

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98810010. X

[43]公开日 2000 年 11 月 29 日

[11]公开号 CN 1275087A

[22]申请日 1998.10.9 [21]申请号 98810010. X

[30]优先权

[32]1997.10.10US [33]US [31]08/949,055

[86]国际申请 PCT/US98/21371 1998.10.9

[87]国际公布 WO99/19007 英 1999.4.22

[85]进入国家阶段日期 2000.4.10

[71]申请人 特兰斯维沃公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 雷诺兹·G·戈萨奇 K·文卡特

[74]专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

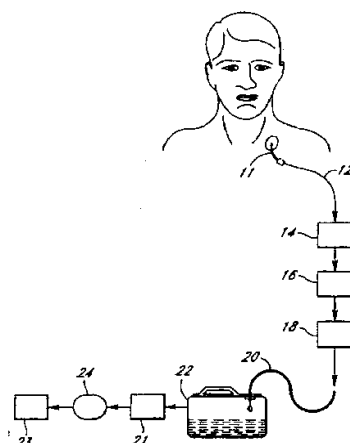
代理人 胡交宇

权利要求书 4 页 说明书 5 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 用连续正压血浆超滤治疗急性和慢性肾病的装置和方法

[57]摘要

本发明涉及一种通过连续正压血浆超滤治疗急性和慢性肾脏疾病的装置,包括一个血浆取出元件,该元件包括移植到患者腔静脉和颈静脉的导管和连接到导管一端的血浆取出过滤元件,一个连接到导管的管以接收和收集血浆,一个用来防止流体从管流动到导管的单向阀,和一个接收和收集血浆的容器。通过把导管和血浆取出过滤元件移植到患者的腔静脉对患者进行治疗,把要从患者取出的含毒素的血浆经过滤元件并沿导管通过,收集和弃去收集的血浆。



权 利 要 求 书

1. 一种从患者血液中去除毒素的装置，包括：

一个在其末端上或附近连接有血浆取出过滤元件的单腔导管，所述的导管和所述滤器能够移植到患者的腔静脉或颈静脉中并在那里引导血浆；一个从所述导管接受和引导血浆连接到所述导管的弹性管，和一个配置在那里防止流体从所述管流到所述导管的单向阀；和一个与所述管配合接收和收集血浆的容器。

2. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于所述过滤元件包括一个截留筛滤系数为 2×10^4 和 4×10^6 的中空纤维和/或膜片。

3. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于所述过滤元件包括总外表面积为 $100-500\text{cm}^2$ 中空纤维和/或膜片。

4. 如权利要求 2 所述的装置，其特征在于所述过滤元件包括总外表面积为 $100-500\text{cm}^2$ 中空纤维和/或膜片。

5. 如权利要求 3 所述的装置，其特征在于过滤膜的通量系数为 $1-15\text{ml}/\text{min}/\text{cm}^2/\text{bar}$ 。

6. 如权利要求 4 所述的装置，其特征在于过滤膜的通量系数为 $1-15\text{ml}/\text{min}/\text{cm}^2/\text{bar}$ 。

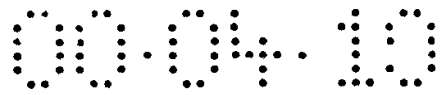
7. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于包括一个与所述管配合的可变流动控制阀。

8. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于包括一个用来在所述管中产生真空引起和维持流体流过的虹吸设备。

9. 如权利要求 1 所述的装置，其特征在于包括一个与所述管或所述容器配合在所述管中产生真空引起和维持流体流过的真空泵。

10. 如权利要求 9 所述的装置，其特征在于所述泵包括一个手动真空泵和一个或多个逆止阀。

11. 如权利要求 8 所述的装置，其特征在于包括一个与所述管配合



以终止其中的流体流动的真空释放阀。

12. 如权利要求 9 所述的装置，其特征在于包括一个与所述管配合以终止其中的流体流动的真空释放阀。

13. 一种从患者血液中去除毒素的装置，包括：

一个在其第一末端上或附近连接有血浆取出过滤元件的双腔导管，所述的导管和所述滤器能够移植到患者的腔静脉或颈静脉中，所述导管有一个从患者引导血浆的第一个腔和一个把流体引导回患者的第二个腔；一个与所述导管的第二个腔配合用来把流体引导到所述患者中的注入流体流动引导装置；一个从所述第一个腔配合用来从患者引导血浆的弹性管，和一个配合在那里用来防止流体返回所述患者的单向阀；和一个与所述管配合用来接收和收集血浆的容器。

14. 如权利要求 13 所述的装置，其特征在于所述过滤元件包括一个截留筛滤系数为 2×10^4 和 4×10^6 的中空纤维和/或膜片。

15. 如权利要求 13 所述的装置，其特征在于所述过滤元件包括总外表面积为 $100-500\text{cm}^2$ 中空纤维和/或膜片。

16. 如权利要求 14 所述的装置，其特征在于所述过滤元件包括总外表面积为 $100-500\text{cm}^2$ 中空纤维和/或膜片。

17. 如权利要求 14 所述的装置，其特征在于过滤膜的通量系数为 $1-15 \text{ ml/min/cm}^2/\text{bar}$ 。

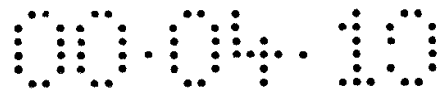
18. 如权利要求 13 所述的装置，其特征在于包括一个与所述管配合的可变流动控制阀。

19. 如权利要求 13 所述的装置，其特征在于包括一个用来在所述管中产生真空引起和维持流体流过的虹吸设备。

20. 如权利要求 13 所述的方法，其特征在于所述真空泵包括一个与所述管或所述容器配合在所述管中产生真空引起和维持流体流过的真空泵。

21. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于所述真空泵包括一个手动真空泵和一个或多个逆止阀。

22. 如权利要求 19 所述的方法，其特征在于包括一个与所述管配



合以终止其中的流体流动的真空释放阀。

23. 如权利要求 20 所述的方法，其特征在于包括一个与所述管配合以终止其中的流体流动的真空释放阀。

24. 一种从患者血液中去除毒素的方法，包括：

把一个在其末端上或附近连接有血浆取出过滤元件的单腔导管移植到患者的血管中；

把要从患者血液中取出的含毒素的血浆部分通过所述的过滤单元并把所述血浆沿所述导管引导；和

弃去从患者身体取出的所述血浆。

25. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于所述导管和过滤元件移植的血管是上腔静脉。

26. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于包括把所述导管与所述过滤单元相反的一端连接到一根拉长的弹性管上并引导所述要弃去的血浆通过。

27. 如权利要求 26 所述的方法，其特征在于包括一个收集单元并引导所述要弃去的血浆从所述管到所述收集单元中。

28. 如权利要求 26 所述的方法，其特征在于提供一个与所述管配合的单向阀用来防止血浆从所述管流到所述导管在中。

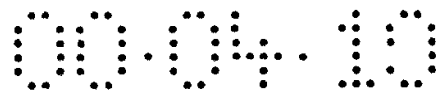
29. 如权利要求 26 所述的方法，其特征在于提供一个可变的与所述管配合的流动阀用来选择改变通过的血浆的流动速率。

30. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于提供一个可变的与所述管配合的流动阀用来选择改变通过的血浆的流动速率。

31. 如权利要求 26 所述的方法，其特征在于包括在所述管和所述导管中产生一个真空以引起和维持血浆流过。

32. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于提供在所述管和所述收集单元之间一个虹吸装置，并使用该虹吸装置产生足够的真空以引起和维持血浆流经所述管到所述收集单元中。

33. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于在所述管和所述收集单元之间提供一个虹吸泵，并使用该虹吸泵产生足够的真空以引起和



维持血浆流经所述管到所述收集单元中。

34. 如权利要求 31 所述的方法，其特征在于提供一个与所述管连接的真空释放阀以选择终止所述真空并停止血浆在所述导管和所述管中的流动。

35. 如权利要求 24 所述的方法，其特征在于所述双腔导管有一个用来引导患者的要弃去的血浆的第一腔和一个用来引导流体到患者上的第二腔。

36. 如权利要求 35 所述的方法，其特征在于包括一个含有要注入到患者中的流体的流体源并把所述流体通过所述第二腔引导到患者上。

37. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于连续把血浆沿所述导管通过所述过滤单元并经所述管到所述收集单元。

38. 如权利要求 30 所述的方法，其特征在于连续把血浆沿所述导管通过所述过滤单元并经所述管到所述收集单元。

39. 如权利要求 38 所述的方法，其特征在于包括在患者身体活动增加的时间增加血浆流动的速率，在身体活动降低的时间降低血浆流动的速率。

40. 如权利要求 36 所述的方法，其特征在于包括连续把血浆通过所述过滤单元并把所述患者的血浆经过所述导管的所述第一腔，并选择和定期连续把流体从所述流体源经所述导管的第二个腔引导到患者。

41. 如权利要求 24 所述的方法，包括提供一个截留筛滤系数的级别为 2×10^4 到 4×10^6 道尔顿的血浆取出过滤元件。

42. 如权利要求 37 所述的方法，包括提供一个截留筛滤系数的级别为 2×10^4 到 4×10^6 道尔顿的血浆取出过滤元件。



说 明 书

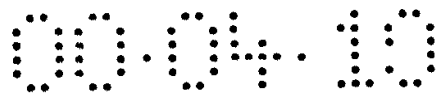
用连续正压血浆超滤治疗急性和慢性肾病的装置和方法

血液透析是广为人知并且常常是指定的肾衰竭治疗方法，与肾脏移植相反，它具有需要把血液从患者的血管移出，在体外通过透析和/或超滤处理血液以去除毒素，然后使血液返回到患者体内的缺点。对患者和医护人员而言，血液透析主要的缺点，包括频繁接触血管，离体循环的凝结，对感染的易感性，溶血作用，“峰谷综合症”（“**peaks and valleys syndrome**”），笨重的高技术装置，治疗时患者不能活动和大量的所需的医学检查和看护，以及成本极高。尽管最近使用肾脏替换治疗技术，其中尤其是连续体外超滤在急性血液透析方面的进展表现出改善，全血的移出仍然有严重的缺点。

在美国专利号4,950,224, 5,151,082公开了在体内取出血浆、在患者的身体和血管内把血浆与其它血液成分分离开的方法和装置。该装置使用泵送装置推动流体在体内系统中流出，其中血浆被从患者泵送到治疗装置例如透析装置中，在透析装置血浆中有毒的代谢废物被去除。在透析液被处理以去除废物和毒素后，使再生的透析液，即处理的血浆返回，并重新导入到患者的血液系统中。这种方法被称为血浆透析。

尽管血浆透析具有如上的优点，但是，在第三世界的国家或在没有广泛的购买、使用、维护或管理该系统和使用该方法的医疗支持基础的较少特定条件的环境下，对患者而言该治疗方法和使用的装置是不能利用和不实用的。

本发明涉及使用连续正压超滤的体内取出血浆的方法，其中在容器中收集含毒素的超滤液并弃去。超滤液是含有通常由健康肾脏去除的毒素的血浆部分。对取出的血浆不进行透析，也不把从患者身上取出的流体（滤液）返回到患者体内。因此，不需要购买和维护透析装置，



也不需要进行透析和操作这类仪器的医学技术人员。通过口服流体来补给代替从患者取出的流体体积，如果需要的话，在为个别患者补给的流体的量超过单独口服的合理的量时注入流体。这种系统和方法可以被称为血浆超滤治疗（PUT）。该装置和使用的方法将在下文描述。

附图简述

图1是PUT装置部件的第一个实施方案的示意图，画的是单腔导管构造；

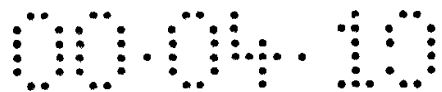
图2画的是使用双腔导管PUT系统的第二个实施方案和允许为患者注入补充流体的装置；

图3画的是本发明的PUT系统的移植的血浆取出部件的位置和配置。

优选实施方案的详细描述

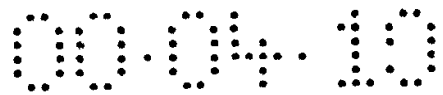
在图1所示的PUT系统部件包括皮下移植到患者血管或动脉的单腔导管11。导管由适当大小的生物相容的材料例如聚胺酯制成。对50-60 kg的患者通常是#6F，尽管依据对患者的规定可以使用较大或较小的导管。血浆取出元件30固定附加到导管11附近或末端，并经颈内静脉被皮下移植到上腔静脉中，其中该元件位于右心房上部。

血浆取出元件可以是例如公开在上述专利或美国专利号5,735,809中的一种中空纤维膜部件。如本文所使用，血浆或浆是指含通常由肾脏去除的毒素的血浆的任何部分。优选的血浆取出元件包括中空的拉长微孔纤维或微孔滤板膜部件，其孔径足以允许血浆和在血浆中的毒素通过，如上述的专利，尤其是美国专利号5,224,926和5,735,809所示的元件。在后者中，优选的导管包括一个拉长的微孔中空聚合纤维回路的圆周扇形配件，该回路与导管的腔连接，跨膜通量是1-15 ml/min/cm²(H₂O)/bar。优选的元件还具有截留筛滤系数在2×10⁴和4×10⁶道尔顿的100-500cm²的总外表面积。这种膜不仅能阻止细菌或大病毒从患者体外输送，并且还阻止从元件外面输送到导管内腔。在微孔纤维或膜中使用的聚合物可以是聚丙烯、聚胺酯或其它合适的生物相容材料。



在图1中，使用单腔导管，其中只有血浆从患者中取出，不返回或注入任何物质。在图2的实施方案中，双腔导管25还能用来注入补充的流体。在这两个实施方案中，导管被专业人员使用现有技术中已知的外科方法皮下移植到患者的血管中，动脉或静脉。导管优选包涂上一层硅氧烷组合物或镀银层，在真空中使用血浆聚合方法以提高平滑性、润滑性，生物相容性以及防止细菌繁殖。这类涂层也被公知在移植延续时间在其表面抗血栓形成，并且在导管表面上降低蛋白质的吸附。导管和血浆取出元件的整个表面也可以包涂上一层共价键合的肝素，肝素也被用来提高抗血栓性能。进而，其它现有技术的涂层例如聚乙二醇衍生物和/或水凝胶也可以用来防止蛋白质粘附到设备上。血浆取出设备也优选在导管皮下界面包括一个纤维管头（fibrous cuff）36（图3），提供膜组织向内生长的基质。这种向内生长在表皮提供了一层表皮屏障，用来防止外界细菌和外界物质的侵入。

如图1和图2所示，使用一个合适的接头将优选包括一个软质塑料材料的流体导管12连接到外导管上，该接头例如Luer锁定型设备，可以避免塑料管12和导管11，25之间疏忽的，偶然的或无意的断开。然而，任何其它的对本技术领域的技术人员已知的合适的连接构件或设备，优选是满足Luer标准的都可以使用。这种设备可以是快速断开或螺纹型的锁定机构，以便于替换、修补和/或清洗管子，而不扰乱移植的血浆取出过滤器和接管元件。管12也优选提供有一个单向阀或逆止阀14以避免流体返回到血浆取出元件和患者中，和一个紧急真空释放阀18，以在应用的跨膜压力过度时通过把真空释放到大气终止血浆流动。部件还优选包括可变的流动控制设备16以允许患者血浆流出的速度。该流速控制设备可以是任何类型的流体流动限制器，例如可变的孔板临界流动设备。可以加入一个流速计以帮助患者或治疗师监视和调节血浆流速。流速设备的使用提供了优点，允许系统适应患者的生活方式和/或需要。例如，患者可以在身体活动时以一定的流速操作系统，在不活动休息或睡眠时期以另一种流速操作系统。因此这种灵活性就模仿了患者的生理情况，其中正常的肾脏功能在睡眠时间通常被抑制，



在活动增加的时间加速，这时口服流体的摄入通常也较多。

排出袋或收集容器22，优选有不可压缩的壁，与管12的末端连接，用来接收和收集流出的血浆。容器优选在表面有印刷的容积线和用来选择弃去内容物的停止开关。一个虹吸回路20，优选是内置式的，可以用来通过管12的末端与容器22连接。虹吸回路的使用可以不管系统元件的位置而确保真空锁定。因此，在系统的元件处于真空锁定连接下，即，连接在一起这样在容器22和血浆取出元件之间没有真空损失，确保了从患者排出的血浆连续和控制流动。因为一标准英尺的水产生负压（真空）0.029 bar，在距静脉水平约2英尺（60cm）的垂直距离戴上容器，将跨越接管取出元件提供足够的压力差，用来50%的膜通量。对患者而言戴一个收集容器在取出元件水平两英尺之下是不实用或不方便的，可以使用一个手工操作的真空泵，并且在虹吸机构情况下附加到收集袋22，用来沿血浆取出膜产生负压差。替换系统包括一个手工真空泵例如橡胶球或在24下两侧各有逆止阀，并连接到排出容器的不可压缩部分。这种泵设备产生的真空可以通过血浆进入容器的流速和/或使用一个简单的真空表观察。容器的大小暗合形状可以根据患者的需要选择。对大多数患者而言两升的刚性塑料容器可以是适合的。

在图2中表示的是一个双腔接管25，提供了一个允许补充的液体注入到患者中的第二管道。这种液体可以包括抗生素、注射用治疗流体等。在所述专利中双腔导管已经公知，并且被清楚描述。在患者体外，导管被分成如图3所示的两部分。入口导管29可以通过一个接头27被连接到注入袋28中，该接头可以包括Luer型配件。进口导管优选被提供有细菌滤器以阻止细菌和病毒通过该路径进入体内，也可以被固定连接注入袋28上。在进口源优选使用一个单向阀或逆止阀。也可以把流动控制设备加到导管29或接管27中，其中流体被重力流注入，尽管如果能负担的话可以使用一个注入泵。在本领域中通常或一般使用的流动控制装置，例如滴室和管咬合器。在患者不活动或休息期通常进行流体注入。另外，在在连续流动收集和弃去如前所述的血浆流上图2

中所示的实施方案与图1的基本相似。

在图3中表示了包括通过颈静脉32和腔静脉33的导管25和过滤元件30的血浆取出元件。在最近的研究中，已经表明具有如上所述类型的涂层的血浆取出元件的可有希望移植2-3年。没有这种涂层，寿命降低到18个月。患者皮肤表面和管头26之间的空间还应当用抗菌溶液定期清洗。

以一个女性患者作为一个实施例，该患者年龄36岁，体重50 公斤（110磅），没有超代谢，残留的肾功能是1.5 ml/min（2.2L/天）血浆尿清理，日蛋白质消耗是0.8 gm/kg/天（刚位于营养不良率之上），需要排出3.375 L/天，24小时等于2.34 ml/min。然而使用的该系统应当调整大小到要使用该系统的患者最大需要的流速的约两倍，从而适应患者的生活方式和需要。还发现可以规定血浆取出元件具体的截留筛滤系数以获得达 9×10^5 道尔顿的不同的血浆成分带宽，允许更高分子量的血浆蛋白质排出，这对于治疗免疫系统疾病的提取物和其它被认为是毒素的中分子例如 β 微球蛋白是必需的。本系统的其它变化和修改包括冷冻血浆排出液，该排出液可以被收集和在远处透析，处理和作为自体注入流体返回到患者，或者在目前的血库使用于其他紧急需要的患者。另外，如图2所示的流体注入系统，也可以使用其他治疗方法例如化学疗法，IPO注入，胰岛素注入，营养补充等。这些和其他优点对本领域的技术人员将是明显的。

说明书附图

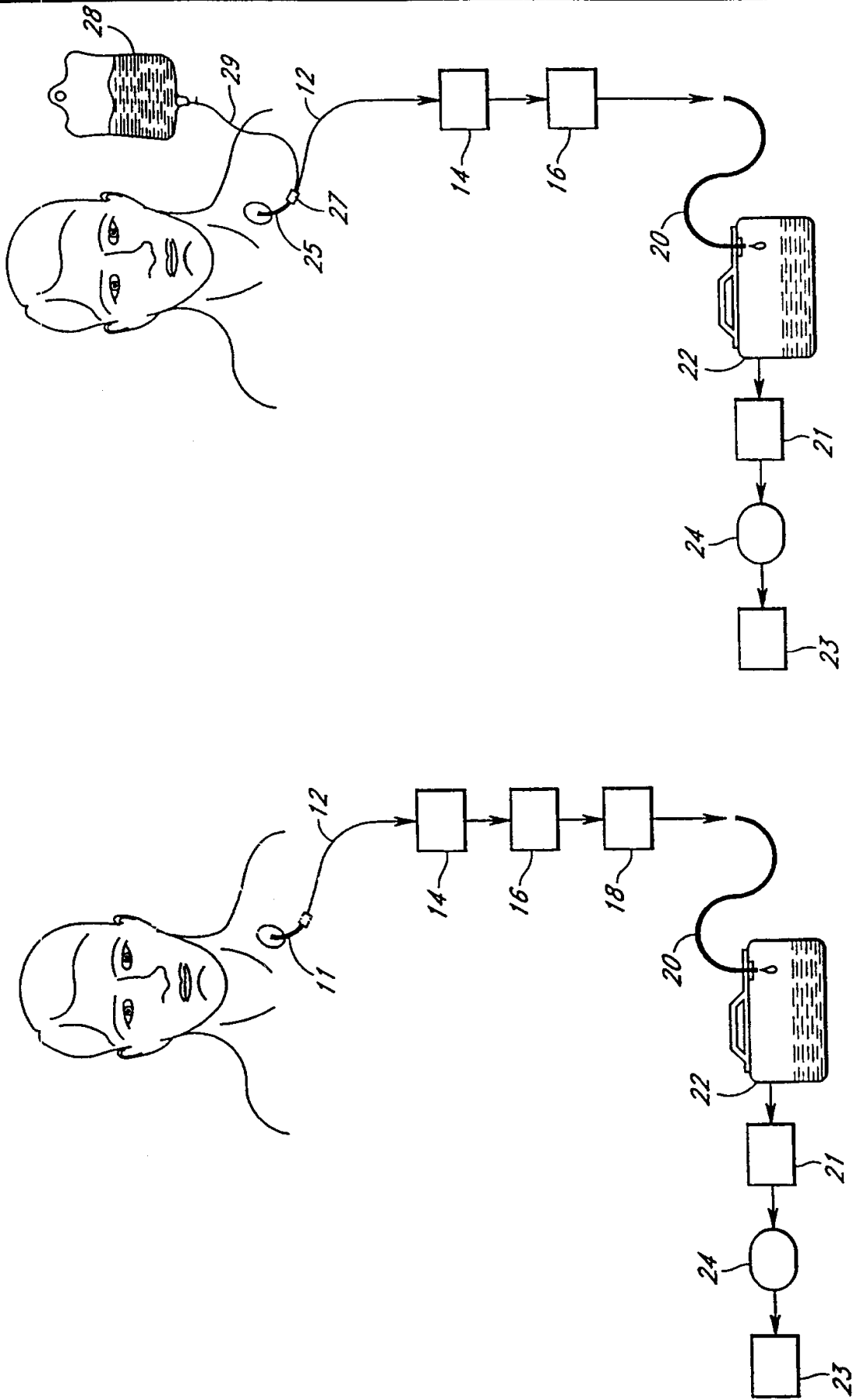


图 1

图 2

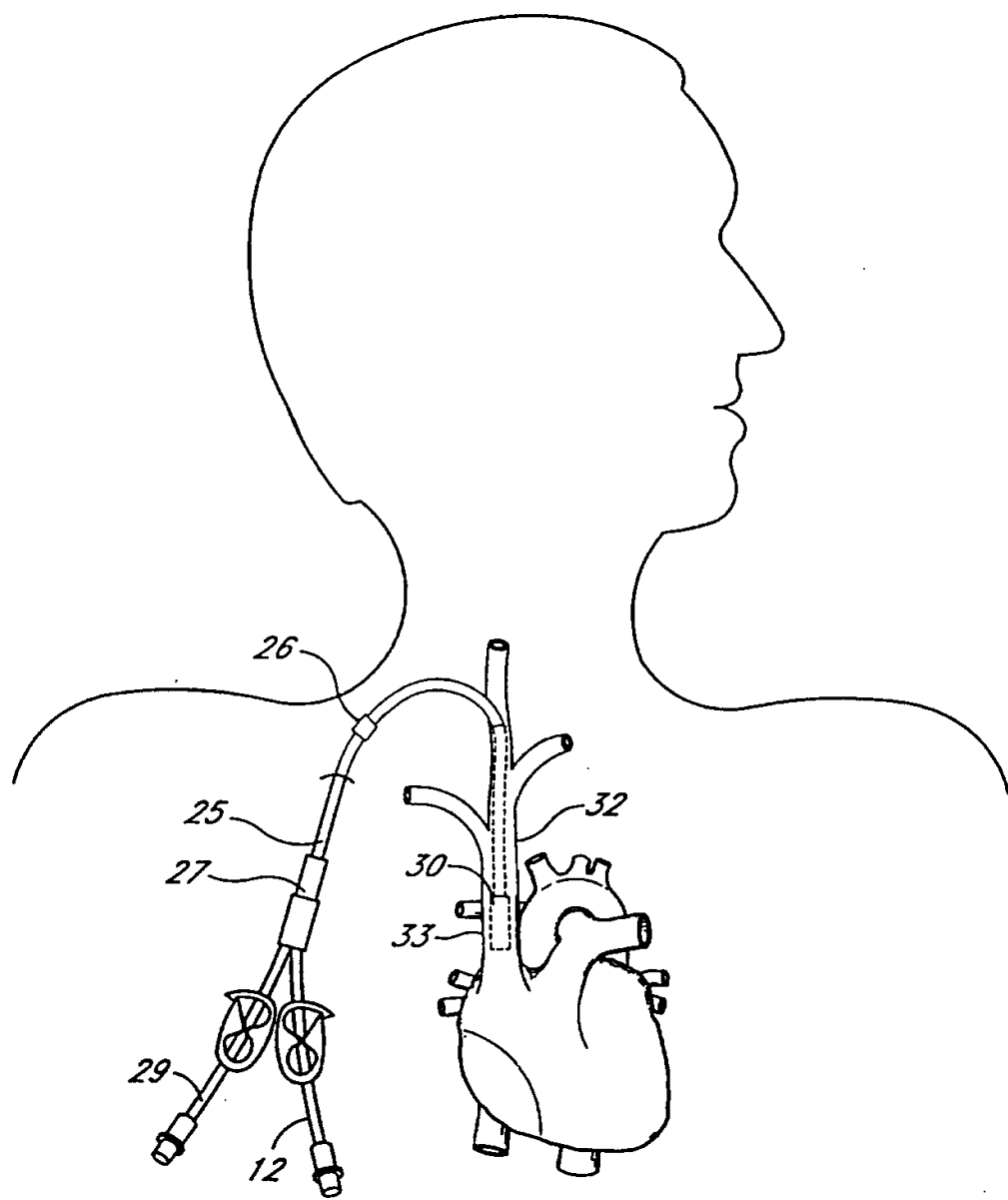


图 3