

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710018041.3

[51] Int. Cl.

A61M 1/00 (2006.01)

A01N 1/02 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

G06F 19/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年12月17日

[11] 公开号 CN 101322861A

[22] 申请日 2007.6.13

[21] 申请号 200710018041.3

[71] 申请人 宋文彤

地址 721006 陕西省宝鸡市高新开发区英达路16号留博园

[72] 发明人 宋文彤

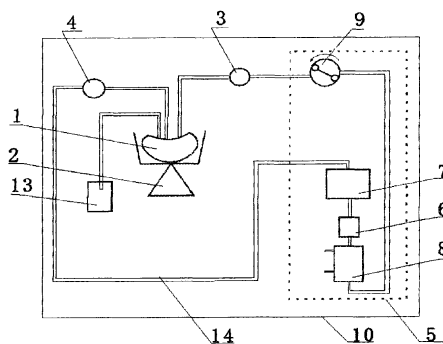
权利要求书3页 说明书14页 附图3页

[54] 发明名称

移植器官体外保存和活力监测装置及方法

[57] 摘要

一种移植器官体外保存和活力监测装置及方法，通过对移植器官体外灌注维持移植器官的代谢，同时实现器官活力多指标无创实时监测，自动或提示人工调节、改进官体保存过程，改善官体保存效果；通过对器官监测数据的分析计算，提供器官的肿胀变化情况、血管畅通情况、器官细胞存活情况方面的数据，全面综合反映移植器官整体活力情况，能够提高器官移植的安全性，扩大移植器官挑选范围。



1、一种移植器官体外保存和监测器官活力的装置，其特征是：器官保存期间放置在一个重量计之上，器官的血管入口和出口分别通过管路接有传感器组件，传感器组件有用于灌注液出入的两个端口，传感器组件至少用于检测灌注液的压力和氧含量，位于器官血管入口的传感器组件的另一端口通过管路与灌注设备的灌注液出口相连，位于器官血管出口的传感器组件的另一端口通过管路与灌注设备的灌注液入口相连，灌注液在此回路对器官灌注。

2、一种监测体外移植器官肿胀情况的方法，该方法包括：在灌注保存器官的同时，使用重量计实时监测器官重量变化，测算器官肿胀变化率，根据器官肿胀变化率调整灌注液成分和渗透压；器官肿胀变化率计算公式为：

$$k = m / m_1 \times 100\%$$

k 表示器官肿胀变化率，m 表示保存期间监测的器官重量， m_1 表示器官原有重量；

3、一种监测体外移植器官血管畅通情况的方法，该方法包括：用一种灌注液在一定温度下灌注器官，维持器官的存活和代谢，通过分别监测器官的血管入口灌注液的压力、血管出口灌注液的压力和灌注流量、器官重量，测算单位(重量)血管畅通度，反映器官血管微循环通畅程度，单位血管畅通度计算公式为：

$$C = Q_m / (P_{m1} - P_{m2}) / m$$

C 表示单位血管畅通度， Q_m 表示流量， P_{m1} 表示血管入口压力， P_{m2} 表示血管出口压力，m 表示器官重量。

4、根据权利要求3所述的的方法，该方法还包括：通过与预先测试的正常相同器官组织的单位血管畅通度比较，监测器官的血管相对畅通率，其计算公式为：

$$N_b = C / C_1 \times 100\%$$

N_b 表示血管相对畅通率，C 表示被测器官单位血管畅通度， C_1 表示预先测试的正常相同器官组织在相同成分灌注液和相同温度条件下的单

位血管畅通度。

5、一种监测体外移植器官的细胞存活情况的方法，该方法通过监测一定条件下器官氧代谢速度，反映器官的细胞存活情况，包括：用一种含氧灌注液在一定温度下灌注器官，维持器官的存活和代谢；通过分别监测器官的血管入口灌注液的氧含量、血管出口灌注液的氧含量和灌注流量，计算出器官氧代谢速度；在一定温度和灌注液情况下器官的氧代谢速度与器官中的细胞存活数量和细胞 ATP 合成能力相关，反映器官的细胞存活及其变动情况；器官的氧代谢速度计算公式如下，

当器官有一个血管入口时器官氧代谢速度(V_o)的计算公式为：

$$V_o=(D_{o1}-D_{o2})\times Q$$

D_{o1} 表示器官血管入口灌注液氧含量， D_{o2} 表示器官血管出口灌注液氧含量， Q 表示器官血管灌注液的流量。

当器官为肝脏有两个血管入口时器官氧代谢速度(V_o) 的计算公式为：

$$V_o=(D_{o1}-D_{o2})\times Q_1+(D_{o3}-D_{o2})\times Q_2,$$

当 $D_{o3}=D_{o1}$ 时公式为： $V_o=(D_{o1}-D_{o2})\times(Q_1+Q_2)$

D_{o1} 表示动脉血管入口灌注液氧含量， D_{o2} 表示静脉血管出口灌注液氧含量， D_{o3} 表示门静脉血管入口灌注液氧含量， Q_1 表示动脉血管入口灌注液流量， Q_2 表示门静脉血管入口灌注液流量。

6、根据权利要求 5 所述的方法，该方法还包括保存期间监测移植器官自身细胞相对存活率的方法，器官自身细胞相对存活率的测算公式为：

$$N=V_o/V_{o1}\times 100\%$$

N 表示器官自身细胞相对存活率， V_o 表示保存期间监测的器官氧代谢速度， V_{o1} 表示器官保存初期代谢稳定后的氧代谢速度， V_o 和 V_{o1} 是在相同成分灌注液和相同温度条件下的测算值。

7、根据权利要求 5 所述的方法，该方法还包括测算器官单位氧代谢速度的方法，采用测量器官重量来测算器官单位氧代谢速度，其测算公式为：

$$V_u=V_o/m$$

V_u 表示器官单位氧代谢速度， V_o 表示器官氧代谢速度， m 表示器官重量。

8、根据权利要求7所述的方法，该方法还包括监测移植器官细胞相对存活率的方法：通过测算器官单位氧代谢速度并与预先测试的正常相同器官组织在使用相同温度和相同成分灌注液测试的单位氧代谢速度比较，计算出器官组织中细胞相对存活率，其公式为：

$$N = V_u / V_{u1} \times 100\%$$

N 表示器官细胞相对存活率， V_u 表示被测器官单位氧代谢速度， V_{u1} 表示预先测试的正常相同器官组织在使用相同温度和相同成分灌注液条件下的单位氧代谢速度。

9、根据权利要求4或8所述的的方法，该方法还包括在灌注液允许温度范围内任意温度监测器官活力的方法：

在计算器官细胞相对存活率或器官血管相对畅通率时，需要正常器官组织在使用相同温度和相同成分灌注液条件下的单位氧代谢速度或单位血管畅通度，通过预先建立正常器官组织的数据库或数学模型，提供正常器官组织在各种灌注液保存温度范围内不同温度的单位氧代谢速度或单位血管畅通度，可在每种灌注液允许温度范围内任意温度监测器官，提供器官细胞相对存活率和器官血管相对畅通率。

10、根据权利要求6或8所述的方法，还包括为提高精度而对所测器官细胞相对存活率进行计算修正的方法，修正公式为：

$$N_c = [1 - (1 - kN) / (1 - n)] \times 100\%$$

N_c 表示修正后的器官细胞相对存活率； N 表示权利要求2或4中测算的器官细胞相对存活率； n 表示在相同条件下器官死亡细胞的平均氧消耗速度与正常器官细胞的氧代谢速度的比值，此值通过其他试验预先测得； k 表示器官含水量变化率，器官含水量变化率主要反映器官肿胀引起器官含水量的变化率，等于变化后器官重量比原有器官重量，人体差异引起器官含水量的变化率可通过区分供体的性别、年龄加以统计考虑。

移植器官体外保存和活力监测装置及方法

背景技术

随着外科手术、免疫抑制药物、器官和细胞分离保存技术及移植免疫学基础的迅速发展，器官移植已成为治疗终末期脏器疾病的有效、不可替代、常规性治疗手段，现已成为医学领域的一门新兴学科，取得了丰硕的成果和巨大进展。正因为如此，伴随而来的一个问题也愈显突出：器官供体来源不足。一方面器官供体奇缺，许多病人在绝望的等待中死去；另一方面却又浪费惊人，有效而巨大的器官资源不能得到充分利用。器官资源造成浪费的原因很多，但缺乏有效的器官体外培养保存技术、无法简单有效判断器官活力也是造成浪费的重要原因之一，使许多可用器官资源未被利用。

安全有效地保存移植器官是移植成功的先决条件，自1967年Belzer等学者创建低温持续灌注(美国专利3632473)到UW液的广泛应用，器官保存领域从基础理论到临床应用有了很大的发展。器官保存的意义在于保证最大程度上利用器官，延长保存时限满足临床需要，如器官运输、组织配型、术前准备等；保证移植器官术后功能立即恢复，减少移植物功能延迟(DGF)和无功能(PNF)的发生率；保证移植器官的长期存活。DGF是困惑移植医生的问题，器官发生术后无功能(PNF)和术后功能不全(IPF)不仅需要立即重新移植，而且威胁患者生命安全。DGF发生率与许多因素有关，如供体年龄、营养状态、死亡原因、保存过程等，DGF发生率与保存方法、保存液类型有关，且随保存时限延长而增高。

目前临床上保存器官时主要以设定器官安全保存时限来保证保存器官的活力，因为保存过程中器官活力可能会发生变化，且缺乏有效器官体外无创实时活力监测技术，因此依据安全保存时限具有一定风险，容易发生DGF、PNF、IPF等，同时这种设定也不利于通过有效保存技术因为种种原因需要保存更长时间的器官的利用。

器官的活力是影响器官移植成功率的一个关键因素，近年来无心跳

供体数目的激增使术前了解器官的活力愈显重要,以避免移植无功能的器官而引起各种各样的并发症。现有技术尚无一种能够在器官保存期间无创实时监测、能够提供准确全面反映移植器官整体活力的技术。现有器官活力检测方法有:组织活检、荧光技术监测 NADH (还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)、器官阻力、 pO_2 、 pCO_2 、pH、LDH 等,其中组织活检是检测器官活力的主要方法,但因它有创伤、不能实时监测、代表局部情况,应用受到了限制,其他方法因变动因素多,描述器官的局部情况,从而缺少明确的诊断价值。器官阻力(也叫做器官外周阻力,等于压力/流量)与血管畅通情况有相关性,正常情况下器官大小变化时,因其所需供血量的变化,其器官外周阻力也会变化,而器官大小可能存在较大变化,因此器官阻力缺乏器官之间可比性。

目前器官保存方法有:单纯低温灌注保存、深低温保存、持续低温灌注保存、常温灌注保存。

目前临床仍普遍采用单纯低温灌注保存器官,这种方法虽然简单方便,但存在两方面明显缺点:

①因为是一次灌注,机体产生的有害物质不能排除,并且因为器官中细胞内液容量>组织液容量>血液容量,保存液一次灌注后有些成分的浓度将因为扩散和稀释而降低,无法达到预期目的;

②低温虽然会大大降低酶的活性,但细胞内的酶活性并未停止,即代谢并未达到完全停止状态,冷缺氧随着时间延长依然会加重细胞损伤,特别对于已经热缺氧的器官更明显。按现有文献所述的低温代谢速度,以4摄氏度器官代谢速度为正常体温的1/12计算,12小时4摄氏度器官保存的积累代谢量相当于正常体温1小时热缺血的代谢量,虽然不能直接等同,但也相当于延长了热缺血时间,因此其对器官的损伤在所难免。

深低温器官保存法因过低的温度($<0^{\circ}C$)保存液中将出现冰晶,不利于器官保存,因此深低温仅限于保存离体细胞、细胞悬液。

持续灌注器官保存法不断地供给代谢必需的营养及氧气,并清除代谢产生的废物,较单纯冷保存更符合生理状况,有些技术提供灌注时器官阻力、 pO_2 、 pCO_2 、pH、LDH 等监测用于活力判断,但提供的信息

变动因素多，诊断价值低。

理想的器官体外保存技术应该能够实现：①保存时间足够长,建立起供体器官库以满足临床日益增长的需要；②能随时了解器官的活力,及时对受损的器官进行治疗并摒弃已无功能的器官；③器官保存期间能进行抗原修饰,以减轻移植后的免疫排斥反应。

遗憾的是现有技术尚无法达到理想的器官体外保存状态，现有器官体外保存技术保存时间有限，器官体外活力监测技术不足不仅威胁病人的安全，而且影响了器官体外培养保存技术的改进和发展。没有有效器官体外培养保存技术的支持，器官保存期间进行治疗和预防免疫排斥反应等就缺乏研究和实施的基础。

发明内容

为了弥补现有移植器官体外保存技术中的不足，完善移植器官体外活力监测技术，本发明提供一种移植器官体外保存和活力监测装置及方法。

本发明提供一种装置通过对移植器官体外灌注维持移植器官的代谢，同时实现器官活力多指标无创实时监测，自动或提示人工调节、改进保存过程；本发明根据移植器官体外保存的特点，设计出与其相适应的器官活力监测方法和指标，提供器官的肿胀变化情况、血管畅通情况、器官细胞存活情况方面的数据，能够全面综合反映移植器官整体活力情况。本发明提供的技术方案具体如下：

1、一种移植器官体外保存和无创实时监测器官活力的装置，基本组成为：器官保存期间放置在一个重量计之上，器官的血管入口和出口分别通过管路接有传感器组件，传感器组件有用于灌注液出入的两个端口，传感器组件至少用于检测灌注液的压力和氧含量，位于器官血管入口的传感器组件的另一端口通过管路与灌注设备的灌注液出口相连，位于器官血管出口的传感器组件的另一端口通过管路与灌注设备的灌注液入口相连，灌注液在此回路对器官灌注。

在灌注液灌注回路里可有至少一处温度和 pH 传感器，包含在传感器

组件里，还可选配二氧化碳、葡萄糖、离子等传感器，以提供更多监测信息。灌注回路里可串入过滤器用于滤除可能的较大物质。

灌注设备实现灌注液的储存、氧合、提供灌注动力和控制灌注流量和压力，可有多种形式，灌注设备至少可由储液器、氧合器、液体泵组合或通过管路串联组成，储液器的另一端口为灌注设备灌注液入口，液体泵出液口为灌注设备灌注液出口。根据器官不同，器官可有1到2个血管入口，当器官为肝脏时灌注设备有两个液体泵为器官提供灌注液，如图二所示。灌注设备也可由至少一个液体泵组成，通过管路与准备接受器官移植者的动脉和静脉血管相连，将此人的动脉血液灌注到准备移植的体外器官，血液再返回此人的静脉血管，进行器官体外循环试验和器官活力监测，预先测试器官移植后的反应，避免因超急性排斥反应等引起的无效移植。

器官保存温度的控制可使用带有热交换的氧合器或采用管路热交换器等方式，较佳的方式是将器官和灌注循环回路部分都可放置在恒温箱内，既可恒温又可增加对器官的防护作用。

整个装置的工作过程、灌注流量及数据处理可由一个控制器控制、由一个操作界面提供用户操作和信息显示。

2、器官肿胀变化情况的监测方案：

器官在体外保存过程中易发生肿胀或脱水，防止器官肿胀或脱水是器官体外保存的主要目的之一。短期保存期间器官重量的变化主要是由于细胞和组织含水量变化引起。本发明在灌注保存器官的同时，使用重量计实时监测器官重量变化，测算器官肿胀变化率反映器官肿胀变化情况，并根据器官肿胀变化率调整灌注液成分和渗透压。器官肿胀变化率计算公式为：

$$k = m / m_1 \times 100\%$$

k 表示器官肿胀变化率，m 表示保存期间监测的器官重量， m_1 表示器官原有重量；

器官肿胀变化率即可作为保存期间调整灌注液浓度的依据，又可用于分析保存后器官的质量。器官肿胀变化将对计算器官单位氧代谢速度

产生影响，此指标也用来对器官细胞相对存活率进行修正。

3. 器官血管畅通情况监测方案：

器官阻力（器官外周阻力） R_v 是反映血管微循环通畅程度的定量指标。

其定义为： $R_v = P_m / Q_m$

P_m 和 Q_m 分别表示平均压力和平均流量。

正常情况下器官大小变化时，因其所需供血量的变化，其器官阻力也会变化，而器官大小可能存在较大变化，为了克服器官阻力随器官大小而变化的不足，本发明通过测算单位（重量）器官阻力的方法可克服器官大小的影响，较好反映器官血管微循环通畅程度，实现器官之间的可比性。器官阻力是许多微循环血管并联的阻力，因此单位器官阻力等于器官阻力乘以器官重量。

为了便于理解，本发明采用测量单位重量器官血管畅通度(以下简称单位血管畅通度，等于单位器官阻力的倒数)的方法反映血管微循环通畅程度，其方法为：用一种灌注液在一定温度下灌注器官，维持器官的存活和代谢，通过分别监测器官的血管入口灌注液的压力、血管出口灌注液的压力和灌注流量、器官重量，测算单位(重量)血管畅通度，反映器官血管微循环通畅程度，器官单位血管畅通度计算公式为：

$$C = Q_m / (P_{m1} - P_{m2}) / m$$

C 表示单位血管畅通度， Q_m 表示流量， P_{m1} 表示血管入口压力， P_{m2} 表示血管出口压力， m 表示器官重量。

为了便于用户使用，用户输入预先测试的正常相同器官组织在相同成分灌注液和相同温度条件下的单位血管畅通度，可测算出血管相对畅通率，其计算公式为：

$$N_b = C / C_1 \times 100\%$$

N_b 表示血管相对畅通率， C 表示被测器官单位血管畅通度， C_1 表示预先测试的正常相同器官组织在相同成分灌注液和相同温度条件下的单位血管畅通度。

血管相对畅通率因血管的差异有一定正常变化范围。细胞发生肿胀

压迫微血管、血管内皮细胞肿胀、微血管堵塞或器官病变和血管收缩都会造成血管相对畅通率下降。

对于肝脏两个血管入口的器官：动脉血管入口与门静脉血管入口的灌注液流量或压力按接近人体的固定比例灌注，分别计算动脉单位血管畅通度和门静脉单位血管畅通度，然后分别计算动脉血管相对畅通率和门静脉血管相对畅通率。

4. 器官的细胞存活情况监测方案：

本发明是通过监测一定条件下器官的氧代谢速度反映和计算器官细胞的存活情况。其原理是：细胞内线粒体是对各种损伤最为敏感的细胞器之一，线粒体功能受损将导致细胞发生不可逆性损伤，致细胞死亡；细胞代谢的本质是在生物酶作用下的一种生化反应，细胞内氧的代谢是在线粒体内完成，由线粒体消耗氧合成 ATP（三磷酸腺苷），线粒体的功能障碍将影响氧代谢；静息的活细胞在有氧情况下细胞内的 ATP 循环将趋于稳定，细胞氧代谢速度也趋于稳定，而死亡细胞的氧消耗很小；影响氧代谢速度（细胞代谢速度）的其他因素也有很多，本发明通过分析、限制和统一各种影响因素，使器官中细胞的存活线粒体的功能与氧代谢速度在一定条件下建立恒定对应关系，即在一定温度和灌注液情况下器官的氧代谢速度与器官中的细胞存活数量和细胞 ATP 合成能力相关，反映器官细胞的存活情况。

器官组织的闭路循环为测定氧代谢量提供了方便，通过用一种含氧灌注液在一定温度下灌注器官，维持器官的存活和代谢，同时分别监测器官的血管入口灌注液的氧含量、血管出口灌注液的氧含量和灌注流量，可计算出器官氧代谢速度，通过监测氧代谢速度可反映器官的细胞存活及其变动情况。

器官的氧代谢速度计算公式如下，

当器官有一个血管入口时器官氧代谢速度(V_o)的计算公式为：

$$V_o=(D_{o1}-D_{o2})\times Q$$

D_{o1} 表示器官血管入口灌注液氧含量， D_{o2} 表示器官血管出口灌注液氧含量， Q 表示器官血管灌注液的流量。

当器官为肝脏有两个血管入口时器官氧代谢速度(V_o)的计算公式为:

$$V_o = (D_{o1} - D_{o2}) \times Q_1 + (D_{o3} - D_{o2}) \times Q_2,$$

$$\text{当 } D_{o3} = D_{o1} \text{ 时公式为: } V_o = (D_{o1} - D_{o2}) \times (Q_1 + Q_2)$$

D_{o1} 表示动脉血管入口灌注液氧含量, D_{o2} 表示静脉血管出口灌注液氧含量, D_{o3} 表示门静脉血管入口灌注液氧含量, Q_1 表示动脉血管入口灌注液流量, Q_2 表示门静脉血管入口灌注液流量。

以器官保存初期细胞存活情况为参照, 通过监测器官氧代谢速度, 可以测算出器官保存期间器官自身细胞相对存活率, 器官自身细胞相对存活率的测算公式为:

$$N = V_o / V_{o1} \times 100\%$$

N 表示器官自身细胞相对存活率, V_o 表示保存期间监测的器官氧代谢速度, V_{o1} 表示器官保存初期代谢稳定后的氧代谢速度, V_o 和 V_{o1} 是在相同成分灌注液和相同温度条件下的测算值。

为了使不同大小的相同器官组织之间具有可比性, 本发明采用测量器官重量来计算器官单位(重量)氧代谢速度, 器官单位氧代谢速度测算公式为:

$$V_u = V_o / m$$

V_u 表示器官单位氧代谢速度, V_o 表示器官氧代谢速度, m 表示器官重量。

通过测算器官单位氧代谢速度并与预先测试的正常相同器官组织同等条件下(同等条件是指使用相同温度和相同成分灌注液, 下同)的单位氧代谢速度比较, 可以计算出器官组织中细胞相对存活率,(与采用相对定量法测定血清中酶浓度的原理相同), 其公式为:

$$N = V_u / V_{u1} \times 100\%$$

N 表示器官细胞相对存活率, V_u 表示被测器官单位氧代谢速度, V_{u1} 表示预先测试的正常相同器官组织在使用相同温度和相同成分灌注液条件下的单位氧代谢速度。

器官死亡细胞仍有少量的氧消耗, 以及器官含水量变化都会影响所

测器官细胞相对存活率的精度，为排除其影响提高精度，可对所测器官细胞相对存活率进行计算修正，修正公式为：

$$N_c = [1 - (1 - kN) / (1 - n)] \times 100\%$$

N_c 表示修正后的器官细胞相对存活率； N 表示权利要求 2 或 4 中测算的器官细胞相对存活率； n 表示在相同条件下死亡器官细胞的平均氧消耗速度与正常器官细胞的氧代谢速度的比值，此值通过其他试验预先测得； k 表示器官含水量变化率，器官含水量变化率主要反映器官肿胀引起器官含水的变化率，等于变化后器官重量比原有器官重量，人体差异引起器官含水量的变化率可通过区分供体的性别、年龄加以统计考虑。

排除各种影响氧代谢因素的方法如下：

①排除器官重量变化影响：器官大小不同，则整个器官的总氧代谢速度不同，通过测量出整个器官氧代谢速度后，除以器官重量得到单位(重量)氧代谢速度，此指标排除了器官重量变动的影响，使相同器官之间的数据具有可比性；

②排除温度和灌注液成分影响：通过与参比的正常器官组织使用相同温度和相同成分灌注液监测，排除其变动的的影响；这些因素在器官体外保存中是人为可控的条件，可在使用中逐步优化统一；

③排除细胞内物质影响氧代谢速度：通过灌注液成分和稳定时间排除其影响。灌注液应含有维持细胞代谢和合成 ATP 所需物质，维持细胞内物质和代谢稳定；细胞内 ATP 循环产物对 ATP 合成速度有调控作用，影响氧代谢速度，器官在体外缺氧后再进行有氧灌注保存中，开始时氧代谢速度很高，经过一段时间（不同温度时间不同，温度降低时间延长）有氧灌注保存，细胞内 ATP 循环将趋于稳定，细胞氧代谢速度也趋于稳定。理想的保存条件下活细胞 ATP 产生量将与细胞消耗量相等。

④排除器官肿胀影响：防止器官肿胀是保存技术的目标之一，通过适合成分和渗透压的灌注液灌注，已经发生肿胀的器官可以恢复，可减小其影响，并可通过器官肿胀变化率监测数据，分析和修正其影响。

⑤器官细胞脂肪化等病变会使单位氧代谢速度变小，此时监测的器官细胞相对存活率仍有提示异常的作用，对于异常情况医生可通过活检

确定器官是否可用。

灌注液使用氧载体时，通过输入氧载体数据，如血红蛋白含量，可计算出相应氧含量。

5. 在灌注液允许温度范围内任意温度监测器官活力的方案：

在计算器官细胞相对存活率或器官血管相对畅通率时，需要正常器官组织在使用相同温度和相同成分灌注液条件下的单位氧代谢速度或单位血管畅通度，通过预先建立正常器官组织的数据库或数学模型，提供正常器官组织在各种灌注液保存温度范围内不同温度的单位氧代谢速度或单位血管畅通度，可在每种灌注液允许温度范围内任意温度监测器官，提供器官细胞相对存活率和器官血管相对畅通率，不用严格控制保存温度，可方便使用、降低对恒温装置的要求。

正常器官组织的数据库或数学模型可根据统计数据或阿累尼乌斯方程（Arrhenius 方程，又称反应速率指数定律）建立。

本发明的有益效果：

①本发明可改善移植器官保存效果：

本发明能够使体外的移植器官从可逆性缺氧损伤中恢复，相当长时间保持正常的功能，充分保证移植器官的质量，通过无损伤器官活力实时监控，改善保存过程，并可及时对受损的器官进行对应治疗；本发明可为患者提供手术前充足的准备时间和选择最佳组织配型，暂时不用的器官可以有效保存起来，促进跨医院、跨区域器官资源供应。

②本发明可提高器官移植的安全性：

近年来无心跳供体数目的激增使术前了解器官的活力愈显重要，本发明监测的器官活力方面数据，能够全面综合反映移植器官整体活力情况，具有无创、实时、方便、准确度高的特点，能随时了解器官的活力，摒弃已无功能的器官，避免移植无功能的器官而引起各种各样的并发症；本发明通过氧代谢测定器官 ATP 合成功能来动态反映器官整体的细胞存活情况，对器官的病变和异常反应灵敏，其效果优于现有器官活力检测技术；本发明能够方便的在器官移植前与接受器官移植者进行器官体外血液循环试验，预先测试器官移植后的反应，避免因超急性排斥反应等

引起的无效移植。

③本发明可扩大移植器官挑选范围，帮助减少器官资源浪费、扩大器官来源，为更多人提供治疗机会。

④本发明可促进器官移植相关技术发展：

器官体外培养保存技术仍有很大发展空间，如果在研究器官培养保存技术时应用本发明，可以通过监测实时了解培养保存效果，能够方便的监测到培养保存中连续变化过程和最长时间和效果，减少动物器官移植数量，减轻因动物个体差异对试验结果产生的影响，也可应用本发明与试验动物血管相连，采用器官体外血液循环试验替代部分动物器官移植，体外观察器官的变化，使研究器官体外培养保存技术变得容易，从而促进器官培养保存技术的改进、发展和理想保存技术的实现；本发明可为器官移植前免疫抗原修饰等提供研究平台。

附图说明

下面结合附图和实施例对本发明进一步说明。

图 1 为根据本发明保存和监测有一个血管入口的器官的装置实施示意图

图 2 为根据本发明保存和监测有两个血管入口的肝脏的装置实施示意图

图 3 为本发明电路框图

在图 1、图 2 中：1.器官，2.称重计，3.传感器组件，4.传感器组件，5.灌注设备，6.过滤器，7.储液袋，8.氧合器，9.液体泵，10.恒温箱，11.液体泵，12.传感器组件，13.排出液收集器，14.管路。

具体实施方式

图 1 为根据本发明保存和监测有一个血管入口的器官的装置实施示意图，在图 1 中器官 1 放置在称重计 2 之上，器官的动脉血管通过管路接有传感器组件 3，器官的静脉血管通过管路接有传感器组件 4，传感器组件 3、4 用来检测灌注液的压力、pH、温度和氧含量，传感器组件 3 另

一端口通过管路与灌注设备 5 的灌注液出口相连, 传感器组件 4 另一端口通过管路与灌注设备 5 的入口相连; 灌注设备 5 由储液袋 7、氧合器 8、过滤器 6、液体泵 9 通过管路串联组成, 储液袋 7 的另一端口为灌注设备灌注液入口, 液体泵 9 出液口为灌注设备灌注液出口; 排出液收集器 13 用于肝脏和肾脏保存, 通过管路与器官 1 相连, 用于收集器官的排出液; 以上所述部分都放置在恒温箱 10 内; 传感器组件 3、4 的压力检测位置应在同一高度。工作过程、灌注流量及数据处理由控制器控制, 有一个操作界面提供用户操作和信息显示, 电路框图如图 3 所示, 控制器编有控制程序, 进行数据采集和工作控制, 可用微控制器或工控板设计, 可使用液晶触摸屏作为人机操作界面。

图 2 是保存和监测有两个血管入口的肝脏的装置实施示意图, 与图 1 不同之处是增加了门静脉灌注入口支路, 肝脏门静脉通过管路与传感器组件 12 相连, 传感器组件 12 另一端口通过管路与液体泵 11 出液口相连, 液体泵 11 入液口通过管路与氧合器 8 的出液口相连。传感器组件 3、4、12 的压力检测位置应在同一高度。

传感器组件 3、4、12 有用于灌注液出入的两个端口, 其测试腔内可组合多种用于灌注液检测的传感器, 通过电路与控制系统相连。

灌注液通过适合的成分和渗透压, 起到保护器官、防止肿胀、维持 pH、供给器官氧和营养的作用。现有用于单纯低温保存的保存液一般缺乏器官所需营养物质, 如在本发明的装置中低温使用 UW 保存液时, 可适当添加营养物质, 如接近人体浓度的葡萄糖、氨基酸、维生素等。本发明是通过有氧灌注保存器官, 灌注液应含有维持细胞代谢和合成 ATP 所需物质, 必须含有清除自由基的物质, 如还原性谷胱甘肽等, 常温保存器官时还需要含有氧载体, 如添加红细胞等。

保存期间根据灌注液 pH 和器官肿胀情况及时调整或更换灌注液。

本发明在器官保存的同时监测器官主要活力特征, 全面综合反映移植器官整体活力情况, 具体实施方法如下:

器官肿胀变化情况的监测方法:

在灌注保存器官的同时, 使用重量计实时监测器官重量变化, 测算

器官肿胀变化率，根据器官肿胀变化率调整灌注液成分和渗透压；器官肿胀变化率计算公式为：

$$k = m / m_1 \times 100\%$$

k 表示器官肿胀变化率， m 表示保存期间监测的器官重量， m_1 表示器官原有重量；

器官血管畅通情况的监测方法：

用一种灌注液在一定温度下灌注器官，维持器官的存活和代谢，通过分别监测器官的血管入口灌注液的压力、血管出口灌注液的压力和灌注流量、器官重量，测算单位(重量)血管畅通度，反映器官血管微循环通畅程度，单位血管畅通度计算公式为：

$$C = Q_m / (P_{m1} - P_{m2}) / m$$

C 表示单位血管畅通度， Q_m 表示流量， P_{m1} 表示血管入口压力， P_{m2} 表示血管出口压力， m 表示器官重量。

单位血管畅通度通过与预先测试的正常相同器官组织的单位血管畅通度比较，可测算器官的血管相对畅通率，其计算公式为：

$$N_b = C / C_1 \times 100\%$$

N_b 表示血管相对畅通率， C 表示被测器官单位血管畅通度， C_1 表示预先测试的正常相同器官组织在相同成分灌注液和相同温度条件下的单位血管畅通度。

器官细胞存活情况的监测方法：

用一种含氧灌注液在一定温度下灌注器官，维持器官的存活和代谢；通过分别监测器官的血管入口灌注液的氧含量、血管出口灌注液的氧含量和灌注流量，计算出器官氧代谢速度，计算公式如下，

当器官有一个血管入口时器官氧代谢速度(V_o)的计算公式为：

$$V_o = (D_{o1} - D_{o2}) \times Q$$

D_{o1} 表示器官血管入口灌注液氧含量， D_{o2} 表示器官血管出口灌注液氧含量， Q 表示器官血管灌注液的流量。

当器官为肝脏有两个血管入口时器官氧代谢速度(V_o) 的计算公式为：

$$V_o = (D_{o1} - D_{o2}) \times Q_1 + (D_{o3} - D_{o2}) \times Q_2,$$

$$\text{当 } D_{o3} = D_{o1} \text{ 时公式为: } V_o = (D_{o1} - D_{o2}) \times (Q_1 + Q_2)$$

D_{o1} 表示动脉血管入口灌注液氧含量, D_{o2} 表示静脉血管出口灌注液氧含量, D_{o3} 表示门静脉血管入口灌注液氧含量, Q_1 表示动脉血管入口灌注液流量, Q_2 表示门静脉血管入口灌注液流量。

保存期间监测移植器官自身细胞相对存活率的测算公式为:

$$N = V_o / V_{o1} \times 100\%$$

N 表示器官自身细胞相对存活率, V_o 表示保存期间监测的器官氧代谢速度, V_{o1} 表示器官保存初期代谢稳定后的氧代谢速度, V_o 和 V_{o1} 是在相同成分灌注液和相同温度条件下的测算值。

测量器官重量来测算器官单位氧代谢速度, 其测算公式为:

$$V_u = V_o / m$$

V_u 表示器官单位氧代谢速度, V_o 表示器官氧代谢速度, m 表示器官重量。

通过测算器官单位氧代谢速度并与预先测试的正常相同器官组织在使用相同温度和相同成分灌注液测试的单位氧代谢速度比较, 可计算出器官组织中细胞相对存活率, 其公式为:

$$N = V_u / V_{u1} \times 100\%$$

N 表示器官细胞相对存活率, V_u 表示被测器官单位氧代谢速度, V_{u1} 表示预先测试的正常相同器官组织在使用相同温度和相同成分灌注液条件下的单位氧代谢速度。

为排除器官死亡细胞的氧消耗和器官含水量变化对所测器官细胞相对存活率的影响, 可对所测器官细胞相对存活率进行计算修正, 修正公式为:

$$N_c = [1 - (1 - kN) / (1 - n)] \times 100\%$$

N_c 表示修正后的器官细胞相对存活率; N 表示测算的器官细胞相对存活率; n 表示在相同条件下死亡器官细胞的平均氧消耗速度与正常器官细胞的氧代谢速度的比值, 此值通过其他试验预先测得, 其中一种试验方法为: 用健康且比较接近人类生理特点的动物器官监测其自身细胞相

对存活率，通过适当缺氧或长时间保存使其自身细胞相对存活率下降到大约 70%左右（主要考虑血管系统不受严重破坏）时记录自身细胞相对存活率和器官肿胀变化率，并对器官进行活检，活检所确定的细胞存活率代入上式的 N_c ，将所测自身细胞相对存活率代入上式的 N ，将所测器官肿胀变化率代入上式的 k ，可计算求取未知数 n ； k 表示器官含水量变化率，器官含水量变化率主要是反映肿胀引起器官含水的变化率，等于变化后器官重量比原有器官重量，人体差异引起器官含水量的变化率可通过区分供体的性别、年龄加以统计考虑，如无统计数据可暂不考虑人体差异。

在计算器官细胞相对存活率或器官血管相对畅通率时，需要正常器官组织在使用相同温度和相同成分灌注液条件下的单位氧代谢速度或单位血管畅通度，通过预先建立正常器官组织的数据库或数学模型，提供正常器官组织在各种灌注液保存温度范围内不同温度的单位氧代谢速度或单位血管畅通度，可在每种灌注液允许温度范围内任意温度监测器官，提供器官细胞相对存活率和器官血管相对畅通率，不用严格控制温度，可方便使用、降低对恒温装置的要求。正常器官组织的数据库或数学模型可根据统计数据进行曲线拟合或阿累尼乌斯方程（Arrhenius 方程，又称反应速率指数定律）建立，可先通过接近人生理特点的动物器官试验统计建立数学模型，然后用实测人移植器官数据进行修正。

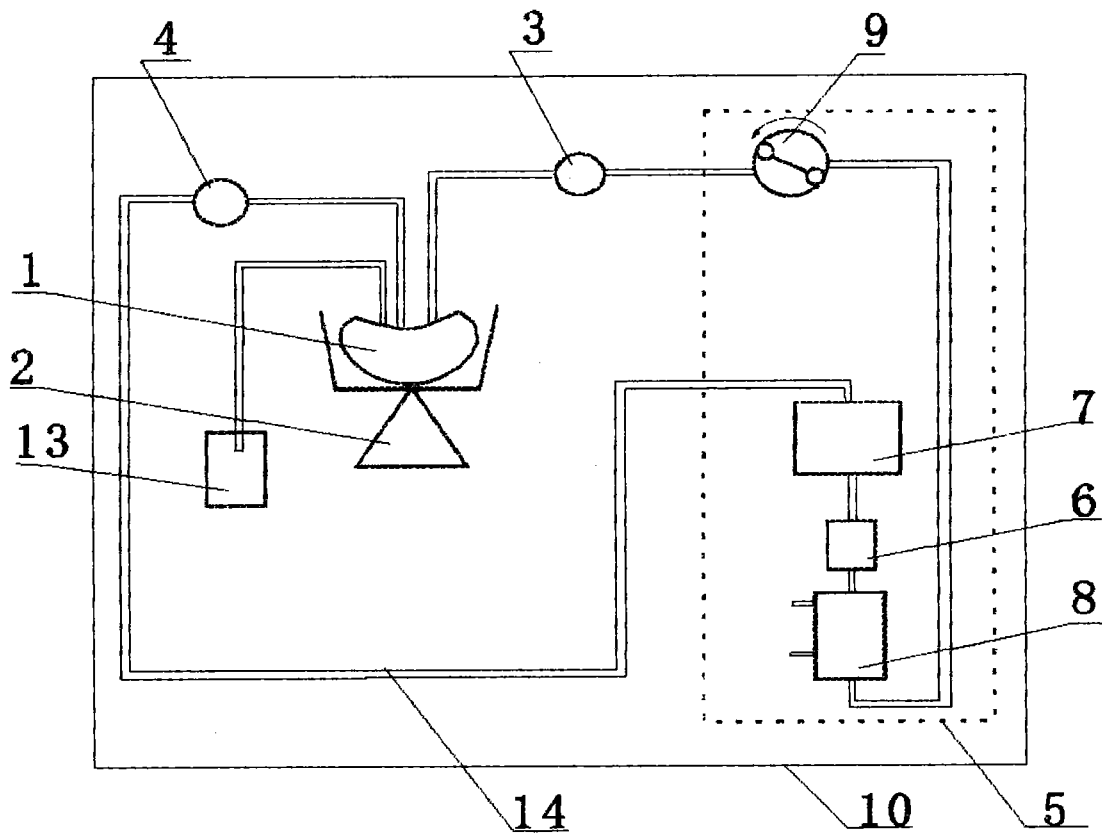


图 1

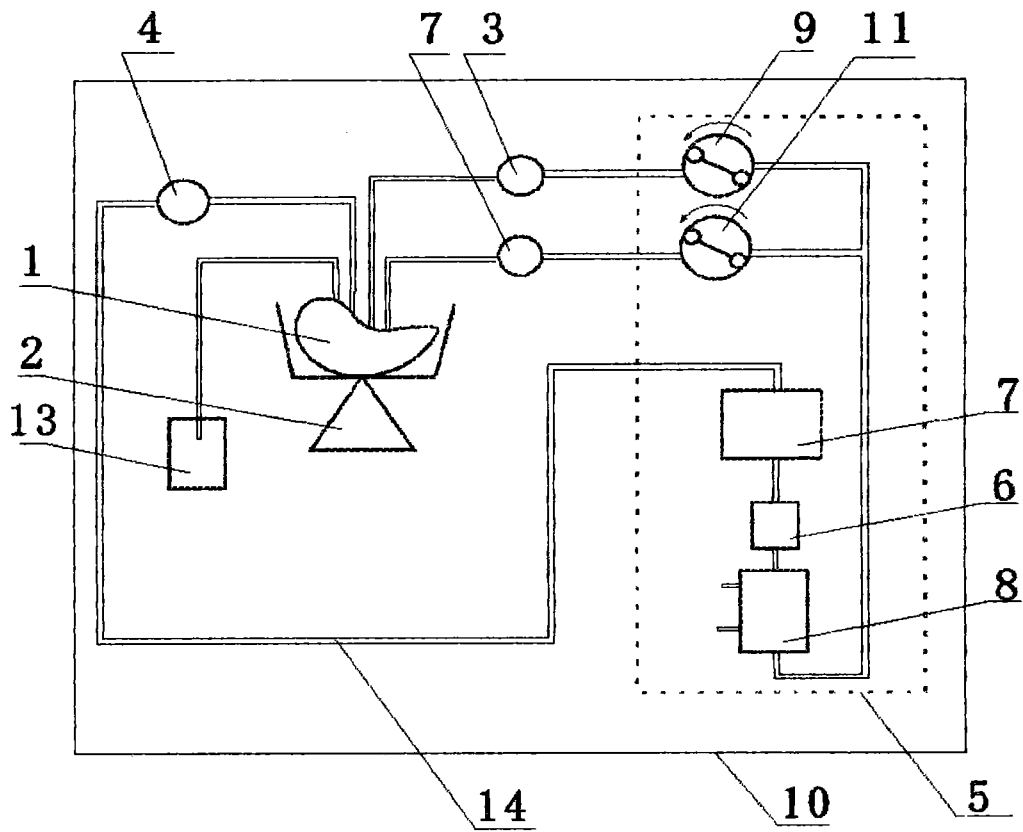


图 2

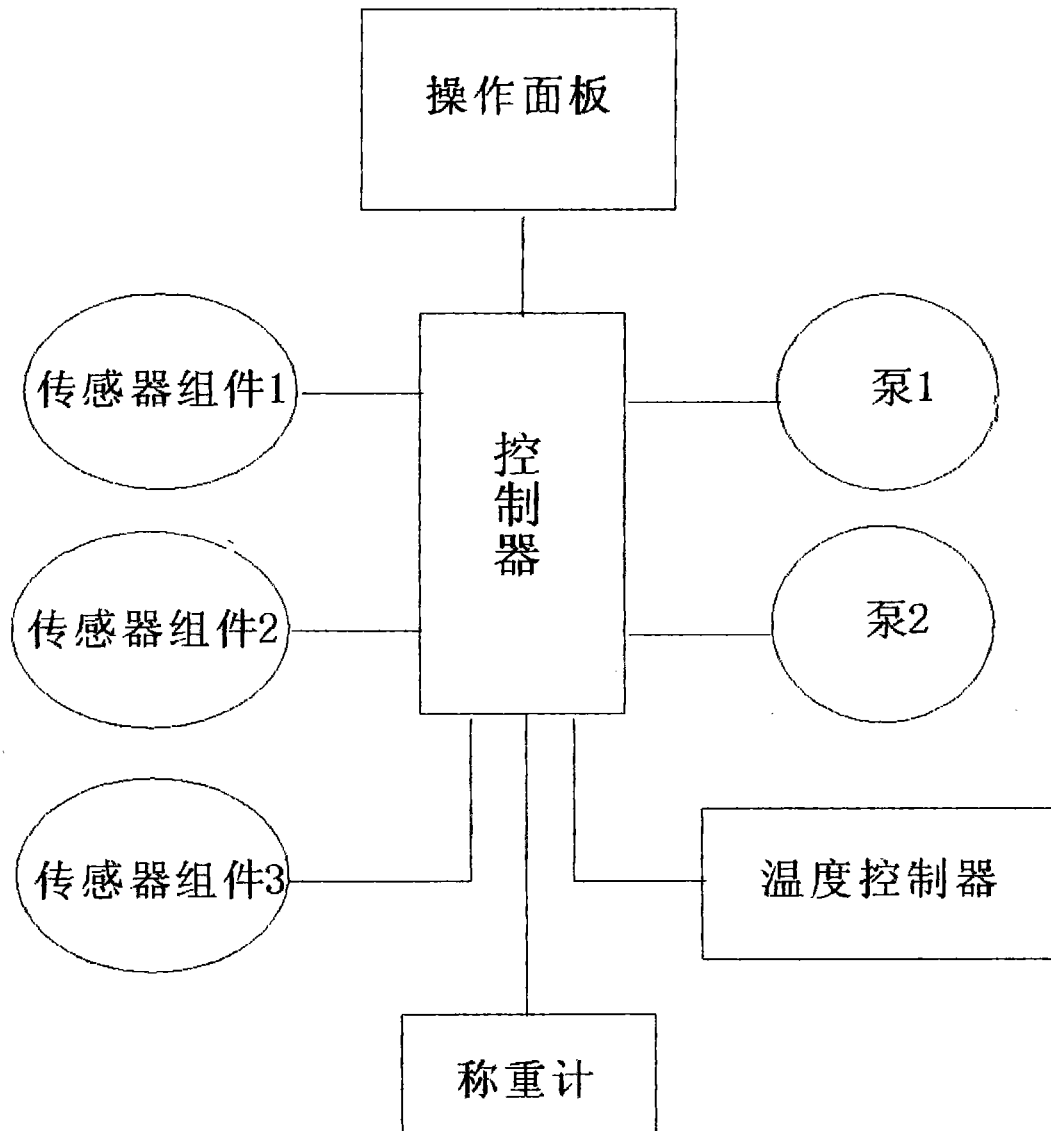


图 3