

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102166380 A

(43) 申请公布日 2011. 08. 31

(21) 申请号 201110063998. 6

(22) 申请日 2011. 03. 17

(71) 申请人 南方医科大学南方医院

地址 510515 广东省广州市同和广州大道北  
1838 号南方医院消化内科

(72) 发明人 王亚东 李爱民 刘思德 林建华

(74) 专利代理机构 广州知友专利商标代理有限  
公司 44104

代理人 宣国华

(51) Int. Cl.

A61M 1/22(2006. 01)

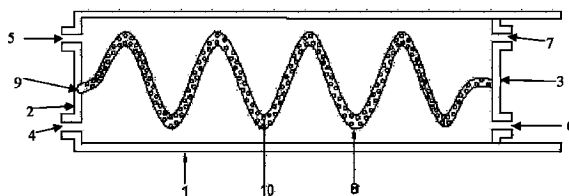
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 2 页

(54) 发明名称

基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝  
反应器

(57) 摘要

本发明公开一种基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器,包括箱体和设置在箱体内腔中的细胞支架,其中,箱体上设置进液口、出液口、进气口、排气口;所述的细胞支架为双层硝酸纤维素膜,该双层硝酸纤维素膜的两长边紧贴于箱体的前侧和后侧的内壁上,其两端固定在箱体的左、右两侧的内壁上,将箱体内腔分隔成上、下两个独立空间,培养液在上、下两个独立空间中流动进行物质交换;所述双层硝酸纤维素膜间的间隔空间作为肝细胞的三维生长空间,细胞在间隔空间内生长,能在进行充分的物质传输的同时避免液体流动时剪切力对细胞的伤害,同时也达到免疫隔阻的效果。



1. 一种基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器,包括箱体和设置在箱体腔中的细胞支架,其特征在于,箱体上设置进液口、出液口、进气口、排气口;所述的细胞支架为双层硝酸纤维素膜,该双层硝酸纤维素膜的两长边紧贴于箱体的前侧和后侧的内壁上,其两端固定在箱体的左、右两侧的内壁上,将箱体腔分隔成上、下两个独立空间,培养液在上、下两个独立空间中流动进行物质交换;所述双层硝酸纤维素膜间的间隔空间作为肝细胞的三维生长空间,细胞在间隔空间内生长。

2. 根据权利要求1所述的基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器,其特征在于,所述的细胞支架呈波浪形折叠状。

3. 根据权利要求1所述的基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器,其特征在于,所述的细胞支架呈W形折叠状。

4. 根据权利要求1所述的基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器,其特征在于所述的进气口和排气口设置在箱体左右两侧中的其中一侧的侧板上,分别位于侧板的上部和下部,所述的进气口和排气口上分别设置开关阀门;所述进液口和出液口则相应设置在箱体的另一侧的侧板上,分别位于侧板的上部和下部,所述的进液口和出液口分别设置开关阀门。

5. 根据权利要求1所述的基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器,其特征在于,所述的箱体的左、右两侧的侧板的内壁中部设有凹槽,所述的细胞支架的两端嵌合在所述的凹槽内,使细胞支架的两端固定在左、右两侧内壁上。

6. 根据权利要求1所述的基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器,其特征在于,所述的箱体的左、右两侧中的其中一侧的侧板为可在箱体内沿长轴方向进行直线往复运动的活塞式挡板,该活塞式挡板可根据需要沿箱体长轴方向移动,从而改变箱体总容积。

## 基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物人工肝反应器,尤其是一种基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器。

### 背景技术

[0002] 生物反应器是生物人工肝系统的核心装置,是为肝功能衰竭患者提供可靠的过度支持疗法的人工器官,目前已经成为肝功能衰竭患者等待肝移植或通过自身肝再生恢复提供过渡的重要手段,是肝移植治疗的必有补充,在肝衰竭治疗中应用前景广泛。人工肝支持系统生物反应器必须具备的两个基本功能,一是为肝细胞提供良好的生长、代谢微环境,二是为肝功能衰竭患者血液或血浆与肝细胞相互作用、进行物质交换提供理想的场所,故生物反应器的设计和构建应满足免疫阻隔、物质传输、肝细胞培养的要求。许多国家对种子细胞和生物反应器进行了较为深入的研究,已有部分装置进入临床验证阶段,但基于肝脏功能的复杂性和肝细胞特殊的生物学特性,尚有许多问题需要解决,主要是体外无法实现肝细胞三维生长方式,包括满足肝细胞三维生长所最适的细胞生长支架以及细胞长期高密度、高活性的培养方法的改进;肝细胞高分化状态与高增殖能力的统一;反应器的结构设计和放大问题,这些因素制约和影响了生物人工肝在临床治疗中的进一步应用。

[0003] 目前,人工肝生物反应器大致可分为:中空纤维型生物反应器、平板型生物反应器、灌流支架型生物反应器、微囊悬浮式生物反应器等类型。其中灌流式支架型生物反应器具备良好的肝细胞培养效果,但缺乏免疫阻隔和灌流不均。中空纤维型生物反应器是研究最多的一类反应器,具有较强的免疫阻隔和物质传输作用,但肝细胞在这种反应器内分布不均匀,易沉积底部,难以提供三维的肝细胞培养微环境。当前,研究的热点逐步集中在研发新的细胞支架材料,采用合适的细胞支架材料构建生物反应器既能解决细胞问题——有利于细胞高密度、高活性生长、物质交换;又有解决反应器的设计——利于反应器的设计、性能发挥和功能放大。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器。

[0005] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的:一种基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器,包括箱体和设置在箱体内腔中的细胞支架,箱体上设置进液口、出液口、进气口、排气口;所述的细胞支架为双层硝酸纤维素膜,该双层硝酸纤维素膜的两长边紧贴于箱体的前侧和后侧的内壁上,其两端固定在箱体的左、右两侧的内壁上,将箱体内腔分隔成上、下两个独立空间,培养液在上、下两个独立空间中流动进行物质交换;所述双层硝酸纤维素膜间的间隔空间作为肝细胞的三维生长空间,细胞在间隔空间内生长,能在进行充分的物质传输的同时避免液体流动时剪切力对细胞的伤害,同时也达到免疫阻隔的效果。

[0006] 本发明中的使用双层硝酸纤维素膜来作为细胞支架材料,硝酸纤维素膜具有良好

的湿态强度,理化稳定性,且具有良好的细胞相容性。膜表面为海绵状微观表面有利于细胞黏附、生长和增殖;膜上的孔径均一有利于营养物质和细胞代谢物之间双向物质交换,因此细胞在膜表面更易形成三维空间生长,有利于肝细胞维持相对的细胞极性,及建立细胞间通讯,从而达到肝细胞功能的持续、稳定、高效的培养结果。从而实现生物人工肝中模拟肝小叶及肝板生理结构的细胞三维生长模型以及解决以往膜材料在物质交换功能、生物相容性和理化性能方面存在的局限性,更好地满足生物反应器系统的需要。

[0007] 为有利于增加反应器内细胞总数的同时,也增加物质交换表面积,提高反应器效能,降低了反应器的总容积,本发明可做以下改进:所述的细胞支架呈波浪形折叠状;或者是呈W形折叠状。

[0008] 本发明所述的进气口和排气口设置在箱体左右两侧中的其中一侧的侧板上,分别位于侧板的上部和下部,所述的进气口和排气口上分别设置开关阀门;所述进液口和出液口则相应设置在箱体的另一侧的侧板上,分别位于侧板的上部和下部,所述的进液口和出液口分别设置开关阀门。在进液口、出液口上分别设置开关阀门,当反应器用于细胞培养时,只使用其中一个,作为培养液入口/出口;反应器用于代偿工作时,可根据使用时间的长短来决定单独使用一个作为血浆入口/出口或分别用于培养液和血浆入口/出口。在进气口和排气口上分别设置开关阀门,作为混合气体入口/出口,可根据实际需要单独或同时使用。

[0009] 本发明所述的箱体的左、右两侧的侧板的内壁中部设有凹槽,所述的细胞支架的两端嵌合在所述的凹槽内,使细胞支架的两端固定在左、右两侧内壁上。

[0010] 本发明还可做以下改进:所述的箱体的左、右两侧中的其中一侧的侧板为可在箱体内沿长轴方向进行直线往复运动的活塞式挡板,该活塞式挡板可根据需要沿箱体长轴方向移动,从而改变箱体总容积,以适应不同实验需求。

[0011] 本发明与现有技术相比具有以下优点:

[0012] (1) 本发明采双层硝酸纤维素膜作为细胞支架,有利于为细胞提供特定的三维生长空间,同时控制细胞生长的细胞层数,实现保持细胞营养物质和代谢产物交换充分的目的;在避免细胞逃逸的同时实现免疫隔阻,防止引起过敏或排异反应;双层膜形成的微腔结构可以最大限度降低液体剪切力对细胞的伤害作用,还可以使得两层膜上相邻细胞形成紧密关系从而形成薄层组织培养效果,实现细胞高密度、大规模、功能化培养。

[0013] (2) 本发明中双层硝酸纤维素膜在箱体内呈波浪形折叠状或W形折叠状,有利于增加反应器内细胞总数的同时,也增加物质交换表面积,提高反应器效能,可三维大规模、高活性培养细胞,且膜上细胞分布均匀、微环境一致。另外也降低了反应器的总容积,反应器有效容积率高,使之与人体血容量更接近,实现体外与人体静脉循环(透析)系统直接相通,实现了实时、持续的同步代偿。

[0014] (3) 本发明中将箱体左、右两侧中的其中一侧侧板设置为可在箱体内沿长轴方向进行直线往复运动的活塞式挡板,可根据需要沿箱体长轴方向移动该活塞式挡板,从而改变箱体总容积,以适应不同实验需求。

[0015] (4) 本发明设计合理,结构简单,利于反应器的性能发挥和功能放大。

## 附图说明

- [0016] 图 1 是本发明实施例一的结构示意图。
- [0017] 图 2 是本发明实施例一的左侧板内侧方向的主视图。
- [0018] 图 3 是本发明实施例一的反应器内双层硝酸纤维素膜微腔结构示意图。
- [0019] 图 4 是本发明实施例二的反应器透视图及液体流动路径图。

## 具体实施方式

[0020] 以下结合附图和实施例作进一步的说明：

[0021] 实施例一：

[0022] 图 1～3 所示的基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器是本发明的一个实施例，包括箱体 1 和设置在箱体 1 内腔中的细胞支架 8。如图 1 所示，细胞支架 8 采用双层硝酸纤维素膜，该双层硝酸纤维素膜呈波浪形折叠状设置于箱体 1 内。以位于箱体 1 长轴方向上的两侧为箱体 1 的左侧和右侧。在箱体 1 的左侧板 2 的内表面中部和右侧板 3 的内表面中部分别纵向设置有与双层硝酸纤维素膜两短边等长的凹槽 9，双层硝酸纤维素膜的两端分别嵌合在左侧板 2 和右侧板 3 的凹槽 9 内，从而将双层硝酸纤维素膜固定在箱体 1 的左侧板 2 和右侧板 3 上。双层硝酸纤维素膜的波浪形的弧度顶端与箱体 1 的顶部和底部间具有空间间隔，而其两长边紧贴于箱体 1 的前侧和后侧的内壁上，将箱体 1 内腔分隔成上下两个独立空间，培养液在上下两个独立空间中流动进行物质交换；如图 1 和图 3 所示，双层硝酸纤维素膜间的间隔空间则为肝细胞 10 提供了三维生长空间，肝细胞 10 在间隔空间内生长，能在进行充分的物质传输的同时避免液体流动时剪切力对肝细胞 10 的伤害，同时也达到免疫隔阻的效果。

[0023] 箱体 1 上设置进液口 4、出液口 5、进气口 6、排气口 7，其中，进液口 4 和出液口 5 分别设置于箱体 1 的左侧板 2 的下部和上部，而进气口 6 和排气口 7 设置于箱体 1 的右侧板 3 的下部和上部。进液口 4 和出液口 5 分别设置开关阀门，当用于反应器内细胞培养时，只使用其中一个，作为培养液入口 / 出口；用于反应器代偿工作时，可根据使用时间的长短来决定单独使用一个作为血浆入口 / 出口或分别用于培养液和血浆入口 / 出口。在进气口 6 和排气口 7 上分别设置开关阀门，作为混合气体入口 / 出口，可根据实际需要单独或同时使用。

[0024] 实施例二：

[0025] 如图 4 所示的基于双层硝酸纤维素膜灌流式的生物人工肝反应器是本发明的另一个实施例，细胞支架 8 呈 W 形折叠状，其弯折处的顶部与箱体 1 的顶部和底部间具有空间间隔。箱体 1 右侧板 3 为可在箱体内沿长轴方向进行直线往复运动的活塞式挡板，该活塞式挡板可根据需要沿箱体长轴方向移动，从而改变箱体总容积，以适应不同实验需求。

[0026] 上述实施例只是本发明的其中优先实施方式，然而本发明的实施方式不限于此，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，本发明做出其它多种形式的修改、替换或变更，均实现本发明的目的。

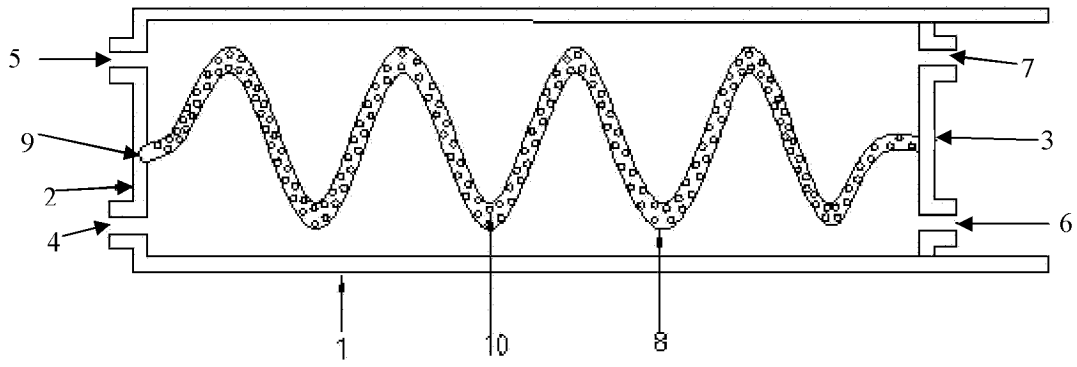


图 1

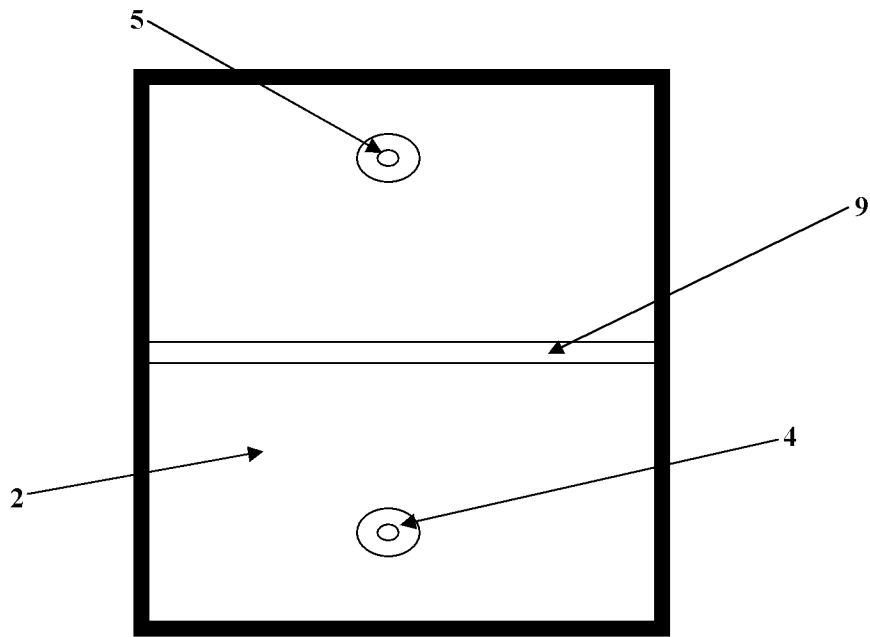


图 2

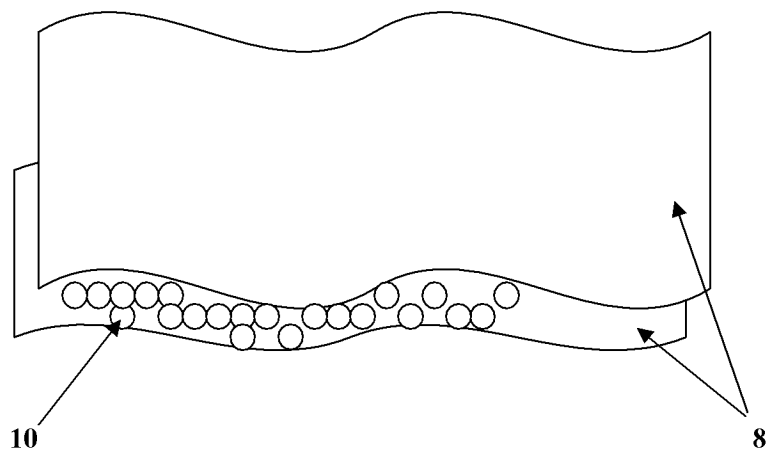


图 3

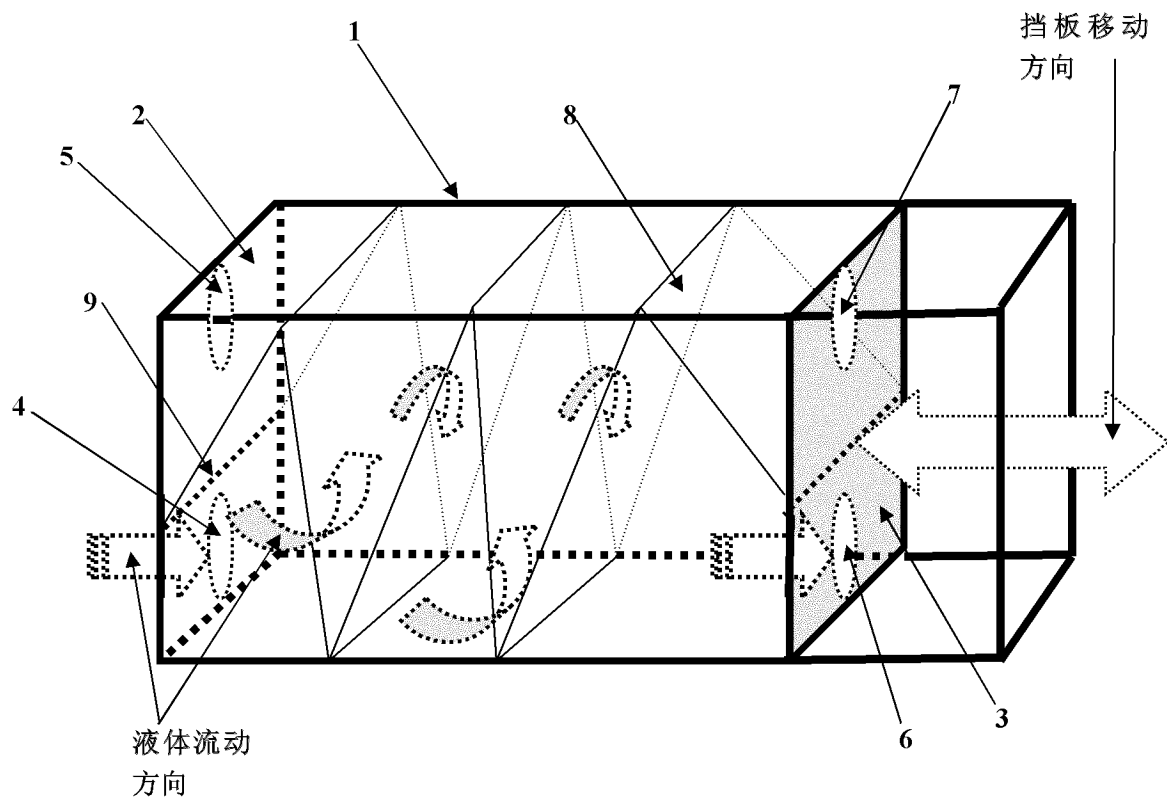


图 4