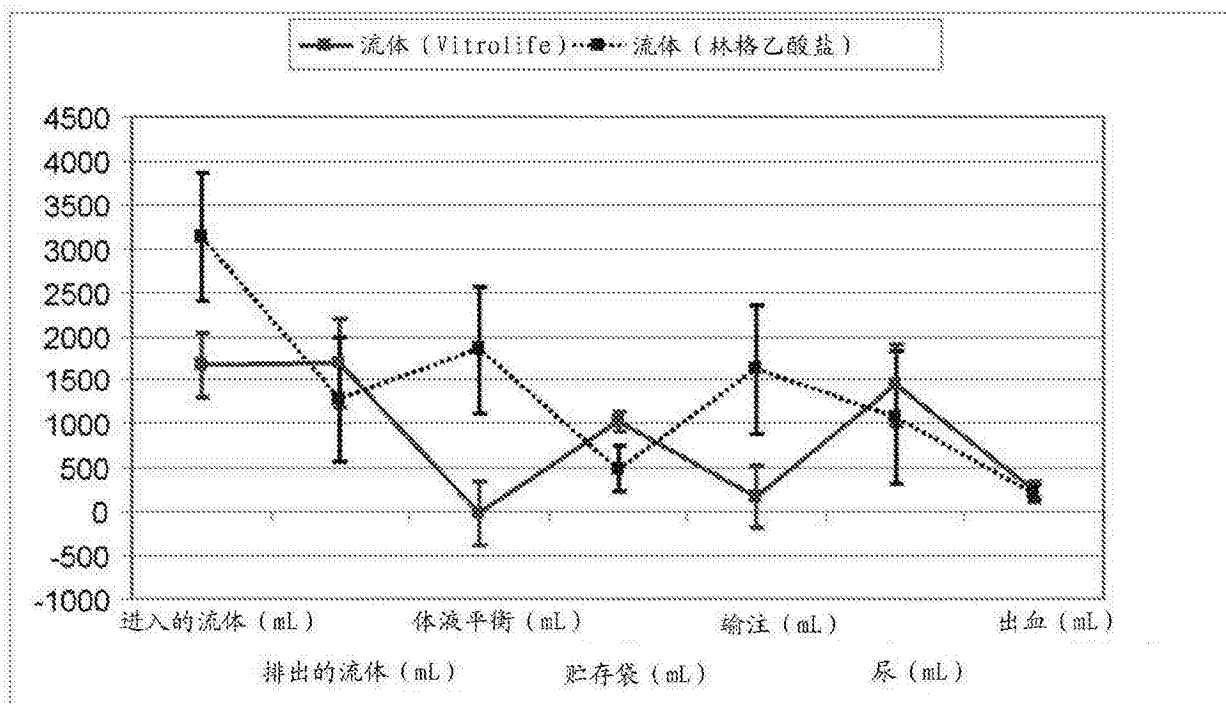


图4

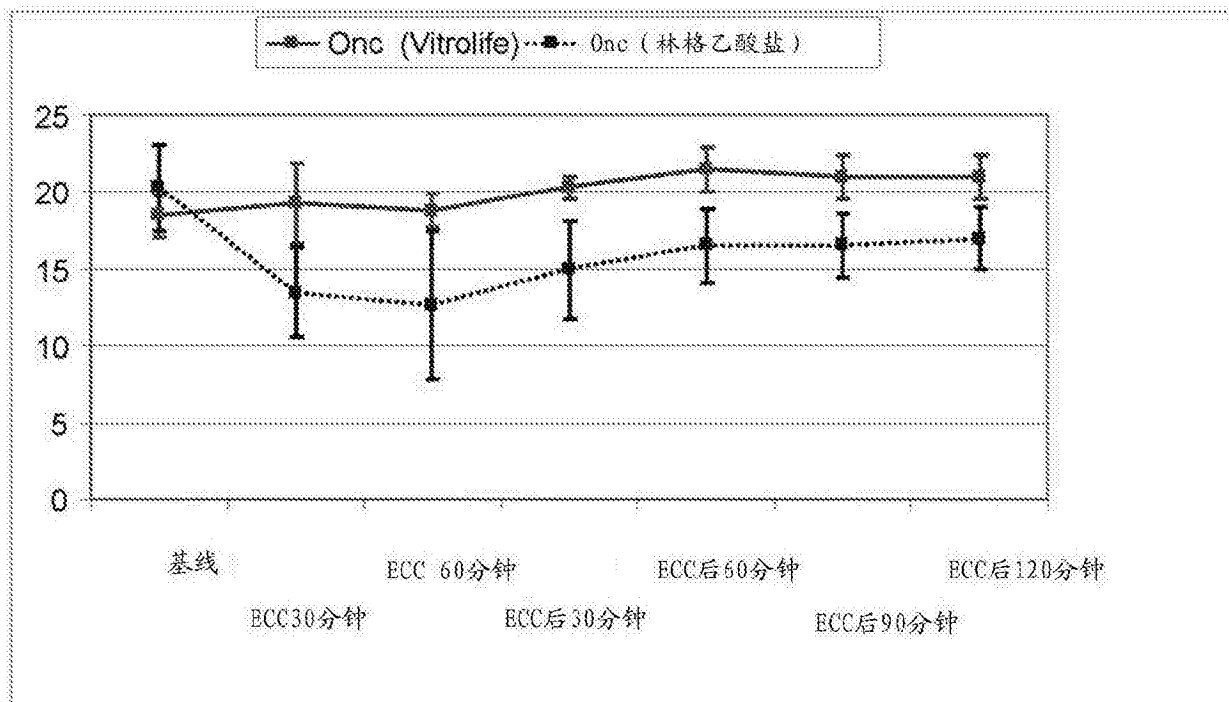


图5

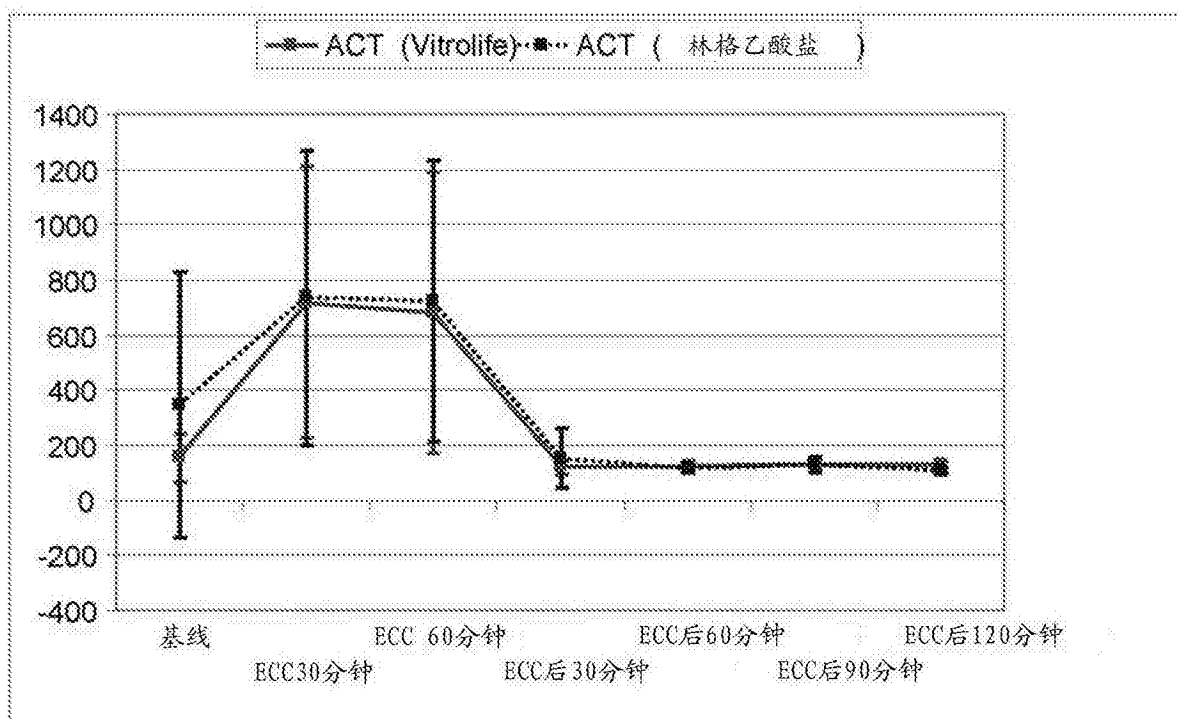


图6

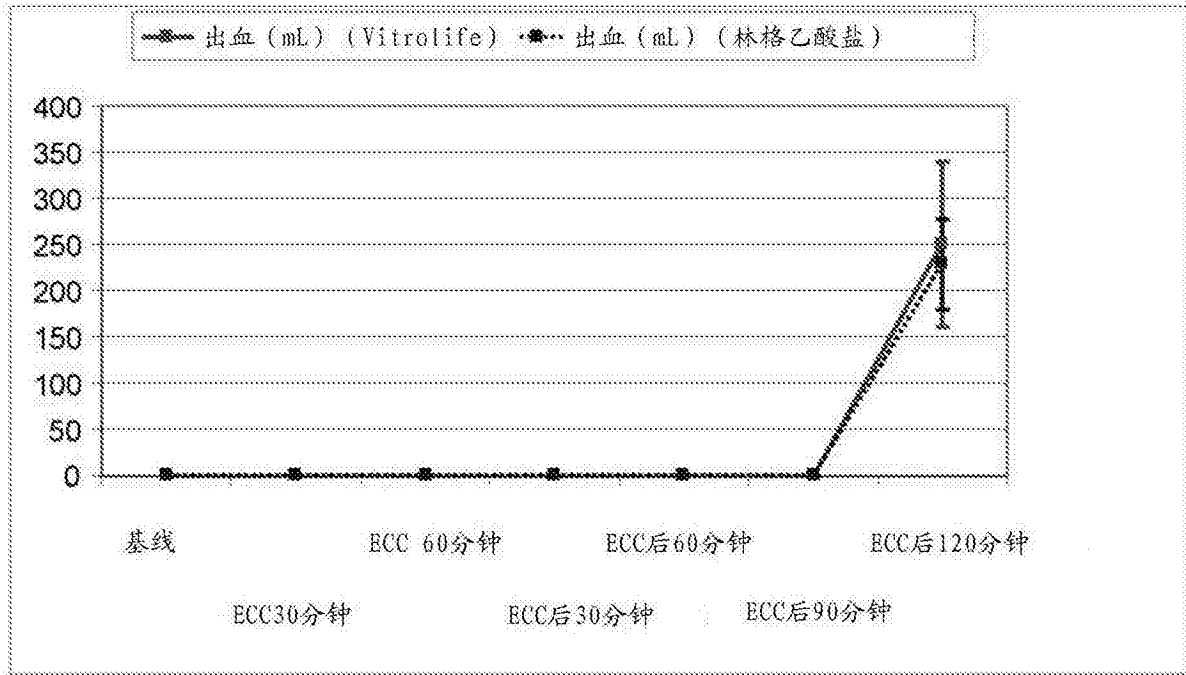


图7

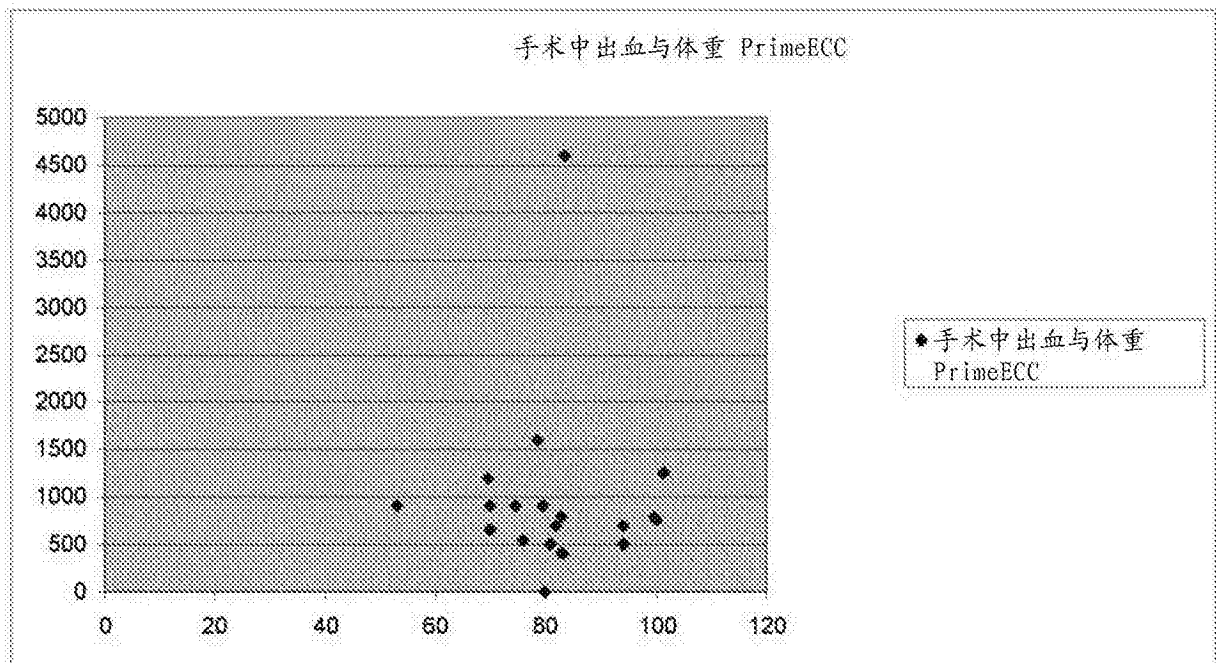


图8

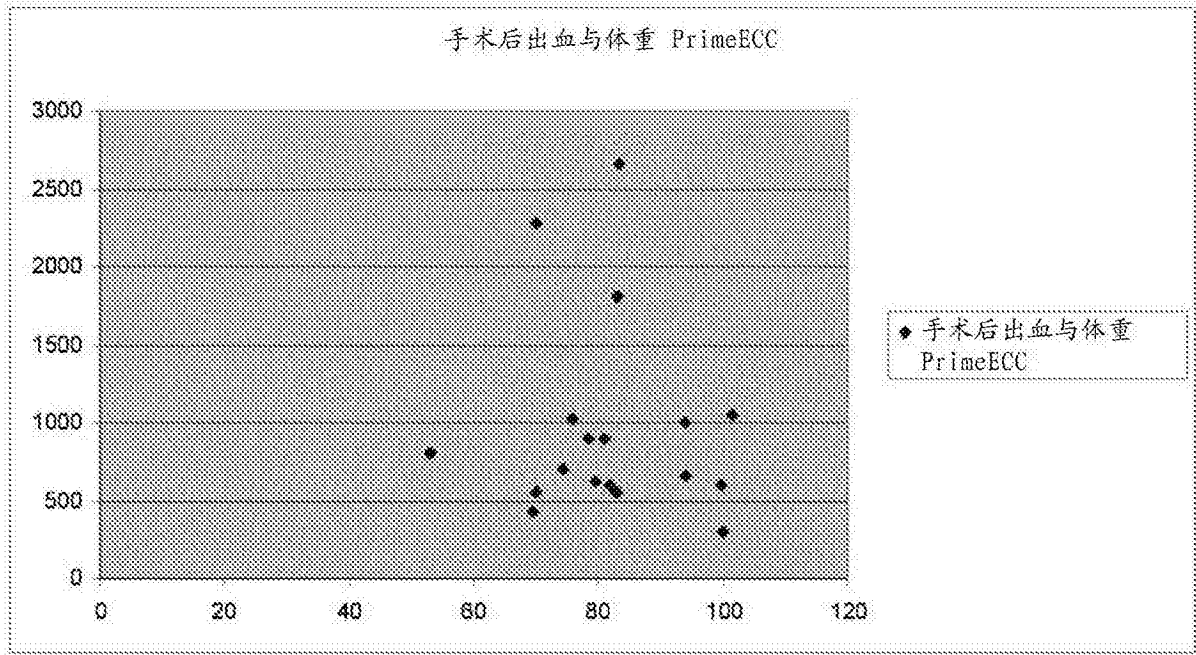


图9