



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112087992 B

(45) 授权公告日 2023. 03. 28

(21) 申请号 201980029049.0

(22) 申请日 2019.05.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112087992 A

(43) 申请公布日 2020.12.15

(30) 优先权数据  
18170473.5 2018.05.02 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.10.29

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2019/061317 2019.05.02

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/211411 EN 2019.11.07

(73) 专利权人 埃尔麦迪克斯股份有限公司  
地址 比利时鲁汶

(72) 发明人 J·范登波什 L·康宁斯  
J-P·博热

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公  
司 31100  
专利代理师 茅翊恣

(51) Int.Cl.  
A61F 7/00 (2006.01)  
A61M 1/36 (2006.01)  
A61F 7/12 (2006.01)

审查员 付东赛

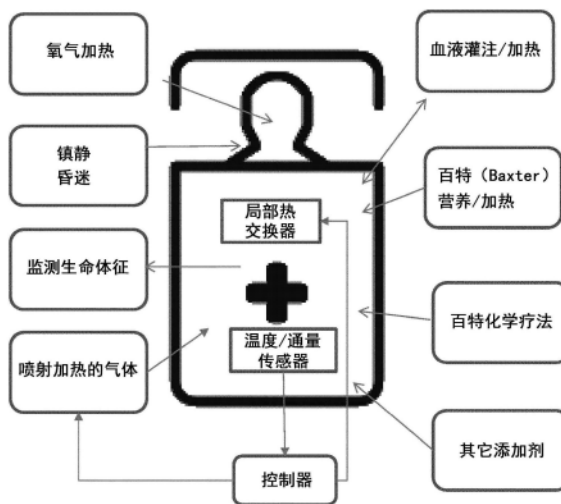
权利要求书2页 说明书15页 附图1页

## (54) 发明名称

全身热疗系统

## (57) 摘要

本发明涉及全身热疗系统,该系统用于将个体的身体的体温升高到预定的目标温度 $T_b$ 并将所述体温稳定在所述目标温度 $T_b$ ,包括:用于接纳所述个体的绝热柜子,该绝热柜子配备有引导装置,以将流体引导到所述个体的身体内;至少一个热装置,构造成当放置在所述柜子内部时升高所述个体的所述体温,并随后维持所述个体的目标温度 $T_b$ ;一个或多个用于加热流体的设备,流体经由所述引导装置被引导到所述个体的身体内;一个或多个传感器,构造成当放置在所述柜子内部时监测所述个体的温度和/或热通量;以及控制器,构造成控制所述至少一个热装置和所述一个或多个用于加热流体的设备。传感器连接到所述控制器以提供温度值和/或热通量值。热装置包括用于喷射加热的空气以冲击在所述个体的身体上的装置。



1. 一种全身热疗系统,用于将个体的整个身体的体温升高到预定的目标温度 $T_b$ 并用于将所述体温稳定在所述目标温度 $T_b$ ,所述系统包括:

-用于接纳所述个体的绝热柜子,所述绝热柜子配备有引导装置,以将流体引导到所述个体的身体中;

-至少一个热装置,所述至少一个热装置构造成当放置在所述柜子内部时升高所述个体的所述体温,并随后维持所述个体的目标温度 $T_b$ ;

-一个或多个用于加热流体的设备,所述流体经由所述引导装置引导到所述个体的身体内;

-一个或多个传感器,所述一个或多个传感器构造成当放置在所述柜子内部时监测所述个体的温度和/或热通量;以及

-控制器,所述控制器构造成控制所述至少一个热装置和所述一个或多个用于加热流体的设备;

其中,所述一个或多个传感器连接到所述控制器,以便向所述控制器提供监测的温度值和/或所述监测的热通量值;

其中,所述至少一个热装置包括用于加热空气并将所述加热的空气喷射到所述柜子中以冲击在所述个体的身体上的装置;

其中,所述系统还包括用于监测血液参数的装置,其中所述监测的血液参数包括pH、 $PO_2$ 、 $PCO_2$ 、盐、乳酸盐浓度、血糖、血细胞比容值、CPK和溶解气体中的一种或多种;并且

其中,所述系统还包括用于局部应用的热交换器,所述热交换器构造成用于使加热或冷却的流体循环,以及使所述加热或冷却的流体达到设定温度 $T_f$ 的装置,其中 $T_f = T_b \pm 0.5K$ 。

2. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述用于加热空气和喷射所述加热的空气的装置构造成以至少0.3m/s的空气速度喷射所述加热空气。

3. 根据权利要求2所述的系统,其特征在于,所述用于加热空气和喷射所述加热的空气的装置构造成以至少0.5m/s的空气速度喷射所述加热空气。

4. 根据权利要求2所述的系统,其特征在于,所述用于加热空气和喷射所述加热的空气的装置构造成以至少1m/s的空气速度喷射所述加热空气。

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的系统,其特征在于,所述至少一个热装置还包括用于加湿要注入到所述柜子中的所述空气的装置。

6. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,用于加热将被引导到所述个体的身体内的流体的设备包括用于加热空气和/或氧气以用于呼吸的设备,和/或用于加热被引入体内的液体的设备。

7. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,监测所述个体的温度的所述传感器包括以下一个或多个:内部测量温度的传感器、外部测量温度并接触皮肤的传感器以及外部测量温度而不接触皮肤的传感器。

8. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述热交换器构造成至少部分地插入到所述个体的所述身体内部。

9. 根据权利要求6所述的全身热疗系统,其特征在于,所述热交换器是内部加热或冷却的导管。

10. 根据权利要求1所述的系统,其特征在於,作为一次性套件提供了用于局部应用的所述热交换器和构造成监测温度和/或热通量的所述一个或多个传感器中的至少一个。

11. 根据权利要求1所述的系统,其特征在於,还包括用于监测个体的生命体征的装置。

12. 根据权利要求11所述的全身热疗系统,其特征在於,所述生命体征包括呼吸活动、心脏活动和尿液成分。

13. 根据权利要求1所述的全身热疗系统,其特征在於,还构造成在检测到普遍的乳酸增加时使患者恢复到正常体温。

14. 根据权利要求1所述的系统,其特征在於,还包括向所述个体施用附加的化合物的装置, - 并且其中,所述附加的化合物在温度 $T_b$ 下施用。

15. 根据权利要求14所述的全身热疗系统,其特征在於,所述附加的化合物是输入的血液、化学治疗药物和/或营养化合物。

16. 根据权利要求15所述的全身热疗系统,其特征在於,所述营养化合物是盐溶液。

17. 根据权利要求1所述的系统,其特征在於,还包括用于个体的一个或多个隔离元件。

18. 根据权利要求17所述的系统,其特征在於,所述一个或多个隔离元件是隔离箱或套装,或者在头部上应用的头盔或帽。

19. 根据权利要求18所述的系统,其特征在於,所述隔离箱或套装用于躯干或四肢。

20. 根据权利要求1所述的系统,其特征在於,还包括当放置在所述柜子内部时改变所述身体的取向或姿势的装置。

21. 根据权利要求20所述的系统,其特征在於,还适于响应于检测到所述个体血液中的肌酸磷酸激酶水平升高而激活所述装置,以改变所述身体的取向或姿势。

## 全身热疗系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种全身热疗系统,用于将个体的体温升高到预定的目标温度 $T_b$ 并将体温稳定在目标温度 $T_b$ 。本发明还涉及使患者经受全身热疗条件和用于在例如癌症的治疗中使用的抗肿瘤化合物的方法。

### 背景技术

[0002] 诸如外科手术、辐照和化学疗法之类的已知的癌症疗法旨在最大程度地去除肿瘤组织,同时尽可能保留健康的组织。然而,外科手术和辐照是局部应用的,并且在远离介入部位处的少量癌细胞可能仍未被检测到并且可能未被去除。同样,化学疗法通常不会杀死所有肿瘤细胞。

[0003] 因此,需要改进的或替代的抗肿瘤疗法。

[0004] 已经描述了肿瘤细胞对诸如升高的温度之类的应激条件敏感。实际上,在 $40^{\circ}\text{C}$ 至 $44^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下的治疗对于具有低 $\text{PO}_2$ 和低 $\text{pH}$ 的环境中的细胞具有细胞毒性,由于血液灌注不足,该条件在肿瘤组织中特异性地发现。在这种条件下,放射疗法效果较差,并且系统应用的细胞毒性剂将以低于灌注良好区域的浓度到达这些区域。因此,在放射疗法或化学疗法中加入热疗将至少产生累加效应。此外,放射疗法和许多药物的效果在升高的温度下得到增强。

[0005] 热疗可以局部地(通过外部或内部能源)、区域性地(通过灌注器官或四肢或通过冲洗体腔)或在整个身体上引入[综述于范德泽(van der Zee) (2002)《肿瘤学年鉴》(Ann.Oncol.) 13,1173-1184;给患者加热:一种有前途的方法]。

[0006] Cihoric N等人(2015)/国际热疗杂志(Int J Hyperthermia) 31,609-614 “在ClinicalTrials.gov注册内进行癌症治疗的热疗相关的临床试验。”概述了109项临床试验,其中热疗是治疗疗法的一部分。其中12个用全身热疗进行。在EP2401033、EP2401033、EP2284413、EP1581145中已经描述了应用局部热疗的设备和方法。

[0007] Worel等人(2014)国际人造器官杂志(Int.J.Artif.Organs.) 37,1-12 描述了在使能够自主呼吸的中度镇静下对癌症患者应用全身热疗的方法和设备。

[0008] 日本专利申请公开号JP H10-33626描述了一种通过使用全身热疗来治疗癌症和AIDS的装置。美国专利号6,579,496描述了一种用于热疗的方法,包括体外血液加热和基于吸附剂的解毒。美国专利号6,156,007公开了一种包括透析器的用于全身热疗的设备。

[0009] 升高的温度,模仿严重的近致命发热,难以应用于“全身”方法,尤其对于长时间(例如超过6小时)。这部分是由于以下事实:尤其由于人体自身新陈代谢的影响,难以在体内获得均质或均匀且精确维持的升高的治疗温度,这将趋于使某些器官的温度升高得比其它器官更多。额外的复杂性是特定的身体部位可能必须保持在比治疗温度低的温度下,以防止对身体部位的功能性损害。

[0010] 缺乏允许具有最大安全性、最小不适和高临床疗效的长期全身热疗的方法和设备。

[0011] 在高热医疗领域之外,已经研究了从天花板向下流动而在强制对流期间整个坐着的身体的对流传热系数。Kurazumi, Y., Rezgals, L和Melikov, A.K. (2014)。从天花板强制对流的流下人体的对流传热系数。人体工学杂志, 4(1), [1000126]

## 发明内容

[0012] 根据本发明的一方面,提供了一种全身热疗系统,用于将个体的整个身体的体温升高到预定的目标温度 $T_b$ 并将所述体温稳定在所述目标温度  $T_b$ ,所述系统包括:

[0013] -用于接纳所述个体的绝热柜子,该绝热柜子配备有引导装置,以将流体引导到所述个体的身体中;

[0014] -至少一个热装置,该至少一个热装置构造成当放置在所述柜子内时升高所述个体的所述体温,并随后维持所述个体的目标温度 $T_b$ ;

[0015] -一个或多个用于加热流体的设备,该流体经由所述引导装置被引导到所述个体的身体内;

[0016] -一个或多个传感器,该一个或多个传感器构造成当放置在所述柜子内部时监测所述个体的温度和/或热通量;以及

[0017] -控制器,该控制器构造成控制所述至少一个热装置和所述一个或多个用于加热流体的设备;

[0018] 其中,所述一个或多个传感器连接到所述控制器,以便向所述控制器提供监测的温度值和/或所述监测的热通量值;并且

[0019] 其中,所述至少一个热装置包括用于加热空气并将所述加热的空气喷射到所述柜子中以冲击在所述个体的身体上的装置。

[0020] 为了本说明书的目的,术语“柜子”是指受限空间,患者可以位于其中,以进行热疗治疗。柜子可以是石棺形状的空间、箱子、盒子、腔室或类似物。替代地,它可以由面板形成,较佳地,由具有隔热性能的织物形成,其还可以采用围绕患者的帐篷的形式。通常,柜子指的是房间、或房间的热密封的受限部分,患者在治疗期间位于其中。当将患者置于带有液体的浴体中时,使用较大的柜子来容纳浴体。柜子设有绝热物,以防止热量从柜子中流出。因此,所述绝热物的目的是将从身体到其周围环境以及从柜子到其周围环境的热量损失和热通量减小到最小、理想地减小到零。在这种情况下,没有热能从身体逃逸。因此,柜子的用途是将个体保持在升高的温度下。

[0021] 考虑到将加热的空气喷射到所述柜子中的要求,柜子必须能够排空多余的空气以避免过压。为此,柜子的部分或全部可以是空气可渗透的,或者柜子可以设置有一个或多个孔口或阀形式的通风口。

[0022] 为了本说明书的目的,术语“引导装置”是指当放在柜子内部时,根据需要将流体(即,液体或气体)引导进入和离开患者的通道、管子、回路、通孔等的集合。这些可能包括被动管系以及执行其它功能(泵送、加热、冷却、过滤等)的通道。

[0023] 本发明的系统和基于其应用的方法具有的优点在于,可以以更准确和更均匀的方式应用全身热疗,从而允许在比在现有技术中所使用的更长的时间段内安全地应用治疗。

[0024] 由于至多为中度镇静的患者的不适,现有技术的方法短期应用于患者。本发明的方法和设备允许当应用全身温度超过4h(小时)、超过6h或超过 12h的时候,补偿发生的不

适。

[0025] 体外研究表明,当维持热治疗超过4h时,(肿瘤)细胞损伤迅速增加,当维持热治疗超过6h时甚至更多,而维持热治疗超过12h时甚至更多。本发明具有的优点是能够挑战肿瘤细胞更长的时间,因此与较短的治疗相比,肿瘤细胞的死亡更有效地发生。

[0026] 用于延长的热疗疗法的本发明的系统的使用避免了在较短时间内反复暴露于高热条件下可能发生的耐热肿瘤细胞的选择。实际上,现有技术中使用的次优条件可以选择具有优良热休克蛋白修复系统的那些细胞,使细胞对进一步的高热条件具有抗性。利用本发明的方法,显著降低了选择耐热细胞的风险。

[0027] 因此,这允许反复长期的高热治疗,尤其是与化学疗法或其它癌症治疗相结合,诸如但不限于免疫疗法、基因疗法、分子疗法、辐射或质子疗法以及类似的疗法。实际上,高温改善了抗癌药物的摄取,允许使用较低剂量的药物,因此副作用更少。本发明的方法允许以减少的剂量反复与所引用的疗法相结合的长期热疗的治疗。在组合治疗中,可以在热疗治疗之前、期间或之后应用化学治疗化合物。

[0028] 与已知的高热方法相比,本发明提供了改善的安全性,因为其提供了更好的均质性和准确性,从而允许更长的治疗时间而不会引起患者的伤害或不适,从而提高了临床疗效。

[0029] 本发明的实施例具有的优点是身体的热量损失被减少并保持其最小。当使用体外加热设备时,加热设备处的温度能够保持接近在身体处达到的目标温度。现有技术的方法和设备,其中包裹在毯子中的个体经由皮肤或经由呼吸损失大量热量,使得患者的加热设备必须通过将血液加热到高于身体目标温度的温度来补偿热量损失。

[0030] 用于加热流体的设备和柜子的绝热物协配以最小化身体的热量损失。这具有的优点是,为了维持目标温度而必须应用到身体的多余热量尽可能地低。这与利用体外血液加热的现有技术系统相反,在现有技术的系统中,需要将血液加热到比目标温度高得多的温度,以补偿热量的损失(由于呼吸、身体隔离不足等),如果热疗维持较长时间,则有损害血细胞的风险。

[0031] 在治疗结束时,可以有利地至少部分地去除或抵消绝热功能,例如通过产生较冷的空气流,以便冷却身体的温度。

[0032] 围绕患者的柜子中的空气,换言之,在温度方面是完全受控的,而且在湿度方面也是完全受控的。实际上,柜子较佳地设有用于产生期望的温度和湿度环境的装置,目的是防止患者脱水。

[0033] 在此,用于加热流体的设备通常是用于加热空气和/或氧气以进行呼吸的设备,或者用于加热被引入体内的液体的设备。较佳地,这种设备还将所述加热的空气和/或氧气或加热的液体施用于身体。

[0034] 加热用于呼吸的空气和/或氧气的这种设备有利的是能够使用肺的热交换能力。发明人已经发现,施用的用于呼吸的空气和/或氧气的温度对加热身体的均匀性和安全性具有显著影响,并且能实质上支持热疗治疗。通常,为了使用肺进行热量的交换,使患者进入全身麻醉下。

[0035] 有利地,被加热并施用于身体的空气和/或氧气具有用于防止身体脱水的湿度水平。较佳地,使用吸入面罩为肺部提供加热和加湿的空气(0-100%)。与身体其它部位相

比,这允许对肺应用不同的温度。

[0036] 为了本发明的目的,术语“至少一个热装置”是指构造成提供快速加热并维持目标温度的装置。

[0037] 在根据本发明的系统的实施例中,用于加热空气和喷射所述加热的空气的装置构造成以至少0.3m/s、较佳地至少0.5m/s、最佳地至少1m/s的空气速度喷射加热空气。

[0038] 发明人已经发现,高于所列阈值的空气速度提供了更好的热交换,因此与较慢的空气速度相比,更适合使患者达到目标高热温度并且将他或她保持在那里。

[0039] 在根据本发明的系统的实施例中,所述至少一个热装置还包括用于加湿将要喷射到所述柜子中的所述空气的装置。

[0040] 发明人已经发现,在将空气插入柜子之前加湿空气不仅避免了在热疗治疗期间患者皮肤干燥,而且还改善了热交换。

[0041] 在根据本发明的系统的实施例中,用于加热将被引导到所述个体体内的流体的设备包括用于加热空气和/或氧气以用于呼吸的设备,和/或用于加热被引入体内的液体的设备。

[0042] 该实施例的优点在于,能够最小化或避免通过呼吸和其它流体交换引起的热损失,从而使得可以更容易将患者保持在目标温度。

[0043] 在根据本发明的系统的实施例中,监测个体温度的传感器包括以下一项或多项:内部测量温度的传感器、外部测量温度并接触皮肤的传感器以及外部测量温度而不接触皮肤的传感器。

[0044] 特别地,用于监测体温的装置可以是热敏相机,其测量身体皮肤的一部分的温度。用于监测体温的装置可以包括至少一个温度探针,用于监测个体上或个体内的至少一个位置处的至少一个温度信号;和用于从至少一个温度信号导出作为监测的体温 $T_m$ 的总体值的装置。用于监测个体内的位置处的温度信号的温度探针可以特别地应用于诸如肝脏、肾脏或结肠之类的特别热敏感的器官处或其附近。来自这种探头的信号能够用作关闭触发器,以保护患者免受有害的过热影响。

[0045] 替代地或附加地,可以将热通量传感器附连到个体的皮肤。

[0046] 较佳地,传感器通过使用可选地为无线网络的网络互连,其中,传感器控制器较佳地连续地监测个体传感器的结果并且操纵整个身体、特定身体部位和/或个体器官的加热和/或冷却。这种网络 and 控制器操纵温度在局部水平处的优点是能避免可能由于器官的发热活动增加导致的体内热点。

[0047] 根据本发明的实施例,使用柜子的规格和传感器度量、至少一个热装置以及用于加热流体的设备的组合,该系统能够监测和控制进出身体的所有热通量并因此监测和控制所有身体部位的温度。

[0048] 较佳地,控制器至少使用所监测的体温 $T_m$ 来产生用于至少一个热装置的控制信号,以将 $T_m$ 操纵到目标温度 $T_b$ 。如上文针对实施例所说明的,至少一个温度传感器或探针的输出用于导出总体值,该总体值用于操纵整个身体、身体部位和/或个体器官的加热和/或冷却。

[0049] 在这些系统的实施例中,该系统设有用于将监测的体温 $T_m$ 保持在距预定目标温度 $T_b$ 至多0.5K的范围内的装置。

[0050] 通常,所述监测的体温 $T_m$ 表示总体值,该总体值代表加热的体温能够在治疗期间所处的温度阶段。因此,其目的是作为系统的指示,以进一步操纵身体的加热(或冷却)。

[0051] 在一实施例中,根据本发明的系统还包括用于局部应用的热交换器,构造成用于使加热或冷却的流体循环,以及使所述加热或冷却的流体达到设定温度 $T_f$ 的装置,其中 $T_f = T_b \pm 0.5K$ 。

[0052] 用于局部应用的热交换器可以设置在个体的皮肤上,在器官位置附近,从而通过皮肤提供加热或冷却。

[0053] 附加地或替代地,用于局部应用的热交换器可以构造成至少部分地插入到所述个体的所述身体内部。特别地,用于局部应用的热交换器可以是内部加热或冷却的导管。热交换器也可以是或包括冷却的或加热的贴片,该贴片与可能需要保持在不同温度的这种器官直接接触,通常通过使用微创、介入或锁孔手术来应用。因此,可以使用部分内部的贴片将内部器官保持在与施加到身体其余部分的温度略有不同的温度下。对于包括大脑、肝脏、肾脏和结肠的器官可以把目标温度定为不同的温度、较佳地较低的温度。在某些情况下,胃和肠也可能容易过热,尤其是由于涉及内部可能存在的部分消化的食物的放热反应(如果在热疗治疗之前未清除的话);因此,热交换器也可以应用于这些器官。

[0054] 通过包括用于局部应用的热交换器,本发明的系统提供了抵抗关键器官过热的增加的安全性,这反过来又允许更长的治疗时间而不会引起患者的伤害或不适,从而提高了临床疗效。

[0055] 尽管认为 $T_f = T_b \pm 0.5K$ 提供了足够的结果,但是其它实施例通常可以通过在 $T_b - 1.5K$ 至 $T_b + 1.5K$ 之间的范围内选择 $T_f$ ,或更佳地在 $T_b - 1.0K$ 至 $T_b + 1.0K$ 之间的范围内选择 $T_f$ 来操作。

[0056] 在根据本发明的系统的特定实施例中,作为一次性套件提供了用于局部应用的热交换器和构造成监测温度和/或热通量的所述一个或多个传感器中的至少一个。在热疗治疗期间,将整个身体、尤其是特定的身体部位保持在期望的温度是任何高温治疗的必要部分。实现所需热调节的元件,诸如构造成监测温度和/或热通量的所述一个或多个传感器中的至少一个,以及在一些实施例中,用于局部应用的热交换器,因此对于本发明的实施例是必要的。考虑到无菌和卫生要求,与患者身体接触的传感器和热交换器可能不适合反复使用。因此,有利的是将那些元件设置为单次使用的一次性套件,与包括柜子以及较佳地加热装置、流体加热装置和控制器的固定的可反复使用的基础设施相结合。

[0057] 如将在下面进一步描述的,这种套件尤其还可以包括用于个体的隔离元件,比如用于躯干或四肢的隔离箔或套装,或应用在头部上的头盔或帽状设备。

[0058] 在一实施例中,根据本发明的系统还包括用于监测个体的诸如呼吸活动、心脏活动、血液参数和尿液成分之类的生命体征的装置。

[0059] 该实施例的优点在于,能够响应于生命体征的变化而修改患者的治疗,从而提高成功治疗的机会并减少无意中对患者造成伤害的风险。

[0060] 在特定的实施例中,监测的血液参数包括pH、 $PO_2$ 、 $PCO_2$ 、盐、乳酸盐浓度、血糖、血细胞比容值、CPK和溶解气体中的一种或多种。

[0061] 这些特定的血液参数提供有关治疗期间患者状态的特别有用的信息。

[0062] 在更具体的实施例中,该系统进一步构造成在检测到普遍的乳酸增加时使患者恢

复到正常的体温。

[0063] 该实施方案尤其基于发明人的见识,即患者血液中乳酸浓度的普遍增加表明对热疗的有害反应。本实施例进一步基于发明人的见识,通过使用该参数作为中止热疗治疗的触发器,能够避免对患者的不期望的伤害。

[0064] 在一实施例中,根据本发明的系统还包括向个体施用附加的化合物的装置,该附加的化合物比如是输入的血液、化学治疗药物和/或诸如盐溶液之类的营养化合物,并且其中,所述附加的化合物在温度 $T_b$ 下施用。

[0065] 该实施例的优点是,当将热疗治疗与提供化合物相结合时,后者化合物不会干扰由热装置施加的热状态。

[0066] 必须注意,该系统还可以包括在不同于 $T_b$ 的温度下向个体施用附加的化合物的装置。

[0067] 术语“化学治疗药物”意指包括但不限于细胞毒性和细胞生长抑制药物。应当注意,另外施用的化合物还可以包括其它试剂,包括小分子和抗体。

[0068] 在一实施例中,根据本发明的系统还包括用于个体的一个或多个隔离元件,比如用于躯干或四肢的隔离箔或套装,或者在头部上应用的头盔或帽。

[0069] 由于热交换主要借助喷射的加热的空气实现,因此将特定的身体部位(比如头部)与气流屏蔽开有助于防止这些身体部位过热。

[0070] 在一实施例中,根据本发明的系统还包括当放置在所述柜子内部时改变所述身体的取向或姿势的装置。

[0071] 由于患者可能在治疗期间被镇静,因此患者可能无法以他自己的运动改变他的位置。因此,有利的是提供允许看护者改变患者位置的装置。这些装置可以是机械化的(包括气动件、泵、杠杆、电动化辊等,例如集成在或定位在患者位于其上的支承物或床垫下方)或手动的(包括伸入柜子中的套筒,这些套筒允许从柜子外部操纵患者)。

[0072] 在特定的实施例中,该系统还适于响应于检测到所述个体血液中的肌酸磷酸激酶(CPK)水平升高而激活所述装置,以改变所述身体的取向或姿势。

[0073] 由于检测到的CPK水平升高可能表明由于长时间受压(特别是由于长时间躺在同一位置而导致)的肌肉衰竭的发作,因此CPK水平可用作启动自动位置调整的触发器,以防止肌肉萎缩。

[0074] 在这些系统的实施例中,第一热装置包括泵,该泵选自包括滚子泵、离心泵、脉动泵和非闭塞滚子泵的群组。

[0075] 根据本发明的一方面,提供了一种使用如上所述的全身热疗系统使个体经受全身热疗条件的方法,该方法包括以下步骤:

[0076] -将个体放在柜子中;

[0077] -激活至少一个热装置;

[0078] -监测所述个体的温度和/或热通量;

[0079] -从所述监测得出总体值,即监测到的体温 $T_m$ ;

[0080] -从监测的体温 $T_m$ 产生用于至少一个热装置的控制信号,用于将 $T_m$ 操纵到目标温度 $T_b$ ;

[0081] 由此,个体在热疗条件下保持至少6小时、或至少8小时、或至少12小时,在此时间

段期间,患者的监测的体温 $T_m$ 与预定目标温度 $T_b$ 相比偏差不超过0.5K或1.0K。

[0082] 在这些方法的实施例中,来自个体的热量损失通过以下步骤中的一个或多个来补偿:

[0083] -通过控制个体周围空气的温度来加热个体或其部位的皮肤;

[0084] -在身体的一个或多个部位上应用隔离件;

[0085] -将用于呼吸的空气加热至受控温度;

[0086] -将用于施用的液体、营养物、水分或药物加热至受控温度。

[0087] 在这些方法的实施例中,至少一个热装置包括彼此不同的第一热装置和第二热装置。在这些系统的特定实施例中,第一热装置具有至少第一部分和至少第二部分,其中,第一热装置的至少第一部分布置成将个体的至少第一系列身体部位的体温升高到目标温度 $T_b$ ,并且其中,第一热装置的至少第二部分布置成防止至少第二系列身体部位超过目标温度 $T_s$ ,其中,温度 $T_s$ 低于温度 $T_b$ 。

[0088] 在这些方法的实施例中,将个体保持在40至42°C之间的温度下的热疗条件中。

[0089] 在这些方法的实施例中,将个体在热疗条件中保持至少12小时。

[0090] 在这些方法的典型实施例中,个体是癌症患者。

[0091] 在这些方法的典型实施例中,个体处于完全麻醉下。

[0092] 另一个方面涉及按照如上所述的套件在如前所述的方法中的使用。

[0093] 根据本发明的一方面,提供了一种在癌症的治疗中使用的抗肿瘤化合物,其中将该化合物施用给患者,该患者在41.5°C至42.0°C之间的全身热疗下至少6h。

## 附图说明

[0094] 图1是根据本发明的系统的实施例的非限制性示意图。

## 具体实施方式

### [0095] 总体方面

[0096] 已经确定,人体的温度可以在更长的时间内升高到43°C的温度而没有严重不利影响。这种见解是热疗治疗的基础,由此通过局部或全局升高体温来增强某些药物的治疗效果。该效果例如适用于用于治疗癌症的化学治疗剂(包括细胞毒性药物和细胞抑制剂),可以将其作为局部乳膏(特别是用于诸如黑素瘤之类的皮肤癌)或经由喷射的空气(请参见下文)提供给患者静脉注射药物。还确信故意引起的体温升高会提高诸如免疫疗法/基因疗法或分子疗法之类的其它疗法的有效性。

[0097] 但是,某些身体部位在不遭受损伤的情况下不能超过该温度。结果,目标温度 $T_b$ 在以下范围内选择:40.5°C至43°C,较佳地在41°C至42.5°C的范围内,更佳地在41.5°C至42.0°C的范围内。还应理解,当 $T_b$ 约为41.5°C时,能够获得良好的结果。

[0098] 本发明的设备及其使用方法设想将身体的温度升高到较佳地为41°C、41.5°C、42°C、42.5°C或43°C的目标温度 $T_b$ 。至少一个热装置可以被布置成以以下速率升高患者的体温:以至少1K/h的速率、较佳地以至少2K/h的速率、更佳地以至少3K/h的速率、甚至更佳地以至少4K/h的速率、更佳地以至少5K/h的速率、甚至更佳地以至少6K/h的速率并且最佳地以至少7K/h的速率。较佳地,在约15、30、45、60或120分钟的时间内达到目标温度,随后将

患者保持在期望的目标温度下持续期望的治疗时间。

[0099] 为了使体温升高,全身热疗系统包括至少一个热装置。至少一个热装置包括用于加热空气并将所述加热的空气喷射到所述柜子中以冲击所述个体的身体的装置。

[0100] 如上所述,人体的某些热脆弱部位(比如大脑)不能暴露在高温下而不遭受损伤。结果,大脑的温度较佳地保持在41.8°C或更低,更佳地保持在41.5°C左右,甚至更佳地保持在41°C左右。无法暴露于升高的整体体温的其它身体部位包括肝脏、肾脏和结肠。

[0101] 根据本发明的实施例,将这些身体部位保持在较低温度以避免损伤,该较低温度为41.8°C或更低,较佳地为41.5°C,并且甚至更佳地为41°C。对于某些身体部位,目标可能是甚至更低的温度,例如40.5°C。

[0102] 应当理解,所有身体部位的温度控制始终是热疗治疗的关键方面,因此在加热时,脆弱的身体部位不会超过一定阈值温度。通过控制这些脆弱的身体部位的温度以保持在安全水平,可以应用整个高温疗法更长的时间,从而提高治疗的临床疗效。

[0103] 柜子可分为两部分,一部分例如容纳头部,并且另一部分容纳身体的其余部分,从而允许将身体的头部加热到与身体的其余部分不同的更低的温度。在替代构造中,只要柜子设有颈部能够通过的开口,头部就可以在治疗期间保持在柜子的外部。

[0104] 根据实施例,根据可能的情况,可以通过将头部或头部的一部分封围在头盔中而将头部或头部的一部分保持在期望的温度,以将其与喷射的加热空气或红外辐射屏蔽。头盔可以设有冷却液或凝胶,或者设有冷却的含凝胶的毯子。另外,可以提供压力传感器以测量颅骨中的过大压力,其表明大脑过热和随后的脑部损伤,并且可以将压力传感器连接到适当的警报器或控制器,以关闭热疗。

[0105] 根据本发明的实施例,该系统设置有用用于转动患者身体或用于将患者移动到不同位置的装置,以允许所述局部加热装置主要扫描患者的整个身体。因此,所述患者可能处于镇静状态,或者无法由他/她自己的力量来移动。所述实施例的优点在于,这减少了工作人员或护士的干预。柜子还可设置有带套筒的开口,以允许所述人员在必要时进一步将身体操纵到较佳位置。

[0106] 这样的用于使患者的身体转动的装置从现有技术中是已知的,并且包括这样的系统,其中,患者的身体位于两个平行辊之间的片材上,片材在两个平行辊上均被卷起,其中,所述平行辊上的片材的卷起和开卷影响患者的身体位置。替代地,所述用于使患者身体转动的装置包括在患者身体下方的床垫中使用机械和/或气动装置,其选择性激活影响患者的位置并允许将身体移动或滚动到较佳的位置中。

[0107] 热装置

[0108] 有利地,热装置允许将患者的自然体温快速、受控地加热到更高的温度。快速受控加热具有的优点在于总体治疗将花费更少的时间。这对于健康护理提供者的经济利益和患者舒适来说都是有利的。

[0109] 发明人已经发现,可以通过将经加热的(以及可选地经加湿的)空气喷射到柜子中,从而以足够高的空气速度冲击患者的身体来实现这种快速且受控的加热。可以以至少0.3m/s、较佳地至少0.5m/s、最佳地至少1m/s 的空气速度喷射经加热的空气。注入的空气可以笔直地引导至患者,或切向地(擦过患者的身体),或在两者之间。

[0110] 除上述之外,本发明的方法和设备能够通过附加的热装置提供对身体的高度局部

加热。应当理解,术语“身体的高度局部加热”是指将身体的特定目标、身体的目标区域或身体的部分加热到预定温度。应当注意,即使热疗仅旨在治疗身体的特定目标,也可能有助于提高身体的总体温度(至更低的程度),以提供目标区域的温度的更好的控制和稳定性。同样,有可能提供全身热疗,作为在甚至更高的温度下(例如在1小时期间在43℃下)选定的身体部位的有限时间治疗的起点。

[0111] 黑色素瘤是这种局部身体目标的典型示例。其它局部肿瘤(1-3期癌症肿瘤)也可能形成目标,可以对其应用高度局部加热。为此,所述至少一个热装置包括局部加热装置,用于升高所述特定目标、目标区域或身体部位的体温。

[0112] 能够应用局部加热的局部身体目标的另一个示例是在治疗腹膜间皮瘤的情况下的腹膜。针对这种情况的一种已知疗法是加热腹膜内化学疗法(HIPEC),该疗法通常与细胞减灭术相结合。发明人发现,当与全升高热治疗结合使用时,能够进一步提高该治疗的准确性。实际上,通过增加并精确地控制目标区域,在其温度接近所施用药物的温度的环境中施用加热的化学治疗药物。进而,如果引起全身热疗,即使其处于保持低于目标区域温度的温度,也可以更好地控制目标区域的温度。

[0113] 可以应用高度局部的加热以将身体的目标、身体的目标区域或身体部位加热到甚至可以超过目标温度的温度,时间通常不超过1h。已经发现这种加热使组织对诸如局部电离辐照之类的随后的治疗更敏感。

[0114] 局部加热装置可包括一个或多个聚焦红外辐射装置。在较佳实施例中,红外辐射装置包括具有至少一个可移动的红外辐射头的二维扫描装置,用于扫描身体(或其一部分)并加热感兴趣的特定的目标、目标区域或身体部位。通过控制至少一个红外辐射头在身体区域上移动的速度和辐射强度,能够将特定的目标、目标区域或身体部位加热到各个温度。由此可以理解,对于给定的辐射强度,较低的速度导致该区域的更高的温度。较佳地,该布置设置有检测器,该检测器适于检测诸如黑色素瘤之类的异常,并且适应至少一个红外辐射头的速度。

[0115] 另外地或替代地,局部加热装置可以设置有贴片或存储器,以用于应用在所述目标、目标区域或身体部位上。能够将达到预定温度的流体泵送通过储器,以为所述目标、目标区域或身体部位提供高度局部的加热。有利地,所述流体的温度能使得身体的局部温度可以超过已经为身体的其余部分确定的目标温度。这样,所述贴片或存储器的应用可用于局部地和暂时地突破致命的热障。储器可以设置有绝热材料,用于使储器的至少一部分与围绕被应用了储器的目标的身体部位热隔绝。因此,能够避免局部加热目标周围的任何器官或部位过热。此外,所述储器或贴片较佳地设置有热通量传感器和/或温度传感器,以向控制器提供反馈。

[0116] 附加地或替代地,局部加热装置可以设置有附加的加热空气喷射器。

[0117] 如上文所述,某些身体部位或器官的温度不能超过特定值,以避免组织损坏。例如,为了避免损伤,大脑的温度不能超过41.8℃;因此,温度较佳地为41.5℃,更佳地为41℃。为了避免损伤包括肝脏、肾脏、结肠、胃和肠的器官,对于其它器官可能需要以不同的、较佳地较低的温度为目标。

[0118] 将身体的相关区域与喷射的热空气简单地屏蔽开可能不足以将这些器官保持在较低的温度,因为它们可能会经由施用到患者的加热流体(见下文)来接纳热量,并且因为

它们可能通过身体自身的新陈代谢产生热量。因此,除了构造成将患者的第一系列身体部位加热到目标温度 $T_b$ 的热装置之外,可以提供防止患者的第二系列身体部位超过温度 $T_s$ 的附加的热装置,该温度 $T_s$ 低于 $T_b$ 。 $T_s$ 不高于 $41.8^{\circ}\text{C}$ ,较佳地不高于 $41.5^{\circ}\text{C}$ ,更佳地不高于 $41.3^{\circ}\text{C}$ ,甚至更佳地不高于 $41^{\circ}\text{C}$ ,并且最佳地不高于 $40.5^{\circ}\text{C}$ 。然而,应当理解,所述第二系列的每个身体部位可具有不可以被超过的单独的特征温度。这可以通过以下方式实现:使用位于喷射不同温度的空气的不同点处的若干空气喷射器,或与提供局部加热(例如,特别是红外光谱的辐射器)或冷却(例如冷贴片)的另外的热装置组合使用空气喷射器。

[0119] 例如,可以通过在个体头部周围应用冷却帽、冷却衣或冷却包来冷却大脑。流体较佳地在冷却帽中或通过冷却帽循环,进入流体较佳地至多具有为大脑的目标温度的温度。

[0120] 替代地,用于冷却个体器官的装置可以通常使用微创或锁孔手术应用在器官自身的表面上。然后经由冷却液通过所应用的冷却装置的流入/流出而冷却器官,该冷却装置可以采取贴片的形式。用于冷却个体器官的所述装置较佳地放置成与器官接触或至少部分地围绕它缠绕,其中主动冷却侧朝向器官自身定向。

[0121] 为了将肝脏维持在一定阈值温度以下,可以使用基于气体的麻醉,导致肝脏的活性降低和代谢减慢。

[0122] 用于冷却个体器官的所述装置可以特别地应用于大脑、肝脏、肾脏、胃和/或肠。用于冷却个体器官的所述装置也可以应用于其它器官。

[0123] 因此,通过避免诸如大脑的所述第二系列的更脆弱的身体部位超过温度 $T_s$ ,可以避免脆弱的身体部位的组织损伤,同时允许其它身体部位被加热到目标温度 $T_b$ 。

[0124] 根据某些实施例,使用基于器官的热模型来控制用于冷却个体器官的装置,其目的是单独地连续监测和调节每个所述器官的总体温度。在这方面必须注意的是,器官的温度不仅取决于如上所述的外部应用的热源,而且还取决于患者基础代谢的影响,该代谢对于体温为 $37^{\circ}\text{C}$ 的人以大约 $100\text{W}$ 的速率产生热量,并且当体温升高时甚至更高。

[0125] 用于加热流体的设备

[0126] 根据本发明的全身热疗系统还包括用于加热流体的设备,该设备特别地应用于至少部分在患者体内的流体回路,其中,通过热交换器加热到设定温度 $T_f$ 的流体通过流体回路循环。

[0127] 温度 $T_f$ 在 $T_b \pm 0.5\text{K}$ 的范围内。较佳地,温度 $T_f$ 等于 $T_b$ 。

[0128] 根据本发明的一个实施例,流体回路是外部加热的流体回路,其中流体是患者的血液,并且患者的血液循环系统是流体回路的一部分。部分患者的血液从身体中移出,然后通过身体外部的热交换器加热,随后返回身体,在那里加热的血液进一步循环通过患者的身体。该外部回路允许调节血液的氧含量。该外部回路能够以相对较高的吞吐率进行操作。

[0129] 在根据本发明的较佳实施例中,流体回路是内部加热的流体回路,包括导管,加热流体在其中循环。将导管引入患者身体的血管中,并使流体循环通过导管。导管还包括热交换器,该热交换器布置成用于在加热流体和患者血液之间进行热交换。加热流体在身体外部在热交换器中被加热。加热流体通常通过泵送设备循环通过流体。

[0130] 通常,泵送设备是蠕动泵,用于在有限的时间段期间加热。灌注泵用作替代方案,因为它们对血细胞造成的物理损伤较小。

[0131] 用于呼吸的空气也可以被加热。替代地,长期麻醉可能会中断肺功能,并且可以经

由外部(加热的)血液回路向血液提供氧气。在后一种情况下,应监测患者的呼吸功能,以检测患者进行任何自发呼吸的尝试,这将表明麻醉的消耗。

[0132] 一旦使用热装置获得期望的温度,控制器就减小热装置的强度,并且聚焦在保持温度恒定。由于柜子和用于加热流体的设备的绝热在此阶段基本抵消了来自患者的热量损失,因此通常可以停止或强烈减少加热空气的喷射。

#### [0133] 生命体征监测

[0134] 在根据本发明的一个实施例中,全身热疗系统还设有用于监测患者体温和/或生命体征的装置。用于测量生命体征的装置包括用于测量呼吸活动的装置,如果保持呼吸的话,以及用于在热疗治疗时测量患者的心脏活动的装置。

[0135] 使用本领域熟知的程序监测患者的温度以及生命体征。较佳地,温度(整体体温和/或选定关键器官的温度)、温度随时间的变化(整体体温和/或选定关键器官的温度)和生命体征借助用户界面连通到护理人员,该用户界面可以包括文本显示、图形显示、听觉信号和类似物。

[0136] 在一个实施例中,用于测量患者体温的装置包括至少一个单个温度探针,用于在患者上或患者体内的至少一个位置处监测至少一个单个温度信号。

[0137] 在较佳实施例中,用于测量体温的装置包括至少两个温度探针。较佳地,至少一个用于测量体温的装置位于患者的皮肤上,从而测量患者皮肤的温度,并且至少一个位于患者的除皮肤以外的身体部位上。

[0138] 用于测量体温的另一装置包括热敏相机,其可以测量皮肤的重要表面的温度。

[0139] 在根据本发明的更佳实施例中,用于监测患者体温的装置包括多个温度探针,它们产生多个温度信号。较佳地,以连续模式测量温度信号。

[0140] 全身热疗系统还包括用于较佳地以连续模式从至少一个温度信号导出总体值的装置,该总体值是监测的体温 $T_m$ 。当仅使用一个单个温度探针时,测量的体温 $T_m$ 等于一个单个温度信号。当使用至少两个温度探针时,从至少两个温度信号计算测量的体温。

[0141] 根据本领域公知的程序从至少两个温度信号导出监测的体温 $T_m$ 。

[0142] 当 $T_m$ 等于或接近预定目标温度 $T_b$ 时,监测的体温 $T_m$ 被导出,使得认为达到用于患者的热疗治疗的最佳条件。

[0143] 由此可以理解,当 $T_m$ 距离预定目标温度 $T_b$ 在以下范围内时:至多0.5 K、较佳地至多0.4K、更佳地至多0.3K、甚至更佳地至多0.2K并且最佳地至多0.1K,监测的体温 $T_m$ 被认为等于或接近预定的目标温度 $T_b$ 。

[0144] 进一步有利的是为系统配备监测心率、心律(ECG)、冠状动脉灌注压力、平均全身充盈压、平均动脉压和中心静脉压中的一个或多个的装置。当对患者进行的治疗前心脏筛查发现影响患者承受高热治疗能力的既存疾病或危险因素时,监测这些参数中的一个或多个可能特别重要。

[0145] 进一步有利的是为系统配备执行血液分析的装置。能够确定的参数例如是pH、 $PO_2$ 、 $PCO_2$ 、盐(特别是 $K^+$ 浓度、 $Na^+$ 浓度等)、乳酸盐浓度、血糖、血细胞比容值和各种溶解气体。

[0146] 进一步有利的是,该系统配备有执行液体平衡评估的装置:特别地,该系统可以适于间歇性地测量患者的尿液产生(例如,每15分钟),这是肾脏功能和水合作用的指标,和/

或持续地或间断地称重患者。另外,尿液分析可以间歇进行;更重要的是要检测尿液中存在的蛋白质的任何凝结,这可能表明不期望的过热(尤其是在 $41.8^{\circ}\text{C}$ 以上)。

[0147] 系统较佳配备以监测或分析的其它感兴趣的参数包括以下一项或多项:动脉碳酸氢盐、血铵( $\text{NH}_4$ )水平、肝转氨酶(SGOT和SGPT)、呼气中的潮气末 $\text{CO}_2$ (End-Tidal- $\text{CO}_2$ )([血压、脉搏]、换气和新陈代谢的循环总和的指标;经由 $\text{CO}_2$ 测量,可以检测到酸中毒或新陈代谢升高,随后通过调整换气频率和/或容积进行校正)。

#### [0148] 温度控制

[0149] 全身热疗系统包括控制器。控制器设置成使用测量的体温 $T_m$ 作为输入信号,用于产生控制信号以操纵至少一个热装置和用于加热流体的设备,从而允许 $T_m$ 接近 $T_b$ 并稳定在该温度。

[0150] 至少一个热装置包括用于加热空气并喷射所述加热的空气的装置。可以通过改变喷射空气的温度、喷射空气的量、喷射速度、喷射方向和加热器的启动时间来控制这种加热器。取决于期望的温度和当前的体温,原则上可能会发生以下情况:控制空气喷射器以便在环境温度(即柜子外部存在的“室温”)或低于环境温度的温度下喷射空气,在这种情况下,将需要冷却。

[0151] 至少一个热装置还可以包括用于局部应用的热交换器,其可以通过改变流过该热交换器的热交换介质的温度和流速来控制。

[0152] 至少一个热装置还可以包括热源,该热源布置成整体上升高柜子内部的总体温度。

[0153] 可以通过修改流速(如果可能的话,对于特定类型的流体)和温度来控制用于加热流体的设备。

[0154] 控制器通常经由使用比例-积分-微分(PID)调节的反馈机制起作用,以防止越过至不期望的和医学上不可接受的温度。

[0155] 向个体提供热量的每个设备可以具有其各自的控制器单元。替代地,多个控制器单元或所有控制器单元可以结合在一个专用控制器中。能够在固定的设定点处运行向个体提供热量的一个或多个设备,同时对其它设备应用可变控制。

[0156] 用于使特定的重要器官保持在临界温度以下的局部应用的热交换器可以排它地或主要基于由位于所讨论的重要器官处或非常接近该重要器官的传感器获得的热通量测量温度来控制。

[0157] 在根据本发明的一个实施例中,全身热疗系统被布置成将患者的体温升高至目标温度 $T_b$ 达至少一段时间 $t_p$ 。时间段 $t_p$ 为至少6h、通常至少12h、较佳地至少14h、更佳地至少16h,甚至更佳地至少18h、更佳地至少20h、甚至更佳地至少22h、并且最佳地至少24h。

[0158] 本发明的系统和方法依赖于温度传感器网络和热通量传感器网络的相互作用,以升高和维持个体的高热条件。控制器从各种传感器接收信号,并经由反馈系统操纵各种设备。

[0159] 经由将加热的空气喷射到柜子中为个体提供主要的热通量,并经由那些介质加热体液以防止热量损失。此外,贴片和红外辐射器可以提供局部热流。温度传感器和热通量传感器向控制器提供信号,其能够经由这些装置调节传输到患者的热量。这可以通过调节液体和气体的温度来完成,但也可以调整液体和气体的流速来实现。

[0160] 通过测量身体内部或身体外部的温度,可以在身体上进行温度感测。经由热敏相机可以远程感测温度。也可以通过测量以下温度来间接进行热感测:围绕患者的柜子中的空气温度、患者体内的血液温度(例如借助经由导管插入血管的光纤传感器进行感测)、在血液离开身体时在体外系统中的血液温度、呼出的空气温度和尿液温度。

[0161] 系统的元件的协调操作允许个体的快速加热而不会越过期望的温度并且允许保持期望的温度,其随时间变得准确并且对于整个身体是均质且安全的。

#### [0162] 镇静剂和氧气供应

[0163] 在根据本发明的一个实施例中,全身热疗系统包括用于使患者进入镇静下或麻醉下的装置。

[0164] 为了本发明的目的,术语“镇静”是指在施用药物后患者的放松状态,伴有或不伴有意识丧失。对于昏迷下或麻醉下的患者,镇静下的患者可以是同义词。提供使患者进入镇静下或麻醉下的装置,以在温度 $T_b$ 下提供给患者。

[0165] 具体实施例涉及完全昏迷而没有呼吸。这具有避免经由出汗蒸发或经由呼吸的热量损失的优点。

[0166] 由此,通过血液的体外氧合提供身体所需的氧气供应。当经由体外回路加热血液时,这是特别有利的。

[0167] 在根据本发明的一个实施例中,全身热疗系统包括向患者供应氧气的装置。为了本发明的目的,术语“氧气”是指可以在镇静下施用于患者的任何含氧气体。

[0168] 可以在适合患者需求的温度和湿度下提供氧气(或包含氧气的空气)。提供氧气供应装置以在温度 $T_b$ 下向患者供应氧气。有利地,已经发现,监测的体温 $T_m$ 以更快的速度达到预定的目标温度 $T_b$ 。此外,已经发现,在温度 $T_b$ 供应氧气允许监测的体温 $T_m$ 以简单的方式稳定在 $T_b$ 或接近 $T_b$ 。

[0169] 在完全昏迷后,自主呼吸停止并经由面罩供应氧气。通常,应用的气体的温度适于通过引入冷气体来避免热量损失。

[0170] 当使用体外系统加热个体的血液时,可以将氧气供应给患者的血液,这允许减少通过呼吸设备代替的氧气供应。

#### [0171] 治疗方面

[0172] 在典型的实施例中,本发明的系统和方法,个体被放置在类似石棺状的柜子中,其中所有的加热元件和控制器都在柜子外部,由此经由管子向个体提供不同的液体和气体。替代地,将一个或多个加热元件放置在柜子内部以缩短加热介质与患者之间的距离。这仍然允许系统的一部分在柜子外部。例如,将带有空气或氧气的气瓶放置在柜子外部。“冷”气体随后进入柜子,在那里靠近个体将它加热。

[0173] 为了防止身体经由皮肤脱水,柜子可以包含传感器以监测环境空气的湿度。皮肤的水合作用水平可以直接测量,例如,通过使用测量皮肤弹性的传感器。湿度可以通过例如蒸发柜子中的水,或通过加湿进入柜子的气体(空气或氧气),较佳地先将混合室内的气体预加湿来调节。在此阶段可以向空气中添加其它添加剂,根据可能的情况,包括气雾剂化学疗法(前提是不可以与这些物质接触的身体部位得到充分屏蔽)。

[0174] 有利地,已经发现,根据本发明的全身热疗系统可以用于治疗能从长期(即至少6h)热疗治疗受益的个体。如前所述,这种治疗对癌症患者有益,因为肿瘤细胞对高温更敏

感。发明人已经发现,通过将体温升高至明智选择的狭窄温度范围,肿瘤细胞比健康细胞具有更大的敏感程度,使它们容易受到化学疗法或电离辐射的影响(细胞毒性差异)。因此,本发明的高度精确的系统允许最佳地利用细胞毒性差异现象,同时还通过温度升高本身来增强化学治疗药物或放射线的有效性。

[0175] 该方法还适用于在正常情况下会发生自发性发热的疾病的治疗。因此,该方法也适用于细菌和病毒感染。例如,该方法可用于治疗抗生素抗性细菌,或用于尚未开发或尚未开发有效的抗病毒化合物的病毒。同样,全身热疗可用于支持受益于患者免疫系统反应的任何类型的治疗。

[0176] 在根据本发明的一个实施例中,全身热疗系统还设有用于向个体施用附加的化合物的装置。附加的化合物的非限制性示例包括输入的血液、诸如葡萄糖和盐溶液、胰岛素等的营养化合物。较佳地,将该装置布置成施用化学疗法(抗肿瘤)化合物。施用附加的化合物的装置布置成使得附加的化合物在温度 $T_b$ 被施用。

[0177] 全身热疗系统还可用于治疗胶原脉管疾病,诸如关节炎和牛皮癣,以及用于治疗体温过低。

[0178] 此外,当该系统用于癌症患者的热疗治疗时,意外地发现患者体温升高的速率影响恶性肿瘤细胞的湮灭机制。快速的加热速率经由细胞坏死促进肿瘤细胞破坏,而较慢的加热速率经由细胞凋亡促进细胞破坏。

[0179] 由于高热条件极大地降低了肿瘤细胞的活力,因此这些细胞对抗癌药或电离照射变得更加敏感,因此允许使用具有相同治疗效果的较低剂量。较低剂量的药物或辐照会降低这些疗法的副作用。

[0180] 此外,整个身体的加热不仅影响位于身体器官中的原发性肿瘤,而且还影响可能存在于身体其它部位的任何循环细胞以及转移瘤。

[0181] 在本发明的方法中,使用不同的传感器和不同类型的管系来维持和调节高热条件并监测和控制身体的机能。

#### [0182] 一次性套件

[0183] 为了促进本发明的系统的操作,有利的是提供一种单次使用的套件(以下称为“一次性套件”或简称为“套件”),其结合了系统的一些元件。必须注意的是,本节中描述的各种部件也可以独立于套件而在系统中提供。

[0184] 该套件可包括用于向患者提供血液的流体回路的管系,以及用于监测来自患者的温度或热量损失的传感器和布线。用于动脉血液供应和静脉血液排出的典型流体回路是具有2个单独的内腔(套管)或也称为导管的双内腔接近设备的接近设备。流体回路可选地设有一个或多个选自包括以下的群组的项目:血压传感器、光学血液传感器、温度传感器、气泡监测器、气泡捕集器、气体和/或流体流量计(例如,通过测量速度)、气流过滤器、氧气供应、氧气饱和度仪、肝素和/或其它流体/气体入口点、膜式氧合器、热交换器。

[0185] 可选地,流体回路被隔离以抵抗热量损失或血液降解,以防止暴露于光。

[0186] 除了用于动脉血液供应和静脉血液排出的流体回路之外,该套件可包括温度传感器、热通量传感器、用于测量呼吸活动的传感器、用于测量心脏活动的传感器中的一个或多个。

[0187] 流体回路还可以允许在线分析流体回路内部的血液或抽取血液用于分析。

[0188] 上述一次性套件可以设置成盒状(预接线)形状因子,以易于在设备上操作和安装,从而减少混淆和/或错误连接的风险。

[0189] 另外,一次性套件可以设置有用于患者的绝热/隔离箔或套装。另外,一次性物品可以设有帽子状的盖子以连接到冷却设备,特别是冷却患者的大脑。

[0190] 该套件还可以包含用于冷却个体身体的选定部分的其它热装置,所述选定部分通常是单个器官,比如肝脏、肾脏或结肠。用于冷却个体器官的所述装置通常是一次性装置。

[0191] 在特定的构成中,一次性套件包括(1)用于局部应用的热交换器(诸如贴片之类),该热交换器配备有一个或多个温度传感器和/或热通量传感器,可选地具有其自身的控制器单元,以及(2)一个或多个一次性温度传感器,这些一次性温度传感器具有用于联接到系统控制器的连接器。

[0192] 总体说明

[0193] 尽管上面已经参考系统的特定实施例以及方法和药物的特定实施例描述了本发明,但是这样做是为了阐明而不是限制本发明。技术人员将理解,仅参考系统描述的选项和特征也适用于方法,反之亦然。

[0194] 示例

[0195] 示例1.用于优化第一加热装置的体外模型。

[0196] 将成纤维细胞系(正常人类真皮成纤维细胞(NHDF))和肿瘤细胞系在含有5%CO<sub>2</sub>的培养箱中的胎牛血清的DMEM中培养。合适的细胞系为例如海拉细胞、HT-1080(具有活化的N-ras致癌基因结缔组织细胞系)、A375(恶性皮肤黑素瘤细胞系)和A549(腺癌人类肺泡基底上皮细胞)。

[0197] 将细胞置于37°C的培养箱中,随后在从30分钟至4小时的时间范围内将温度升至41.5°C。细胞上介质的体积保持最小,以避免加热延迟。

[0198] 确定细胞生存力并测量细胞的凋亡和坏死。

[0199] 该实验允许确定当应用在身体上时,通过第一装置实现的缓慢或急剧增加温度的效果。

[0200] 示例2.用于确定效率和特异性的体外模型。

[0201] 将上述细胞在不同温度(37°C、39°C、40°C、40.5°C、41°C、41.5°C和42°C)下培养不同时间段(4h、6h、8h、12h、16h、20h、24h、36h)。

[0202] 确定细胞生存力并测量细胞的凋亡和坏死。

[0203] 该实验允许确定该方法的效率(杀死肿瘤细胞的百分比)和特异性(杀死的肿瘤细胞与杀死的正常细胞的百分比)。

[0204] 上述系统可进一步用于模拟肿瘤组织中的条件(缺氧、pH)并确定对已经用癌症药物治疗或辐射的细胞的效果。

[0205] 示例3.用于长期热疗的体内模型。

[0206] 将具有肿瘤的小鼠在麻醉剂下放置在加热柜子中的加热板上。对于小型实验室动物,热传递足以提供全身热疗而不应用如说明书中所述的第一和第二装置。

[0207] 杀死小鼠并检查肿瘤组织的细胞死亡。

[0208] 动物模型允许使用相同的时间段和相同的温度比较示例2和小鼠模型中获得的细胞死亡。

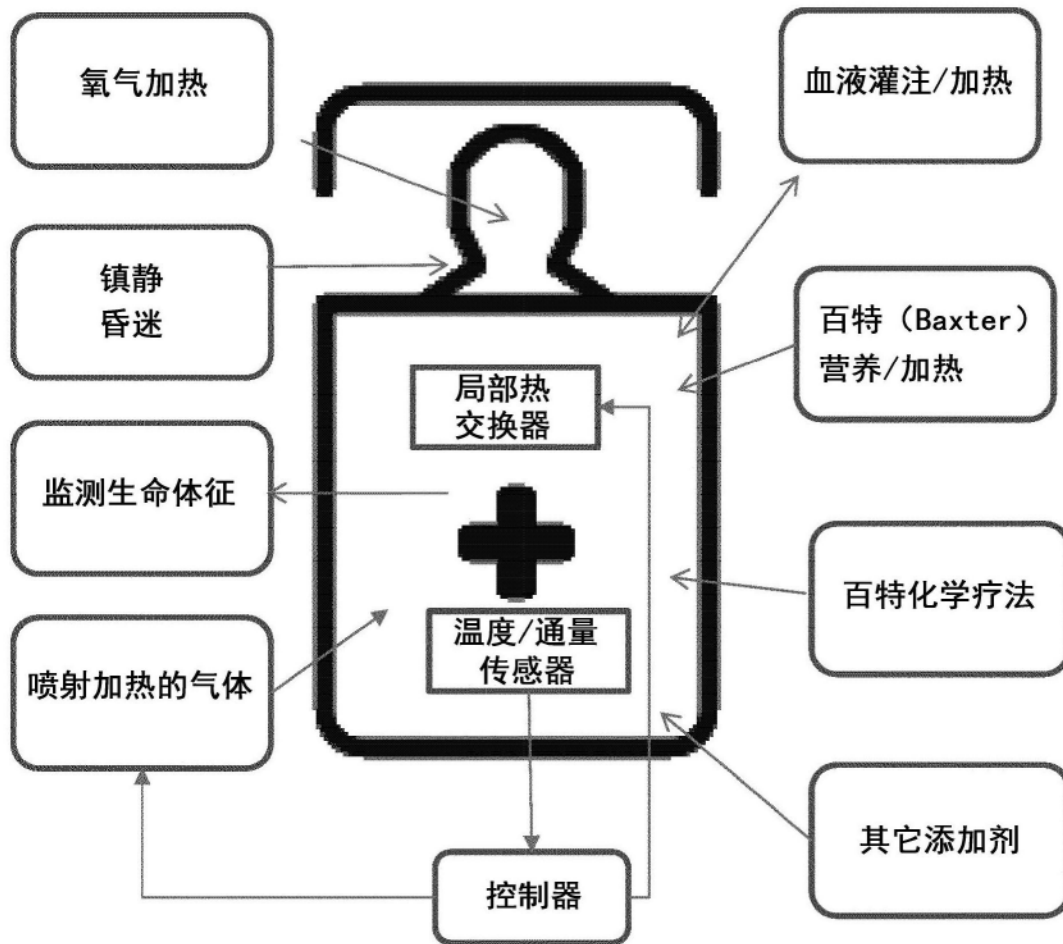


图1