



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102625718 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 01

(21) 申请号 201080050022. 9

(22) 申请日 2010. 09. 06

(30) 优先权数据

09011353. 1 2009. 09. 04 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/005454 2010. 09. 06

(87) PCT申请的公布数据

W02011/026646 EN 2011. 03. 10

(71) 申请人 B·布莱恩·阿维图姆股份公司

地址 德国梅尔松根

(72) 发明人 A. 卡斯特拉瑙 J. 阿伦斯 S. 莫尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 王岳 卢江

(51) Int. Cl.

A61M 1/16(2006. 01)

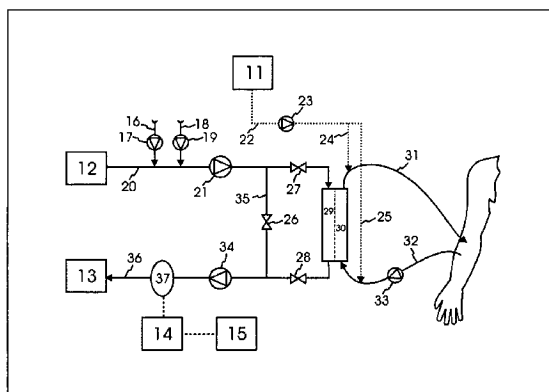
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 4 页

(54) 发明名称

肾脏替代治疗机器

(57) 摘要

本发明涉及一种用于归一化、存储和 / 或显示描述肾脏替代治疗的效率的曲线的方法, 其中所述治疗由机器提供, 所述机器具有在预设流量下将患者血液泵浦经过透析器的血液腔室(30)的体外血液系统(31, 32), 所述透析器被半渗透隔膜分成血液腔室(30)和透析流体腔室(29), 并且其中透析流体在预设流量下流经所述机器的透析流体系统(20, 36) 并且收集来自患者的废产物, 并且其中提供了能够连续测量任何治疗相关废产物的设备(37) 以便连同由所述治疗机器提供的数据给出适当性参数, 其中描述所述治疗的适当性的曲线被归一化以便使它们可比较, 并且 / 或者被存储在适当的介质中并且 / 或者显示在所述机器的用户接口上, 并且其中可获得用以计算量化治疗之间的适当性差异的参数的装置。



1. 一种肾脏替代治疗机器,用于在肾脏替代治疗期间归一化、显示及存储描述所述肾脏替代治疗的效率或浓度的曲线,具有:

体外血液系统,

透析器,被半渗透隔膜分成血液腔室和透析流体腔室

用以把血液流量调节在预设血液流量的装置,以便把患者血液泵浦经过透析器的血液腔室,

用以把透析流体的流量调节在经过所述机器的透析流体系统的预设流量的装置,其中所述透析流体在流经透析器的透析流体腔室之后收集来自患者的废产物,以及

用以连续测量任何肾脏替代治疗相关废产物以便连同由所述肾脏替代治疗机器提供的数据给出适当性参数的装置,其中所述装置与所述肾脏替代治疗机器的透析流体系统耦合,以及

用以生成适当性参数的曲线或函数的装置

用以存储适当性参数的曲线或函数的装置

用以显示适当性参数的曲线或函数的装置

其中肾脏替代治疗的适当性参数的曲线被归一化以便使它们可比较,并且/或者被存储在适当的介质中并且/或者显示在给出肾脏替代治疗的机器的用户接口上。

2. 根据权利要求1的肾脏替代治疗机器,具有用以计算量化治疗之间的适当性差异的参数的装置。

3. 根据权利要求1或2的肾脏替代治疗机器,其中所述肾脏替代治疗是双针头血液透析、单针头血液透析、单针头交叉血液透析、后稀释血液透析滤过、前稀释血液透析滤过、前-后稀释血液透析滤过、后稀释血液滤过、前稀释血液滤过、前-后稀释血液滤过或者顺序血液透析。

4. 根据权利要求1到3中的一项权利要求的肾脏替代治疗机器,其中所存储的曲线是存在于任何肾脏替代治疗的透析流体上的任何废产物的浓度、吸收率或UV吸收率。

5. 根据权利要求1到4中的一项权利要求的肾脏替代治疗机器,其中所存储的曲线是存在于任何肾脏替代治疗的透析流体上的任何废产物的 Kt/V 、单室 Kt/V 或均衡 Kt/V 。

6. 根据权利要求1到5中的一项权利要求的肾脏替代治疗机器,其中所存储的曲线是存在于任何肾脏替代治疗的透析流体上的任何废产物的减少比,存在于任何肾脏替代治疗的透析流体上的任何废产物的单室减少比,或者存在于任何肾脏替代治疗的透析流体上的任何废产物的均衡减少比。

7. 根据在前权利要求中的一项权利要求的肾脏替代治疗机器,其中用以连续测量任何肾脏替代治疗相关废产物的装置是UV传感器。

8. 根据在前权利要求中的一项权利要求的肾脏替代治疗机器,其中所述存储介质是托管于肾脏替代治疗机器中的硬盘、托管于肾脏替代治疗机器中的存储器卡或者附着到肾脏替代治疗机器的患者卡。

9. 根据在前权利要求中的一项权利要求根据在前权利要求中的一项权利要求的肾脏替代治疗机器,其中所存储的曲线被归一化到给定血液流量和/或给定清除率和/或给定透析液流量。

10. 根据在前权利要求中的一项权利要求的肾脏替代治疗机器,其中通过比较所考虑

曲线的曲线下方的尿素的算法来量化治疗之间的差异。

11. 根据在前权利要求中的一项权利要求的肾脏替代治疗机器,其中同时示出一条或更多条所存储的曲线。

12. 根据权利要求 11 的肾脏替代治疗机器,其中存储并且 / 或者显示一条最佳曲线、一条最差曲线以及一条平均值曲线。

13. 一种用于在肾脏替代治疗期间归一化、显示以及存储描述所述肾脏替代治疗的效率的曲线的方法,

其中所述肾脏替代治疗由机器提供,所述机器具有在预设血液流量下将患者血液泵浦经过透析器的血液腔室的体外血液系统,所述透析器被半渗透隔膜分成血液腔室和透析流体腔室 ;并且

其中透析流体在预设流量下流经所述机器的透析流体系统,并且在流经透析器的透析流体腔室之后收集来自患者的废产物 ;并且

其中设备能够连续测量任何肾脏替代治疗相关废产物以便连同由所述肾脏替代治疗机器提供的数据给出适当性参数,其中所述设备与所述肾脏替代治疗机器的透析流体系统耦合 ;并且

其中描述肾脏替代治疗的适当性的曲线被归一化以便使它们可比较,并且 / 或者被存储在适当的介质中并且 / 或者显示在给出肾脏替代治疗的机器的用户接口上 ;并且

其中存在用以计算量化治疗之间的适当性差异的参数的可用装置。

肾脏替代治疗机器

[0001] 本发明涉及一种用以在能够执行肾脏替代治疗的机器中存储及显示 Kt/V 的历史或者其他适当性 (adequacy) 参数趋势的方法和设备。可以针对提供一些参数的正在进行的治疗来评估所存储的趋势,其可以被医务人员用来评定所述正在进行的治疗。

[0002] 透析适当性是在考虑到患者结果时已获得并且获得更多关注的主题。为了估计透析适当性,需要一个建立透析剂量与患者结果之间的关系的参数。用以估计所给出 (deliver) 的透析数量或剂量的最公认的参数是 Kt/V , 其中 K 是尿素的有效清除率, t 是治疗时间, 并且 V 是与身体水分总量匹配的尿素分布体积。

[0003] 在对大患者群组进行分析之后, NCDS (美国国家合作性透析研究) 和 HEMO 研究发现, 晚期肾病 (ESRD) 的发病率和死亡率与 Kt/V 数值或透析剂量强烈相关。从这些研究获得的数据得到了关于血液透析治疗的准则, 其对于非糖尿病患者而言需要 $Kt/V=1.2$ 的最小剂量而对于糖尿病患者而言需要 $Kt/V=1.4$ 的最小剂量 (DOQI 准则)。值得一提的是, 发病率的降低不仅改进患者的福祉, 而且显著降低医疗成本, 因为患者需要更少的护理。

[0004] 因此容易理解需要一种可靠且经济的方法来监测 Kt/V 并且进而 (by extension) 控制透析适当性和发病率。

[0005] 在 Kt/V 计算中, 主要的问题是 K 和 V 估计以及多隔室尿素动力学。可以通过生物阻抗、人体测量或者应用尿素动力学模型 (UKM) 来估计 V , 所有这些方法都具有一定程度的误差。到目前为止可以通过在治疗之前和之后测量尿素血液浓度或者通过监测透析液侧的进口和出口导电率改变来估计 K 。

[0006] 血液样本方法是参考方法。在取得血液样本并且应用 UKM 或 Daugirdas 公式之后, 估计单室 Kt/V ($spKt/V$), 此外应当使用 Daugirdas 第二生成公式来得到均衡 Kt/V (eKt/V), 其考虑到由于尿素动力学不遵循单室模型而是遵循多隔室模型的事实而导致的尿素反弹。这种方法具有两个主要问题: 在治疗结束之前它不可能知道治疗是否适当, 因此不可能执行任何行动来改进这种情况; 它不是易于应用的方法: 为了得到精确的数值, 采样时间非常重要, 并且医务人员必须将样本送到实验室、等待结果并且借助于计算机来计算 Kt/V 数值。这些事实在最好的情况下在每月的基础上得到 Kt/V 测量, 这意味着在最坏的情形下可能使患者欠透析 (under-dialyze) 达一整个月。

[0007] 导电率方法是基于以下观察: 钠清除率与尿素清除率几乎相等, 并且透析液导电率与透析液钠浓度之间的关系在感兴趣的温度范围上可以被视为线性的。因此有可能通过测量穿过透析器中的隔膜的钠扩散输送来得到尿毒清除率。

[0008] 重要的是引入透析率的概念, 因为其略不同于清除率:

清除率被定义为输送率与浓度之间的比值乘以流量, 并且它在扩散物质处于血液侧而非在透析液上 (对于尿素就是这种情况) 时适用。

[0009] 透析率被定义为输送率与浓度梯度之间的比值乘以流量, 并且它在扩散物质处于透析器的全部两侧时适用。当应用导电率方法来测量尿素清除率时, 实际上测量钠透析率 (Depner T、Garred L 的 "Solute transport mechanisms in dialysis", Hörl W、Koch K、Lindsay R、Ronco C、Winchester JF (编辑), Replacement of Renal function by

dialysis,第5版,Kluwer academic publishers,2004:73-91)。

[0010] 在基于导电率的清除率测量期间,产生不同于血液导电率的透析液进口导电率,这由于所生成的梯度而导致从血液到透析液或者从透析液到血液的钠的净转移。当前在行业中应用几种方法:

在第一种方法中,执行一步导电率剖面;在第二种方法中,执行两步导电率剖面;并且在第三种方法中,使用导电率峰值的积分。(Polaschegg HD、Levin NW 的“Hemodialysis machines and monitoris”,Hörl W、Koch K、Lindsay R、Ronco C、Winchester JF (编辑),Replacement of Renal function by dialysis,第5版,Kluwer academic publishers,2004:414-418)。这种方法的主要优点在于其相对易于实施并且经济,因为其只需要透析器下游的额外的导电率/温度传感器。其治疗期间提供 Kt/V 测量,从而允许医务人员在治疗进展不合预期的情况下做出反应并执行一些行动。然而,基于导电率的方法也具有一些限制:它们可能在测量期间在患者中诱发某一钠负荷;它们对于获得比如 nPCR 或 TRU 的其他令人感兴趣的参数而言是没有用的。目前为止本行业所提供的最大测量频率是大约 20 分钟,这意味着在最坏情形下患者可能欠透析达 20 分钟。虽然有一些出版物如此声称,但是目前为止还没有以足够的可靠性将导电率方法应用于血液滤过或血液滤过治疗。

[0011] 用以估计血液透析适当性的另一种方法是通过直接测量流出透析液中的废产物(尿素)浓度,这种方法假设透析液侧的尿素浓度随时间的演变与血液中的尿素浓度成比例,因此在对随着时间登记的浓度数值应用自然对数之后获得的线的斜率在全部两侧将是相同的:透析液侧和血液侧。按照定义,这样的斜率是 K/V ,其乘以治疗时间就得到 Kt/V 数值。

[0012] 有两种不同方法可用于在线测量流出透析液中的废产物浓度:尿素传感器和 UV 分光光度法。

[0013] 尿素传感器的限制是众所周知的。近来由 Fridolin I. 等人(I. Fridolin、M. Magnusson、L.-G. Lindberg 的“On-line monitoring of solutes in dialysate using absorption of ultraviolet radiation: Technique description”,The International Journal of Artificial Organs,Vol. 25,no. 8,2002,pp. 748-761)和 Uhlin F. (Uhlin F. 的“Haemodialysis treatment monitored online by ultra violet absorbance”,Linköping University Medical Dissertations n° 962, Department of Medicine and Care Division of Nursing Science & Department of Biomedical Engineering. 2006)进行的工作表明,UV 分光光度法是用以监测流出透析液中的废产物的一种可靠且成本可承受的方法。此外,欧洲专利 EP 1083948B1 描述了与透析机器的透析液流动系统耦合的传感器,其实际上是测量用过的透析液中的 UV 吸收产物的 UV 吸收率的 UV 分光光度计。

[0014] 通过直接测量用过的透析液中的废产物,获得代表整个透析周期内的尿毒化合物的浓度或吸收率衰减的曲线。这些曲线密切地反映了治疗过程,并且表现出影响透析效率的基于患者的血液动力特异性。所获得的浓度曲线可以被保存在透析机器或者患者卡中。在透析规程期间,可以通过用户请求来显示所保存的曲线。正在进行治疗与先前记录的治疗之间的视觉比较可以帮助医师识别出问题。此外,比较算法可以生成一些参数以便量化这些差异。当差异超出特定阈值时可以触发信号以便引起医务人员的注意,并且帮助他们决定是否有必要采取行动。

[0015] 本发明的问题是提供一种可靠的方法和设备来记录及显示在不同的透析治疗期间获得的浓度或吸收率曲线以及提供评估正在进行的治疗与先前的治疗之间的差异的客观参数。通过具有权利要求 1 中所描述的特征的方法解决了这一问题。此外通过具有权利要求 11 中描述的特征的设备解决了这一问题。在权利要求 2 到 10 中描述了本发明的优选实施例。

[0016] 在对本发明的实施例的后续描述中看出本发明的其他目标、优点、特征以及使用可能性。因此，每一项描述或描绘的特征自身或以任意有意义的组合形成了本发明的主题内容，甚至独立于其在权利要求中的概要或者其对其他权利要求的引用。

[0017] 示出了：

图 1 描绘出传统透析机器的一部分加上用以托管(host)与透析液回路耦合的传感器的微小修改。

[0018] 图 2 示出了正在进行的治疗浓度曲线(实线)连同已记录的浓度曲线(虚线)。

[0019] 图 3 示出了正在进行的治疗 Kt/V 曲线(实线)连同已记录的浓度曲线(虚线)。

[0020] 图 4 示出了具有菜单的透析机器屏幕，其允许用户选择已记录的 Kt/V 曲线。

[0021] 图 1 示出了传统透析机器的透析液回路加上用以托管与透析液回路耦合的传感器的微小修改的图示。来自患者的血液被取出到体外回路中，它经过管道 32 流入到透析器的血液腔室 30 中并且经过管道 31 返回至患者。血液回路的流量由血液泵 33 控制。透析流体由几种浓缩物和水构成，因此图 1 中公开的机器包括水进口 12、两个浓缩物进口 16 和 18 以及两个浓缩物泵 17 和 19。水流连同浓缩物流限定透析流体的最终属性。导管 20 把透析流体带到透析器的透析液腔室 29，其通过半渗透隔膜与血液腔室 30 分开。通过泵 21 将透析流体泵浦到透析器中。第二泵 34 抽吸透析流体以及从血液中移除的任何超滤液。旁路线路 35 被设置在泵 21 与 34 之间。几个阀门 26、27 和 28 被设置成控制透析液流动。导管 36 把用过的透析液导向测量其光吸收率的 UV 传感器 37，UV 传感器 37 通过一个接口与处理所测量数据的计算机 14 连接，数据处理的结果由设备 15 显示和 / 或打印，设备 15 通过一个接口与计算机 14 连接。导管 36 把由 UV 传感器 37 测量之后的用过的透析液导向排水系统 13。点线 22、24 和 25 代表所公开的器械针对血液透析滤过治疗的适配。替代流体来自替代流体源 11，流过线路 22 并且被泵 23 泵浦到患者的血液线路中。在后稀释血液透析滤过的情况下，导管 24 把替代流体导向体外血液系统的静脉线路；在前稀释血液透析滤过的情况下，导管 25 把替代流体导向体外血液系统的动脉线路；而在前 - 后稀释血液透析滤过的情况下，导管 24 和 25 两者都被使用。计算机 14 借助于适当的接口控制图中所示的所有元件，为了简单起见没有绘出所述接口。计算机 14 收集关于透析机器的其他参数的信息，比如例如血液流量、透析液流量和 / 或治疗时间，这些参数连同所测量的数据一起被处理，该结果调谐 Kt/V 测量功能以便评定偏差。

[0022] UV 传感器 37 可以由尿素传感器替代，在这种情况下将测量用过的透析液中的尿素浓度而不是光吸收率。与传统的一样，所公开的透析机器提供有几个其他装置。这些其他装置没有公开，因为它们与本发明的操作无关。

[0023] 所获得的吸收率曲线被存储在附着到计算机 14 的患者卡中，或者被存储在托管在计算机 14 内的数据库中。所能保存的曲线的数目是可变的并且取决于存储介质的容量。在我们的优选实施例中，把最近的 15 项治疗存储在适当的患者卡中。遵循 FIFO (先进先

出) 规程来覆写所存储的治疗。此外,可以把给定的治疗设定为不可覆写,在这种情况下所述治疗将被保持直到其被设定回为可覆写为止。此外还有可能存储 Kt/V 或 URR 曲线。

[0024] 可以通过在透析机器的显示器中的菜单上选择所存储的不同曲线来显示它们(图 4)。在所述优选实施例中,每一条曲线由治疗发生时的工作日和日期标识。已记录的曲线以更亮的颜色被描绘在当前正在进行的曲线下。然后可以把正在进行的曲线的趋势与先前记录的曲线进行视觉上的比较。可以同时显示一条或更多条已记录的曲线。

[0025] 特定曲线可以由特殊名称标识。在我们的优选实施例中,给出最佳 Kt/V 的治疗曲线被保存为“最佳治疗”;而给出最差 Kt/V 的治疗被保存为“最差治疗”。可以把这些特定治疗保持在 FIFO 覆写功能之外,只有在记录到更好或更差的治疗时才分别对其覆写。可以通过用户动作或者在预定义时间量之后重设对特定治疗的跟踪。

[0026] 在我们的优选实施例中,计算存储在患者卡中的所有曲线当中的平均值曲线并且将其标识为“平均值”。该平均值曲线在将其与正在进行的曲线进行比较时更有价值,因为更少受极端值影响并因此更能代表患者状态。

[0027] 影响吸收率曲线的形状的主要因素是血液流量和透析液流量。逆流效应越强,透析治疗就越高效,进而 UV 吸收率曲线就越陡。理想地,应当把已记录的曲线归一化到正在进行治疗的参数以便使它们可比较。

[0028] Kety(Kety SS: Physiological and physical factors governing the initial states of drug distribution, in Teorell T, Dedrick RL, Condliffe PG (编辑), Pharmacology and Pharmacokinetics, New York (NY), Plenum Press, 1974, pp 233-240) 开发了一个数学模型,其描述了血液流量和溶质扩散对跨越毛细隔膜的溶质输送的贡献。在被应用于透析器时,该模型把透析器清除率与体外血液流量相关:

$$K = Q_b \left(1 - e^{-PS/Q_b} \right) \quad (1)$$

其中 Q_b 是体外血液流量并且 PS 是透析器隔膜渗透率与隔膜表面之间的乘积。

[0029] 透析治疗期间的任何化合物的质量平衡可以被描述如下:

$$K \cdot C_b = Q_d \cdot C_d \quad (2)$$

其中 K 是透析器清除率; C_b 是血液浓度; Q_d 是透析液流量; 而 C_d 是透析液浓度。

[0030] 由于我们的目标是把已记录的治疗归一化到当前的治疗参数而不管血液浓度,因此我们可以把 C_b 视为常数。因此有可能把已记录的浓度曲线的每一点如下归一化到正在进行的曲线:

$$C_b = \frac{Q_{d_{recorded}} \cdot C_{d_{recorded}}}{K_{recorded}}; C_b = \frac{Q_{d_{current}} \cdot C_{d_{current}}}{K_{current}} \quad (3)$$

$$C_{d_current} = \frac{K_{current} \cdot Q_{d_recorded} \cdot C_{d_recorded}}{K_{recorded} \cdot Q_{d_current}} \quad (4)$$

其中 $C_{d_current}$ 是归一化的透析液浓度 ; 或者换句话说是在我们使用了当前治疗的血液流量和透析液流量的情况下我们将在已记录的治疗中得到的浓度。

[0031] 通过知晓透析器的 PS, 有可能使用等式 1 来计算等式 4 所需要的 K。还有可能在上公开的所有等式中使用 UV 吸收率数值而不是浓度。

[0032] 在所述优选实施例中, 在透析机器中可获得每一种透析器类型的 PS 因数, 可以在任何时间由服务于机器的技师或者由医务人员添加其他透析器类型的新的 PS 因数。已记录的治疗数据包括在每一个时间点的透析液吸收率、血液流量和透析液流量以及 PS 因数。在治疗开始之前, 用户选择透析器。通过透析器选择和当前的 Q_d , 实时地将已记录的曲线归一化到当前曲线。例如如果在一次四小时治疗的前一半期间利用 240ml/min 的 K (300ml/min 的血液流量) 并且在后一半期间利用 180ml/min 的 K (200ml/min 的血液流量) 对患者进行治疗, 则已记录的曲线将被归一化到 240ml/min 达两小时并且被归一化到 180ml/min 达两小时。

[0033] 把已记录的曲线归一化到当前曲线并不是强制性的。透析机器为用户提供了在两种模式之间进行切换的可能性 : 归一化模式和非归一化模式。

[0034] 在透析规程期间, 透析液流量处方可能改变, 这样的改变由于稀释效应而对标绘的浓度具有重要影响。透析液流量从 400ml/min 到 800ml/min 的增大将导致测量浓度的 50% 下降, 这可能会使人误解。重要的是考虑到治疗期间的稀释效应。在我们的优选实施例中, 标绘的浓度被实时归一化到 500ml/min 的标准透析液流量。所述归一化是通过下面的等式实现的 :

$$C_n = C \cdot \left(\frac{Q_{d_current}}{Q_{d_std}} \right) = C \cdot \left(\frac{Q_{d_current}}{500} \right) \quad (5)$$

其中 C_n 是归一化浓度 ; C 是浓度 ; Q_{d_std} 是所述浓度被归一化到的标准透析液流量 ; 而 $Q_{d_current}$ 是当前透析液流量。所述浓度可以由 UV 吸收率数值替代。

[0035] 可以通过下面的实例来说明稀释效应。假设治疗开始于 500ml/min 的透析液流量并且第一吸收率数值是 3 ; 在一个小时之后, 流量被设定到 400 并且所获得的吸收率是 3.1 ; 此外, 在两个小时之后, 流量被设定到 800ml/min 并且所获得的吸收率是 1.3。在每一个时间点的归一化吸收率将是 :

$$A_{n,t=0} = 3 \cdot \left(\frac{500}{500} \right) = 3$$

$$A_{n,t=1h} = 3.1 \cdot \left(\frac{400}{500} \right) = 2.5$$

$$A_{n,t=2h} = 1.3 \cdot \left(\frac{800}{500} \right) = 2.09$$

这种方法避免了使医务人员误解。

[0036] 已记录的治疗与正在进行治疗之间的视觉比较对于有经验的医师而言假设有价值的帮助,然而评估所比较的治疗之间的差异的客观参数将帮助做出关于当前治疗或未来处方的客观决定。在所述优选实施例中,计算已记录的治疗与当前治疗之间的曲线下方的面积之间的差异。可以或者可以不把浓度曲线的积分乘以透析液流量,在任一种情况下其都给予从患者清除的物质数量的概念。两次治疗之间的差异量化了去除物质更多(或更少)的程度。

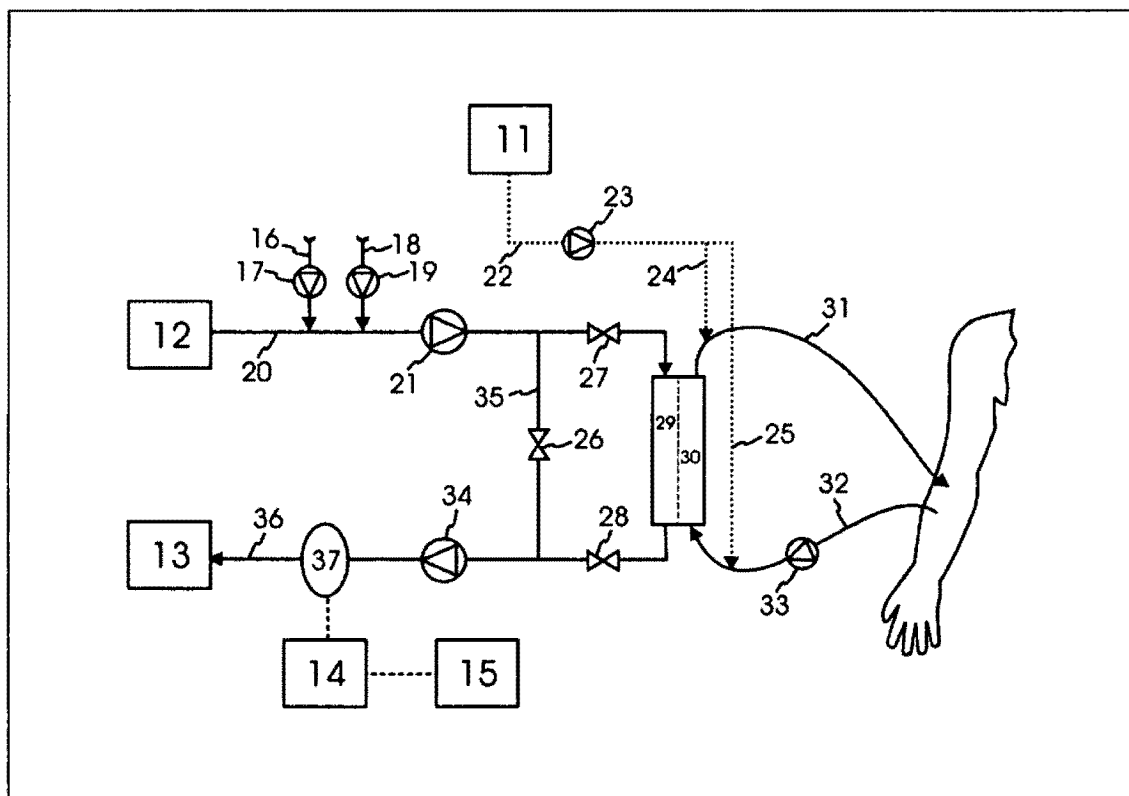


图 1

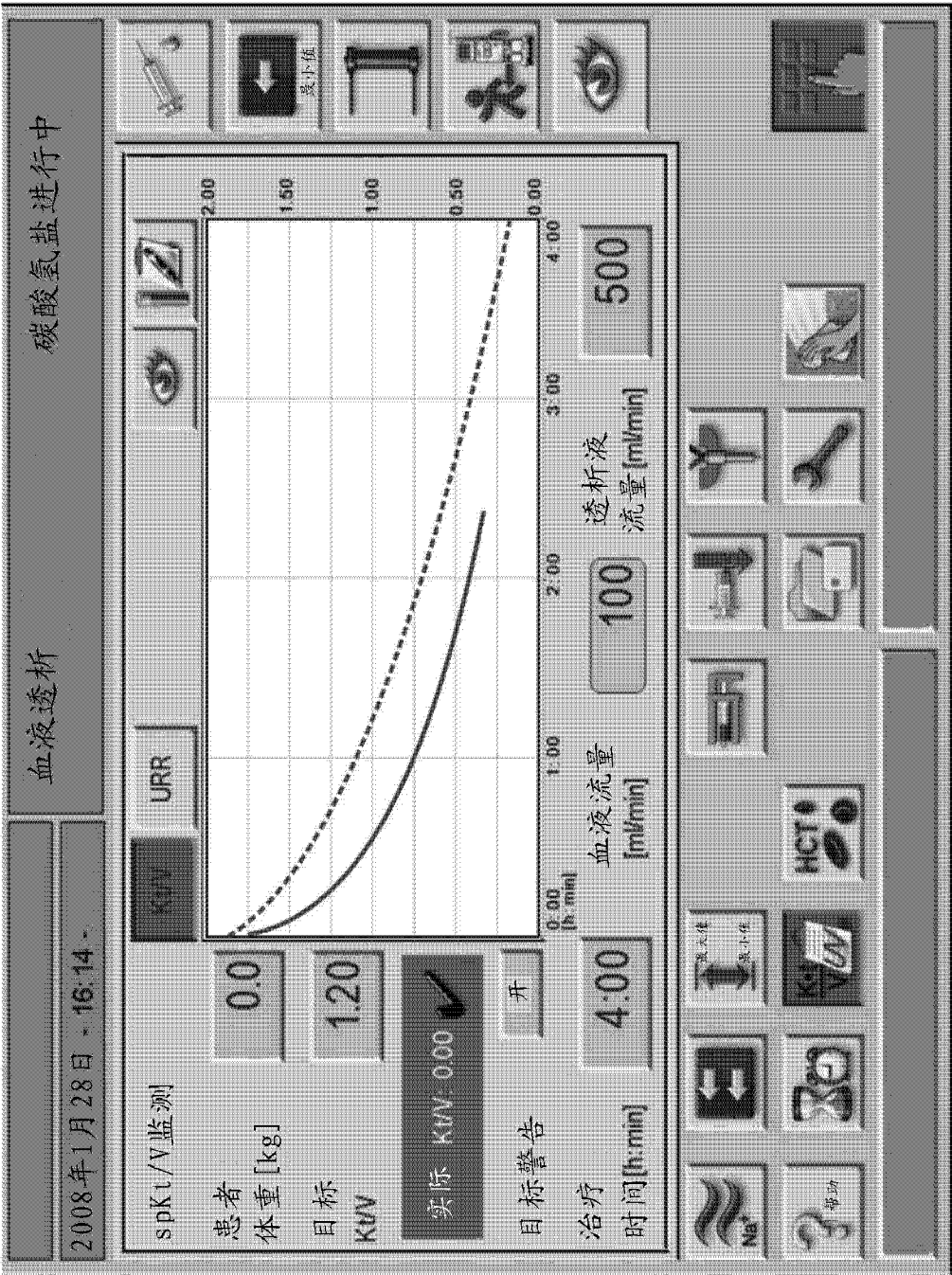


图 2

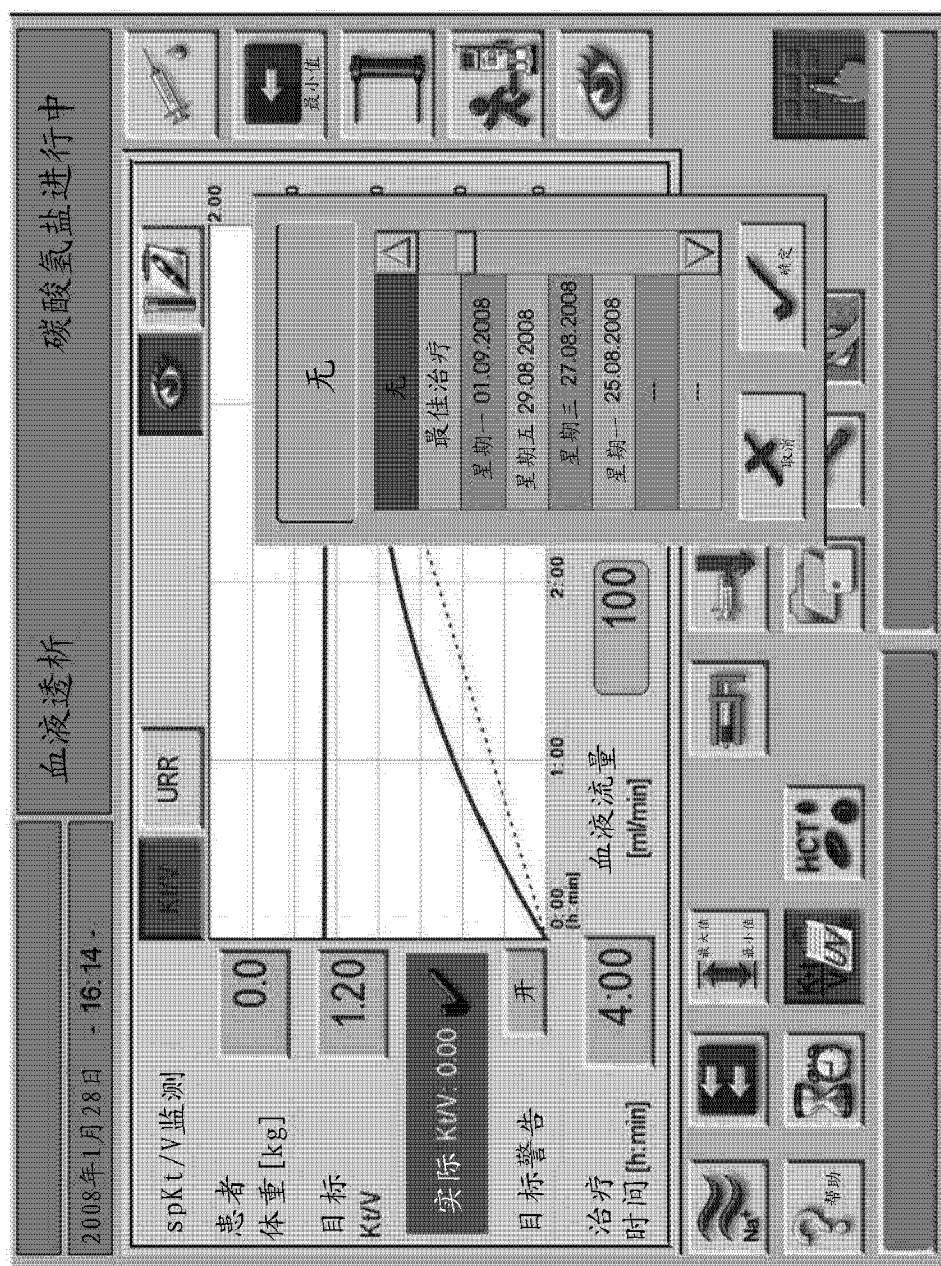


图 4