



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108601590 B

(45) 授权公告日 2021.05.14

(21) 申请号 201780010112.7

(22) 申请日 2017.05.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108601590 A

(43) 申请公布日 2018.09.28

(30) 优先权数据
62/331,975 2016.05.04 US
62/372,450 2016.08.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.06

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/031153 2017.05.04

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/192912 EN 2017.11.09

(73) 专利权人 睿诺昂医学科技股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 戈家霖 李宗鎔 施文彬

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 王爽

(51) Int.Cl.
A61B 17/06 (2006.01)
A61B 17/12 (2006.01)
A61B 17/22 (2006.01)
A61F 2/06 (2013.01)
A61M 60/126 (2021.01)
A61M 60/295 (2021.01)
A61M 60/843 (2021.01)
A61M 1/36 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2004/0064090 A1, 2004.04.01
CN 201814606 U, 2011.05.04
EP 1518576 A2, 2005.03.30
W0 2004/026370 A3, 2004.09.10
W0 2015/100393 A1, 2015.07.02

审查员 郑陈帆

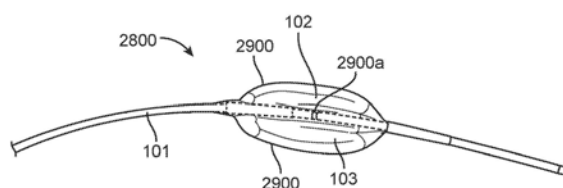
权利要求书2页 说明书32页 附图45页

(54) 发明名称

用于治疗急性肾损伤的装置和方法

(57) 摘要

本文描述了用于治疗急性肾损伤,特别是造影剂诱导的急性肾损伤的导管装置/系统及其方法,其中所述装置可以通过所述导管系统防止造影染料进入肾脏和/或促进肾脏的血流。



1. 一种用于预防由引入受试者的脉管系统中的造影剂引起的急性肾损伤的装置,所述装置包括:

导管轴杆(2600),其包括近侧部分和远侧部分;

封闭元件(2601),其安设在所述近侧部分上;以及

一个或多个位置指示特征,其安设在所述导管轴杆和所述封闭元件中的一个或多个上;

其中所述导管轴杆能致动成展开所述封闭元件以封闭受试者的肾动脉口;

其中所述远侧部分被配置成当所述近侧部分被定位在所述受试者的肾动脉口附近时,所述远侧部分保持在所述受试者体外,

其中所述封闭元件是包括多个网状细丝的可扩张网状编织物,

其中所述导管轴杆包括外轴杆(2602)和安设在其中的内轴杆(2603),所述外轴杆和所述内轴杆能够相对于彼此平移,

其中所述可扩张网状编织物的远端(2604)耦合至所述内轴杆,并且所述可扩张网状编织物的近端(2605)耦合至所述外轴杆,使得所述内轴杆相对于所述外轴杆的平移使所述可扩张网状编织物在扩张配置和塌缩配置之间移动,并且

其中在所述扩张配置中,所述可扩张网状编织物包括:

最小多孔部分(2607),其能定位成封闭所述肾动脉口;和

多个多孔端部分(2608)中的一对多孔端部分,其在所述最小多孔部分的两侧,以允许血液通过所述可扩张网状编织物从肾上主动脉绕过封闭的肾动脉流到肾下主动脉。

2. 如权利要求1所述的装置,其中所述可扩张网状编织物包括管状金属网状编织物。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的装置,其中所述可扩张网状编织物由超弹性材料或伪弹性材料制成。

4. 如权利要求3所述的装置,其中所述超弹性材料或伪弹性材料包括镍钛诺、铜-锌-铝合金(CuZnAl)、铜-铝-镍合金(CuAlNi)、铜-铝合金、镍-钛合金或其任何组合。

5. 如权利要求3所述的装置,其中所述超弹性材料包括铜、铝、镍、钛或其任何组合中的一种或多种。

6. 如权利要求4至5中任一项所述的装置,其中所述可扩张网状编织物被偏置成处于所述扩张配置。

7. 如权利要求1或权利要求2所述的装置,其中所述可扩张网状编织物由钢或任何其他网级材料制成。

8. 如权利要求1-2和4-5中任一项所述的装置,其中所述可扩张网状编织物涂覆有疏水涂层、亲水涂层或粘性涂层,以便增强流动转向。

9. 如权利要求1-2和4-5中任一项所述的装置,其中所述可扩张网状编织物的下部的直径小于所述可扩张网状编织物的上部的直径,以便更好地符合腹主动脉的几何形状。

10. 如权利要求1-2和4-5中任一项所述的装置,其中所述一个或多个位置指示特征包括一个或多个不透射线标志物。

11. 如权利要求1-2和4-5中任一项所述的装置,还包括覆盖物(2606),以在所述装置插入腹主动脉期间保护所述导管轴杆。

12. 如权利要求1-2和4-5中任一项所述的装置,其中在所述扩张配置,所述可扩张网状

编织物相对于所述塌缩配置轴向缩短并径向扩张。

13. 如权利要求1-2和4-5中任一项所述的装置, 其中所述可扩张网状编织物的所述最小多孔部分包括高密度网状编织物细丝部分。

14. 如权利要求13所述的装置, 其中所述多个多孔端部分包括低网状编织物细丝密度部分。

15. 如权利要求1-2和4-5中任一项所述的装置, 其中所述可扩张网状编织物的所述最小多孔部分是所述可扩张网状编织物轴向缩短以增加细丝密度的区域。

16. 如权利要求1所述的装置, 还包括延时释放机构, 所述延时释放机构被配置成在展开后的预定时间量之后使所述可扩张网状编织物自动塌缩。

17. 如权利要求16所述的装置, 其中所述延时释放机构包括能量积累和储存组件以及延时组件。

18. 如权利要求16或权利要求17所述的装置, 其中所述延时释放机构包括同步组件, 以使造影介质或其他有害药剂的注射与所述可扩张网状编织物在所述扩张配置和所述塌缩配置之间的移动同步。

用于治疗急性肾损伤的装置和方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年5月4日提交的美国临时申请号62/331,975和于2016年8月9日提交的美国临时申请号62/372,450的权益,所述申请的每一个的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 急性肾损伤(AKI),也称急性肾衰竭(ARF),是一种肾功能的快速丧失。AKI的具有很多原因,可包括血容量低、肾脏血流量减少、肾脏暴露于有毒物质或尿路梗阻。AKI诊断基于临床病史和实验室数据。肾功能可由血清肌酐酞或尿量以及其他测试来测量,这两种因素中的任一种或两种的快速减少即可诊断为AKI。

[0005] AKI的一个可能原因是使用血管内碘化造影介质或造影剂。造影剂诱导的AKI(CI-AKI)是接受血管内含碘造影介质进行血管造影术的患者中的常见问题。CI-AKI伴随极高的住院费用、发病率和死亡率。涉及血管内含碘造影介质注射的临床处置可包括例如经皮冠状动脉介入(PCI)、外周血管的血管造影和介入、经动脉心脏瓣膜介入以及神经血管造影和介入。在临床实践中,在没有AKI的其他致病病因的情况下,当暴露于造影介质48至72小时内血清肌酐酞水平升高超过基线25%或0.5mg/dL时,CI-AKI确诊。

[0006] AKI的处置取决于对潜在原因的鉴别和治疗。另外,AKI的处置通常包括避免对肾脏有毒性的物质,这些物质被称为肾毒素。肾毒素包括例如非甾体抗炎药(NSAID)如布洛芬、碘化造影剂(如用于CT扫描的碘化造影剂)、许多抗生素(如庆大霉素)、以及一系列其他物质。

[0007] 通常通过血清肌酐酞和尿量进行肾功能监测。例如,插入导尿管有助于监测尿量并减轻可能发生的膀胱出口梗阻,诸如伴随前列腺肥大的膀胱出口梗阻。在没有体液过剩的肾前性AKI中,静脉输液通常是改善肾功能的第一步。可以使用中心静脉导管监测容量状态,以避免补液过度或不足。如果证明低血压是体液充足的患者中的持久性问题,可以给予去甲肾上腺素和多巴酚丁胺等强心药(inotrope)以改善心输出量并增强肾灌注。此外,虽然多巴胺是有用的升压剂,但没有证据表明多巴胺具有任何特定的益处,反而实际上可能有害。

[0008] 内源性AKI的各种原因可能需要特定的疗法。例如,由韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)引起的内源性AKI可能对类固醇药物有反应,而毒素诱导的肾前性AKI通常对冲突药物的停药有反应,该冲突药物可以是例如氨基糖苷、青霉素、NSAID或对乙酰氨基酚。尿路梗阻也可能引起AKI并且治疗可能需要缓解梗阻,例如采用肾造口术或导尿管。

[0009] 在一些AKI病例中可以建立肾替代疗法,如采用血液透析。一篇2008年的系统性文献综述显示,使用间歇性血液透析和连续性静脉静脉血液滤过(CVVH)在结果方面没有差异。在重症患者中,与较不密集的间歇性血液透析相比,采用CVVH的密集肾替代治疗似乎不会改善结果。

[0010] 目前针对AKI特别是CI-AKI的预防策略主要是支持性的。它们包括例如(1)在进行PCI之前采用Mehran风险评分对患者进行评估和分层,(2)使用低渗或等渗的造影介质而避

免高渗造影介质, (3) 减少PCI期间造影介质的量, (4) 在PCI前后数小时静脉内施用等张氯化钠溶液或碳酸氢钠溶液, 以及 (5) 避免使用肾毒性药物 (如非甾体抗炎药、氨基糖苷类抗生素等)。(参见Stevens 1999, Schweiger 2007, Solomon 2010)。但是, 这些策略都未被证明在预防CI-AKI方面持续有效。

发明内容

[0011] 本公开内容的一个方面可以提供用于治疗AKI或降低AKI风险的装置, 所述装置包括具有至少一个球囊的球囊导管、与所述球囊相关联的至少一个传感器以及与所述球囊相关联的干扰手段, 其中具有所述干扰手段的所述球囊可以产生增强的肾脏血流, 以避免缺血并且稀释流入肾脏的造影介质。

[0012] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗AKI或降低AKI风险的装置, 所述装置包括具有至少一个球囊的球囊导管、与所述球囊相关联的至少一个传感器以及位置指示手段, 其中当所述装置在患者的腹主动脉内展开时, 所述球囊可以在膨胀后封闭肾动脉两侧的孔口, 同时允许血液流过所述膨胀的球囊。

[0013] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防急性肾损伤的装置, 所述装置包括具有多个球囊的导管, 所述球囊在膨胀时可以部分或完全地封闭主动脉分支动脉, 主动脉血通过所述球囊流入左肾和右肾。所述球囊可以位于腹主动脉内。在一些实施方式中, 所述球囊可以部分或完全地膨胀或收缩。所述球囊在膨胀时可以使主动脉血流转向而无法直接流向肾动脉并且/或者部分或完全地封闭主动脉分支动脉, 主动脉血通过所述球囊流入左肾和右肾。所述球囊可以接触所述腹主动脉的内壁而不对所述腹主动脉的内部造成伤害并且/或者不引起血块形成。可以使用所述导管的所述球囊的近端和远端附近的不透射线标志物在荧光镜检查下指导所述导管的适当垂直位置。可以使用所述球囊膜上的不透射线标志物来指导所述球囊适当的旋转方向和在所述腹主动脉内的适当膨胀。在心导管插入术期间, 所述球囊膨胀可以在时间顺序上与通过医师进行的造影介质注射同步。所述球囊膨胀可以维持任何给定的时间段 (例如, 五秒), 以允许具有高浓度造影介质的主动脉血从肾上主动脉流向肾下主动脉, 而不直接流入肾动脉。所述血管内导管可以具有中心管, 其允许导丝穿过和/或允许冠状导管穿过。

[0014] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗CI-AKI或降低CI-AKI风险的装置, 所述装置包括导管、所述导管上的位置指示手段以及可缩回所述导管内的流动干扰手段, 其中所述流动干扰手段可以被定位在患者的肾上主动脉处以提供血流干扰, 从而在造影介质被肾动脉摄入之前将其稀释。

[0015] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗CI-AKI或降低CI-AKI风险的方法, 所述方法包括将如上所述的导管插入腹主动脉中、将所述导管放置在所述肾上主动脉处以及在某位置处展开所述干扰手段, 这可以允许所述干扰手段提供血流干扰并且在所述造影介质被带入肾动脉之前将其稀释。在许多实施方式中, 所述AKI包括CI-AKI。在一些实施方式中, 所述装置可以包括具有第一球囊、第二球囊的球囊导管以及与所述第一球囊相关联的至少一个传感器。在一些实施方式中, 所述装置可以包括具有第一球囊、第二球囊的球囊导管以及与所述第二球囊相关联的至少一个传感器。在一些实施方式中, 所述装置还可以包括用于输注生理盐水或药物的侧孔。经由所述侧孔输注的所述药物可以是血管舒张剂, 例如, 非

诺多泮(fenoldopam)。

[0016] 在许多实施方式中,所述传感器可以是压力传感器。在某些实施方式中,所述压力传感器可以测量血流压力。在一些实施方式中,所述传感器可以是大小测量传感器。在一些实施方式中,所述大小测量传感器可以测量球囊的大小。在一些实施方式中,所述装置可以包括两个传感器。在一些实施方式中,所述装置可以包括在所述第一球囊的上侧的第一传感器和在所述第一球囊的下侧的第二传感器。在一些实施方式中,所述装置可以包括在所述第二球囊的上侧的第一传感器和在所述第二球囊的下侧的第二传感器。在一些实施方式中,所述传感器可以向控制单元提供数据以控制所述第一球囊和/或第二球囊的大小。

[0017] 在许多实施方式中,所述球囊导管还可以包括导丝和旋转推进器。在一些实施方式中,所述旋转推进器可以围绕中心导丝旋转以产生朝向肾脏的定向增强的肾动脉血流。在一些实施方式中,所述旋转推进器可以呈翼形或鳍形。在一些实施方式中,所述装置还可以包括额外的导管,所述导管包括导丝和旋转推进器以产生通向另一肾脏的定向增强的血流。在一些实施方式中,包括旋转推进器的额外导管可以独立于所述球囊导管起作用或与所述球囊导管同时起作用,以产生通向肾脏任一侧的定向增强的血流。

[0018] 在本公开内容的另一方面,可以提供用于治疗CI-AKI的方法。所述方法可以包括以下步骤:

[0019] 将装置插入腹主动脉,所述装置包括具有第一球囊、第二球囊的球囊导管和至少一个传感器;

[0020] 将所述球囊导管放置在某位置,所述位置可以允许所述第一球囊位于两侧肾动脉的孔口附近的肾上主动脉处;

[0021] 使所述第一球囊膨胀以在施用造影介质期间封闭肾动脉两侧的孔口;

[0022] 在所述造影介质已经完成使用后使所述第一球囊收缩;

[0023] 使所述第二球囊膨胀至一定程度,以便不会完全封闭所述肾动脉孔口附近的肾下主动脉的主动脉血流;

[0024] 使所述第二球囊收缩;

[0025] 以及经由侧孔将生理盐水和/或合适的药物输注至所述肾上主动脉中。

[0026] 在许多实施方式中,所述装置向所述腹主动脉中的插入可以通过经股动脉入路、经肱动脉入路或经桡动脉入路而施用。在一些实施方式中,所述球囊导管还可以包括导丝和旋转推进器。在一些实施方式中,所述方法还可以包括将导丝插入肾动脉。在一些实施方式中,所述方法还可以包括通过所述导丝将旋转推进器插入肾动脉。在一些实施方式中,所述方法还可以包括使所述旋转推进器围绕所述中心导丝旋转以产生朝向所述肾脏的定向增强的肾动脉血流。

[0027] 在一些实施方式中,本公开内容可以提供本文所述的用于治疗AKI的发明装置。在某些实施方式中,所述AKI为CI-AKI。在一些实施方式中,所述装置可以包括具有第一球囊、第二球囊的球囊导管以及与所述第二球囊相关联的至少一个传感器。在一些实施方式中,所述装置可以包括两个本文所述的传感器。在一些实施方式中,所述球囊导管还可以包括用于输注生理盐水或药物的侧孔。

[0028] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防AKI的装置,所述装置包括具有通道膜的导管、至少一个密封膜、支持所述膜的至少一根丝线以及至少一个位置指示手段,

其中所述密封膜在展开后可以封闭肾动脉两侧的孔口,同时还允许血流在所述装置施用于所述腹主动脉内期间通过所述通道膜。在一些实施方式中,所述装置可以包括环状(即,圆环形)球囊,以在膨胀时展开所述密封膜。在一些实施方式中,所述环状球囊还可以包括用于输注生理盐水或药物(例如利尿剂)的侧孔。在一些实施方式中,所述密封膜可以不完全地封闭所述肾动脉,同时生理盐水的输注稀释流入肾动脉中的血液中的所述造影剂。在一些实施方式中,可以通过在造影剂穿过腹主动脉时干扰盐水输注压力而使所述球囊膨胀。

[0029] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防AKI的装置,所述装置包括具有通道膜的导管、支持所述通道膜的至少一根丝线、至少一个球囊以及至少一个位置指示手段,其中所述球囊在展开后可以封闭肾动脉两侧的孔口,同时仍允许血流在所述装置施用于所述腹主动脉内期间通过所述通道膜。在一些实施方式中,所述球囊可以具有环状(即,圆环)形状,以在膨胀时封闭肾动脉两侧的孔口。在一些实施方式中,所述球囊还可以包括用于输注生理盐水或药物(例如利尿剂)的侧孔。在一些实施方式中,所述球囊可以不完全地封闭所述肾动脉,同时生理盐水输注稀释流入肾动脉中的血液中的造影剂。在一些实施方式中,可以通过在造影剂穿过所述腹主动脉时干扰盐水输注压力而使所述球囊膨胀。

[0030] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防AKI的装置,所述装置包括具有通道膜的导管、支持所述膜的至少一根丝线、至少一个输注管以及至少一个位置指示手段,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液在所述装置施用于患者的所述腹主动脉内期间从所述肾上主动脉直接流入所述肾动脉。在一些实施方式中,所述至少一个输注管还可以包括用于输注生理盐水或药物(例如利尿剂)的侧孔。在一些实施方式中,生理盐水输注可以稀释流入肾动脉的血液中的造影剂。在一些实施方式中,还可以通过在造影剂穿过腹主动脉时干扰输注压力来增加所述生理盐水输注。

[0031] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防AKI的装置,所述装置包括具有通道膜的导管、支持所述通道膜的至少一根丝线、至少一个输注管以及至少一个位置指示手段,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液在所述装置施用于患者的所述腹主动脉内期间从所述肾上主动脉直接流入所述肾动脉。在一些实施方式中,所述输注管还可以包括用于输注生理盐水或药物(例如利尿剂)的侧孔。在一些实施方式中,所述生理盐水输注可以稀释流入所述肾动脉的血液中的造影剂。在一些实施方式中,所述输注管可以位于所述通道膜的下端。在一些实施方式中,所述输注管可以位于所述通道膜的顶端。在一些实施方式中,所述输注管可以位于所述通道膜的下端与顶端之间。在一些实施方式中,所述输注管可以位于所述导管的端头或轴杆处。在一些实施方式中,所述输注管可以位于所述支持丝线的某个部分处。在一些实施方式中,还可以通过在造影剂穿过腹主动脉时干扰输注压力来增加所述生理盐水输注。

[0032] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防AKI的装置,所述装置包括具有通道膜的导管、支持所述通道膜的至少一根丝线、至少一个输注管以及至少一个位置指示手段,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液在所述装置施用于患者的所述腹主动脉内期间从所述肾上主动脉直接流入所述肾动脉。在一些实施方式中,可以在所述通道膜的上端附近或周围输注药物以防止血块形成。在某些实施方式中,所述药物可以是生理盐水。在一些实施方式中,所述输注可以在所述通道膜之外。在一些实施方式中,抗凝药物,例如肝素,可以在所述通道膜的表面上。所述肝素可以防止血块形成。在一些实施方式中,所述装

置的轮廓可以是光滑的,并降低血块形成的风险。

[0033] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防AKI的装置,所述装置包括具有通道膜的导管、支持所述通道膜的至少一根丝线、与所述通道膜连接的血流转向手段、至少一个输注管以及至少一个位置指示手段,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液从肾上主动脉直接流入肾动脉,并且所述血流转向手段可以进一步干扰血流以使得所述血液在所述装置施用于所述患者的腹主动脉内期间从所述肾下主动脉流入所述肾动脉。在一些实施方式中,所述血流转向手段可以是大小可调的。在一些实施方式中,所述血流转向手段可以是形状可调的。在一些实施方式中,所述血流转向手段可以通过改变大小或形状或者通过其他方法来改变从所述肾下主动脉进入所述肾动脉的血流。在一些实施方式中,所述大小或形状的改变可以通过某种时间安排来控制。在一些实施方式中,所述大小或形状的改变与所述造影剂的注射可以呈固定的时间安排顺序或可调的时间安排顺序。在一些实施方式中,所述血流转向手段可以在腹主动脉内大小增加,并且进一步减少血液在所述装置施用于患者的所述腹主动脉内期间从所述肾下主动脉流入所述肾动脉。在一些实施方式中,所述血流转向手段可以在所述腹主动脉内大小减小,并且进一步允许所述血液在所述装置施用于所述腹主动脉内期间从所述肾下主动脉流入所述肾动脉。在一些实施方式中,所述血流转向手段可以是能够膨胀或收缩的球囊。在一些实施方式中,所述膨胀-收缩球囊可以是通道膜外部上的环状球囊。在一些实施方式中,所述膨胀-收缩球囊在完全膨胀时可以短暂地(例如,持续五秒)占据所述通道膜与所述腹主动脉内壁之间的一部分或全部横截面积。在一些实施方式中,所述膨胀-收缩球囊在完全膨胀时可以短暂地占据所述通道膜外部的横截面积,并且进一步减少血液从所述肾下主动脉流入所述肾动脉。在一些实施方式中,所述血流转向手段可以改变其形状以减少血液从所述肾下主动脉流入所述肾动脉或允许血液从所述肾下主动脉流入所述肾动脉。在一些实施方式中,所述血流转向手段可以以伞的形式发挥其功能。在一些实施方式中,可以通过与所述通道膜结合的铰链或弯曲接头来控制所述伞的打开或关闭。在一些实施方式中,所述血流转向手段还可以包括用于输注生理盐水或药物的侧孔。在一些实施方式中,所述输注管还可以包括用于输注生理盐水或药物的侧孔。在一些实施方式中,所述药物可以是利尿剂。在一些实施方式中,所述生理盐水输注可以稀释流入所述肾动脉的血液中的所述造影剂。在一些实施方式中,还可以通过在造影剂穿过所述腹主动脉时干扰所述输注压力来增加所述生理盐水输注。

[0034] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防AKI的装置,所述装置包括具有通道膜的导管、在肾上主动脉处与所述肾上主动脉内壁接触的所述通道膜的密封部分、支持所述通道膜的至少一根丝线、至少一个输注管以及至少一个位置指示手段,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液在所述装置施用于患者的所述腹主动脉内期间从所述肾上主动脉直接流入所述肾动脉。在一些实施方式中,所述通道膜的所述密封部分可以是与所述肾上主动脉的内壁接触的环状圆形球囊。在一些实施方式中,所述球囊在初始状态可以是可折叠的。在一些实施方式中,所述通道膜的所述密封部分可以由生物相容性聚合物组成,其中所述密封部分可以从小圆周向扩张成大圆。在一些实施方式中,所述通道膜的所述密封部分内可以存在内部流体填充室以及填充流体,所述填充流体作为驱动力将所述密封部分从小圆扩张成大圆。在一些实施方式中,所述通道膜的所述密封部分可以防止对所述腹主动脉的意外创伤。

[0035] 本公开内容的另一方面可以提供用于在治疗或预防AKI期间同步注射造影剂和药物的装置,所述装置包括含有造影剂室和药物室的注射器、分别用于所述造影剂和所述药物的两个出口以及由医师的手或由电机操作的常见注射致动器。在一些实施方式中,所述药物可以是生理盐水。在一些实施方式中,容器可以同时含有造影剂注射筒和生理盐水袋、瓶或注射筒。在一些实施方式中,所述注射致动器可以同时注射造影剂和生理盐水。在一些实施方式中,可以通过调节所述注射筒的相对直径或相对尺寸以控制流速来调节所注射的造影剂相对于生理盐水的比例量。在一些实施方式中,所述注射的药物可以返回所述注射装置。在某些实施方式中,所述注射的药物可以在所述肾动脉的入口附近释放。在一些实施方式中,生理盐水的所述注射出口还可以连接至容积储存袋或容积储存球囊,并且可以由此在人体内的造影剂实际到达时间与生理盐水实际达到时间之间产生时间差。

[0036] 本公开内容的另一方面可以提供用于平衡流体流入和流出人体的装置,所述装置包括含有流体的箱或流入和流出人体的流体管。在一些实施方式中,所述箱可以含有在单个容器中的两个室,所述单个容器保存流入和流出流体的总体积。在一些实施方式中,所述箱可以具有固定的总体积,例如,具有金属或塑料壳。在一些实施方式中,可以存在用于泵送流入流体和/或流出流体的泵。在一些实施方式中,在流入流体袋与流出流体袋之间可以存在压力传输流体,使得流出流体袋压力的升高可以产生压缩压力以驱动相同体积的流入流体流入人体内。在一些实施方式中,可以对流入流体和流出流体的体积量进行精细测量。在一些实施方式中,所述箱可以具有组合式双盒,所述双盒可以含有两个塑料管通道(例如,一个生理盐水输注通道和一个尿输出通道)。所述组合式双盒可以随着输入体积增加而产生输出体积,所述输出体积的体积与所述输入体积的体积相匹配。在一些实施方式中,所述柔性尿容器(例如,袋)和所述柔性盐水容器(例如,袋)可以放置在隐蔽封罩中,其中尿和盐水的总体积保持恒定。在一些实施方式中,所述隐蔽封罩可以在尿和盐水容器放置在内之后充满液体。所述封罩中的所述尿、所述盐水和所述回填液体可以始终彼此隔离。在使用期间,尿的增量可以触发注射相同体积的盐水/药物。在一些实施方式中,可以包括泵,以引入用于盐水注射的能量。

[0037] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防CI-AKI的装置,所述装置包括包含通道膜的动脉内导管、在所述通道膜的近端和远端的每一个处的一个或多个球囊、将流体输注进出所述球囊的至少一个输注管、至少一个位置指示手段、通道膜上的至少一个孔以及围绕所述孔的丝线,所述丝线控制所述孔的打开,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液从所述肾上主动脉直接流入所述肾动脉,并且其中通道膜上的所述孔可以进一步允许或防止血液从通道膜内的空间流向通道膜外的空间。在一些实施方式中,当输注流体时,远侧球囊可以与所述肾上主动脉的内壁接触。在一些实施方式中,当输注流体时,近侧球囊可以与所述肾下主动脉的内壁接触。在某些实施方式中,所述远侧球囊和近侧球囊可以防止对所述主动脉壁的意外损伤。在某些实施方式中,所述通道膜可以防止血液从所述肾上主动脉直接流入所述肾动脉。

[0038] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防CI-AKI的装置,所述装置包括包含通道膜的动脉内导管、在通道膜近端和远端处的球囊、用于将流体输注进出所述球囊的至少一个输注管、至少一个位置指示手段、通道膜上的至少一个孔以及围绕所述孔的丝线,所述丝线控制所述孔的打开,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液从所述肾上主动脉

直接流入所述肾动脉,并且其中所述通道膜上的所述孔可以进一步允许或防止血液从通道膜内的空间流向通道膜外的空间。在一些实施方式中,所述通道膜上的孔的打开可以由围绕所述孔的所述丝线控制。在一些实施方式中,所述通道膜上的孔与丝线的组的数目可以是一组、两组、三组、四组、五组、六组、七组或八组。在某些实施方式中,所述丝线的推动或拉动运动可以改变所述通道膜上的孔的大小。在一些实施方式中,所述孔可以是关闭的。在一些实施方式中,所述孔可以是打开的。在一些实施方式中,所述丝线的一端可以被系上并固定,而所述丝线的另一端可以位于所述通道膜外部并且能够由医师移动和控制。在一些实施方式中,当所述丝线被拉动时,所述丝线可以关闭所述孔,使得血液不能流过所述孔穿过所述通道膜。在一些实施方式中,当所述丝线未被拉动时,所述丝线可以允许所述通道膜上的所述孔打开,使得可以发生通过所述孔穿过所述通道膜的血流。在一些实施方式中,所述拉动运动可以与由医师进行的造影介质注射同步。

[0039] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防CI-AKI的装置,所述装置包括包含通道膜的动脉内导管、在通道膜近端和远端处的球囊、将流体输注进出所述球囊的至少一个输注管、至少一个位置指示手段、通道膜上的至少一个孔以及围绕所述孔的丝线,所述丝线控制所述孔的打开,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液从所述肾上主动脉直接流入所述肾动脉,并且其中通道膜上的所述孔可以进一步允许或防止血液从所述通道膜内的空间流向所述通道膜外的空间。在一些实施方式中,至少一个输注管可以将流体输注进出所述球囊。在一些实施方式中,所述输注管可以将流体输注到所述通道膜的近侧球囊和远侧球囊中。在一些实施方式中,所述输注管可以将流体抽吸出所述通道膜的近侧球囊和远侧球囊。在一些实施方式中,可以存在一个、三个、五个、七个、九个或十一个输注管。在一些实施方式中,可以存在两个、四个、六个、八个、十个或十二个输注管。在一些实施方式中,所述输注管可以由塑料材料制成。在一些实施方式中,所述输注管可以由具有形状记忆功能的镍钛诺(Nitinol)制成,使得通过所述形状记忆的镍钛诺输注管促进所述通道膜远端处的入口的打开。

[0040] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防CI-AKI的装置,所述装置包括包含通道膜的导管、在所述通道膜近端和远端处的球囊、将流体输注进出所述球囊的至少一个输注管、至少一个位置指示手段、通道膜上的至少一个孔,并且由围绕所述孔的丝线控制所述孔的打开,其中所述通道膜可以干扰血流以防止血液从所述肾上主动脉直接流入所述肾动脉,并且其中通道膜上的所述孔可以进一步允许或防止血液从所述通道膜内的空间流向所述通道膜外的空间。在一些实施方式中,所述位置指示手段可以是不透射线标志物。在一些实施方式中,所述不透射线标志物可以帮助医师将所述装置定位在患者的所述腹主动脉内的合适水平位置和合适前后位置。

[0041] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防AKI(例如,CI-AKI)的装置,所述装置包括可扩张网状编织物和导管轴杆组装件,所述可扩张网状编织物具有用于通过脉管系统递送的小轮廓配置和用于封闭肾动脉的扩张配置。所述导管轴杆组装件可以被致动以展开封闭元件(例如,所述可扩张网状编织物),从而在造影介质或其他有害物质的注射期间封闭所述肾动脉。所述导管轴杆组装件可以包括内轴杆、外轴杆和覆盖物中的一者或多者。所述可扩张网状编织物的远端可以耦合至所述内轴杆,而所述可扩张网状编织物的近端可以耦合至所述外轴杆,使得所述内轴杆相对所述外轴杆的平移使所述可扩张网状编织

物展开或塌缩。所述装置还可以包括延时释放机构,其被配置用于在展开后的预定时间量之后自动塌缩所述可扩张网状编织物。

[0042] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗或预防急性肾损伤的装置,所述装置包括具有多个球囊的导管,所述球囊在膨胀时可以部分或完全地封闭主动脉分支动脉,主动脉血通过所述球囊流入左肾和右肾。在一些实施方式中,所述急性肾损伤可以是造影剂诱导的肾病或造影剂诱导的急性肾损伤。在一些实施方式中,所述球囊可以位于腹主动脉内。在一些实施方式中,所述球囊可以是膨胀的或收缩的。在一些实施方式中,所述球囊可以被流体或气体膨胀。在一些实施方式中,所述球囊可以部分或完全地膨胀或收缩。在一些实施方式中,所述球囊在膨胀时可以使主动脉血流转向以免直接流入肾动脉。在一些实施方式中,所述球囊在膨胀时可以部分或完全地封闭主动脉分支动脉,主动脉血通过所述球囊流入左肾和右肾。在一些实施方式中,所述主动脉分支动脉可以包括左右肾动脉。在一些实施方式中,所述球囊可以接触所述腹主动脉的内壁。在一些实施方式中,所述球囊与所述腹主动脉内壁的接触可以不对所述腹主动脉内壁造成伤害。在一些实施方式中,所述球囊可以不引起血块形成。在一些实施方式中,所述导管上的所述球囊的近端和远端附近可以存在不透射线标志物,以在荧光镜检查下指导所述导管的适当垂直位置。在一些实施方式中,所述球囊膜上可以存在不透射线标志物,以指导所述腹主动脉内的所述球囊合适的旋转方向和合适的膨胀。在一些实施方式中,可以通过在荧光镜检查下将前后的不透射线直线标志物重叠来指导所述合适的旋转方向。在一些实施方式中,可以通过在荧光镜检查下使横向的不透射线曲线标志物变平来指导所述合适的膨胀。在一些实施方式中,在心导管插入术期间,所述球囊膨胀可以在时间顺序上与通过医师进行的造影介质注射同步。在一些实施方式中,所述球囊膨胀可以维持一定时间段(例如,五秒),以允许具有高浓度造影介质的主动脉血从肾上主动脉流向肾下主动脉,而不直接流入肾动脉。在一些实施方式中,所述血管内导管可以具有中心管。在一些实施方式中,所述中心管可以允许导丝穿过。在一些实施方式中,所述中心管可以允许冠状导管穿过。在一些实施方式中,所述血管内导管可以是导引器的变体,并且可以用作导引器鞘套。在一些实施方式中,所述血管内导管可以用作独立式装置。例如,可以经由经股动脉或经桡动脉途径将不同的导管引入患者体内,可以经由不同的经股动脉途径插入肾口屏蔽导管。在所述腹主动脉内,所述屏蔽导管可以被推进成与所述不同导管基本上平行,而不干扰所述不同导管的功能,即使所述屏蔽导管的封闭元件被展开。

[0043] 本公开内容的方面可以提供用于预防由引入受试者的脉管系统中的造影剂引起的急性肾损伤的装置。所述装置可以包括包含近侧部分和远侧部分的导管轴杆、安设在所述近侧部分上的封闭元件以及安设在所述导管轴杆或所述封闭元件中一个或多个上的一个或多个位置指示特征。所述封闭元件可以具有扩张配置,其中当被推入腹主动脉并定位在所述受试者的肾动脉口附近时,所述封闭元件的大小被设定成封闭所述肾动脉口,同时允许血液流过所述导管轴杆。所述远侧部分可以被配置成当所述近侧部分被定位在所述受试者的肾动脉口附近时,其保持在所述受试者体外。

[0044] 所述封闭元件可以包括安设在所述近侧部分的第一横向侧上的第一可扩张构件和安设在所述近侧部分的第二横向侧上的第二可扩张构件。所述第一和第二可扩张构件可以具有扩张配置,其中当被推入腹主动脉并定位在所述受试者的肾动脉口附近时,所述第

一和第二可扩张构件的大小被设定成封闭所述肾动脉口,同时允许血液流过所述导管轴杆。所述第一可扩张构件和所述第二可扩张构件可以彼此流体连通。例如,所述第一可扩张构件和所述第二可扩张构件可以包括单个球囊,并且所述单个球囊可以被配置成在扩张时呈现预定的期望形状。替代地,所述第一可扩张构件和所述第二可扩张构件可以彼此流体独立。例如,所述第一可扩张构件包括第一球囊而所述第二可扩张构件包括第二球囊,并且所述第一和第二球囊可以被配置成在扩张时呈现预定的期望形状。所述封闭元件的所述扩张配置可以呈球形、椭圆形、圆柱形、n面棱柱、圆锥形、棱锥形、蝴蝶形、哑铃形、雪茄形、鱼雷形或潜艇形。

[0045] 所述一个或多个位置指示特征可以安设在所述封闭元件附近的所述导管轴杆的所述近侧部分上。替代地或组合地,所述一个或多个位置指示特征可以安设在所述封闭元件上。所述位置指示特征可以包括一个或多个不透射线标志物。所述不透射线标志物包括一个或多个不透射线纵向标志物。所述不透射线纵向标志物可以包括沿着所述封闭元件的纵轴安设在所述封闭元件上的多个不透射线纵向标志物。

[0046] 所述装置还可以包括安设在所述导管轴杆的远侧部分上的方向元件。所述方向元件可以与所述封闭元件对准并且被配置用于指示所述封闭元件在被定位在所述受试者的肾动脉口附近时的方向。例如,所述方向元件可以包括可见标记、凸起、翼或标志中的一种或多种。

[0047] 本公开内容的方面可以提供用于预防由引入受试者的脉管系统中的造影剂引起的急性肾损伤的系统。所述装置可以包括包含近侧部分和远侧部分的导管轴杆、安设在所述近侧部分上的封闭元件以及与所述封闭元件连通的延时释放机构。所述封闭元件可以具有扩张配置,其中当被推入腹主动脉并定位在所述受试者的肾动脉口附近时,所述封闭元件的大小被设定成封闭所述肾动脉口,同时允许血液流过所述导管轴杆。所述远侧部分可以被配置成当所述近侧部分被定位在所述受试者的肾动脉口附近时,其保持在所述受试者体外。所述延时释放机构可以被配置用于在所述封闭元件扩张后的预定时间量之后使所述封闭元件塌缩。

[0048] 所述延时释放机构可以包括能量积累和储存组件。所述能量积累和储存组件可以包括弹簧。所述能量积累和储存组件可以包括包含柱塞的弹簧,并且所述弹簧可以与所述柱塞耦合。

[0049] 所述一个或多个位置指示特征可以安设在所述导管轴杆或所述封闭元件的一个或多个上。所述位置指示特征可以安设在所述封闭元件附近的所述导管轴杆的近侧部分上。所述位置指示特征可以安设在所述封闭元件上。所述位置指示特征可以包括一个或多个不透射线标志物。所述不透射线标志物可以包括一个或多个不透射线纵向标志物。所述不透射线纵向标志物可以包括沿着所述封闭元件的纵轴安设在所述封闭元件上的多个不透射线纵向标志物。

[0050] 所述封闭元件可以包括网状编织物。所述封闭元件可以包括可扩张构件。所述可扩张构件可以包括可膨胀球囊。所述封闭元件可以包括安设在所述近侧部分的第一横向侧上的第一可扩张构件和安设在所述近侧部分的第二横向侧上的第二可扩张构件。所述第一和第二可扩张构件可以具有扩张配置,其中当被推入腹主动脉并定位在所述受试者的肾动脉口附近时,所述第一和第二可扩张构件的大小被设定成封闭所述肾动脉口,同时允许血

液流过所述导管轴杆。所述第一可扩张构件和所述第二可扩张构件可以彼此流体连通。替代地,所述第一可扩张构件和所述第二可扩张构件可以彼此流体独立。所述封闭元件的所述扩张配置可以呈球形、椭圆形、圆柱形、n面棱柱、圆锥形、棱锥形、蝴蝶形、哑铃形、雪茄形、鱼雷形或潜艇形。

[0051] 所述系统还可以包括安设在所述导管轴杆的远侧部分上的方向元件。所述方向元件可以与所述封闭元件对准并且被配置用于指示所述封闭元件在被定位在所述受试者的肾动脉口附近时的方向。例如,所述方向元件可以包括可见标记、凸起、翼或标志中的一种或多种。

[0052] 本公开内容的方面可以提供预防由引入受试者的脉管系统中的造影剂引起的急性肾损伤的方法。可以将包括导管轴杆和封闭元件的导管装置的近侧部分定位在所述受试者的肾动脉口附近的所述受试者的腹主动脉中。可以观察安设在所述导管轴杆或所述封闭元件中的一个或多个上的一个或多个位置指示特征来验证所述导管轴杆和所述封闭元件的正确放置和/或方向。可以展开所述导管装置的所述封闭元件以封闭所述肾动脉口。然后将所述造影剂的团块引入所述受试者的所述腹主动脉中,同时展开所述封闭元件以封闭所述肾动脉口,从而防止所述造影剂进入所述受试者的肾动脉。可以在所述造影剂的所述团块已经引入后使所述封闭元件塌缩,从而允许恢复通向所述肾动脉的血流。

[0053] 在定位所述导管装置的所述近侧部分时,可以观察所述一个或多个位置指示特征的位置并且可以响应于所观察的位置而定位所述导管装置的所述近侧部分。所述指示特征可以包括不透射线标志物,并且可以使用x射线成像来观察所述位置指示特征。

[0054] 可以在所述封闭元件展开时确认所述肾动脉口的封闭。例如,所述位置指示特征可以包括一个或多个不透射线纵向标志物,并且可以通过使用x射线成像观察所述一个或多个不透射线纵向标志物中的弯曲截面的外观来确认所述肾动脉口的封闭。当所述封闭元件展开时,所述封闭元件的一部分可以弯入所述肾动脉口,并且所述不透射线纵向标志物可以弯曲以允许该弯曲被观察到。

[0055] 在定位所述导管装置的所述近侧部分时,可以观察安设在所述导管装置的远侧部分上的方向元件的方向,并且可以响应于所观察的方向定位所述导管装置的所述近侧部分。所述方向元件可以与所述封闭元件对准并且被配置用于指示所述封闭元件在被定位在所述受试者的肾动脉口附近时的方向。

[0056] 所述封闭元件可以包括可扩张网状编织物,并且所述封闭元件可以通过扩张所述可扩张网状编织物来展开,并通过塌缩所述可扩张网状编织物来塌缩。

[0057] 所述封闭元件可以包括可扩张构件,并且所述封闭元件可以通过扩张所述可扩张构件来扩张,并通过塌缩所述可扩张构件来塌缩。

[0058] 所述可扩张构件可以包括可膨胀球囊,并且所述可扩张构件可以通过膨胀所述球囊来扩张,并通过收缩所述球囊来塌缩。

[0059] 所述封闭元件可以包括安设在所述近侧部分的第一横向侧上的第一可扩张构件和安设在所述近侧部分的第二横向侧上的第二可扩张构件,其中展开所述封闭元件包括扩张所述第一和第二可扩张构件,并且其中塌缩所述封闭元件包括塌缩所述第一和第二可扩张构件。

[0060] 所述第一和第二可扩张构件可以彼此独立地扩张。替代地,所述第一和第二可扩

张构件可以同时扩张。

[0061] 所述封闭元件可以在预定的时间量之后塌缩。所述封闭元件的展开和所述造影剂的团块的引入可以是同步的。

[0062] 从其中仅示出和描述了本公开内容的说明性实施方式的以下详细描述中,本公开内容的其他方面和优点对于本领域技术人员将会显而易见。如将认识到的,本公开内容能够具有其他和不同的实施方式,并且其若干细节能够在各种明显方面进行修改,同时均不偏离本公开内容。因此,附图和描述在本质上将被认为是说明性而非限制性的。

[0063] 援引并入

[0064] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体和单独地指出通过引用并入。在通过引用并入的出版物和专利或专利申请与本说明书中所含的公开内容相矛盾的程度下,本说明书旨在取代和/或优先于任何这样的矛盾材料。

附图说明

[0065] 本发明的新颖特征在随附权利要求中特别阐述。通过参考阐述了利用本发明原理的说明性实施方式的以下详细描述和附图(本文也称“图”),将获得对本发明的特征和优点的更好的理解,在附图中:

[0066] 图1图示了用于治疗AKI的装置的实施方式,其包括具有第一球囊的球囊导管,该第一球囊被定位在两侧肾动脉的孔口附近的肾上主动脉中。

[0067] 图2示出了图1中图示的实施方式,其中第一球囊被膨胀以封闭肾动脉两侧的孔口。

[0068] 图3A-图3D是图1的实施方式的第一球囊的透视图。图3A示出了圆柱状膨胀球囊。图3B示出了图3A的圆柱状膨胀球囊的横截面图。图3C示出了“蝴蝶状”的示例性的膨胀的第一球囊的形态。图3D示出了图3C的蝴蝶状膨胀球囊的横截面图。

[0069] 图4示出了实施方式,其中收缩的第一球囊和膨胀的第二球囊处于肾动脉孔口附近的肾下主动脉位置。

[0070] 图5示出了由第二球囊的膨大引起的涡旋血流。

[0071] 图6示出了在第二球囊保持膨胀时,生理盐水从控制箱通过导管孔向腹主动脉中的输注。

[0072] 图7示出了本公开内容的另一方面,其中通过第一球囊的周期性膨胀和收缩来实现肾动脉血流增强。

[0073] 图8示出了PCI结束时装置的实施方式,其中第一球囊和第二球囊均已收缩,并且施用生理盐水的连续输注以供术后补水。

[0074] 图9示出了本公开内容的另一方面,其中导丝被用于指导装置向肾动脉中的插入。

[0075] 图10示出了实施方式,其中旋转推进器被插入肾动脉中,该旋转推进器围绕中心导丝旋转以便增强朝向肾脏的肾动脉血流。

[0076] 图11A-图11B示出了旋转推进器的替代实施方式。

[0077] 图12图示了工作中的示例性球囊型声波泵。

[0078] 图13A-图13B示出了示例性声波泵如何经由球囊的膨胀和收缩而工作。

[0079] 图14A-图14B图示了本公开内容的又一实施方式,其中所述装置包括膨胀至预定大小的第一球囊和围绕第一球囊的第二球囊。可以由第二球囊产生声波。

[0080] 图15A-图15B示出了在第一球囊未附接至通道膜(图15A)和附接至通道膜(图15B)的情况下的计算机产生的血流模拟图。曲线代表流线。

[0081] 图16A-图16D示出了本公开内容的另一方面,其中干扰手段朝向肾下主动脉延伸以进一步将肾动脉限制成从肾下主动脉摄入血液。图16A示出了实施方式,其中干扰手段为通道膜。图16B示出了图16A的实施方式的横截面俯视图。图16C示出了实施方式,其中伞状装置被用作锚固件以促进通道膜的展开。图16D示出了实施方式,其中较小的第二球囊被用作锚固件以促进通道膜的展开。

[0082] 图17A-图17C示出了干扰手段的另一实施方式,其包括由通道膜部分覆盖的锥形丝线装置。图17A示出了示例性丝线装置的横截面侧视图。图17B示出了主动脉中的图17A的实施方式的规格。图17C示出了生理盐水或其他合适药物经由至少一个注射孔的施用。

[0083] 图18A-图18D图示了干扰手段的另一实施方式,其包括被通道膜部分覆盖的锥形丝线装置。图18A示出了该实施方式的横截面侧视图。图18B示出了该实施方式的顶视图。图18C示出了该实施方式的底视图。图18D提供了该实施方式的等轴测图。

[0084] 图19A-图19C图示了治疗或预防AKI的导管装置的实施方式的展开。图19A示出了在开始从导管展开时具有通道膜的装置。图19B示出了在腹主动脉中部分展开的通道膜。图19C示出了在腹主动脉中完全展开的通道膜。

[0085] 图20A-图20D图示了用于治疗或预防AKI的装置的另一实施方式。图20A示出了装置,其包括具有通道膜的导管、密封膜、多条支持丝线和一个环状球囊。图20B示出了装置,其中环状球囊处于其收缩状态。图20A示出了装置,其中环状球囊处于其膨胀状态。图20D示出了定位在腹主动脉内的装置,其中球囊膨胀以展开密封膜并封闭肾动脉两侧的孔口。

[0086] 图21A-图21C图示了本公开内容的另一实施方式,其包括具有通道膜的导管、多根支持丝线和一个环状球囊。图21A示出了实施方式,其中环状球囊处于其收缩状态。图21B示出了实施方式,其中环状球囊处于其膨胀状态。图20C示出了定位在腹主动脉内的实施方式,其中球囊膨胀以封闭肾动脉两侧的孔口。

[0087] 图22A-图22B图示了本公开内容的又一实施方式。图22A示出了实施方式,其包括具有通道膜的导管、多根支持丝线、通道膜下端处的一个输注管以及附接至通道膜的一个输注管。图22B示出了定位在腹主动脉内的图22A的实施方式。

[0088] 图23图示了本公开内容的又一实施方式。所示出的装置包括具有通道膜的导管、在两侧肾动脉孔口附近的肾上主动脉中的环状球囊、在两侧肾动脉孔口附近的肾下主动脉中的环状球囊、三个位置指示手段、用于将流体输注进出球囊的两个输注管、在通道膜上的两个孔以及围绕所述孔的丝线。

[0089] 图24A-图24B图示了用于在治疗或预防AKI中同步注射造影剂和药物的示例性装置。图24A示出了造影剂和药物的同步注射器,其允许调节这两种流体到达人体内的相对量和相对时间。图24B示出了装置如何能够实现这两种流体之间的时间顺序和体积差异。

[0090] 图25图示了用于平衡进出人体的流体流动的装置的实施方式。所示装置包括含有流体的箱或流体管以允许流入和流出人体。

[0091] 图26A-图26C示出了本公开内容的又一实施方式。图26A示出了导管轴杆,其包括

外轴杆和安设在其中的内轴杆。图26B示出了导管轴杆装置,其中可扩张网状编织物耦合至处于小轮廓配置的内轴杆和外轴杆。图26C示出了导管轴杆装置,其中可扩张网状编织物处于扩张配置。

[0092] 图26D-图26G示出了本公开内容的进一步实施方式。图26D示出了具有可扩张网状编织物的导管轴杆装置的原型。图26E示出了完全打开的网状编织物。图26F示出了部分塌缩的网状编织物。图26G示出了完全塌缩的网状编织物。

[0093] 图27A-图27D示出了图26A-图26G的实施方式的展开。图27A示出了实施方式向腹主动脉中的插入。图27B示出了装置在腹主动脉中的定位。图27C示出了展开的装置。图27D示出了塌缩的装置。

[0094] 图28A-图28C示出了本公开内容的进一步实施方式。图28A示出了处于塌缩配置的球囊导管装置的原型,其具有两个椭圆球囊,每个球囊用于封闭左右肾动脉中的一个。图28B示出了处于扩张配置的原型。图28C示出了在模型腹主动脉内处于扩张配置的原型。

[0095] 图29A-图29D示出了位置指示特征的实施方式,该位置指示特征可用于确定球囊导管装置是否封闭肾动脉。图29A和图29B示出了沿着腹主动脉的轴向视图,描绘了左右球囊处于初始位置(图29A)和“保护性”或扩张位置(图29B)的相对位置。图29C和图29D示出了处于初始位置(图29C)和“保护性”或扩张位置(图29D)的位置指示特征。

[0096] 图30示出了插入受试者体内的图28A-图28C的球囊导管的X射线图像,其中球囊处于“保护性”位置。

[0097] 图31示出了延时释放机构的实施方式,其被配置用于在展开之后的预定时间量后自动塌缩封闭元件。

[0098] 图32示出了本公开内容的进一步实施方式,其包括图28A-图28C的原型和图31的延时释放机构。

具体实施方式

[0099] 虽然本文已经示出并描述了本发明的各个实施方式,但是对于本领域技术人员显而易见的是,这样的实施方式仅以示例的方式提供。在不偏离本发明的情况下,本领域技术人员可想到众多变化、改变和替代。应当理解,可以采用本文所述的本发明的实施方式的各种替代方案。

[0100] 本文提供了特别集中于解决CI-AKI的两个主要病理生理学致病因(造影介质在肾脏内部的延长转运和肾外髓质缺血)中的一者或两者的装置和系统。在一些实施方式中,提供了用于降低进入肾动脉的造影介质的浓度或量以预防AKI(例如CI-AKI)的装置、系统和方法。替代地或组合地,一些实施方式提供了用于增强朝向供给肾的肾动脉的血流以治疗或预防肾缺血的装置、系统和方法。

[0101] 在一些实施方式中,用于治疗AKI(例如CI-AKI)的装置可以包括具有至少第一球囊的球囊导管、与第一球囊相关联的至少一个传感器以及至少一个位置指示手段。球囊导管装置可以另外包括第二球囊。例如,第一球囊可以放置在患者的腹主动脉内,以便在膨胀后封闭肾动脉两侧的孔口。在将装置施用于腹主动脉内时,血液可以继续流过膨胀的球囊。位置指示手段可以是例如不透射线的标志物或其他可检测的标志物,以便在展开期间例如通过荧光镜检查或射线照相术来改善装置的可见性。

[0102] 替代地或组合地,球囊导管装置可以包括第一球囊、第二球囊以及与第一或第二球囊中的一个相关联的至少一个传感器。传感器可以是例如压力传感器或大小测量传感器。此外,装置可以包括在第一或第二球囊中的一个或多个上的多个传感器。多个传感器可以例如包括一个或多个压力传感器,一个或多个大小测量传感器或其任何组合。

[0103] 球囊导管装置的一些实施方式可以替代地或组合地包括导管上的至少一个侧孔,以允许施用生理盐水或其他药物。生理盐水或其他药物可以从控制箱通过导管输注到肾上主动脉中。在一些实施方式中,可以例如经由第一球囊与第二球囊之间的侧孔来施用生理盐水或其他药物。替代地或组合地,可以例如经由导管的端头来施用生理盐水或其他药物。

[0104] 替代地或组合地,球囊导管装置可以包括至少一个导丝和至少一个旋转推进器。旋转推进器可以例如围绕中心导丝旋转,以便产生朝向第一个肾脏的增强的肾动脉血流。旋转推进器可以例如呈翼形或鳍形。球囊导管装置还可以包括附加的导丝和附加的旋转推进器。可以操作另外的导丝和另外的旋转推进器,以便产生朝向第二个肾脏的增强的肾动脉血流。旋转推进器的操作可以与球囊导管的操作在功能上独立地或同时进行,以便产生朝向一个或两个肾脏的定向增强的流动。替代地或组合地,可以使用声波泵或微机电(MEM)微泵来增加朝向肾动脉的血流。

[0105] 替代地或组合地,球囊导管装置可以包括与第一球囊相关联的流动干扰手段。例如,流动干扰手段可以是附接到第一球囊并适于装配在主动脉壁内的通道膜。任选地,流动干扰手段可以是伞状血流减少组件,其可以附接到导管或第一球囊中的任一者并且定位在肾动脉上方的肾上主动脉或肾动脉下方的肾下主动脉中的任一者中。

[0106] 流动干扰手段可以是例如部分被通道膜覆盖的锥形丝线装置。该装置可以从导管展开。锥形丝线装置可以包括多根丝线,例如至少3根丝线。在一些实施方式中,锥形丝线装置可以包括适合于提供干扰手段的任何数目的丝线。丝线可以例如由任何超弹性或伪弹性材料(例如镍钛诺)制成。锥形丝线装置还可以包括上圆柱部分,该部分用于在装置与主动脉壁之间形成紧密接触。

[0107] 或者,流动干扰手段可以是任何类似的形状、结构,或起到伞状血流减少组件的作用。流动干扰手段可以是能够干扰血流使得肾动脉从肾下主动脉的血液摄入可以降低的任何装置。流动干扰手段还可以包括一个或多个注射孔,可以通过该注射孔注射生理盐水或其他药物,例如用以在造影剂被朝向肾脏的肾动脉摄入之前稀释血液中的造影剂。在一些实施方式中,注射孔可以在导管上,例如,靠近导管端头,干扰手段可以从该导管端头展开。

[0108] 在一些实施方式中,用于治疗或预防AKI(例如CI-AKI)的装置可以包括导管、通道膜、至少一根支持丝线、至少一个流动干扰手段和至少一个位置指示手段。当在腹主动脉中展开时,流动干扰手段可以稀释流入肾动脉的造影剂,同时允许血液流过通道膜。该装置可以包括多个支持丝线。替代地或组合地,该装置可以包括输注管。

[0109] 替代地或组合地,该装置还可以包括与通道膜结合的流动转向手段。流动转向手段可以在腹主动脉内展开,使得肾动脉两侧的孔口被流动转向手段封闭,并且允许血液流过通道膜。位置指示手段可以是例如不透射线的标志物或其他可检测的标志物,以便在展开期间例如通过荧光镜检查或射线照相术来改善装置的可见性。

[0110] 替代地或组合地,该装置还可以包括在通道膜的近端处的至少一个球囊、在通道膜的远端处的至少一个球囊、至少一个输注管、在通道膜上的至少一个孔以及围绕该孔且

控制该孔的打开的丝线。输注管可以用于将流体输注进出球囊。装置可以包括至少两个输注管。装置可以包括多个孔和控制孔的丝线。通道膜可以干扰血流以防止血液从肾上主动脉直接流入肾动脉,转而将血液通过通道膜分流至肾下主动脉中。通道膜上的孔还可以允许或防止血液从通道膜内的空间流向通道膜外的空间。通道膜上的分流可以与由医师进行的造影介质注射同步。

[0111] 或者,所述装置可以包括导管轴杆组装件,所述导管轴杆组装件被致动以在注射造影介质或其他有害物质期间展开封闭元件以封闭肾动脉。导管轴杆组装件可以包括内轴杆、外轴杆和覆盖物中的一个或多个。内轴杆可以安设在外轴杆内并且可以相对于彼此平移。封闭元件可以是例如可扩张网状编织物,其可以包括多个细丝。可扩张网状编织物在扩张时可以接触腹主动脉的内壁并覆盖肾动脉口。扩张的网状编织物可以具有足以封闭血液流入肾口或使流出肾口的血液转向的细丝密度。在一些实施方式中,可扩张网状编织物可以径向扩张并轴向压缩,以增加覆盖肾口的扩张网状编织物的轴向中心区域处的细丝密度。可扩张网状编织物的远端可以耦合至内轴杆。可扩张网状编织物的近端可以耦合至外轴杆,使得内轴杆相对于外轴杆的平移展开或塌缩可扩张网状编织物。该装置还可以包括延时释放机构,其被配置成在展开后的预定时间量之后自动地塌缩可扩张网状编织物。可以在装置的手柄或控制器上提供延时释放机构。

[0112] 在许多实施方式中,该装置可以包含封闭元件。封闭元件可以包括本文所述的球囊、膜或可扩张元件(例如网状编织物)中的任一种。封闭元件可以安设在导管的近侧部分上或周围。封闭元件可以被推进到腹主动脉中并且以塌缩配置定位在肾口附近。然后可以将封闭元件扩张(例如,膨胀)成扩张配置,该扩张配置的大小被设计成部分或完全封闭肾动脉口或使来自肾动脉口的血流转向,同时允许血液流过导管轴杆。本领域普通技术人员将会理解,可以根据需要组合本文所述的任何封闭元件(例如,球囊、膜、编织物等)或其任何特征,以便得到用于治疗或预防AKI的装置。如本领域普通技术人员所期望的,任何封闭元件或其任何组合均可以与位置指示手段或特征、流动干扰手段或元件、流量泵、传感器、流动增强手段或元件、注射同步器、流体平衡器、延时释放机构、本文所述的任何其他元件或其任何组合中的任一种进行组合,以得到用于治疗或预防AKI的装置。

[0113] 图1示出了用于治疗或预防AKI(例如CI-AKI)的装置的示例性实施方式,其包括球囊导管装置。装置100可以包括导管101、第一球囊102、第二球囊103以及位于导管101的端头上的位置指示手段,例如不透射线的标志物。装置100可以插入患者的腹主动脉,并且通过监测不透射线标志物的位置进行指导来定位。可以使用经股动脉入路、经肱动脉入路或经桡动脉入路将装置100插入腹主动脉。可以包括不透射线标志物的导管101的端头可被定位,以便将第一球囊定位在肾上主动脉中,使得第一球囊位于两侧肾动脉的孔口附近。

[0114] 图2示出了定位在两侧肾动脉的孔口附近的肾上主动脉中的装置100。膨胀第一球囊102,使得球囊102封闭肾动脉两侧的孔口。第二球囊103保持未膨胀。第一球囊102对肾动脉的封闭可以防止有害药剂(例如造影介质)的团块注入从肾上主动脉流入肾动脉。这种封闭可以通过防止将有害药剂递送到肾脏来减少所述有害药剂的毒性作用。可以使用相同的装置100或者通过脉管系统中的相同或不同路径引入的单独装置来引入造影介质团块。

[0115] 图3A至图3D示出了第一球囊102的各种实施方式。图3A示出了沿导管101定位并环绕导管101的膨胀的第一球囊102。图3B示出了图3A的第一球囊102的横截面图。球囊可以定

位在导管101周围,使得在球囊102的内边缘与导管101之间形成中空区域,从而形成环状球囊形状。通过在球囊102内提供中空空间,可以允许血液在球囊102膨胀以封闭肾动脉两侧的孔口时沿导管101流动。第一球囊102可以经由从导管101延伸到球囊102的至少一个连接管304膨胀。例如,如图3B中所示,球囊可以经由四个连接管304膨胀。图3C示出了第一球囊102的替代实施方式。第一球囊102可以由双侧膨胀球囊部分303a和303b组成,以形成蝴蝶状球囊形状。部分303a和303b可以经由至少一个连接管304连接到导管101的每一侧。球囊部分303a和303b的膨胀可以封闭肾动脉两侧的孔口,同时同样允许血液沿导管101流动。图3D示出了图3C中描绘的第一球囊102的蝴蝶状实施方式的横截面图。球囊部分303a和303b可以经由一个或多个连接管304连接到导管101。例如,图3D描绘了导管101的每一侧上每个球囊部分的一个连接管。在一些实施方式中,球囊可以具有一个、两个、三个、四个或五个连接管304以将第一球囊102连接到导管101。连接管可以用于提供第一球囊102的膨胀或收缩。

[0116] 在一些实施方式中,第一球囊102在膨胀后可以呈环状。在一些实施方式中,第一球囊102在膨胀后可以具有蝴蝶状形状。

[0117] 图4示出了具有收缩的第一球囊102和膨胀的第二球囊103的装置100。第一球囊102可以收缩(由箭头指示),并且第二球囊103可以在含有造影介质的血液已经穿过肾动脉的孔口之后膨胀。第二球囊103可以被定位在肾动脉的孔口附近的肾下主动脉中。第二球囊103可以膨胀到不会完全封闭主动脉血流的程度。

[0118] 如图5中所示,膨胀的第二球囊103的膨大可以产生涡旋样的血流模式。涡旋可以促进或增强肾动脉血流。在一些实施方式中,可以存在与第一球囊102或第二球囊103相关联的至少一个传感器(例如504或505)以便控制第一或第二球囊的膨胀和/或收缩。在一些实施方式中,传感器可以是压力传感器,以检测球囊膨胀。在一些实施方式中,传感器可以是大小测量传感器,以检测第一球囊或第二球囊的相对大小。图5中示出了非限制性示例,其中第一压力传感器504位于第一球囊的下侧或第二球囊的上侧。第二压力传感器505位于第二球囊的下侧。替代地或组合地,传感器504和505可以是大小测量传感器中的一种或多种。传感器504和505可以与第一球囊102或第二球囊103中的任一者相关联。

[0119] 对压力传感器产生的数据的分析可以用于第二球囊103的膨大程度的瞬时滴定,以便提供足够的压力梯度从而产生进入肾动脉的涡旋血流。另外,由于膨大的第二球囊103的局部接近和直径,改变的主动脉血流可以增加肾动脉血流。在一些实施方式中,膨大的第二球囊103的直径可以是可调节的,使得扩张的球囊103的直径不会完全封闭主动脉中的血流。通过仅部分地封闭血流,可以防止远侧主动脉或主动脉分支处(例如右髂总动脉和左髂总动脉)的主动脉血流不足。此外,可以通过球囊膨大来保护主动脉壁免受损伤。

[0120] 装置100还可以包括放置在患者体外的控制箱509。控制箱可以与球囊导管连接并且可以提供若干功能,该功能包括以下任一项:第一和第二球囊的膨胀、第一和第二球囊的收缩、压力传感、一个或多个上压力传感器和下压力传感器的测量、经由所包括的具有可滴定输注速率的输注泵滴定生理盐水或其任何组合。

[0121] 装置100的一些实施方式可以具有两组压力传感器(例如504、505)。例如,一组传感器可以位于第一球囊102或第二球囊103的肾上主动脉侧,而第二组传感器可以位于第一球囊102或第二球囊103的肾下主动脉侧。这两组传感器可以连续地测量压力并将压力数据

报告回控制箱509。两个传感器之间的压力差可以由控制箱509显示。医师可以随后读取压力差并使用控制箱509调节第一球囊或第二球囊或二者的大小。替代地或组合地,控制箱509可以响应于测量的压力差自动调节第一球囊或第二球囊或两者的大小。

[0122] 图6示出了装置100的替代实施方式。装置100还可以包括球囊导管101上的侧孔606,以便于将生理盐水或其他药物施用到血液中。将生理盐水输注到肾上主动脉中可以进一步增强肾动脉血流。此外,将生理盐水直接输注到肾上主动脉中可以避免心脏上的流体过载负担,这在患者罹患充血性心力衰竭时可能特别重要。替代地或组合地,将生理盐水输注到肾上主动脉中可以通过稀释肾上主动脉中造影介质的浓度并降低由肾脏中造影介质诱导的高粘血症引起的不良反应的可能性来帮助治疗CI-AKI。

[0123] 可以将生理盐水或其他药物从控制箱509通过导管101输注到肾上主动脉中。在一些实施方式中,可以由控制箱509控制通过侧孔606进入主动脉的生理盐水或药物的输注速率。在一些实施方式中,控制箱509内可以存在控制泵。在一些实施方式中,控制泵可以是单独的单元。药物可以是血管舒张剂,例如非诺多泮等。药物可以经由侧孔606输注,以便预防和/或治疗CI-AKI。

[0124] 在一些实施方式中,侧孔606可以位于第一球囊102与第二球囊103之间。在一些实施方式中,侧孔606可以位于导管101的端头处。

[0125] 图7示出了装置100的实施方式,其中第一球囊102和第二球囊103都已膨胀。例如,两个传感器被示为传感器504和505。第一球囊102可以膨胀至不完全封闭肾动脉的孔口的程度。用箭头指示的第一球囊102的周期性膨胀和收缩可以增强肾动脉血流。

[0126] 图8示出了在例如经皮冠状动脉介入(PCI)结束时的装置100的实施方式。在PCI之后,第一球囊102和第二球囊103都可以是收缩的。然后将球囊从患者体内取出或留在腹主动脉内,例如用于经由侧孔606连续输注生理盐水以供术后补水。

[0127] 替代地或组合地,装置100可以包括导丝910。图9图示了包括导丝910的装置100的示例性实施方式。例如,图8的实施方式还可以包括导丝910,该导丝910可以经由导管101插入肾动脉。导管可以包括外鞘套。当导丝910在肾动脉内时,外鞘套导管101也可以沿着导丝910的路径插入肾动脉中。

[0128] 在一些实施方式中,装置100还可以包括导丝910和单向流泵1011。图10示出了图9的装置100的实施方式,其还包括单向流泵1011。单向流泵1011可以是例如旋转推进器。旋转推进器1011可以经由导丝910从外鞘套导管101插入肾动脉。旋转推进器1011的激活使得推进器1011围绕中心导丝910旋转,可以产生朝向肾脏的定向增强的肾动脉血流。

[0129] 图11A和图11B示出了旋转推进器1011的替代实施方式。在一些实施方式中,旋转推进器1011呈翼形、鳍形等。旋转推进器1011可以围绕中心导丝910旋转,以产生单向方式(例如朝向肾脏)的流动。在一些实施方式中,装置100还可以包括第二导管,该第二导管包括第二导丝和第二旋转推进器,以便产生朝向第二肾脏的流动。在一些实施方式中,第二旋转推进器可以独立于第一旋转推进器起作用,以产生增强的定向血流。替代地或组合地,第二旋转推进器可以与第一旋转推进器同时起作用,以同时增强朝向两个肾脏的血流。

[0130] MEMS泵

[0131] 微机电系统(MEMS)(也写作微电子机械系统,或微电子和微机电系统,以及相关的微型机电系统)是非常小的装置的技术。MEMS由大小在1微米到100微米之间(即0.001mm到

0.1mm)的组件组成,并且MEMS装置的大小范围通常在20微米(2千万分之一米)到1毫米之间(即0.02毫米到1.0毫米)。它们通常包括处理数据的中央单元(微处理器)和与周围环境交互的若干组件,如微传感器。MEMS的制造从半导体器件制造中的工艺技术演化而来。基础技术包括材料层的沉积以及通过光刻和蚀刻进行的图案化,以产生所需的形状。MEMS中的图案化涉及将图案转移到材料中。通常,MEMS泵会具有连接流动入口和流动出口的图案化振动室。该室的振动通常由压电驱动,如Bartels的产品(<http://www.micro-components.com>)。振动还可以由气动力学(参见例如,Chun-Wei Huang,Song-Bin Huang和Gwo-Bin Lee,"Pneumatic micropumps with serially connected actuation chambers,"*Journal of Micromechanics and Microengineering*,16(11),2265,2006)、静电(例如,Tarik Bourouina,Alain Bossebuf和Jean-Paul Granschamp,"Design and simulation of an electrostatic micropump for drug-delivery applications,"*Journal of Micromechanics and Microengineering*,7(3),186,1997)或电热机构(Rumi Zhang,Graham A.Jullien和Colin Dalton,"Study on an alternating current electrothermal micropump for microneedle-based fluid delivery systems,"*Journal of Applied Physics*,114,024701,2013)来驱动。

[0132] 声波泵

[0133] 声流对微流体系统而言可能是理想的,因为它来自黏滞力,而黏滞力是低雷诺数流中的主导力并且通常妨碍微流体系统。流力可以随着通道的大小而有利地按比例变化,从而输送流体,声波通过该流体传播并减弱。由于黏滞损失造成声衰减,因此雷诺应力的梯度可以表现为驱动声流以及来自流动的拉格朗日分量的流的体积力。有关声流的基本理论的更多信息,请参见Engineering_Acoustics/Acoustic streaming。当应用于微通道时,声流的原理通常包括主体黏滞效应(主要远离边界层,但由边界层流驱动)以及边界层内的流。在微机械通道中,通道的尺寸近似于边界层厚度,因此内外边界层流均需进行评估以对声流微泵中的流速具有精确预测。以下推导针对横截面恒定的圆形通道,假设入射声波是平面的并且被限制在充满黏滞流体的通道内。声波可以具有已知的振幅并填充整个横截面,并且不存在声波的反射。还可以假设通道的壁是刚性的。重要的是,刚性边界相互作用可以导致支配通道的流动剖面的边界层流,该边界层流近似于或小于与管道中的黏滞流相关的边界层。这种推导可以从Nyborg开发的流方程产生,Nyborg以牛顿流体的可压缩连续性方程以及Navier-Stokes和动态方程开始,得到每单位体积净力的表达式。Eckart可以使用逐次逼近的方法,其中压力、速度和密度表示为一阶项与二阶项之和。由于一阶项占变量的振荡部分,因此时间平均值可以为零。二阶项来自流并且是对速度、密度和压力与时间无关的贡献。由流体中的声辐射的黏滞衰减引起的这些非线性效应可以导致恒定的流速。

[0134] 诸如表面声波(SAW)装置等声波装置已经在商业上使用了60多年,其主要应用于通信(例如移动电话或电视中的滤波器和振荡器)。已经开发了各种微流体声波泵来控制、操纵和混合微升至皮升体积的微量液体,包括基于机械运动部件(如振荡膜)、施加到液体的电场、施加到流体的磁场或通过诱导流体相变的装置。在一些情况下,通过将RF信号施加到位于压电材料顶部的一组叉指换能器(IDT)来而产生表面声波。当RF信号的频率 f 等于 V_s/p 时(其中 V_s 是基板/压电系统的声速而 p 是IDT电极的周期间隔),发生相长干涉,并且产生行进穿过压电基板的强声波。声波的模式由压电材料的晶体取向确定,而在使用薄膜压

电的装置的情况下,声波的模式由压电层的厚度确定。对于微流体应用,在传播方向上需要声波的分量,并且通常采用所谓的Rayleigh模式,其中单个原子在垂直于表面并平行于传播方向的平面中执行椭圆运动。然而,液体对Rayleigh模式的过度阻尼意味着该模式被认为不适合于传感应用。声波在SAW装置表面上的液体中的耦合是泵送或混合所需的,并且通过以称为Rayleigh角的角度传播到液体中的激发纵向波发生,遵循如下Snell衍射定律:

Rayleigh角 θ 由 $\theta = \sin^{-1} \left(\frac{v_L}{v_S} \right)$ 定义,其中 v_L 是液体中纵波的速度。然而,辐射到液体中的

纵波的能量和动量对于液体泵送和混合非常有用(X.Du等人,"ZnO film based surface acoustic wave micro-pump,"Journal of Physics:Conference Series,76(1),012047,2007)。本领域技术人员可以基于以上提供的理论准备和使用声波泵。

[0135] 在一些实施方式中,装置100可以包括流动增强手段,例如声波泵。在一些实施方式中,装置100还可以包括导丝和流动增强手段,以产生朝向肾脏进入肾动脉的增强的定向血流。流动增强手段可以例如包括旋转推进器、微机电(MEM)微泵、声波泵等中的一种或多种。在一些实施方式中,流动增强手段可以是旋转推进器。在一些实施方式中,流动增强手段可以是微机电(MEM)微泵。在一些实施方式中,流动增强手段可以是声波泵。

[0136] 包括声波泵的装置100可以是本文所述的任何实施方式。图12示出了在肾动脉附近使用的示例性声波泵。声波泵可以包括可膨胀的第一球囊,其在收缩时可以允许血液自由流动。然后,第一球囊可以以预设的可调节频率膨胀和收缩,如虚线所示,以便产生可以迫使血流进入肾动脉的声波,如箭头所示。

[0137] 图13A-图13B示出了在膨胀状态与收缩状态之间交替的图12的声波泵。通过增大或减小压力以使球囊膨胀或收缩,可以以可调节的频率随时间交替球囊的大小。膨胀耗尽期(p)可以是例如可调节的。在一些实施方式中,球囊的形状从球形、圆柱形、环状到香肠状不等。

[0138] 在一些实施方式中,球囊可以完全膨胀,使得其外周接触主动脉壁,直至此时定义为100%膨胀。在一些实施方式中,球囊可以膨胀至90%、80%、70%、60%、50%、40%或30%膨胀。替代地或组合地,球囊可以在约99.9%至约10%的范围内、约80%至约20%的范围内或约70%至约30%的范围内膨胀。

[0139] 图14A-图14B图示了声波泵的另一实施方式,其中可以涉及两个球囊以产生声波。第二球囊可以成形为使得其围绕第一球囊。环状第二球囊可以围绕膨胀的第一球囊。第一球囊可以膨胀至预定大小,并且可以在腹主动脉中造成恒定的增大压力,以便促进血液流入肾动脉。第二球囊可以围绕第一球囊膨胀和收缩,以产生声波。可以调节环状第二球囊的波频以产生朝向肾动脉的期望血流。第一球囊和第二球囊可以各自完全膨胀。球囊的完全膨胀可以防止由主动脉血流引起的意外球囊变形。

[0140] 替代地或组合地,装置100可以包括流动干扰手段,其可以干扰腹主动脉中的血流,从而降低进入肾动脉的造影介质的浓度。图15A-图15B示出了计算机产生的血流模拟图。图15A示出了没有流动干扰手段的血流模拟图。图15B示出了具有流动干扰手段(例如附接到通道膜的第一球囊)的血流模拟图。第一球囊可以是例如膨胀后的环状球囊。曲线表示血流流线。在膨胀后,第一球囊可以形成中空圆柱体。膨胀的第一球囊的外壁可以与主动脉壁接触。当球囊膨胀且血流处于层流状态时,可以在膨胀球囊的上壁附近形成停滞区域,其

中血流速率为零。当血液流过球囊时,可以产生沿球囊孔侧壁的新边界层,使得血流完全朝向腹主动脉的中心部分聚焦。将血流从主动脉的周边朝向主动脉的中心聚焦可以导致造影介质从肾上主动脉进入肾动脉孔口的流动的阻滞。通过减少造影介质向肾脏的流动,可以预防CI-AKI。

[0141] 由图15A-图15B中的曲线表示的流线指示来自肾上主动脉的血流路径。如图15A中所示,血流流线从肾上主动脉直接行进至肾动脉中,使得注射的造影介质可以以高浓度进入肾动脉。在图15B中,血流流线在穿过第一球囊之前弯向主动脉的中心部分。血流流线从肾上主动脉行进,经肾动脉转向肾下主动脉,然后流回肾动脉。因此,注射的造影介质可以在以较低浓度到达肾动脉之前在肾内主动脉中被稀释。

[0142] 图15A-图15B中所示的血流模拟的结果可以向流动干扰手段的实施方式的设计提供指导。在一些实施方式中,流动干扰手段可以是适于装配在主动脉壁内的通道膜。通道膜可以附接到第一球囊。在一些实施方式中,流动干扰手段可以是附接到导管或第一球囊的伞状组件。伞状组件可以通过定位在肾动脉上方(即肾上主动脉中)或定位在肾动脉下方(即肾下主动脉中)来减少血流。例如,流动干扰手段可以是伞状血流减少组件,其附接到导管并定位在肾上主动脉处。本领域技术人员将容易地认识到与伞状血流减少组件类似的任何形状、结构或功能。

[0143] 流动干扰手段可以是能够干扰血流并且导致直接来自肾上主动脉的下肾动脉血液摄入的任何装置。流动干扰手段可以应用于本文所述的任何装置实施方式,例如图16A-图16D、图17A-图17C等的实施方式。

[0144] 第一球囊和干扰手段中的一者或多者可以涂覆有造影介质吸收剂,以便从血液中去除造影介质,从而进一步稀释造影介质的浓度并减少对肾脏的潜在伤害,例如由造影介质引起的CI-AKI。

[0145] 图16A图示了用于治疗或预防AKI(例如CI-AKI)的装置100的另一实施方式。如图16A中所示,装置100可以包括导管101,其具有附接到干扰手段的第一球囊102。干扰手段可以例如包括如图所示的通道膜1603A。图16B示出了图16A的实施方式的俯视截面图,其中描绘了来自导管101的至少一个连接管304。第一球囊可以是例如环状的,使得在膨胀的球囊102的内边缘与导管101之间产生中空区域,血液可以通过该中空区域从肾上主动脉流到肾下主动脉。

[0146] 装置100还可以包括第二球囊103,如图16D中所示。第二球囊103可以附接到通道膜1603A。第一球囊102可以例如位于肾上主动脉中并且直径大于第二球囊103,使得第一球囊102可以接触主动脉壁。第二球囊103可提供牵引以展开通道膜1603A。在一些实施方式中,第一球囊102可以不完全膨胀并接触主动脉壁,因此在第一球囊102周围留下小的空间,血液可以从中通过。

[0147] 替代地或组合地,干扰手段可以包括伞状血流减少组件1603B,如图16C中所示。在装置100插入期间,伞状组件1603B可以折叠以允许血液自由流动。在被定位使得干扰手段位于肾动脉附近或下方后,伞状组件1603B可以被向下方向的血流展开。

[0148] 干扰手段可以例如由软塑料制成。在一些实施方式中,干扰手段可以例如由半软塑料制成。替代地或组合地,干扰手段可以例如由具有柔性的金属(如金属丝线)制成。在一些实施方式中,通道膜可以是柔性膜,诸如聚四氟乙烯(PTFE)、膨胀型聚四氟乙烯(ePTFE)、

硅橡胶、聚氨酯、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚乙烯、聚醚醚酮(PEEK)、聚醚嵌段酰胺(PEBA)等或其任何组合中的一种或多种。

[0149] 在一些实施方式中,球囊或干扰手段(例如通道膜)的肾下侧可以经由一个或多个注射孔将生理盐水或其他药物注射到主动脉中。注射生理盐水可以例如在流入肾动脉之前稀释造影介质。注射孔或多个注射孔可以位于第一球囊上。至少一个注射孔或多个注射孔可以位于第一球囊附近的导管上。至少一个注射孔或多个注射孔可以是第一球囊和导管中的一者或两者的一部分。在一些实施方式中,注射孔可以位于输注管处。输注管可以例如由选自特氟龙、聚甲醛共聚物、聚酰亚胺、聚碳酸酯、聚醚酰亚胺、聚醚醚酮、聚乙烯、聚乳酸、聚丙交酯、聚苯乙烯、聚氨酯、PVC、热塑性弹性体及其组合等中的一种或多种材料制成。

[0150] 图17A-图17C示出了流动干扰手段的另一实施方式。如图17A中所示,流动干扰手段可以是部分地覆盖有通道膜1703的锥形丝线装置1702,其从导管101展开。通道膜1703可以基本上类似于图16A的通道膜1603A。锥形丝线装置1702可以包括多根丝线1710。

[0151] 图17B示出了具有示例性规格的位于腹主动脉中的装置1702。远侧开口1704的直径可以是例如约3cm至约3.2cm,或优选约3.0cm。锥形丝线装置1702可以具有外丝线缘1704尺寸,使得装置1702可紧密地配合在主动脉内(例如,直径约3cm至约3.2cm),或者松散地位于装置1702与主动脉壁之间的小空间,从而允许血液渗漏(例如,直径小于约3cm)。可以基于装置1702会在其中展开的患者主动脉的各种直径来设计远侧开口1704的直径,通常在约5cm至约2cm的范围内。远侧开口1704可以例如具有约5cm至约1.5cm的直径;或约4.5cm至约1.7cm的直径。在一些实施方式中,远侧开口1704可以具有约4cm至约1.8cm的直径,例如约3.5cm至约1.8cm或约3cm至约2.0cm的直径。

[0152] 通道膜1703的高度1706可以是约1.5cm至约4cm,例如,约2cm至约3.5cm或约2.5cm至约3.0cm。在一些实施方式中,通道膜1703的高度1706可以是约2cm、约3cm或约4cm。

[0153] 通道膜1703可以从远侧开口1704的边缘延伸到锥形丝线装置1702的近侧开口1705。近侧开口1705可以允许血液以受限制的速度流过通道膜1703,使得血流被干扰以允许肾动脉从肾下主动脉摄入血液。干扰血流可以在注射的造影介质进入肾动脉之前将其稀释。在一些实施方式中,可以通过使近侧开口1705的直径为远侧开口1704的直径的约四分之一至约四分之三来产生有效的血流干扰。在一些实施方式中,近侧开口1705的直径可以为远侧开口1704的直径的约三分之一。例如,当远侧开口1704的直径为约3cm时,底部开口1705的直径可以为约1.0cm。来自近侧开口1705的血液释放高度1709可以被设计成近侧开口1705的直径的约二分之一至约三倍。血液释放高度1709与近侧开口1705之间的比率关系可以基于丝线装置1702如何限制血流以产生干扰、丝线装置1702的结构强度以及远侧开口1704与近侧开口1705之间的直径关系。

[0154] 为了支持诸如锥形丝线装置1702等实施方式的结构,丝线装置可以包括至少3根丝线1710。在一些实施方式中,可以存在4至24根丝线、5至22根丝线、6至20根丝线、8至18根丝线或10至16根丝线1710。在一些实施方式中,被通道膜1703部分覆盖的丝线装置1702中可以存在3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20根丝线1710。本领域技术人员可以根据本公开内容的实践将丝线装置制备成适合于提供干扰手段的任何数目的丝线。丝线可以由任何超弹性或伪弹性材料制成,例如镍钛诺、铜-锌-铝合金(CuZnAl)、铜-铝-镍合金(CuAlNi)、铜-铝合金、镍-钛合金,或其任何组合。在一些实施方式中,超弹性材

料可以包括铜、铝、镍、钛或其任何组合中的一种或多种。可以通过布线,例如通过将丝线弯曲或编织成最终形状来形成特定结构。替代地或组合地,可以通过切割超弹性管,例如激光切割出某些部分以留下最终的丝线结构来形成特定结构。替代地或组合地,可以通过切割超弹性片,例如激光切割出某些部分并将片退火成最终的锥形来形成特定结构。

[0155] 伪弹性有时被称为超弹性,是对施加的应力的弹性(可逆)响应,由晶体的奥氏体相与马氏体相之间的相变引起。形状记忆合金中展现出伪弹性。伪弹性来自相变期间畴界的可逆运动,而不仅仅是键拉伸或在晶格中引入缺陷(因此它不是真正的超弹性而是伪弹性)。即使畴界变得固定,它们也可以通过加热来逆转。因此,在移除即使相对较高的施加应变之后,超弹性材料也可以返回其先前的形状(因此称为“形状记忆”)。

[0156] 形状记忆效应首先于1951年在AuCd中观察到,并且从那时起已经在许多其他合金体系中观察到。然而,迄今为止,只有NiTi合金和一些基于铜的合金在商业上得到使用。

[0157] 装置100的干扰手段,例如锥形丝线装置1702,还可以包括输注管1707和一个或多个注射孔1708,以便递送生理盐水或其他药物。例如,递送生理盐水可以在造影介质流入肾动脉之前将其进一步稀释。如图17C中所示,一个或多个注射孔1708可以位于远侧开口1704或近侧开口1705或其组合处。例如,多个注射孔1708可以同时位于锥形丝线装置1702的远侧开口1704和近侧开口1705处。替代地或组合地,一个或多个注射孔1708可以位于导管101上,例如,在干扰手段所展开的导管101的端头附近。

[0158] 在一些实施方式中,锥形丝线装置1702可以包括上圆柱部分1811,如图18A中所示。锥形丝线装置1702可以部分地覆盖有从远侧开口1704的缘到近侧开口1703的通道膜1703。装置1702可以从导管101展开。图18B示出了具有上圆柱部分1811的装置1702的俯视图。图18C示出了具有上圆柱部分1811的装置1702的仰视图。图18D提供了具有上圆柱部分1811的装置1702的等轴测图。

[0159] 可以使用上圆柱部分1811形成装置与主动脉壁的紧密接触。由于高血流速率,紧密接触可以支持装置1702抵抗高压。装置1702与主动脉壁之间的紧密接触还可以防止造影介质通过接触界面渗漏。

[0160] 为了避免从肾上主动脉分支的肾动脉被上圆柱部分1811封闭(相隔约0.5cm),上圆柱部分1811的高度不应超过0.5cm,或者约为肾动脉与肾上主动脉之间的距离。通道膜1703从远侧开口1705到近侧开口1704的高度1806应为约1.5cm至约4cm,例如约2cm至约3.5cm或约2.5cm至约3.0cm。

[0161] 图19A-图19C示出了在腹主动脉内展开的锥形丝线装置1702的实施方式。图19A示出了开始从导管101展开时具有通道膜1703的装置1702。图19B示出了在腹主动脉中部分展开的通道膜1704。图19C示出了在腹主动脉中完全展开的通道膜1704。

[0162] 包括锥形丝线装置1702的导管装置100还可以包括至少一个位置指示手段105,例如不透射线的标志物等,以确定导管101的位置,以便在两侧肾动脉的孔口附近的肾上主动脉中适当地展开通道膜1703。可以例如经由经股动脉入路、经肱动脉入路或经桡动脉入路将装置1702插入腹主动脉中。

[0163] 在一些实施方式中,锥形丝线装置1702还可以包括与通道膜结合的血流转向手段,其中在腹主动脉内展开流动转向手段可以封闭肾动脉两侧的孔口,同时继续允许血液流过通道膜。图20A示出了装置100的示例性实施方式,其包括包含导管101、通道膜1703、输

注管1707、多个支持丝线1710以及导管101的端头上的不透射线标志物105的锥形丝线装置1702。装置1702还可以包括血流转向手段203(例如密封膜)和环状球囊204中的一个或多个。图20B示出了图20A的实施方式,其中环状球囊204处于收缩状态。环状球囊204可以定位在通道膜1703与密封膜203之间。图20C示出了处于膨胀状态的环状球囊204。环状球囊204的膨胀展开密封膜203。环状球囊204还可以包括至少一个孔207,以允许将生理盐水或药物输注到腹主动脉中。至少一个孔207可以基本上类似于本文先前所述的侧孔606。图20D示出了定位在右肾动脉210和左肾动脉211的孔口附近的肾上主动脉208中的通道膜1703的上缘。经由环状球囊204的膨胀来展开密封膜203可以进一步减少从肾下主动脉209到肾动脉210、211的血流。当发生造影介质或其他有害药剂的团块注入时,装置100的展开可以防止血液从肾上主动脉流动进入肾动脉,造影介质在该肾动脉中可能有毒性作用。

[0164] 图21A-图21C图示了锥形装置1702的又一实施方式。装置100包括可以允许通道膜1703展开的导管101、环状球囊203、多个支持丝线1710以及在导管101的端头上的不透射线标志物105。至少一个孔207可以在环状球囊203上,例如以允许输注生理盐水或药物。图21A示出了处于收缩状态的环状球囊203。环状球囊203被定位在通道膜1703的下端。图21B示出了处于膨胀状态的环状球囊203。环状球囊203的大小可以变化,以便最佳地发挥其功能。图21C示出了定位在两侧肾动脉210、211的孔口附近的肾上主动脉208中的通道膜1703的上缘,其中环状球囊203膨胀以进一步减少从肾下主动脉209到右肾动脉210和左肾动脉211的血流,使得可以防止从肾上主动脉208流动的造影介质或其他有害药剂的团块注入进入肾动脉210、211而具有毒性作用。

[0165] 图22A-图22B图示了在腹主动脉中展开的装置100的又一实施方式。图22A示出了装置100的实施方式,例如图17A-图17C的实施方式,其包括从导管101展开的锥形丝线装置1702。锥形丝线装置1702可以包括通道膜1703、输注管1707以及一根或多根支持丝线1710。装置1702还可以包括位置指示手段105,如不透射线标志物。不透射线标志物105可以在导管101的端头上。至少一个孔207可以在输注管1707上,以允许将生理盐水或药物输注到腹主动脉中。孔207可以基本上类似于本文先前所述的注射孔1708。图22B示出了定位在两侧肾动脉的孔口附近的肾上主动脉中的装置,使得通道膜1703的上缘与主动脉的内壁进行接触并使血流转向远离肾动脉。如箭头所示,通过孔207的盐水输注可以在造影剂进入肾动脉之前将其稀释。

[0166] 图23示出了导管装置100的又一实施方式,其包括具有血流干扰手段的球囊导管。装置100可以包括导管101、通道膜1703、在通道膜远端处的第一球囊102、在通道膜近端处的第二球囊103、用于将流体输注进出球囊的至少一个输注管1707、至少一个位置指示手段105,以及在通道膜上的至少一个孔106,其中丝线107围绕该孔,使得该孔的打开由丝线控制。通道膜1703可以是流动干扰手段,例如如前所述的装置1702,使得通道膜1703使血液分流成从肾上主动脉流过通道膜1703,绕过肾动脉,进入肾内主动脉。通过远侧球囊102和近侧球囊103中的一者或两者的膨胀分别接触肾上主动脉壁和肾下主动脉壁可以进一步促进流动干扰。孔106可以与本文先前所述的孔207基本相同。围绕孔106的丝线107可以用于在分流期期间保持孔106关闭。分流期可以与由医师进行的造影介质注射同步。分流期应当保持使造影介质分流的最小时间量,但不会长到足以由阻止血液流向肾脏而引起肾缺血。肾脏对短暂缺血具有抗性,因此可以调整分流期以避免缺血。

[0167] 位置指示手段105可以是例如不透射线标志物。一个或多个位置指示手段105可以位于导管101的端头上、近侧球囊103上、远侧球囊102上或其任何组合。位置指示手段105可以用于在插入后、使用期间和移除期间监测装置100的位置。可以例如通过使用经股动脉入路、经肱动脉入路或经桡动脉入路将装置100插入腹主动脉中。

[0168] 在一些实施方式中,孔106和周围丝线107包括通道膜上的至少一个孔106和周围丝线107的组。在一些实施方式中,存在一至四组、二至六组、三至九组、四至十二组、五至十五组或六至十八组。在一些实施方式中,通道膜上可以存在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18组的孔和周围丝线。如果需要的话,本领域技术人员可以根据本公开内容的实践将丝线装置制备成适合于提供流动通路手段的任何数目的孔和周围丝线。丝线可以是任何超弹性材料,例如镍钛诺。丝线可以由任何超弹性或伪弹性材料制成,例如镍钛诺、铜-锌-铝合金(CuZnAl)、铜-铝-镍合金(CuAlNi)、铜-铝合金、镍-钛合金或其任何组合。在一些实施方式中,超弹性材料可以包括铜、铝、镍、钛或其任何组合中的一种或多种。

[0169] 本文所述的装置100的实施方式可以与用于同步注射造影剂和/或药物的手段组合使用以治疗或预防AKI。图24A-图24B示出了可以用作同步手段的注射装置的实施方式。图24A示出了注射装置,其包括注射器500、具有造影剂出口503的造影剂室501、具有药物出口504的药物室502,以及共同的注射致动器505。药物室502可以例如含有生理盐水。分别包括出口503和504的室501和502可以是例如注射筒。可以例如通过在出口503和504的方向上压下注射器500而发生注射。可以通过调节注射筒501和注射筒502的相对直径或相对尺寸以控制流速来调节所注射的造影剂和生理盐水的比例。生理盐水的注射出口504还可以连接到容积储器506,以便产生造影剂的实际到达时间与腹主动脉内部的实际到达时间之间的时间差,如图24B中所示。

[0170] 替代地或组合地,本文所述的装置100的实施方式可以与使进入和离开患者身体的流体平衡的手段一起使用。图25示出了平衡手段600的实施方式,其包括含有流体的箱601、向身体提供流体的入口管602以及使流体流出身体的出口管603。箱601可以在单个较大容器内包含两个室,以便保持流入流体和流出流体的总体积。泵604可以用于主动泵送流体。精细测量单元605可以用于测量流入流体和流出流体的体积。

[0171] 本公开内容的另一方面提供了用于治疗CI-AKI的方法。该方法可以包括以下步骤:将导管装置插入腹主动脉;将导管放置在肾上主动脉中;以及在允许血流干扰的位置处展开干扰手段以在造影介质被带入肾动脉之前将其稀释。将装置插入腹主动脉可以例如通过经股动脉入路、经肱动脉入路或经桡动脉入路发生。在一些实施方式中,导管装置还可以包括导丝和流动增强手段。在一些实施方式中,该方法还可以包括通过与输注管、导管或二者流体连通的一个或多个注射孔将生理盐水或药物中的一种或多种输注到肾上腹主动脉中。

[0172] 本公开内容的另一方面可以提供用于治疗CI-AKI的方法。该方法可以包括以下步骤:将导管装置插入腹主动脉中,所述导管装置包括具有第一球囊、第二球囊的球囊导管、至少一个传感器;将球囊导管放置在使得第一球囊位于两侧肾动脉的孔口附近的肾上主动脉中并且第二球囊位于两侧肾动脉的孔口附近的肾下主动脉中的位置;在施用造影介质期间膨胀第一球囊以封闭肾动脉两侧的孔口;在造影介质完全使用后收缩第一球囊;膨胀第二球囊至一定程度,以免完全封闭主动脉中的血流;收缩第二球囊;以及任选地经由侧孔将

生理盐水和/或合适的药物输注到肾上主动脉中。

[0173] 在一些实施方式中,将导管装置插入腹主动脉可以例如通过经股动脉入路、经肱动脉入路或经桡动脉入路发生。在一些实施方式中,球囊导管还可以包括导丝和旋转推进器。在一些实施方式中,该方法还包括将导丝插入肾动脉。在一些实施方式中,该方法还包括沿着导丝将旋转推进器插入肾动脉。在一些实施方式中,该方法还包括围绕中心导丝旋转推进器以产生朝向肾脏的定向增强的肾动脉血流。

[0174] 本公开内容还可以提供用于治疗AKI的系统,其包括如本文所述的导管装置。在一些实施方式中,AKI为CI-AKI。在一些实施方式中,该装置可以包括导管、导管上的位置指示手段以及可缩回到导管中的流动干扰手段,其中流动干扰手段可以定位在肾上主动脉中以提供如本文所述的血流干扰。在一些实施方式中,该装置可以包括具有第一球囊、第二球囊的球囊导管和与第二球囊相关联的至少一个传感器。在一些实施方式中,该装置包括如本文所述的两个传感器。在某些实施方式中,球囊导管还可以包括用于输注生理盐水或药物的侧孔。

[0175] 图26A-图26G示出了本公开内容的又一实施方式。导管装置100可以包括导管轴杆2600,其被致动以展开封闭元件2601从而封闭肾动脉开口。封闭元件2601可以是例如可扩张的网状编织物。可扩张网状编织物可以包括包含多个网状细丝的管状金属网状编织物。可扩张网状编织物可以包括形状记忆材料如镍钛诺,并且可以被偏置成处于扩张配置。该装置还可以包括位置指示特征,例如,导管装置的至少一部分可以是不透射线的。

[0176] 图26A示出了导管轴杆2600,其包括外轴杆2602和安设在其中的内轴杆2603,它们可以相对于彼此平移。可扩张网状编织物2601的远端2604可以耦合至内轴杆2603,而可扩张网状编织物2601的近端2605可以耦合至外轴杆2602,使得内轴杆2603相对于外轴杆2602的平移使可扩张网状编织物2601展开或塌缩。导管轴杆2600还可以包括覆盖物2606,以在插入腹主动脉期间保护导管轴杆装置100。在将导管轴杆装置2600定位在期望位置后,可以移除覆盖物2606。

[0177] 图26B示出了导管轴杆装置100,其具有耦合至内轴杆2603和外轴杆2602的可扩张网状编织物2601。可扩张网状编织物2601以小轮廓配置示出,其可以用于在展开之前通过脉管系统递送装置100。小轮廓配置可以轴向伸长和径向塌缩。

[0178] 图26C示出了在内轴杆2603相对于外轴杆2602致动以展开可扩张网状编织物2601之后的导管轴杆装置100。可扩张网状编织物2601以扩张配置示出,使得装置100封闭肾动脉口(在本文也被称为孔口),从而在造影剂的团块被引入脉管系统时,防止造影剂流入患者的肾动脉。扩张配置可以轴向缩短并径向扩张。在扩张配置中,可扩张网状编织物2601可以包括最小多孔部分2607,例如高密度网状编织物细丝部分。最小多孔部分2607可以是编织物2601轴向缩短以增加细丝密度的区域。处于扩张配置的可扩张网状编织物2601可以包括与最小多孔部分2607相邻的一个或多个多孔端部分2608,以允许血液通过编织物2601从肾上主动脉绕过封闭的肾动脉流到肾下主动脉。一个或多个多孔端部分2607可以包括低网状编织物细丝密度部分。

[0179] 用于展开可扩张网状编织物的导管轴杆的致动可以包括例如平移内轴杆和外轴杆,使得外轴杆的远端移动得更靠近内轴杆的远端。

[0180] 图26D示出了具有可扩张网状编织物2601的导管轴杆装置2600的原型。该实施方

式包括管状金属网状编织物2601,其包括由镍钛诺制成的多个网状细丝、外轴杆2602和内轴杆2603。可扩张网状编织物2601的远端2604耦合至内轴杆2603,而可扩张网状编织物2601的近端2605耦合至外轴杆2602。内轴杆2603相对于外轴杆2602的平移使可扩张网状物编织物展开或塌缩。在其扩张配置下,可扩张网状编织物2601包括最小多孔部分2607,使用该部分来封闭肾动脉的孔口。可扩张网状编织物还包括两个多孔端部分2608,其可以允许血液通过编织物2601从肾上主动脉绕过封闭的肾动脉流到肾下主动脉。图26E示出了具有完全打开的网的可扩张网状编织物2601。图26F示出了具有部分塌缩的网的可扩张网状编织物2601。图26G示出了具有完全塌缩的网的可扩张网状编织物2601。

[0181] 导管轴杆装置100还可以包括延时释放机构,其被配置成在展开后的预定时间量之后使可扩张网状编织物自动塌缩。延时释放机构可以包括例如能量积累和储存组件以及延时组件。例如,延时释放机构可以包括具有摩擦阻尼器的弹簧,其示例描述于图31中。能量积累和储存组件可以是例如弹簧或弹簧圈等。延时释放机构可以例如能够由使用者、制造商或两者中的一种或多种调节。延时释放机构还可以包括同步组件,以使造影介质或其他有害药剂的注射与导管轴杆装置的打开或关闭同步。例如,注射可以与可扩张网状编织物对肾动脉的封闭同步,从而可以防止造影介质进入肾动脉。

[0182] 图27A-图27D示出了图26A-图26G的实施方式的展开。类似的展开步骤可以用于本文描述的所有实施方式。如图27A中所示,装置100可以经由股动脉插入腹主动脉。或者,装置100可以经由肱动脉或桡动脉插入腹主动脉。如图27B中所示,可以通过监测位置指示手段(例如,不透射线标志物或导管的不透射线部分)将装置100引导至腹主动脉内的期望位置。装置100可以例如被定位成使得可扩张网状编织物2601的展开封闭肾动脉的孔口。图27C示出了在期望位置展开以便封闭肾动脉孔口的可扩张网状编织物2601。可扩张网状编织物2601可以在将造影剂注射到患者的腹主动脉中之前或同时展开,以便防止造影剂进入肾动脉。在引入造影剂团块之后,可扩张网状编织物2601可以塌缩以允许恢复通向肾动脉的血流,如图27D中所示。

[0183] 可扩张网状编织物可以例如由超弹性材料如镍钛诺制成。编织物可以由任何超弹性或伪弹性材料制成,例如镍钛诺、铜-锌-铝合金(CuZnAl)、铜-铝-镍合金(CuAlNi)、铜-铝合金、镍-钛合金或其任何组合。在一些实施方式中,超弹性材料可以包括铜、铝、镍、钛或其任何组合中的一种或多种。可扩张网状编织物可以例如由钢或任何其他网级材料制成。可扩张网状编织物可以涂覆有疏水涂层、亲水涂层或粘性涂层,以便增强流动转向。可以调整编织物的形状以更好地符合腹主动脉的几何形状,例如,编织物的下部的直径可以小于编织物的上部的直径。

[0184] 图28A-图28C示出了本公开内容的另一实施方式。导管装置2800可以包括导管101,导管101具有第一球囊102和安设在其近端部分上的第二球囊103。第一球囊102可以安设在导管101的近侧部分的第一横向侧上。第二球囊103可以安设在导管101的近侧部分的第二横向侧上,例如与第一球囊102相对。

[0185] 图28A示出了球囊导管装置2800的原型,其具有处于塌缩配置的两个椭圆形球囊102和103。图28B示出了处于扩张配置的装置2800。第一球囊102和第二球囊103可以例如呈如所示的椭圆形。当从塌缩配置(图28A)扩张到扩张配置(图28B)时,球囊102、103可以在横截面中围绕导管101形成哑铃形或蝴蝶状形状。球囊102、103可以被成形为在扩张时封闭左

右肾动脉,同时允许血液沿着导管轴杆101在球囊102与103之间流动。在一些情况下,球囊102、103可以是围绕导管101安设的单个球囊,第一球囊部分和第二球囊部分被成形为类似于本文所述的第一球囊102和第二球囊103。如下文进一步讨论的,位置指示特征2900可以安设在球囊102、103的表面上,以便于确定球囊102、103的位置以及肾动脉口是否被封闭。如图28A和图28B中所示,位置指示特征2900可以包括多个纵向不透射线标志物和安设在球囊102与球囊103之间的导管101上的不透射线标志物2900a。

[0186] 图28C示出了在模型腹主动脉2850内处于扩张配置的装置2800。示出了定位在模型腹主动脉2850内的导管球囊装置2800。通常,一个或多个球囊102、103可以被定位在右肾动脉210和左肾动脉211的孔口附近,例如横跨在肾上主动脉208和肾下主动脉209之间,由此控制通向右肾动脉210、左肾动脉211和/或肾下主动脉209中的任一者的血流。在封闭肾动脉102、103的同时,球囊102、103可以不完全封闭主动脉2850并且可以允许血液流过球囊102、103与导管101之间的间隙。例如,如本文所述,在横截面中,扩张的球囊102、103可以呈现哑铃形或蝴蝶形。

[0187] 通常,球囊102、103可以具有任何大小和/或形状。特别地,可以选择大小和/或形状以控制左右动脉中每一者的封闭量。例如,肾动脉可以位于主动脉长度下方的不同距离处(例如,沿冠状平面观察主动脉,左肾动脉和右肾动脉可以在离主动脉弓的不同距离处从主动脉分支)。在这种情况下,使用椭圆形的球囊(例如,沿着主动脉的纵向方向的长度大于直径)可能是有益的,由此能够在被置于初始位置时同时封闭左右肾动脉。在一些情况下,在受试者或受试者组之间,肾动脉可以以不同角度(沿轴平面观察)从主动脉分支。在这种情况下,使用定位成匹配患者或患者组的分支架构的球囊可能是有益的(例如,对于具有彼此相对的分支的患者,球囊在导管上彼此相对定位,或者对于具有相隔小于180°的分支的患者,球囊在导管周围相隔小于180°定位)。在一些情况下,对于特定的受试者组,采用形状被设定成在接触主动脉时变形并且沿着壁“铺展”以便封闭典型的角度范围的球囊可能是有益的。在一些情况下,对于特定的受试者组,采用大小或形状被设定成封闭典型的角度范围的球囊可能是有益的。典型的角度范围从受试者组(例如患者群体)到受试者组可以有所不同,并且球囊的铺展、角度、大小和/或形状可以被配置成根据分支角度的典型范围针对特定受试者组执行。在一些实施方式中,球囊的大小和/或形状可以对特定的受试者组具有特异性。例如,与成人(例如,15岁及以上)相比,较年轻的受试者(例如,15岁以下)可能需要长度和/或宽度较短(例如,处于未膨胀状态)的球囊。在另一示例中,由于受试者或受试者组之间的遗传和生理变化,特定大小和/或形状的球囊可能适合于来自给定地理位置或种族背景的受试者(例如,亚洲人与高加索人)。球囊长度的非限制性示例包括约1毫米(mm)、约2mm、约3mm、约4mm、约5mm、约6mm、约7mm、约8mm、约9mm、约10mm、约11mm、约12mm、约13mm、约14mm、约15mm、约16mm、约17mm、约18mm、约19mm、约20mm、约21mm、约22mm、约23mm、约24mm、约25mm、约26mm、约27mm、约28mm、约29mm、约30mm、约31mm、约32mm、约33mm、约34mm、约35mm、约36mm、约37mm、约38mm、约39mm、约40mm、41mm、约42mm、约43mm、约44mm、约45mm、约46mm、约47mm、约48mm、约49mm、约50mm、约60mm、约70mm、约80mm、约90mm、约100mm,或大于约100mm。球囊直径的非限制性示例包括约1毫米(mm)、约2mm、约3mm、约4mm、约5mm、约6mm、约7mm、约8mm、约9mm、约10mm、约11mm、约12mm、约13mm、约14mm、约15mm、约16mm、约17mm、约18mm、约19mm、约20mm、约21mm、约22mm、约23mm、约24mm、约25mm、约26mm、约27mm、约28mm、约29mm、约

30mm、约31mm、约32mm、约33mm、约34mm、约35mm、约36mm、约37mm、约38mm、约39mm、约40mm、41mm、约42mm、约43mm、约44mm、约45mm、约46mm、约47mm、约48mm、约49mm、约50mm、约60mm、约70mm、约80mm、约90mm、约100mm,或大于约100mm。在一些实施方式中,球囊的直径可以从球囊的近端到球囊的远端有所变化。例如,球囊可以呈雪茄形、鱼雷形或潜水艇形。球囊可以是适合于封闭一个或多个动脉(例如,肾动脉)的任何形状。球囊形状的非限制性示例包括球形、椭圆形、圆柱形、n面棱柱(五边形或六边形,其中n是任何数字)、圆锥形和棱锥形。

[0188] 在一些实施方式中,装置的一个或多个球囊可以是可膨胀的。球囊的膨胀可以使球囊扩张以封闭动脉。在具有两个或更多个球囊的一些实施方式中,球囊可以流体连接,并且可以一起膨胀。在其他实施方式中,球囊可以未流体连接,并且可以能够独立地膨胀。在一些实施方式中,球囊可以流体连接,其中可以根据需要打开或关闭流体连接,从而允许两个或更多个球囊一起膨胀或者每个球囊单独膨胀。可以使用任何数目的球囊。本公开内容的装置可以具有单个球囊。本公开内容的装置可具有两个或更多个球囊。多球囊装置的非限制性示例包括包含2个球囊、3个球囊、4个球囊、5个球囊、6个球囊、7个球囊、8个球囊、9个球囊、10个球囊和超过10个球囊的装置。在一些实施方式中,装置的一个或多个球囊可以膨胀,并且球囊的膨胀可以与造影染料(例如,Urografin)向受试者的注射同步。在一些实施方式中,可以在装置中的一个或多个球囊膨胀之前进行造影染料注射。在一些实施方式中,造影染料注射可以与装置中的一个或多个球囊的膨胀同时进行。在一些实施方式中,可以在将造影染料注射到受试者之前或之后使装置中的一个或多个球囊膨胀。

[0189] 图29A-图29D示出了位置指示特征2900的实施方式,其可以用于确定球囊导管装置是否封闭动脉(如肾动脉)的孔口。为简单起见,未示出肾动脉。图29A-图29B描绘了沿主动脉2950(例如腹主动脉)的轴向视图,描绘了处于初始位置(图29A)和“保护性”或膨胀位置(图29B)的第一导管球囊102和第二导管球囊103的相对位置。图29C和图29D示出了处于初始位置(图29C)和“保护性”或扩张位置(图29D)的位置指示特征2900。位置指示特征2900可以用于帮助识别导管在腹主动脉2950内的位置和/或在第一球囊102和第二球囊103扩张后肾动脉是否已被封闭。位置指示特征2900可以例如包括如所示的一个或多个不透射线纵向标志物。在封闭元件(例如,第一球囊102和第二球囊103)定位在腹主动脉2950内期间,可以使用x射线成像在腹主动脉内观察或监测不透射线纵向标志物,并且将其用于指导封闭元件在肾动脉附近的定位和/或确认肾动脉的封闭。当在定位期间未扩张时(图29A、图29C),不透射线纵向标志物可以在腹主动脉250内呈现直线。球囊102、103的扩张和肾动脉的封闭可以通过不透射线纵向标志物中的弯曲截面或“乳头”外观来确认。图29D示出了“乳头”2901和2902,其可以用作动脉(例如,肾动脉)孔口定位器。当球囊102、103膨胀并且球囊102、103的柔性外表面弯曲以部分进入并封闭左右肾动脉口时,可以形成这样的“乳头”2901、2902。在初始的未扩张配置下(图29A和图29C),不透射线纵向标志物2900是直的;而在保护性扩张位置(图29B和图29D),最外侧的不透射线纵向标志物2900在肾动脉口处向外弯曲。

[0190] 替代地或组合地,导管、第一球囊102、第二球囊103或其组合的至少一部分可以包括如本文所述的不透射线材料或在其上的不透射线标志物。替代地或组合地,一个或多个球囊可以充满如本文所述的不透射线材料。例如,使用由不透射线的材料制造或充满不透射线的材料的球囊可以观察到类似的弯曲(例如,“乳头”形成)。

[0191] 图30示出了图28A-图28C的装置2800的X射线图像,其包括插入受试者体内的第一球囊102和第二球囊103,其中球囊102、103扩张至处于“保护性”或封闭位置。箭头识别“乳头”2901和2902,其表明扩张的球囊102、103已经如本文所述地封闭了肾动脉。例如,球囊102、103可以充满不透射线的流体,使得“乳头”2901和2902的形成在X射线中可见。在利用非不透射线的流体(如二氧化碳或盐水)扩张球囊102、103的情况下,可以通过观察球囊102、103表面上的不透射线纵向标志物(诸如图29C-图29D中所述的标志物)的形状来指示“乳头”2901和2902的形成。

[0192] 图31示出了延时释放机构3100的实施方式,其被配置成在展开后的预定时间量之后自动地塌缩封闭元件。本文所述的任何装置还可以包括延时释放机构3100。延时释放机构3100可以被配置用于促进本文所述的任何可扩张封闭元件的扩张以及在封闭元件展开或扩张后的预定时间量之后的随后塌缩。例如,延时释放机构3100可以用于在预定时间量之后自动塌缩可扩张网状编织物或使球囊收缩。延时释放机构可以例如包括能量积累和储存组件以及延时组件。例如,延时释放机构可以包括具有摩擦阻尼器的弹簧。能量积累和储存组件可以是例如弹簧或弹簧圈等。延时释放机构3100可以例如包括注射筒3110和围绕注射泵3130安设的弹簧3120。注射筒3110的端头3150可以被配置成例如经由压配合、螺纹配合或Luer锁紧连接器附接到导管装置的远端(未示出)。释放机构3100还可以包括手柄3140,使用者可以在将注射泵3130和附接的弹簧3120压入注射筒3110中以扩张封闭元件(未示出)时抓握手柄3140。例如,在球囊导管的情况下,注射泵3130的致动可以经由与导管装置的端头连接3150迫使流体(例如液体或气体)进入球囊,以便使球囊膨胀并扩张成扩张配置。移除施加到注射泵3130的压力可以导致弹簧3120释放其通过被压下而积累的能量并使注射泵3130从其在注射筒3110内的压下位置快速地缩回,从而在预定时间量后使球囊收缩和塌缩。在编织网的情况下,注射泵3130的致动可以导致内轴杆相对于如本文所述的导管的外轴杆平移,以便将可扩张网状编织物展开(例如,扩张)成扩张配置。移除施加到注射泵3130的压力可以导致弹簧3120释放其通过被压下而积累的能量并使注射泵3130从其在注射筒3110内的压下位置快速地缩回,从而在预定时间量之后使可扩张网状编织物塌缩。延时释放机构3120还可以包括摩擦阻尼器,其被配置用于在球囊的膨胀、注射泵3130的释放和通过弹簧3120的能量释放之间引入预定的时间量。本领域普通技术人员将会理解,可以诸如通过根据所需的时间延迟提供具有各种弹簧常数的弹簧3120来校准由阻尼器施加到注射泵3130和/或弹簧3120的摩擦量,以产生所需的任何预定的时间延迟。

[0193] 延时释放机构3100可以例如能够由使用者、制造商或两者中的一种或多种调节。延时释放机构3100还可以包括同步组件,以使造影介质或其他有害药剂的注射与如本文所述的导管轴杆装置的打开或关闭同步。例如,注射可以与通过第一和第二球囊或可扩张网状编织物对肾动脉的封闭同步,使得可以防止造影介质进入肾动脉。

[0194] 图32示出了本公开内容的另一实施方式,包括图28A-图28C的原型2800和图31的延时释放机构3100。如本文所述,导管装置2800可以包括具有第一球囊102和位于其近侧部分上的第二球囊103的导管101。导管101的远侧部分3200可以包括连接元件3210,其被配置成连接到延时释放机构3100的端头3150。导管101的远侧部分3200可以被配置成当第一球囊102和第二球囊103被定位在受试者的肾动脉附近时保持在受试者外部。导管101和注射筒3110可以流体连接,例如以允许流体从注射筒3110传递到导管101并经由导管101进入球

囊102、103。延时释放机构3100的致动可以用如本文所述的流体使球囊102、103扩张。导管101的远侧部分3200可以包括如本文所述的一个或多个输注端口3220。输注端口3220可以例如被配置用于将药物或其他流体(例如生理盐水)注入主动脉,例如经由如本文所述的导管101中的侧孔(未示出)。导管101的远侧部分3200还可以包括一个或多个方向指示特征3230。方向指示特征3230可以被配置成指示封闭元件(在该示例中为第一球囊102和第二球囊103)在定位于受试者的肾动脉口附近时的方向。方向指示特征3230可以例如包括可见标记、突起、翼、标志等中的一种或多种。方向指示特征3230可以以特定方式与第一球囊102和第二球囊103对准,使得受试者体外的方向指示特征3230的方向可以指示受试者体内第一球囊102和第二球囊103的方向。例如,方向指示特征3230可以包括如所示的一对翼,所述一对翼包括与第一球囊102对准(即,与之面向相同的径向向外方向)的第一翼和与第二球囊103对准(即,与之面向相同的径向向外方向)的第二翼。导管101可以是足够坚硬的,使得当导管101被扭转或旋转时,方向指示特征3230保持与球囊102、103对准。例如,方向指示特征3230可以被配置成当第一球囊102和第二球囊103适当地定位在受试者肾动脉附近的腹主动脉内时,与地面大致平行(或者替代地垂直地背向或面向地面,或以其他方式相对于地面定向)。本领域普通技术人员将会理解,本文所述的任何导管装置均可以以与本文所述类似的方式附接到延时释放机构3100,其包括一个或多个输注端口3220,并且/或者包括一个或多个方向指示特征3230。

[0195] 实施例1:总体积与瞬时浓度对造影染料诱导的肾病的影响

[0196] 为了测试造影介质对肾脏的毒性更多地由流入的造影介质浓度决定而并非由所引入的造影介质的总量决定,向Sprague-Dawley (SD) 大鼠给予团注或连续输注Urografin射线照相剂,以递送相同的总剂量,即20毫克(mg)药剂每千克(kg)体重($LD_{50}=20\text{mg/kg}$)。在20分钟的时间段内动脉内施用Urografin(例如,4次等量团注或以较低浓度连续输注)。接受团注(例如,用于施用放射照相剂的当前标准)的SD大鼠代表对照组,而接受连续施用(例如,模拟用球囊-导管肾动脉封闭进行肾保护的效果)的SD大鼠代表测试组。在施用放射照相剂后5小时和24小时测量死亡率。获得组织活检物,并且通过测量血清肌酸相对于基线血清肌酸的增加来评估在施用放射照相剂后5小时的肾病。

[0197] 接受射线照相剂团块施用的SD大鼠在施用药剂后5小时和24小时分别显示出约30%和75%的死亡率。相比之下,接受射线照相剂连续施用(例如,与团注相比以较低浓度进行)的SD大鼠在药剂施用后5小时和24小时分别显示出约8%和33%的死亡率。与使用团注施用相比,以较低浓度连续施用放射照相剂在施用药剂后5小时和24小时分别产生约73%和56%的死亡率降低。此外,接受放射照相剂团块施用的SD大鼠中仅约10%在施用药剂后5小时没有造影剂肾病,相比之下,该值在接受放射照相剂连续施用(例如,与团注相比以较低浓度进行)的SD大鼠中为30%。总之,以较低浓度速率递送相同总剂量的放射照相剂降低了肾毒性和肾损伤。

[0198] 实施例2:球囊导管形状影响肾动脉封闭

[0199] 来自腹主动脉的分支动脉几何形状和分支模式在患者群体之间有所不同。为了确定患者群体之间的可变性,筛查了约400名中国患者,其中30名患者被选择进行增强CT筛查。下表1和表2中提供了筛查结果。结果示为平均值±标准偏差(STD)。表1示出了选择进行增强CT筛查的30名患者的人口统计信息。表2示出了选择进行造影剂增强CT筛查的30名患

者的肾上主动脉、肾主动脉和肾下主动脉的直径的变化。

[0200] 表1:患者群体的人口统计信息

	身高(cm)	体重(kg)	体表面积(mm ²)	年龄	性别
[0201] 平均值(mm)	163.9	57.7	1.58	64.3	19M / 11F
STD (mm)	7.7	12.7	0.16	15.4	

[0202] 表2:患者肾上主动脉、肾主动脉和肾下主动脉的几何形状的变化

	肾上主动脉 (mm)		肾主动脉 (mm)		肾下主动脉 (mm)	
[0203] 平均值 (mm)	20.4	18.3	19.0	16.9	17.4	16.1
[0204] STD (mm)	2.2	2.2	2.1	2.3	2.9	2.4

[0205] 除了肾上主动脉、肾主动脉和肾下主动脉的孔口的几何形状之外,患者之间的肾动脉的分支模式也有所不同。肾动脉分支的角度(沿腹主动脉内的轴向平面观察)相当于钟面上的时针,其中6点钟朝前(或朝向受试者的前方)而12点钟朝后(或朝向受试者的后方)。在一组24名选定的患者中,右肾动脉位于9点钟、10点钟和11点钟的患者分别有11名、12名和1名。另外,在同一组24名患者中,左肾动脉位于2点钟、3点钟和4点钟的患者分别有1名、20名和3名。由于动脉几何形状和分支模式的可变性,我们假设导管球囊的形状可能影响肾脏封闭。

[0206] 实施例3:肾动脉封闭(例如,肾细胞缺血)对肾细胞活力的影响

[0207] 通过使诱导多能干细胞分化成肾单位来制备细胞样品。在分化后将细胞培养4天,每3天更换培养基,然后进行实验。样品在标准条件下或在缺血条件下培养长达24小时。在1分钟、5分钟、30分钟、5小时和24小时的时间段,将样品在Hoeschst 33342中温育以指示细胞核。使用INCell Analyzer 2200对细胞进行成像,并分析图像以定量细胞总数,并绘制为总细胞相对于对照归一化的百分比,其中从三个生物学重复获得每个数据点。Hoechst 33342信号的增加代表细胞活力的增加。

[0208] 在长达1小时内,在标准条件下培养的细胞的活力与在缺血条件下(减少氧气或无氧)培养的细胞的活力无显著差异。这些结果表明较短时间(例如,数秒)的肾动脉封闭(例如,肾细胞缺血)对细胞活力并无不利影响。

[0209] 虽然本文已经示出和描述了本公开内容的优选实施方式,但是对于本领域技术人员显而易见的是,这些实施方式仅以示例的方式提供。本发明不意在受本说明书中提供的具体示例的限制。虽然已经参考前述说明书描述了本发明,但是本文的实施方式的描述和说明并不意味着解释为限制性含义。在不偏离本发明的情况下,本领域技术人员现将想到

许多变化、改变和替换。此外,应当理解,本发明的所有方面都不限于本文取决于各种条件和变量所述的具体描绘、配置或相对比例。应当理解,本文所述的本发明实施方式的各种替代方案均可用于实施本发明。因此,预期本发明还应涵盖任何这样的替代、修改、变化或等同物。以下权利要求书旨在限定本发明的范围,并由此涵盖在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

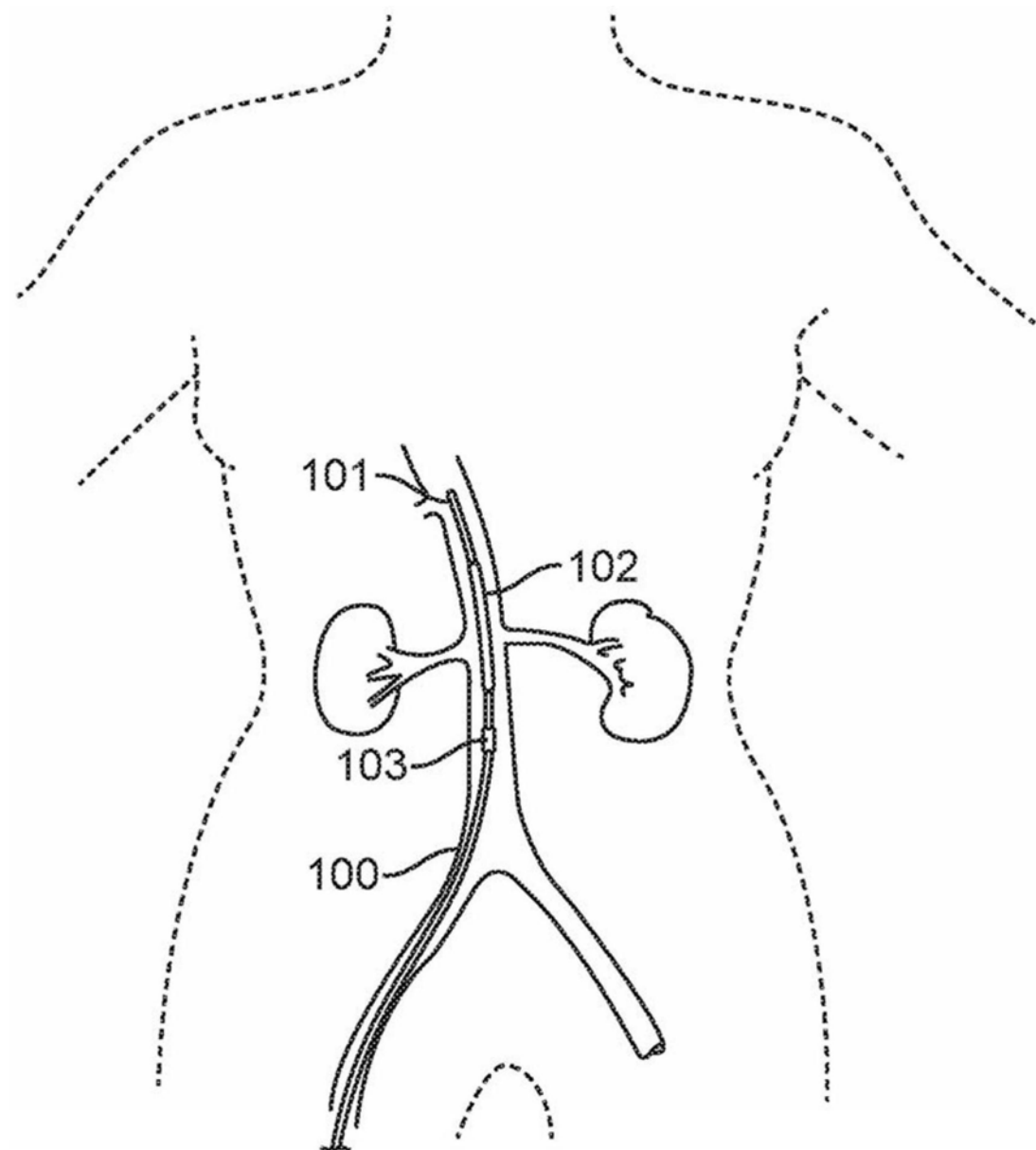


图1

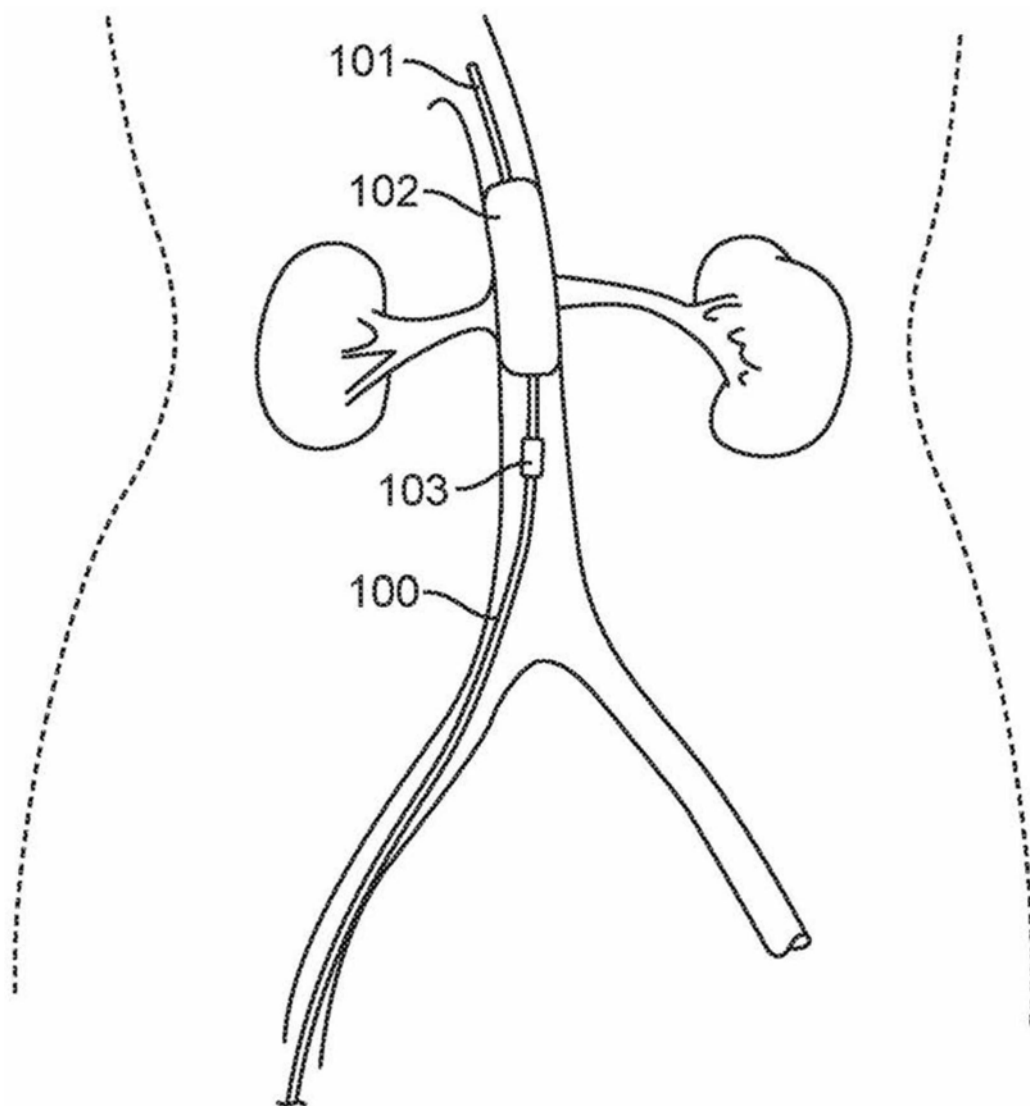


图2

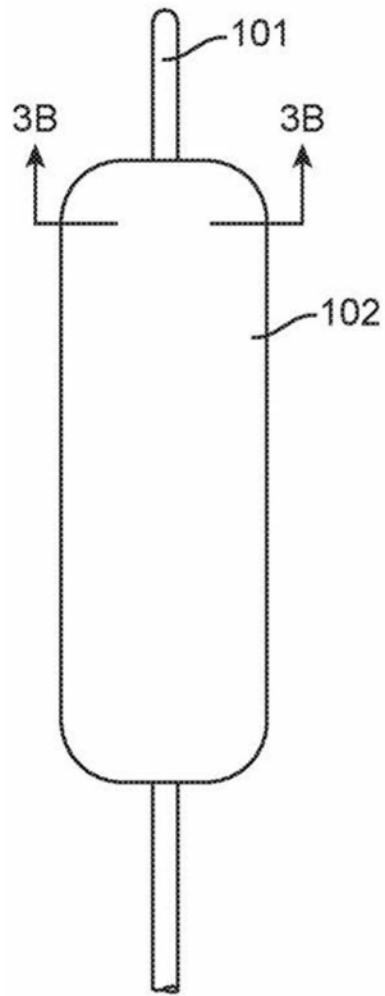


图3A

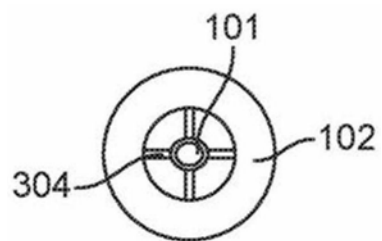


图3B

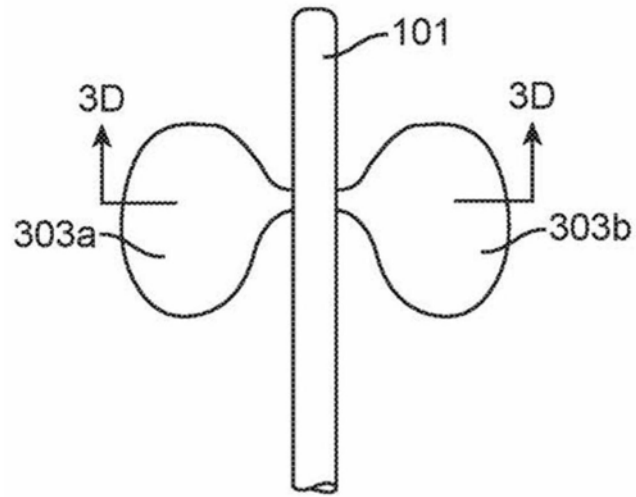


图3C

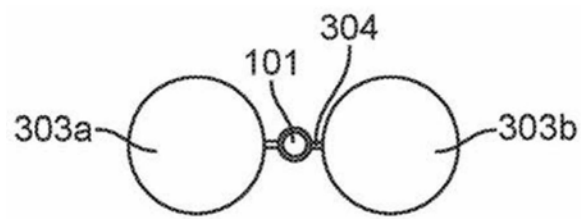


图3D

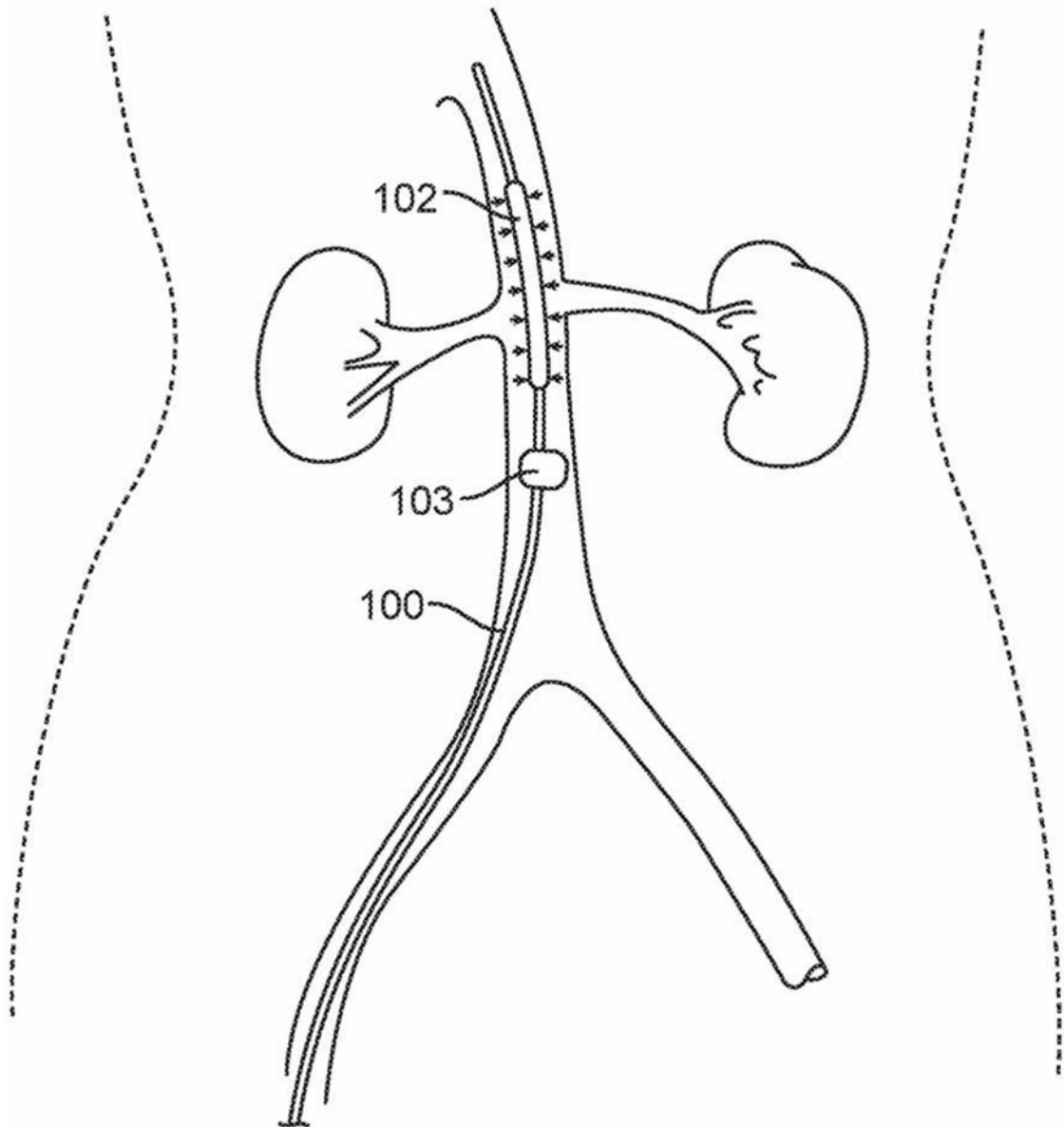


图4

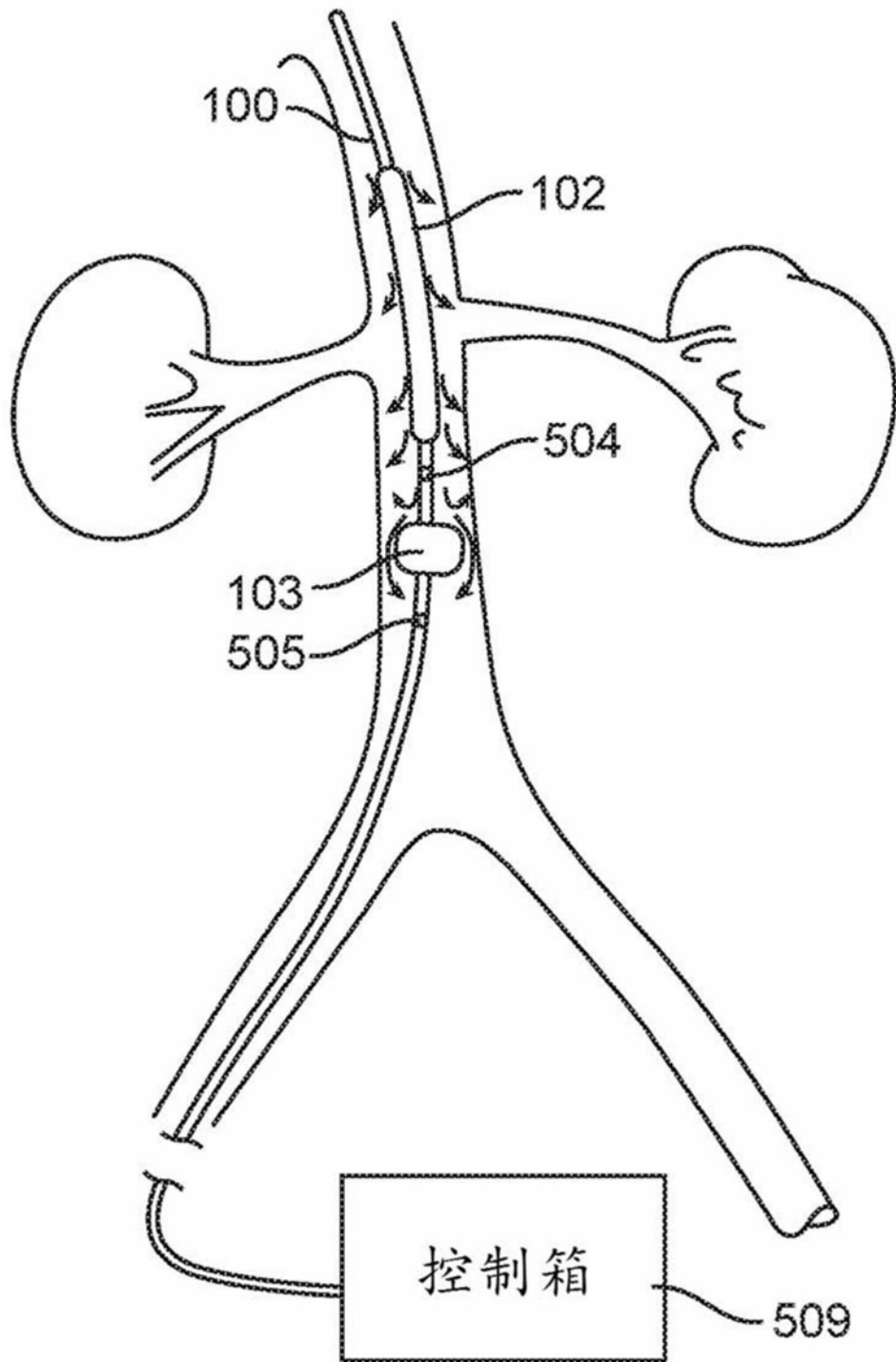


图5

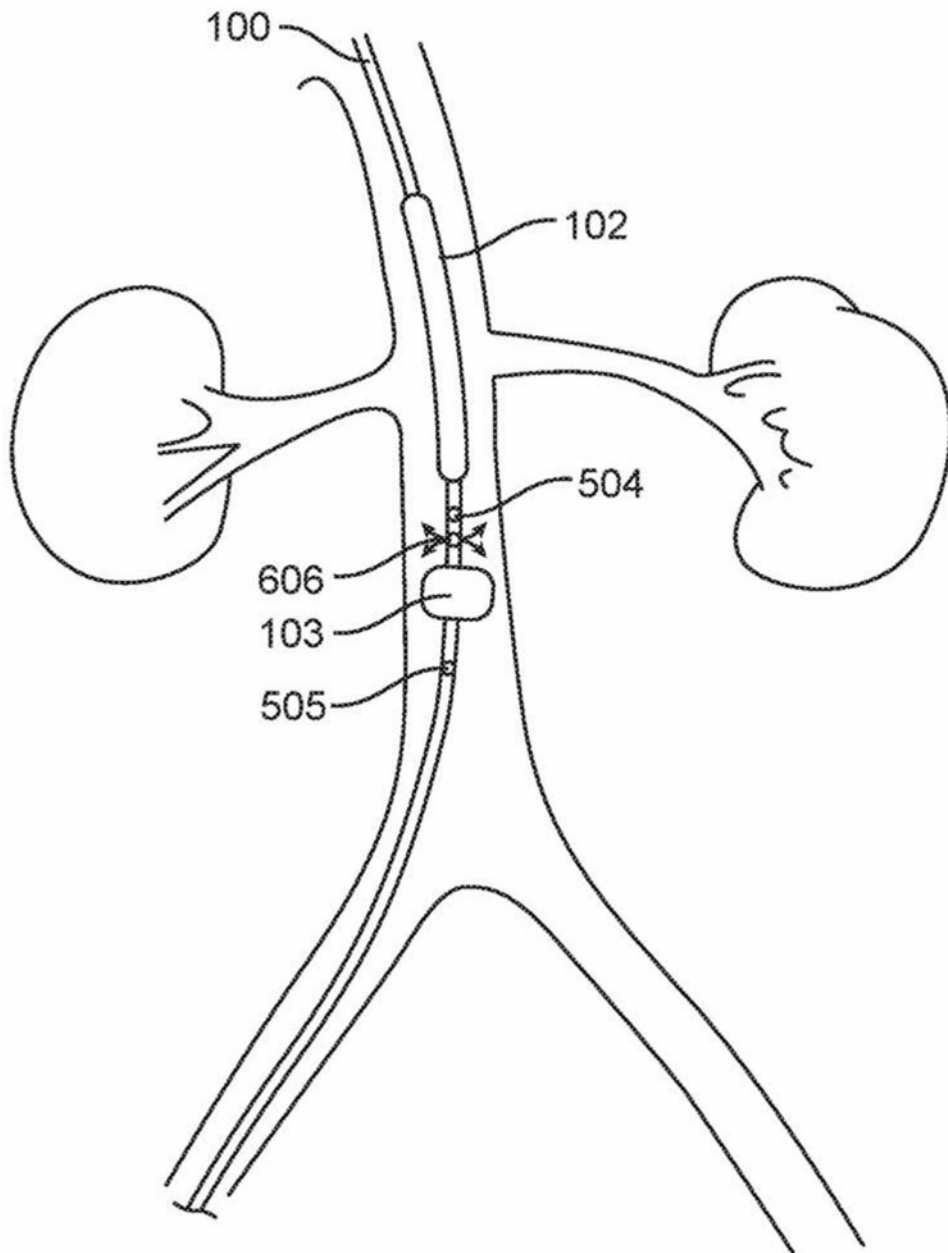


图6

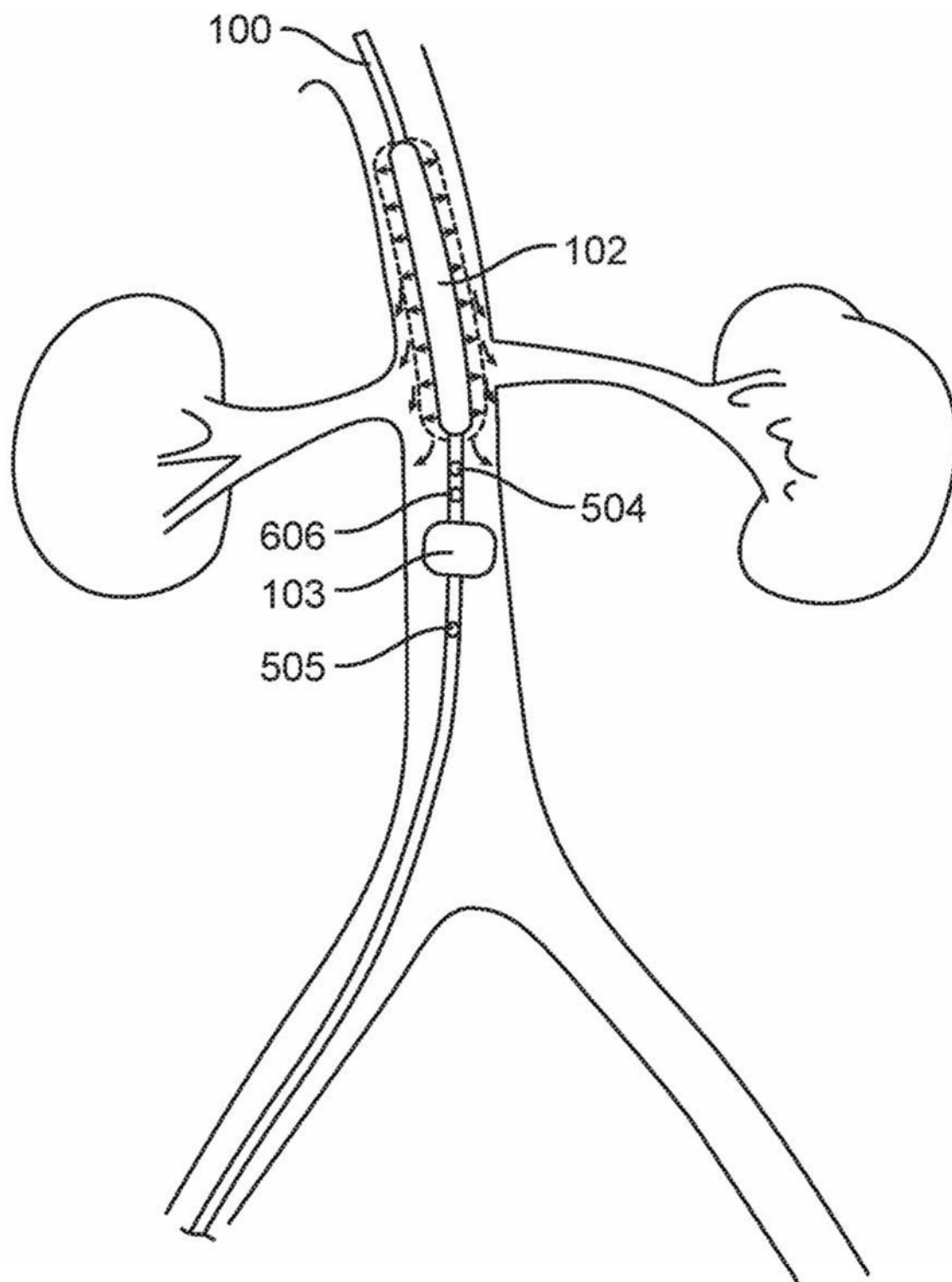


图7

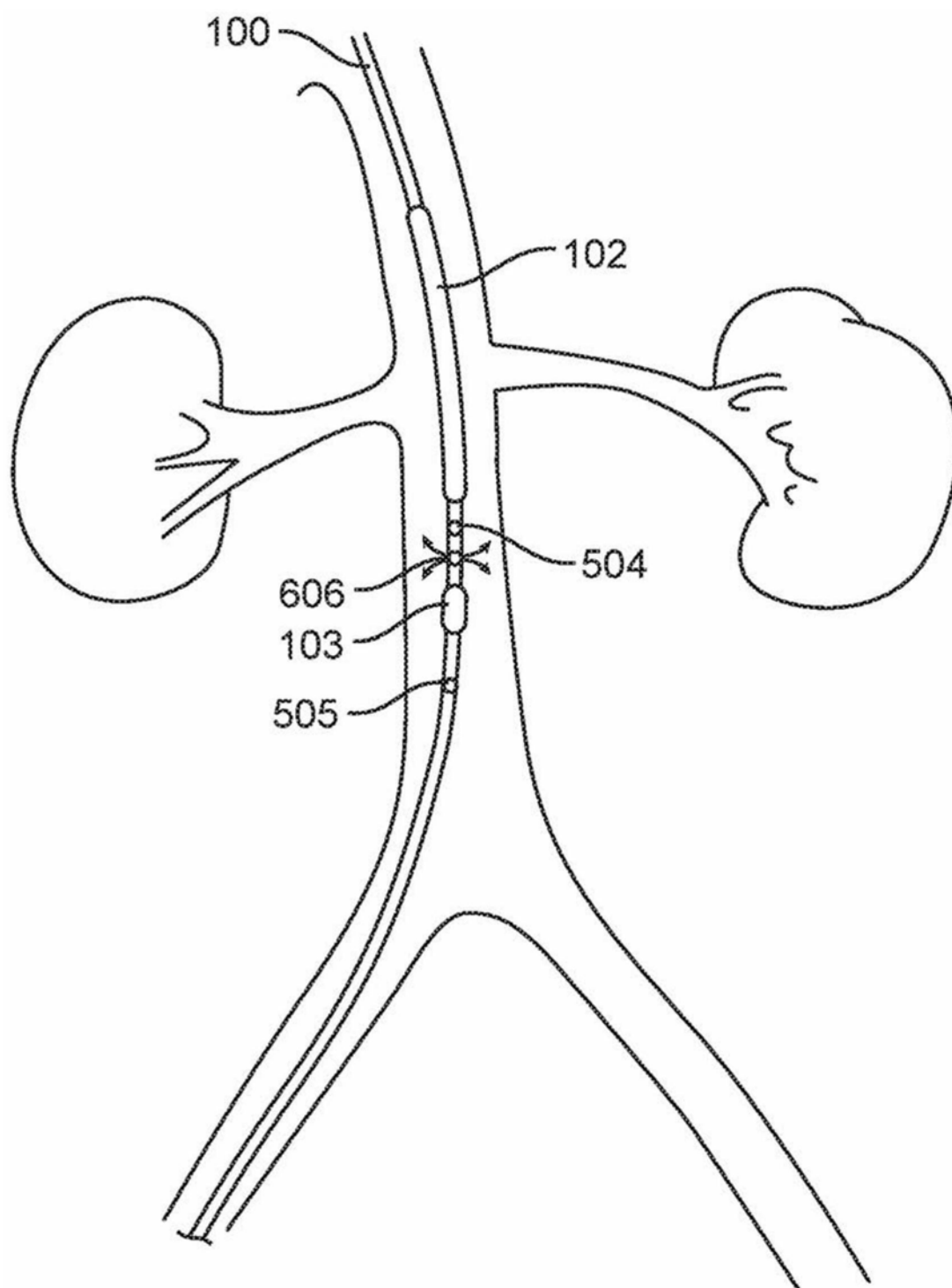


图8

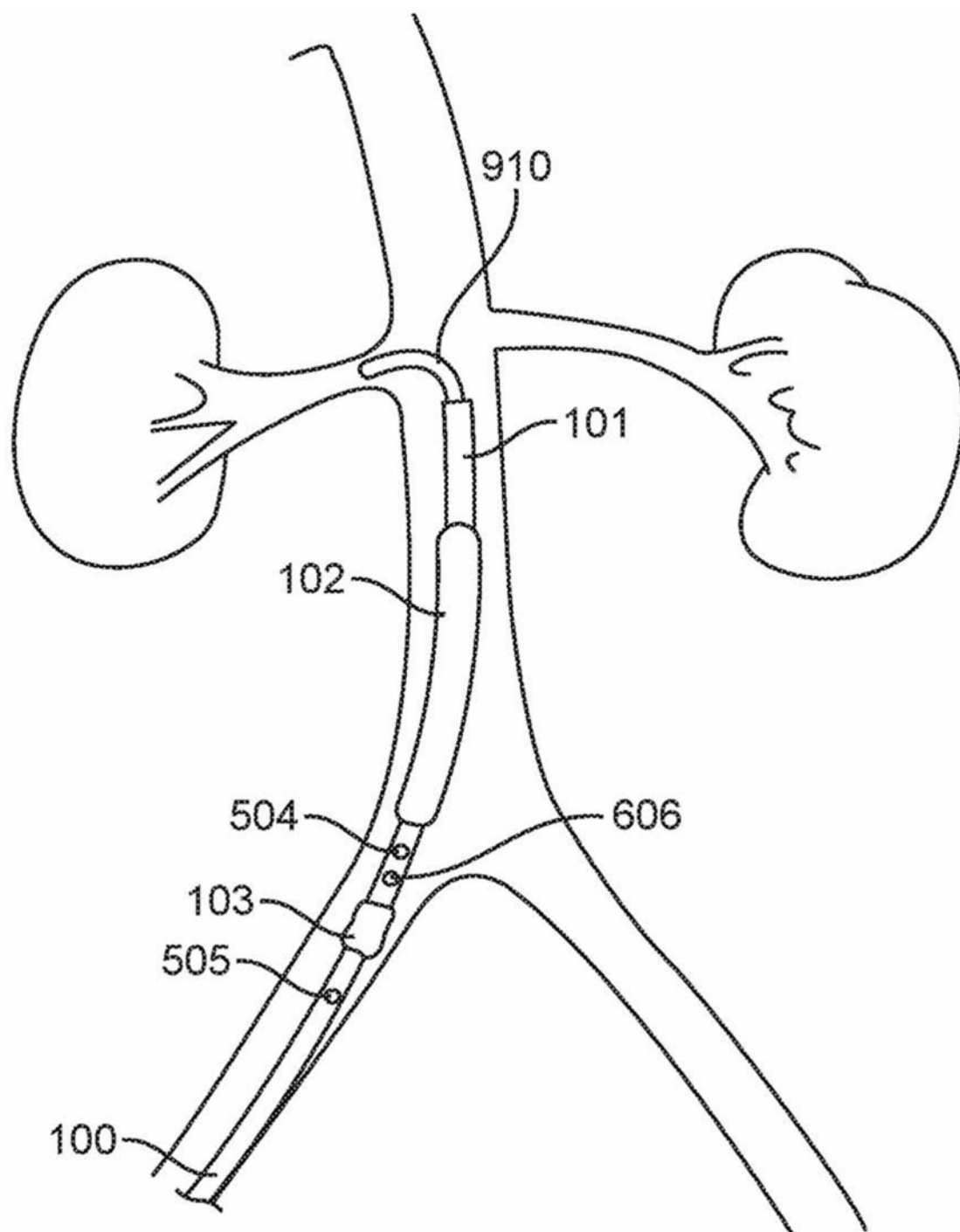


图9

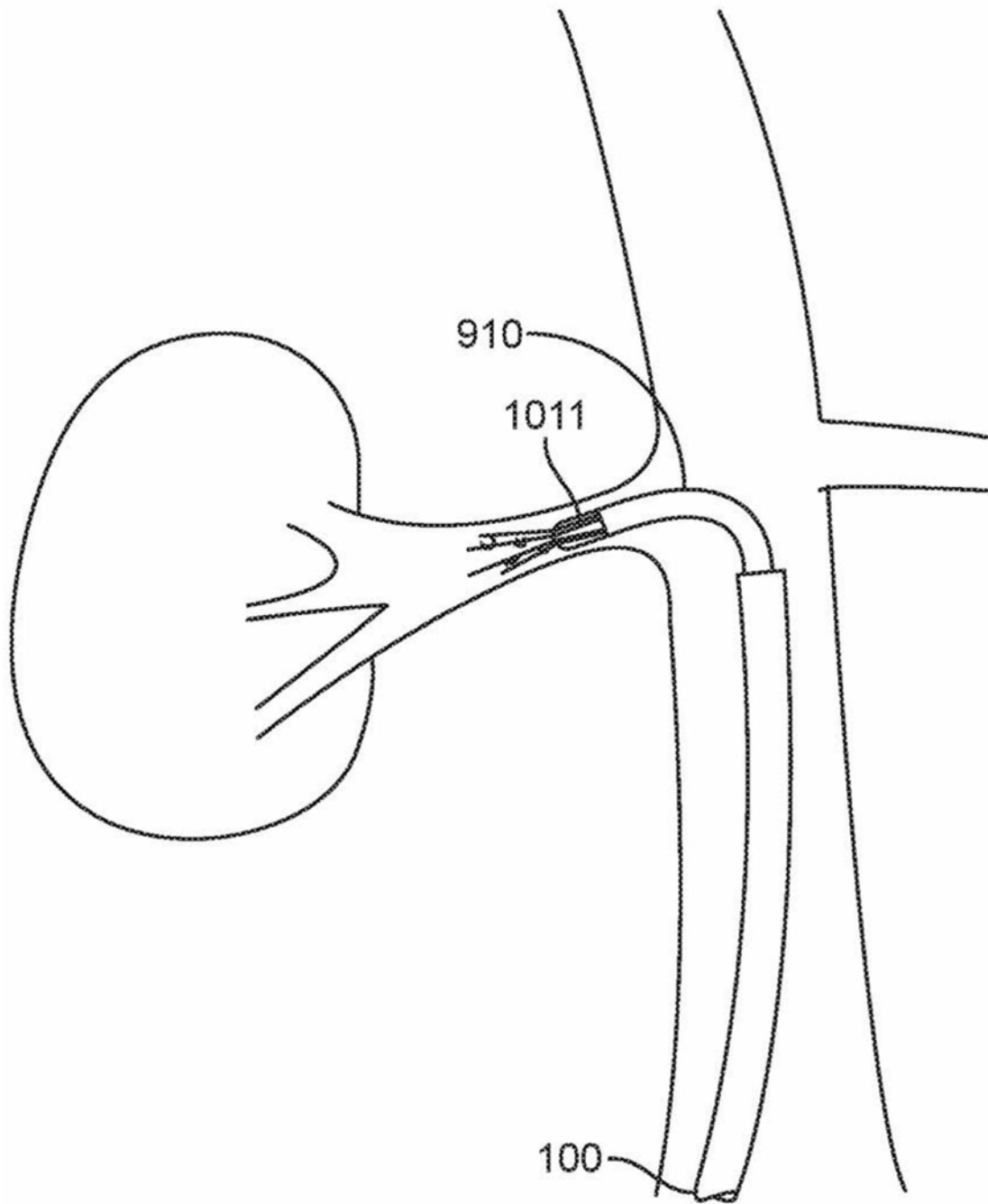


图10

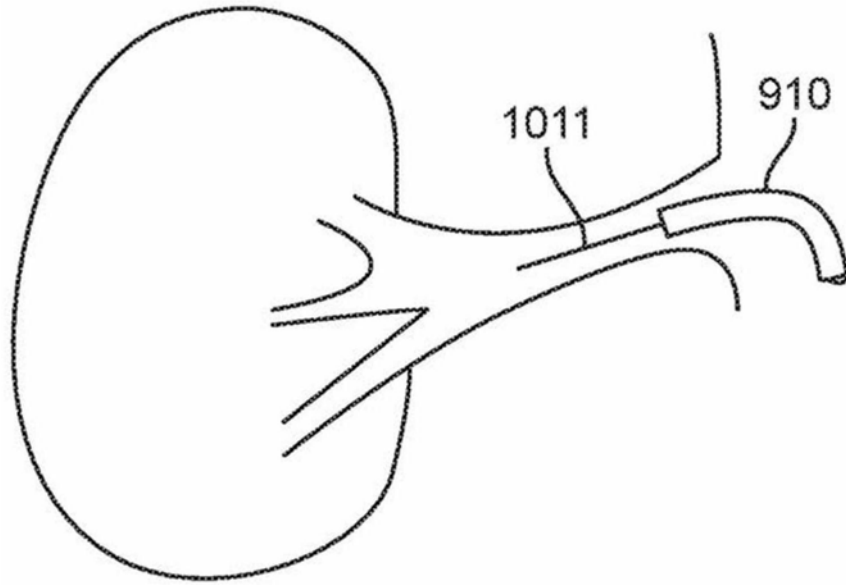


图11A

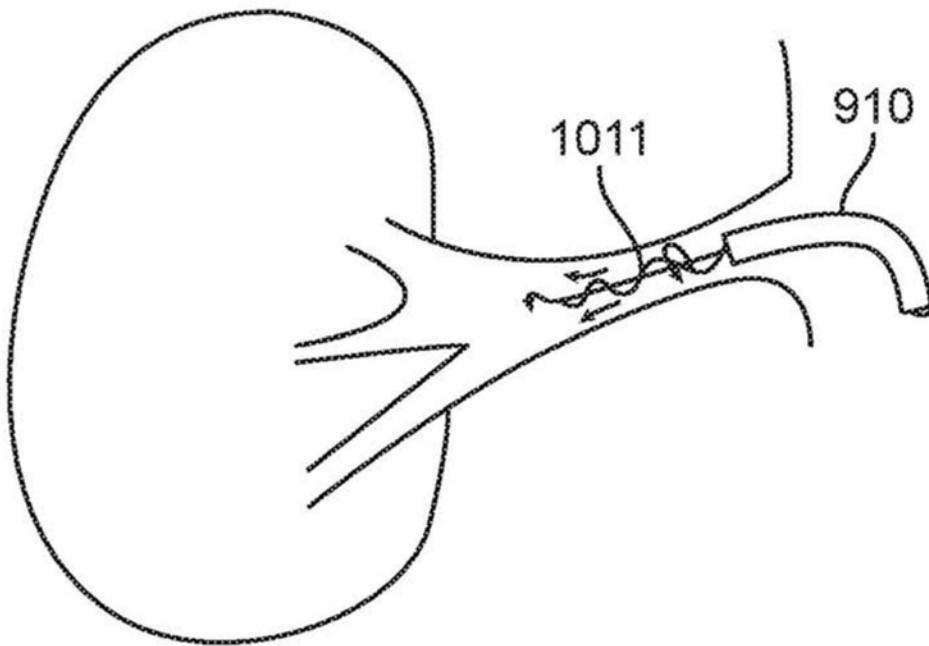


图11B

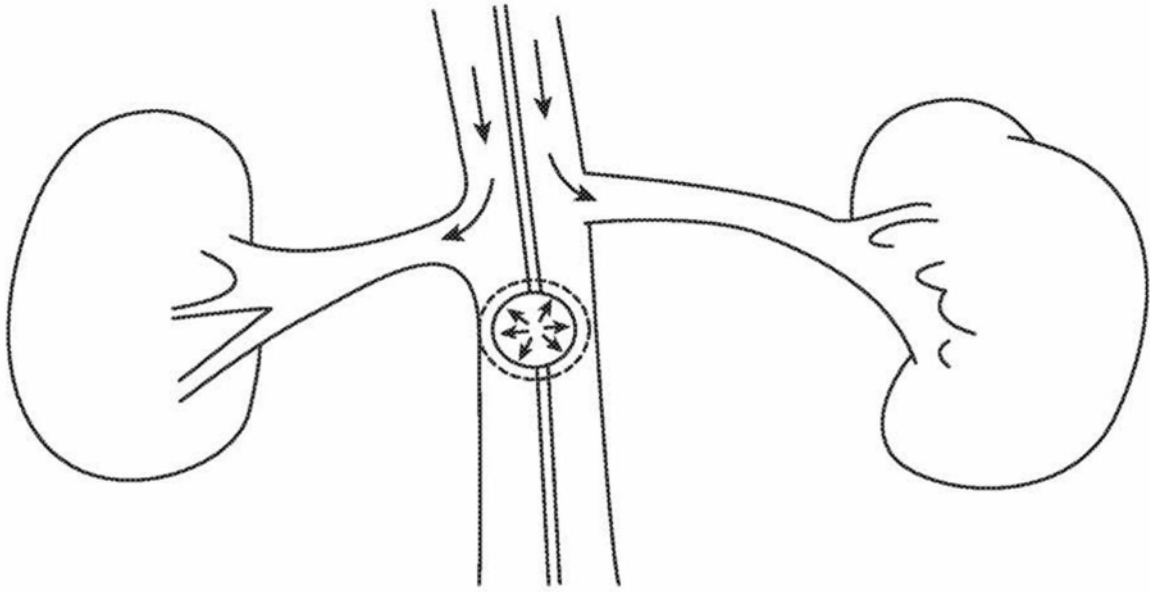


图12

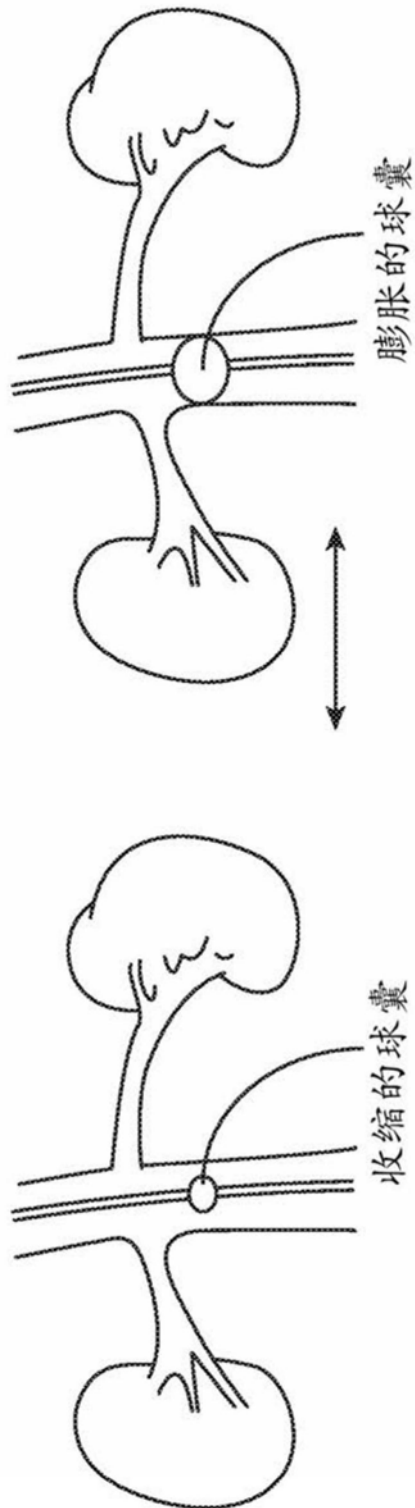


图13A

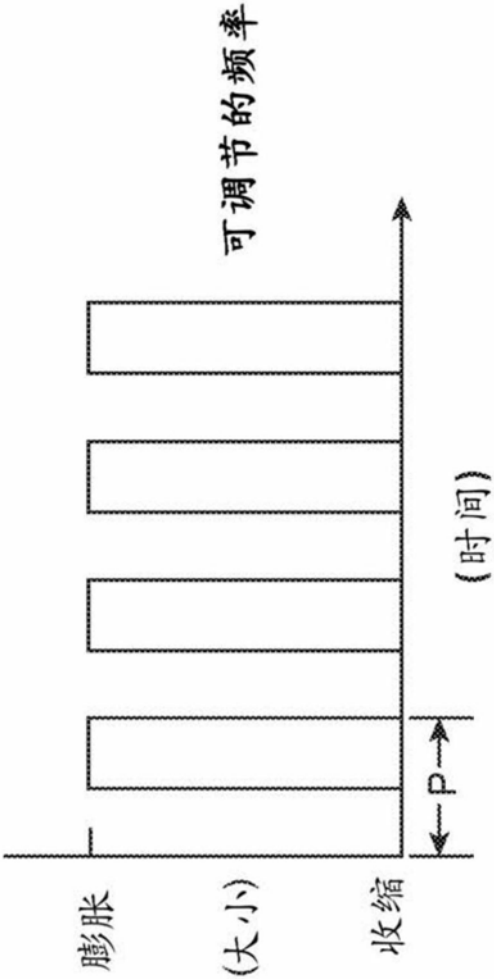


图13B

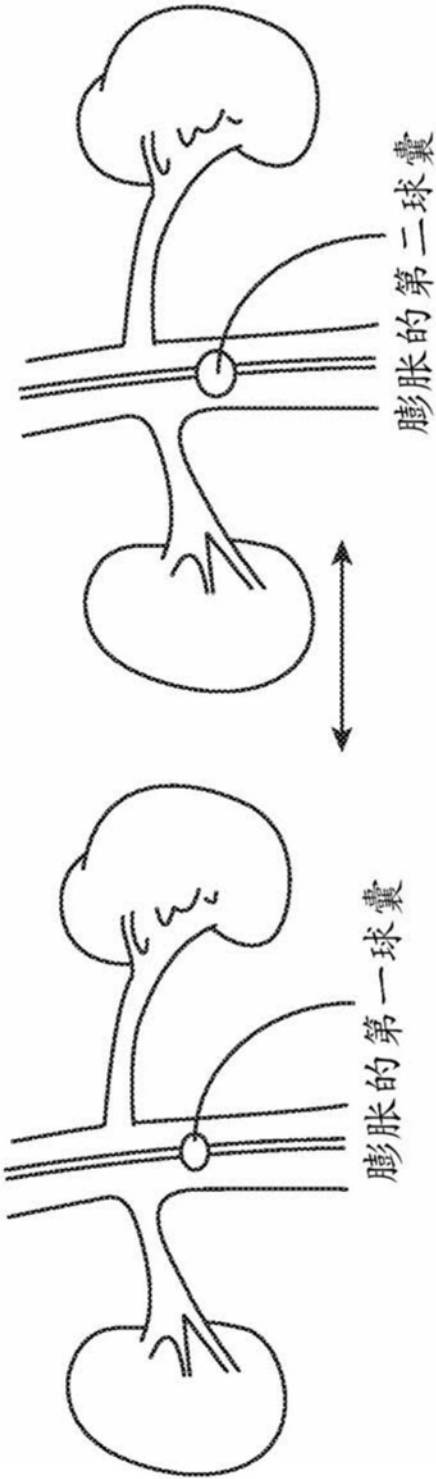


图14A

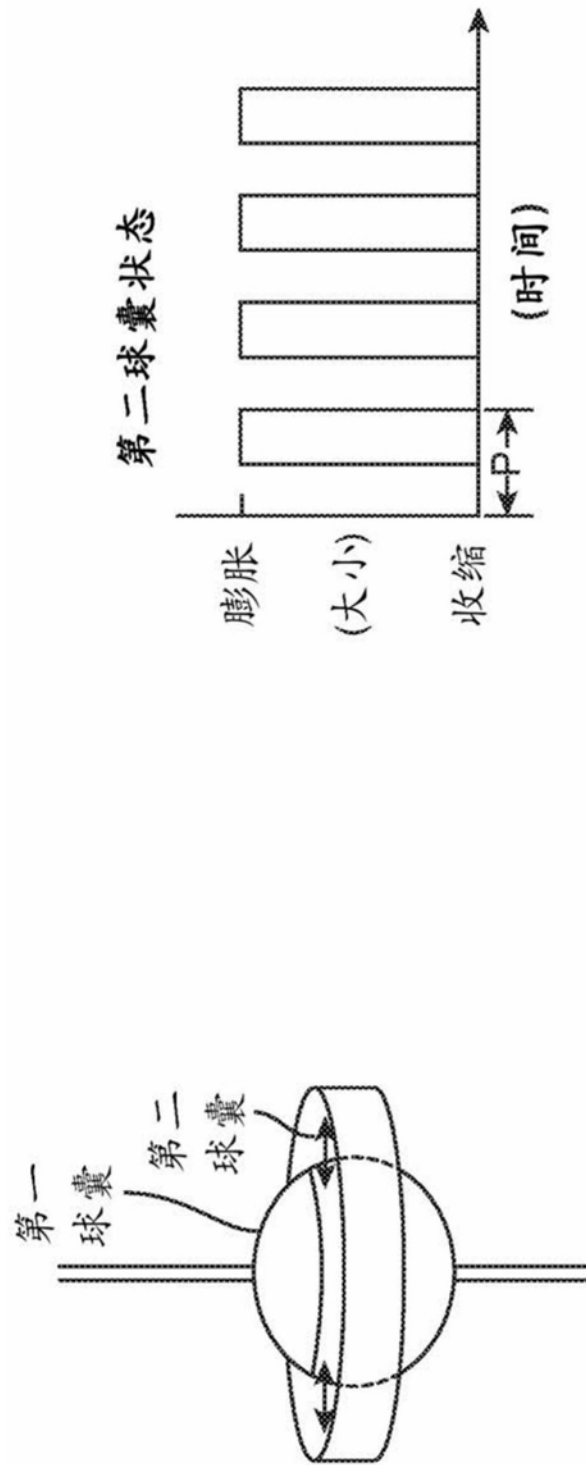


图14B

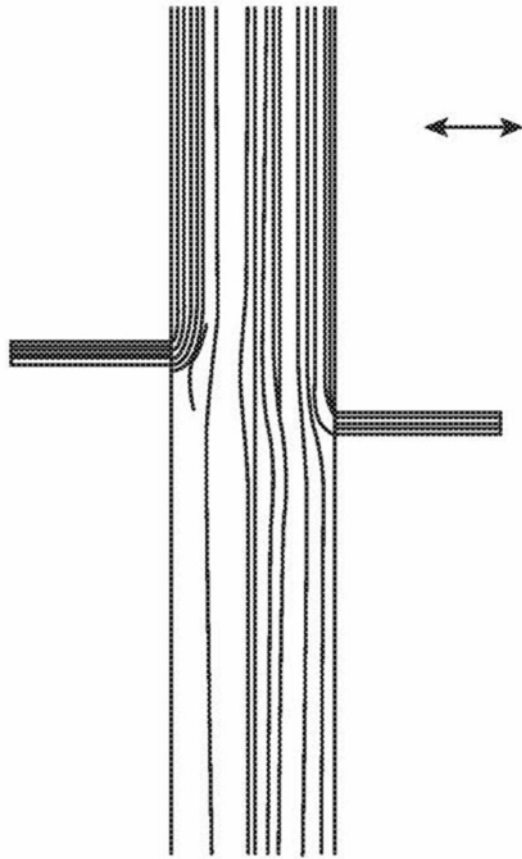


图15A

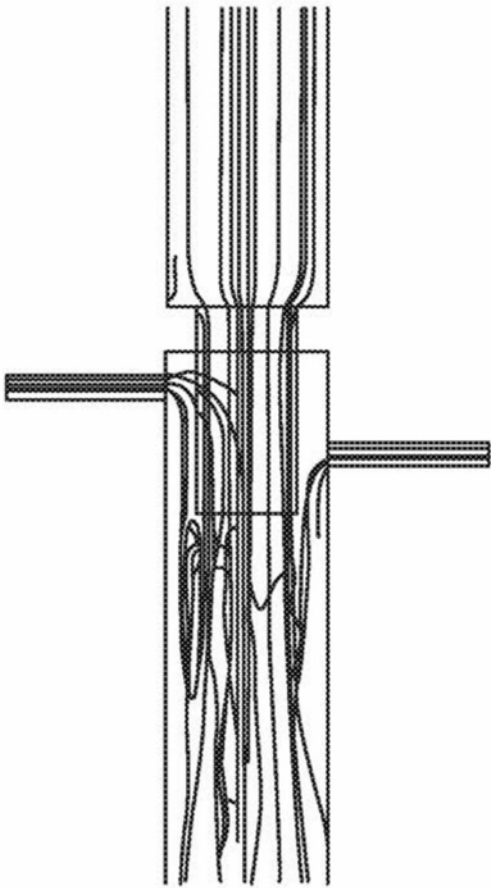


图15B

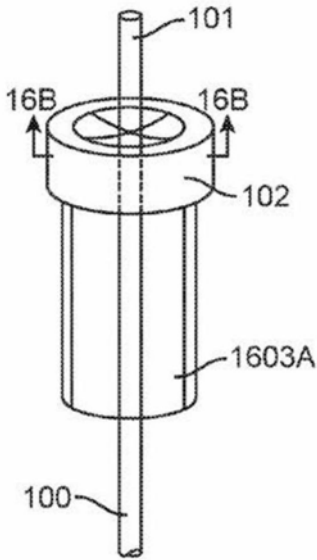


图16A

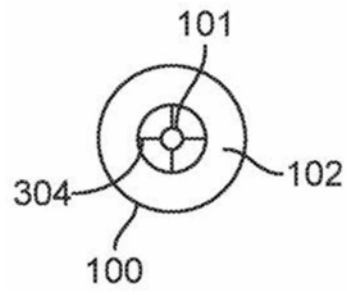


图16B

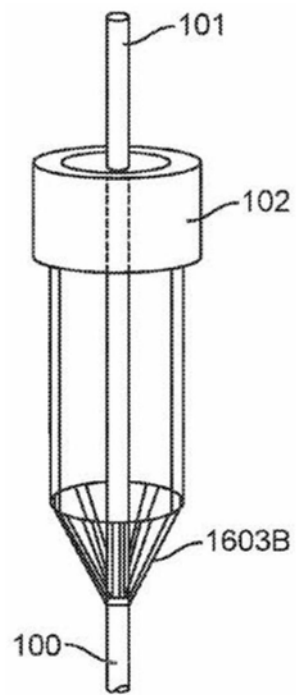


图16C

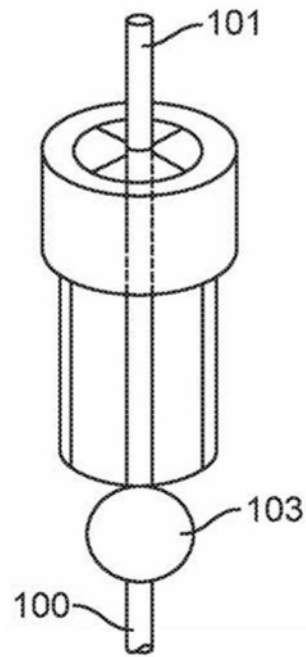


图16D

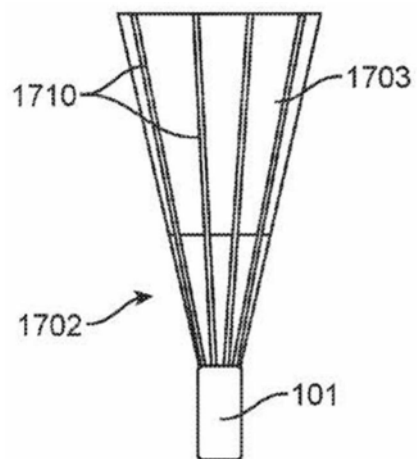


图17A

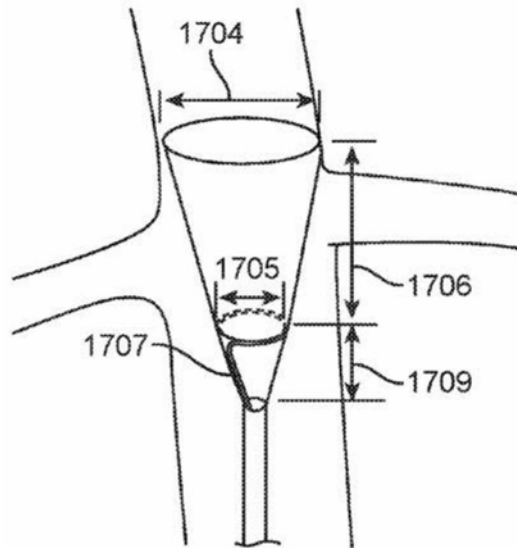


图17B

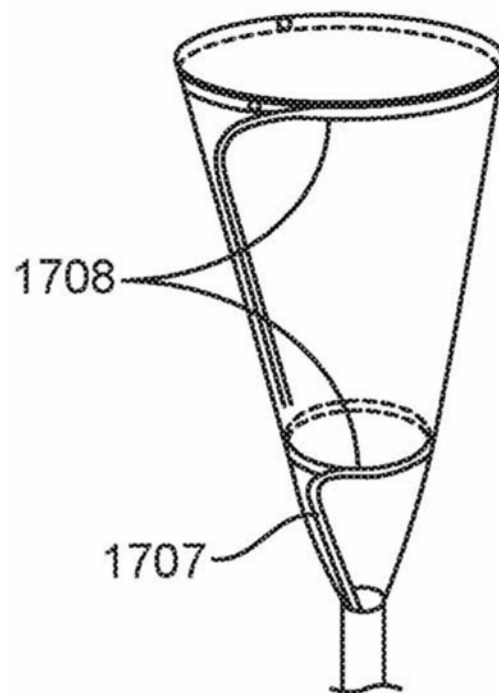


图17C

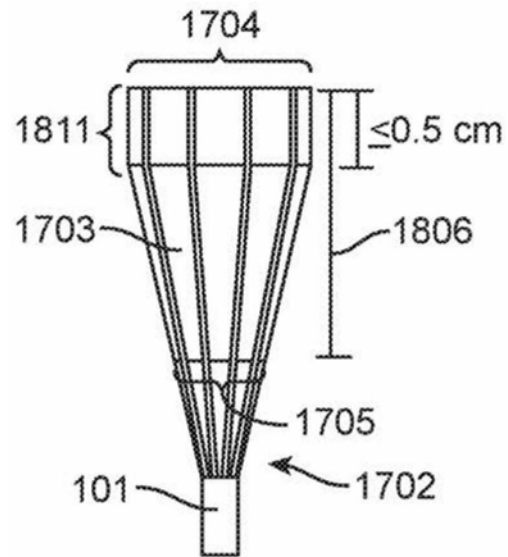


图18A

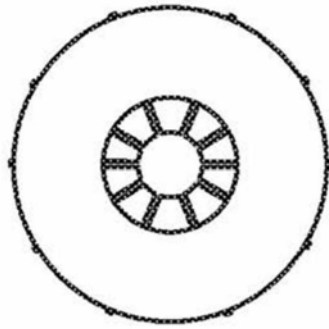


图18B

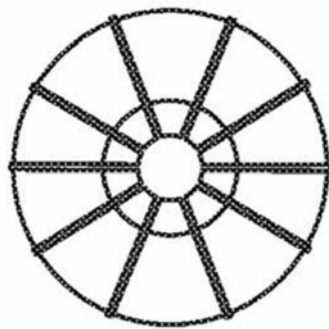


图18C

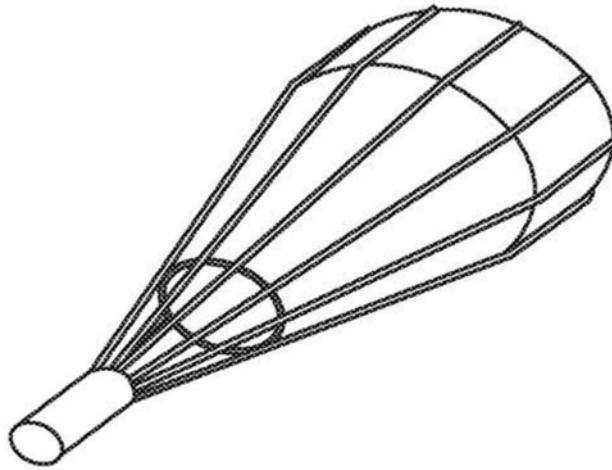


图18D

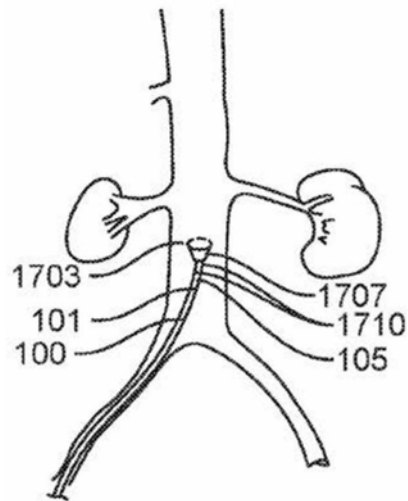


图19A

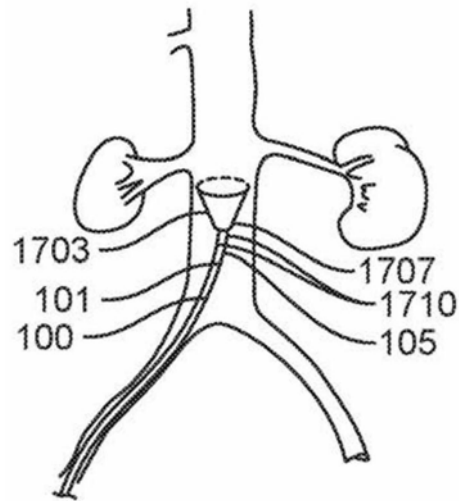


图19B

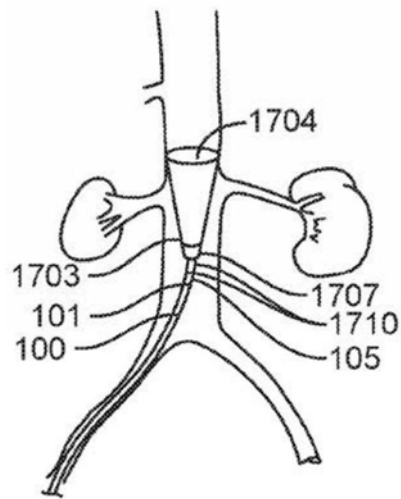


图19C

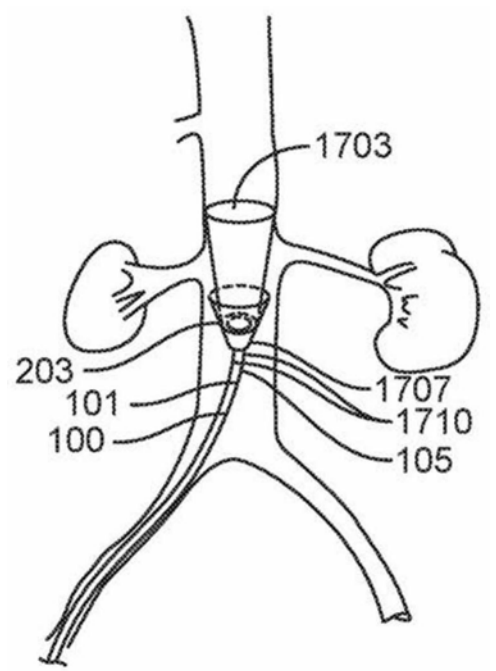


图20A

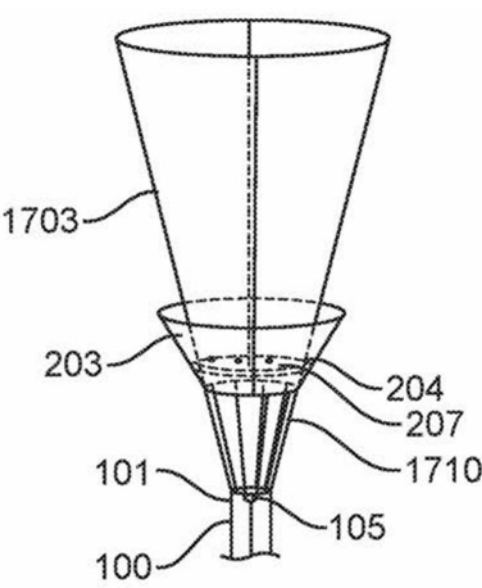


图20B

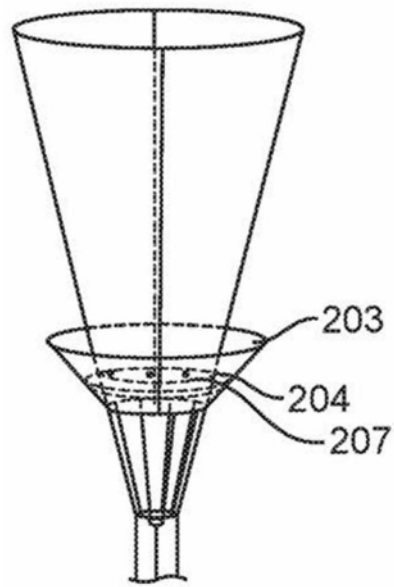


图20C

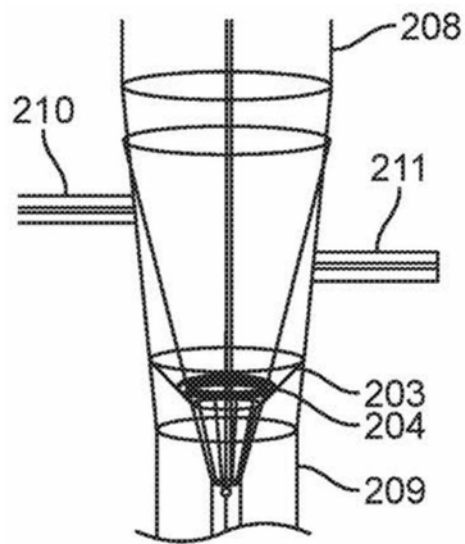


图20D

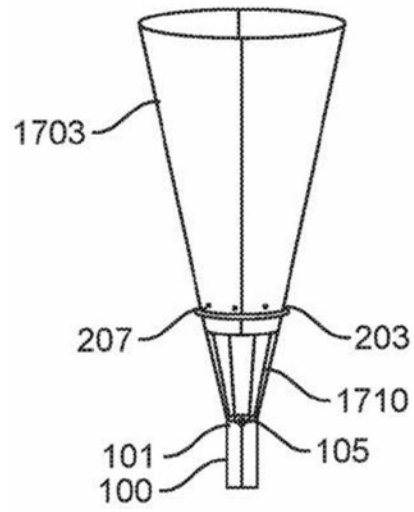


图21A

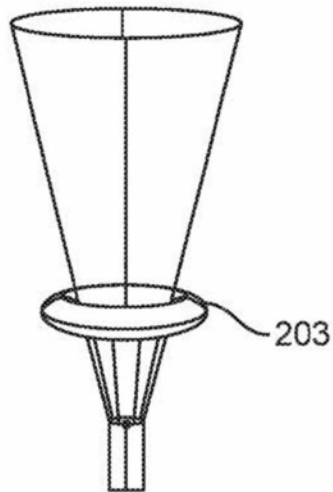


图21B

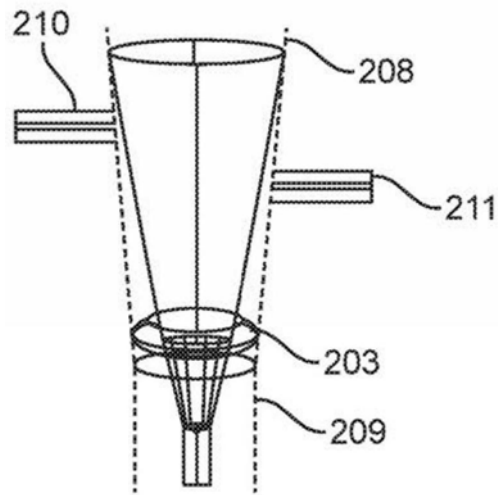


图21C

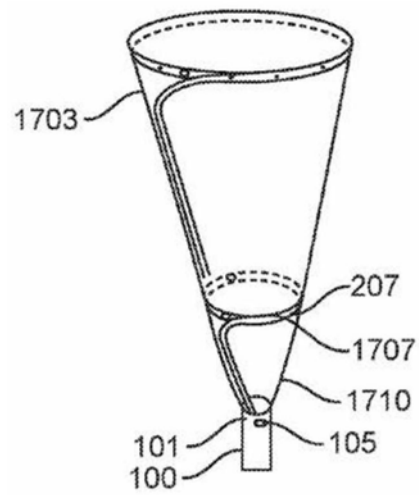


图22A

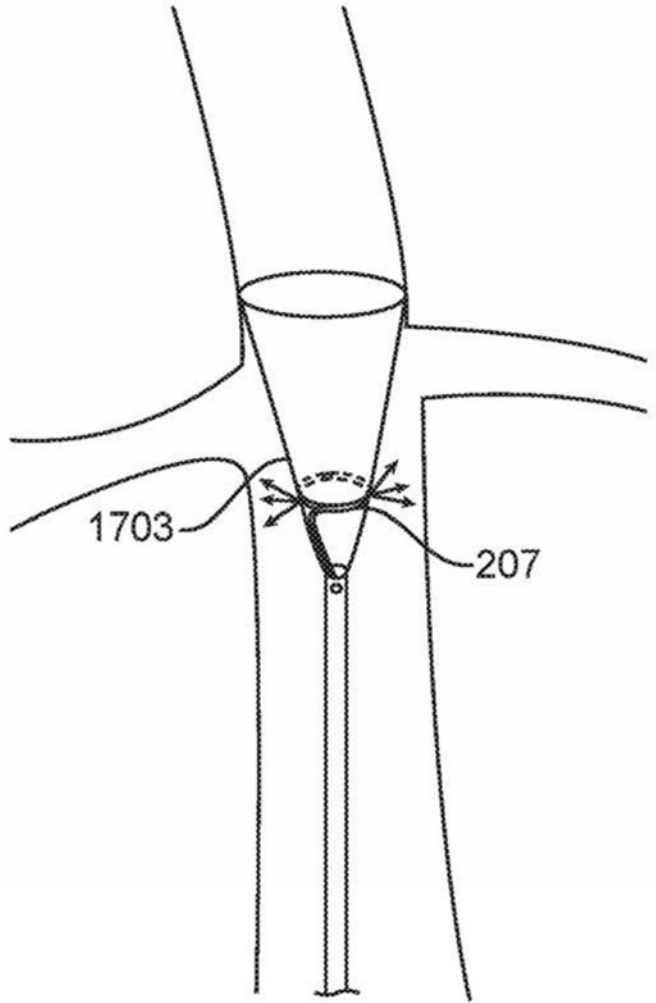


图22B

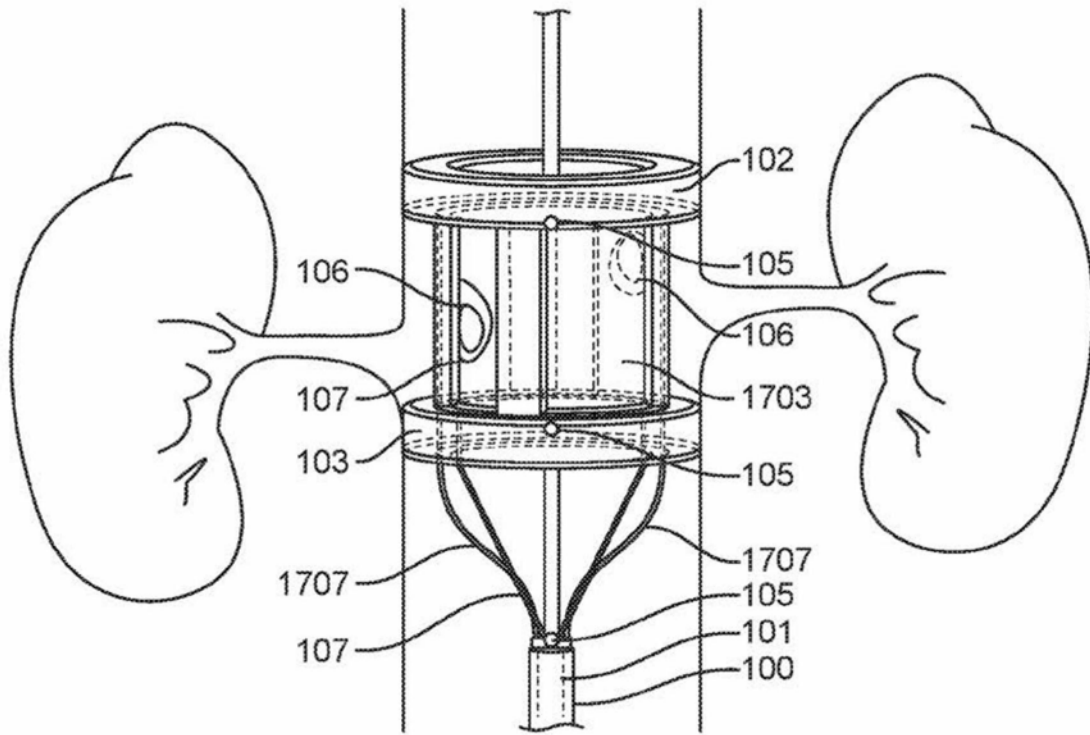


图23

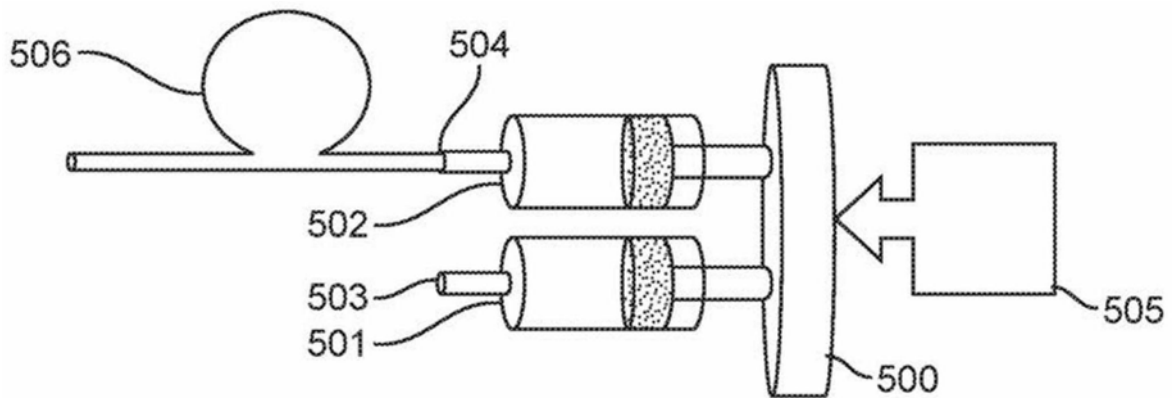


图24A

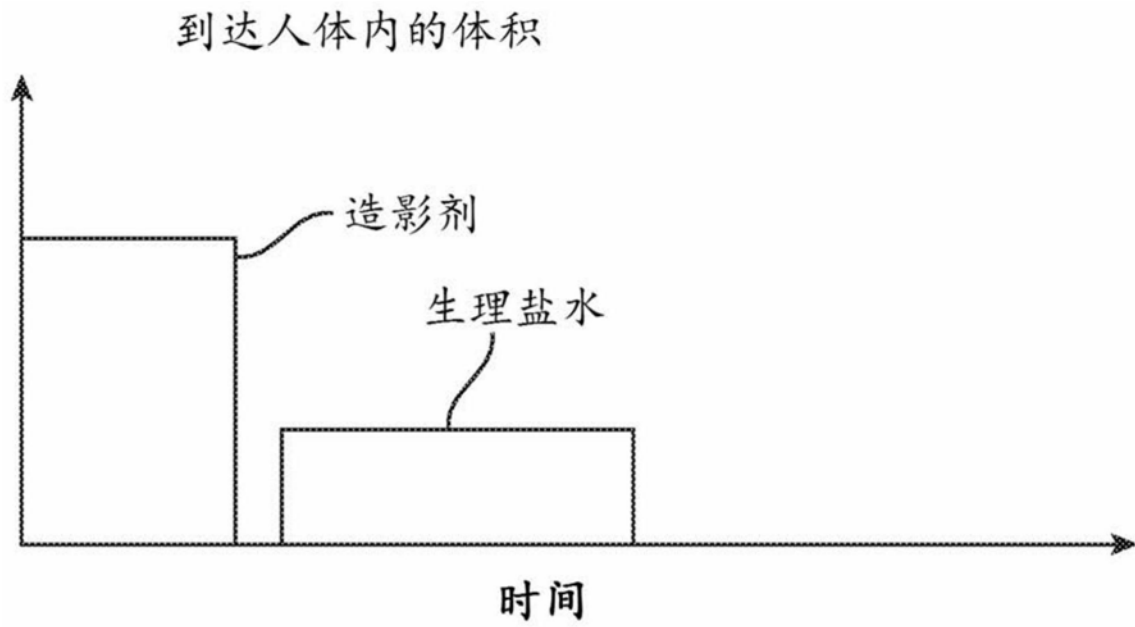


图24B

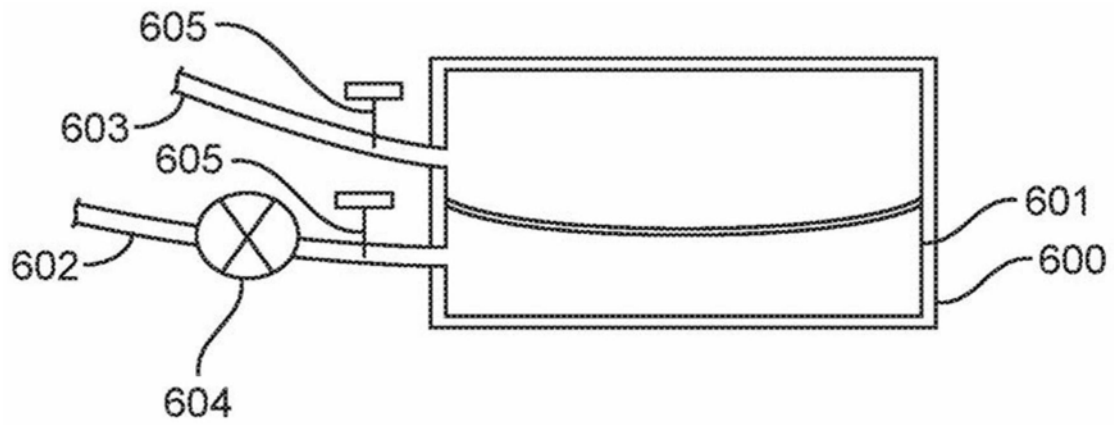


图25

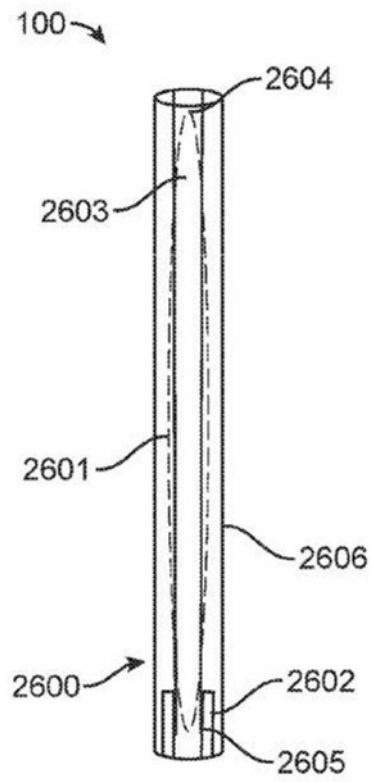


图26A

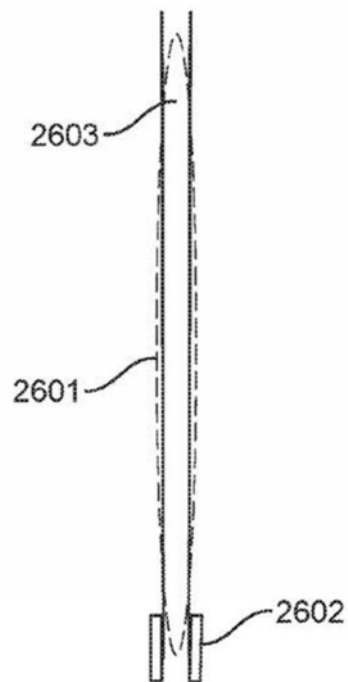


图26B

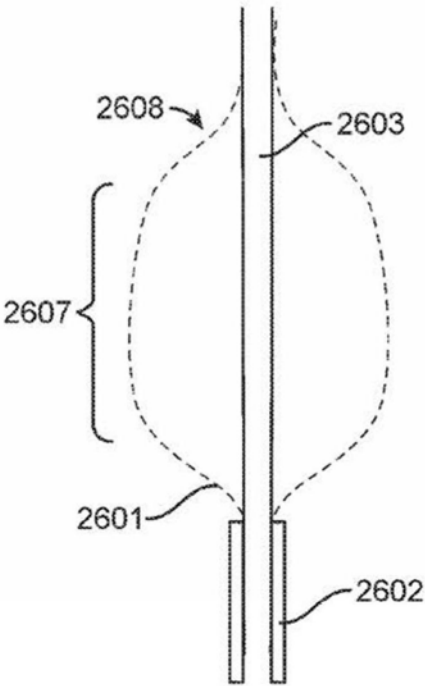


图26C

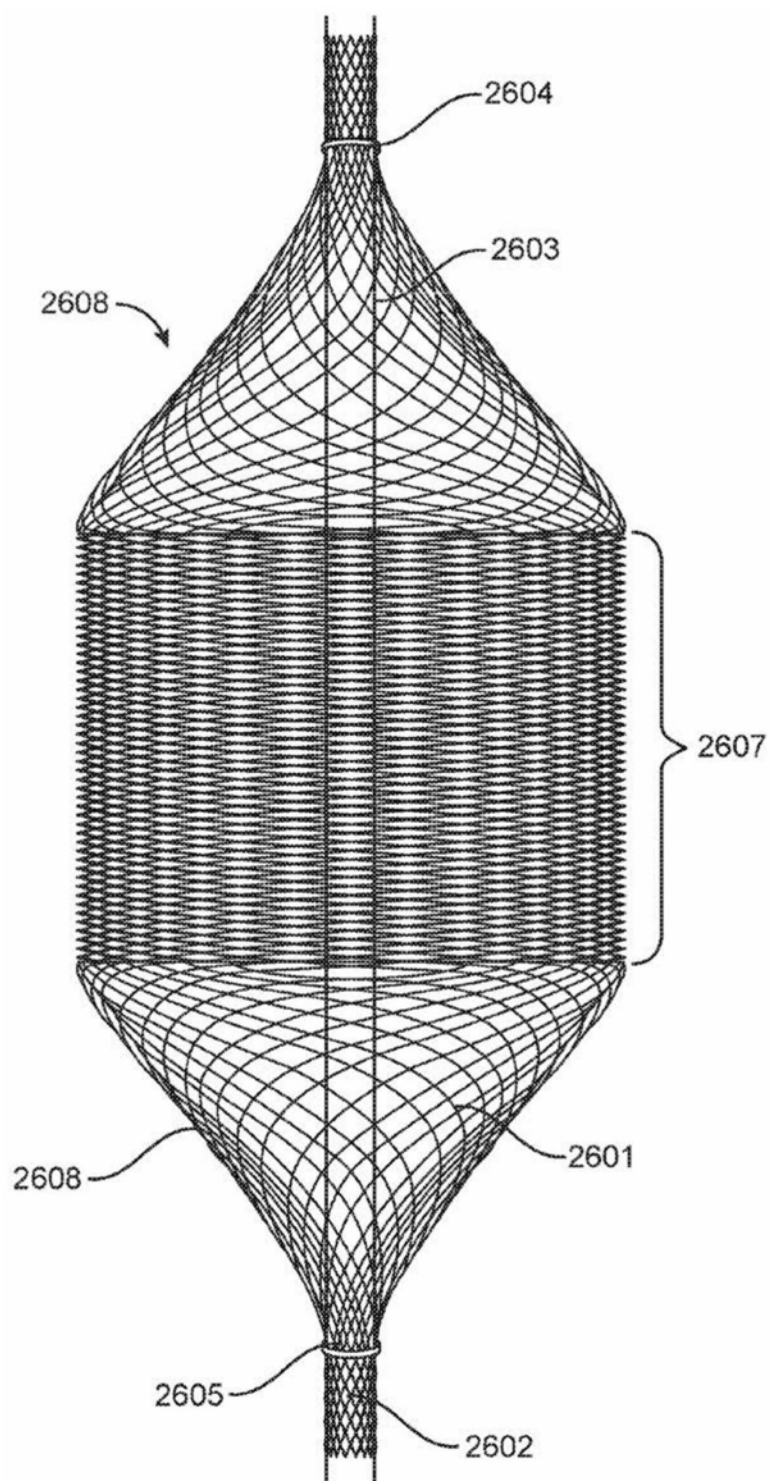


图26D

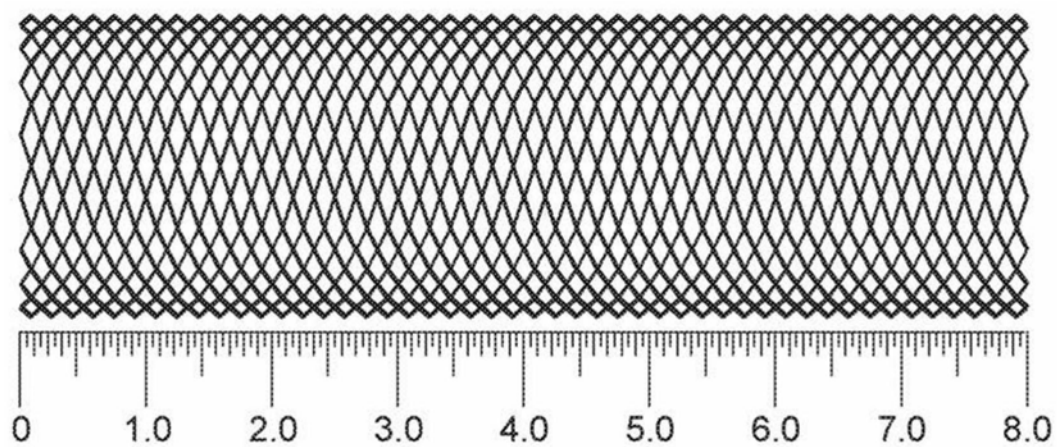


图26E

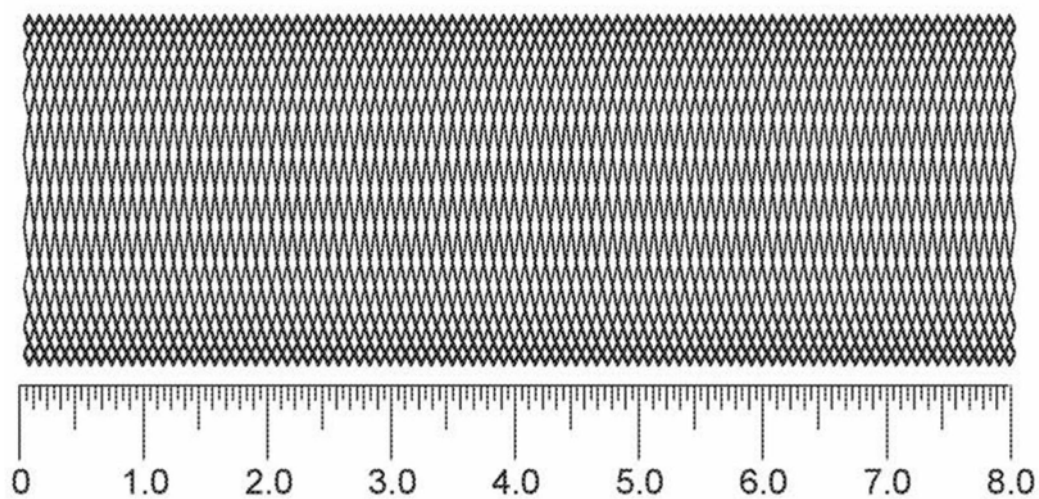


图26F

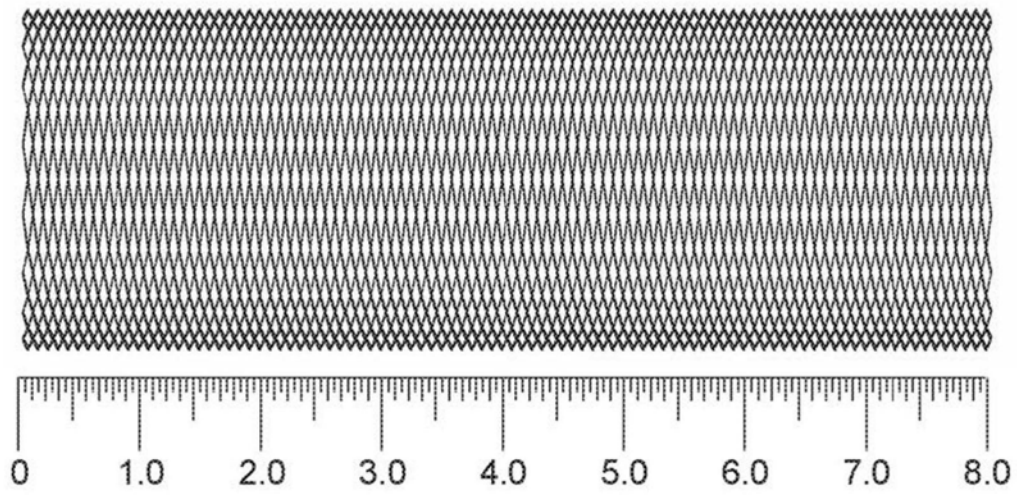


图26G

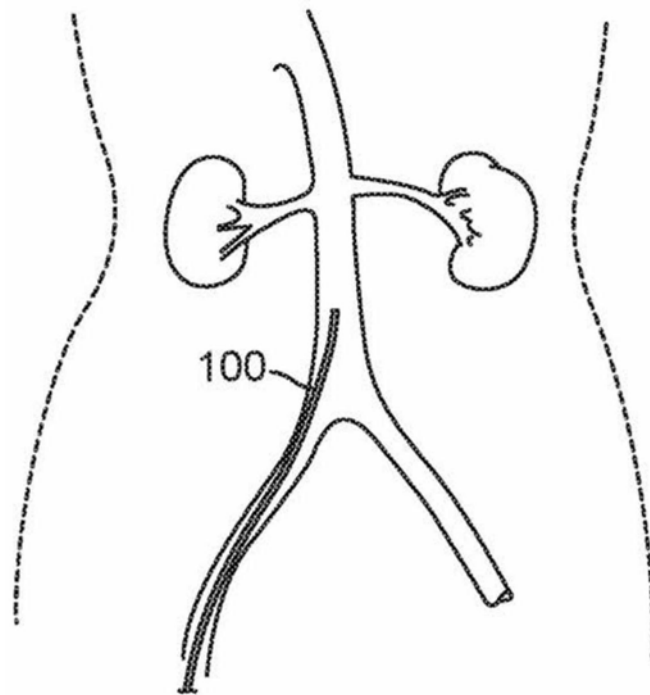


图27A

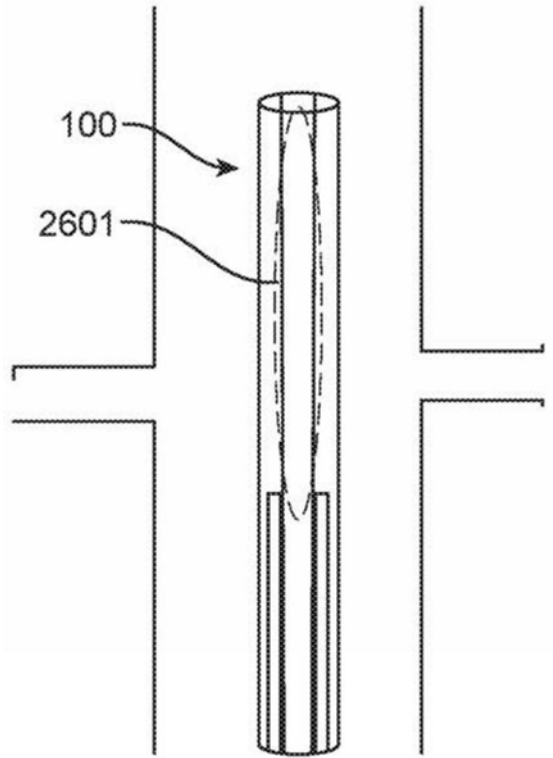


图27B

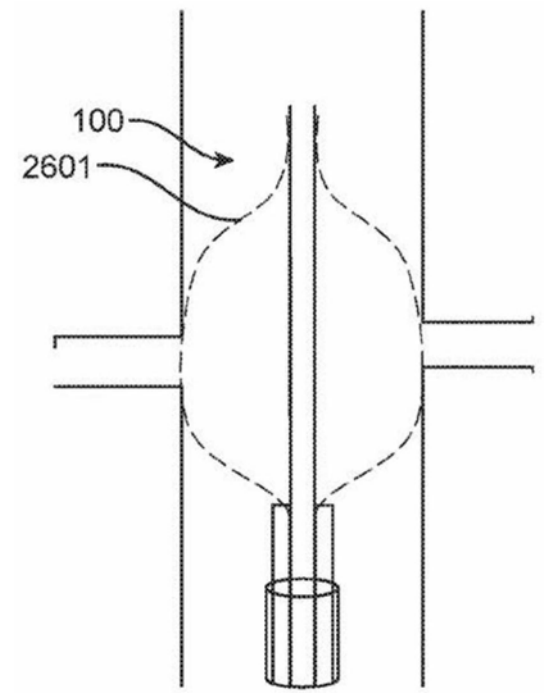


图27C

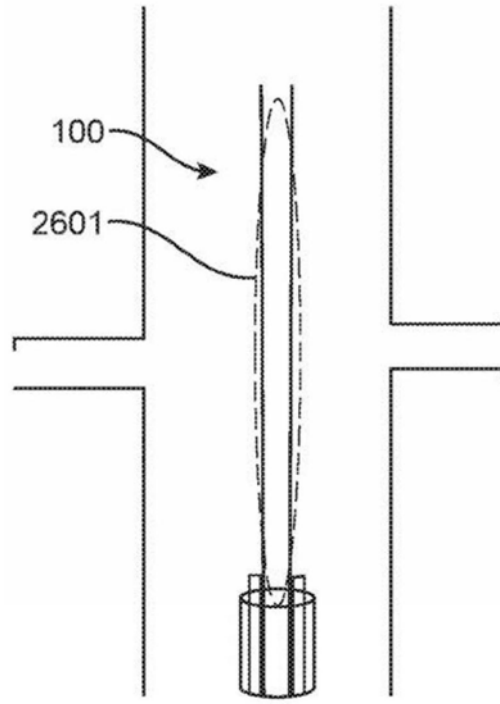


图27D

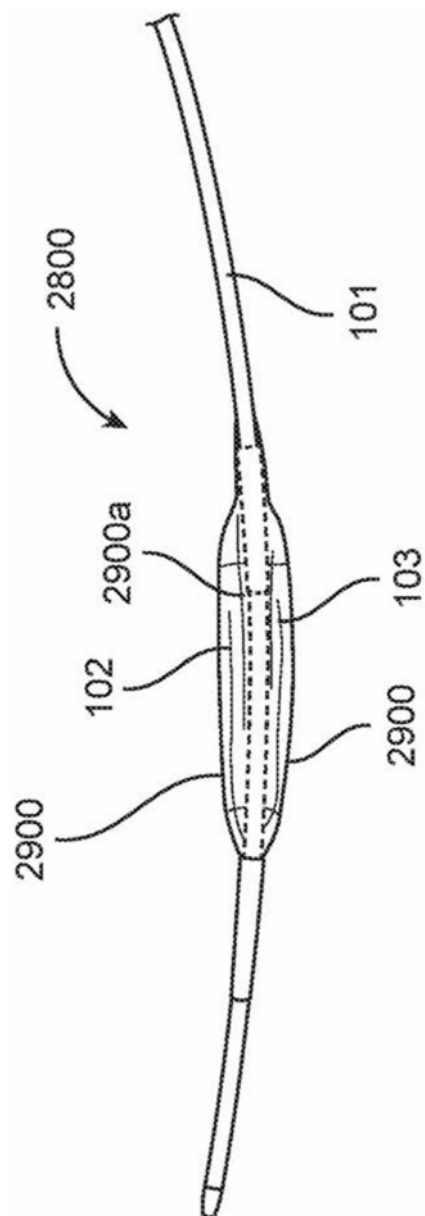


图28A

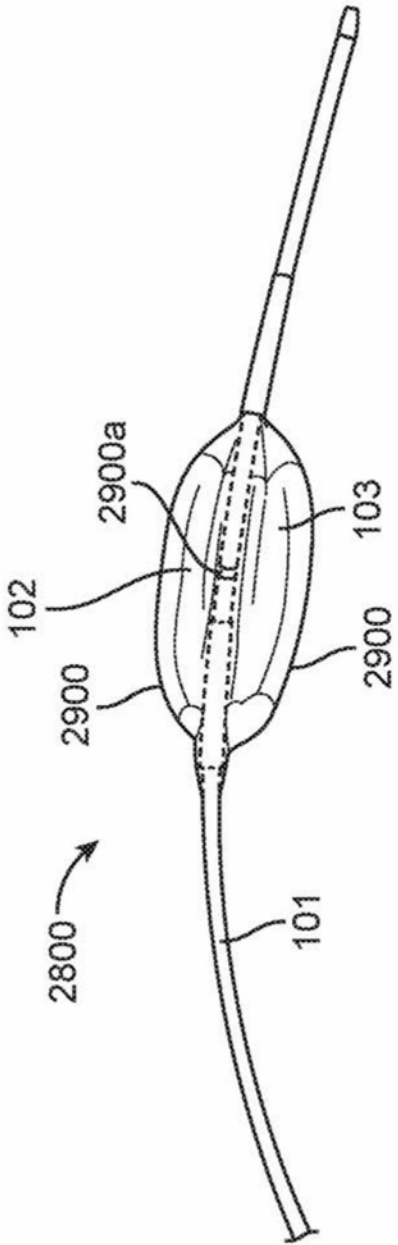


图28B

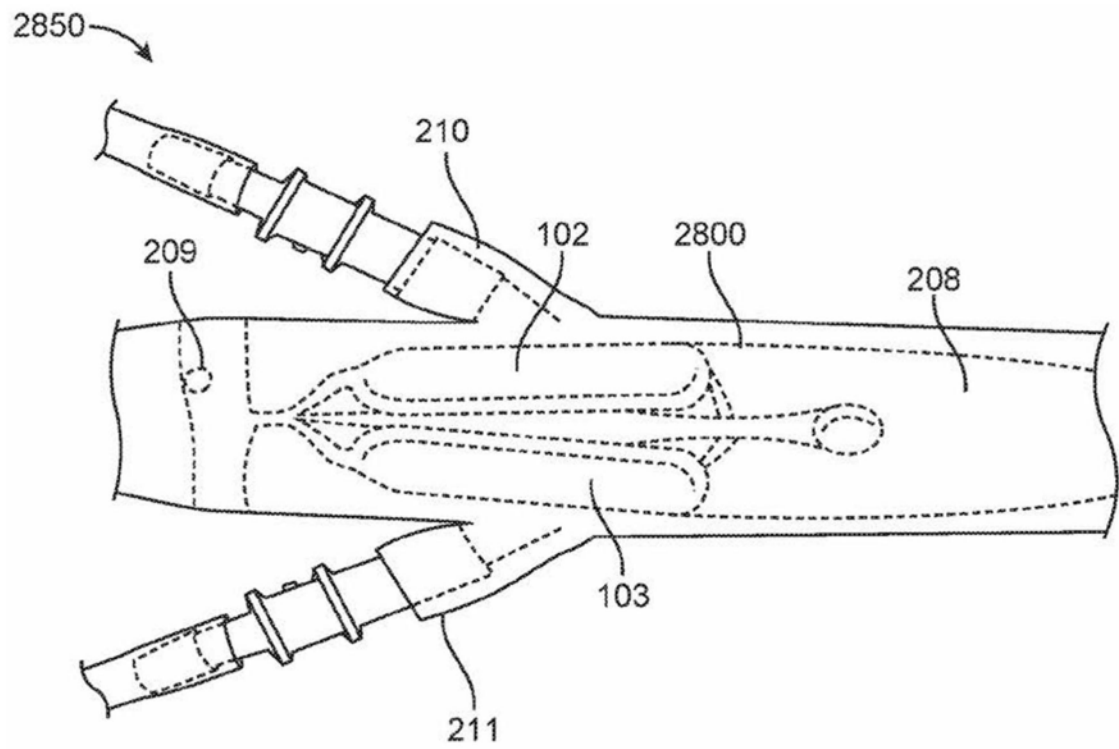


图28C

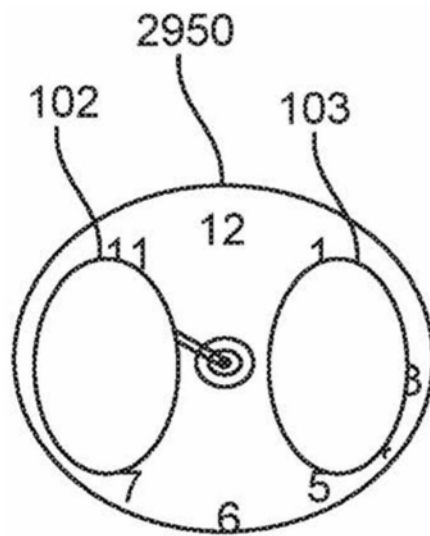


图29A

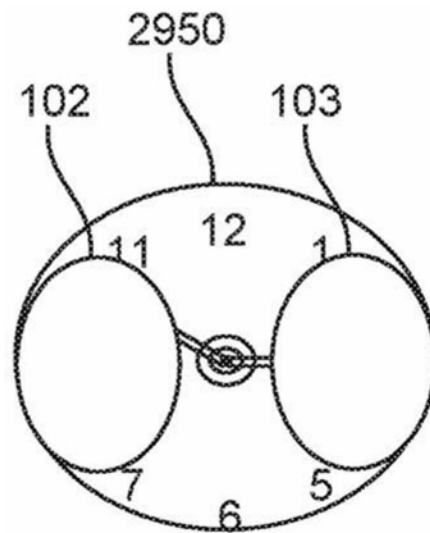


图29B

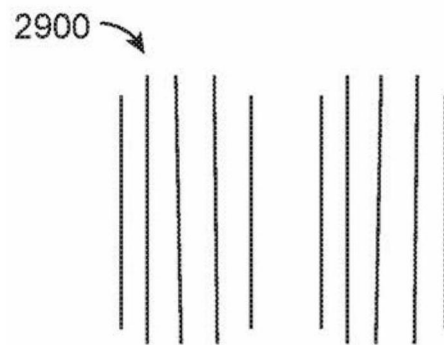


图29C

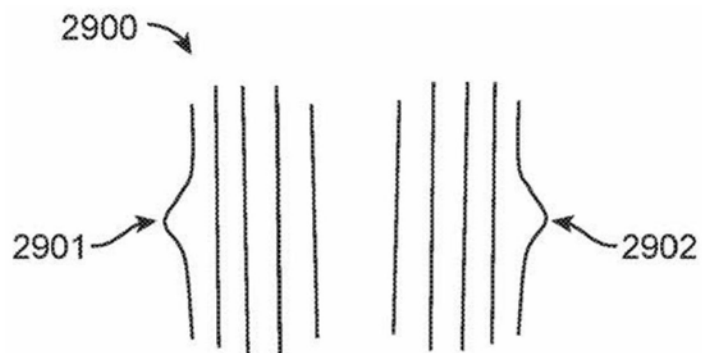


图29D

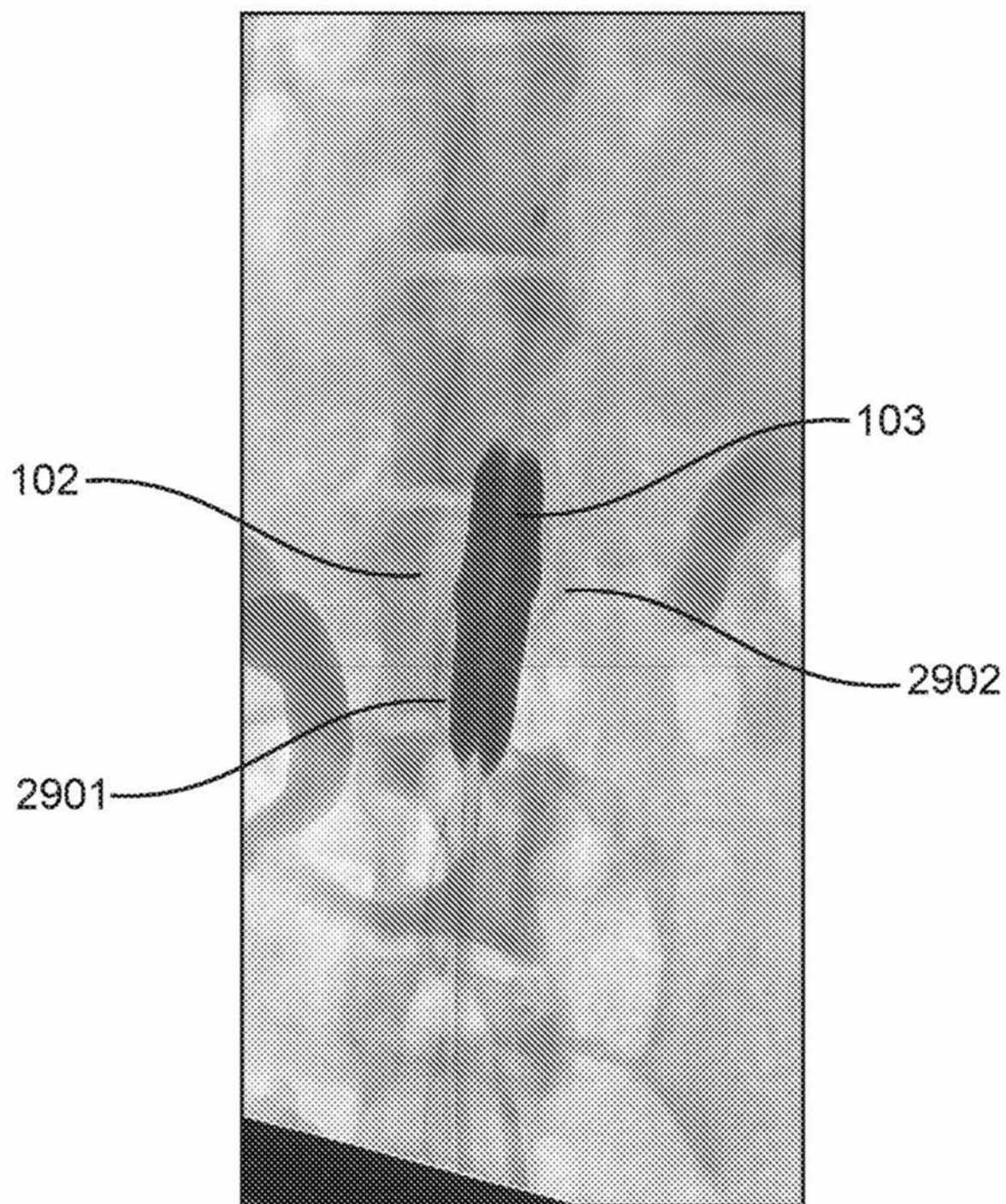


图30

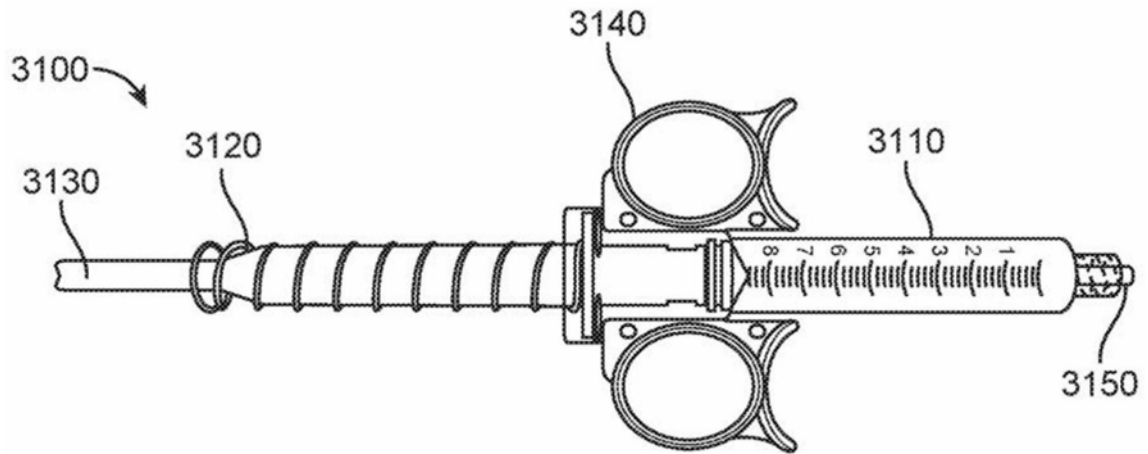


图31

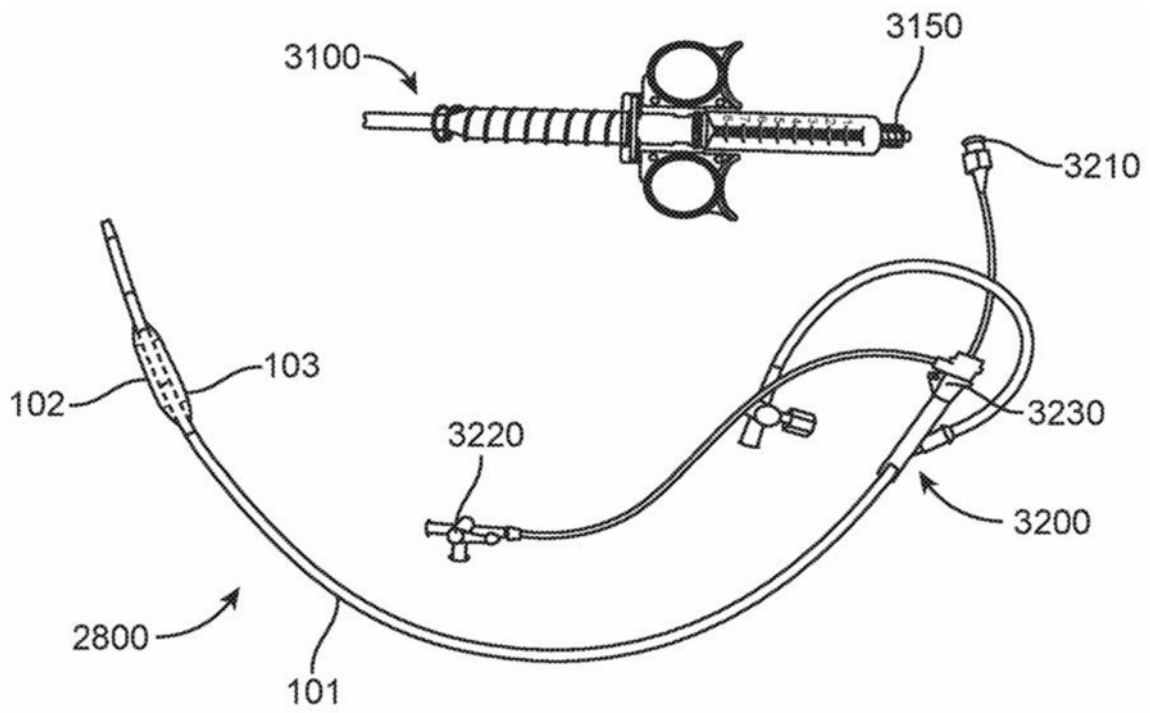


图32