



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108367102 B

(45) 授权公告日 2021.04.30

(21) 申请号 201680058286.6

(22) 申请日 2016.06.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108367102 A

(43) 申请公布日 2018.08.03

(30) 优先权数据
62/201,287 2015.08.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.04.04

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/036626 2016.06.09

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2017/023419 EN 2017.02.09

(73) 专利权人 米奈特朗尼克斯有限公司
地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 艾米丽·罗尔夫斯·迈林
盖里·西姆 阿比·瓦塞
本·克雷比尔 布莱克·赫斯托姆
亚伦·麦凯

(74) 专利代理机构 上海和跃知识产权代理事务
所(普通合伙) 31239
代理人 尹洪波

(51) Int.Cl.

A61M 1/00 (2006.01)

B01D 37/00 (2006.01)

B01D 37/04 (2006.01)

B01D 61/00 (2006.01)

B01D 61/14 (2006.01)

B01D 61/58 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4904237 A, 1990.02.27

EP 0921836 B1, 2004.05.12

CN 1433328 A, 2003.07.30

CN 101415482 A, 2009.04.22

WO 2008/105959 A2, 2008.09.04

WO 2010/123558 A1, 2010.10.28

CN 1110369 C, 2003.06.04

CN 101415482 A, 2009.04.22

US 2012/0234694 A1, 2012.09.20

US 2015/0094644 A1, 2015.04.02

US 2015/0328295 A1, 2015.11.19

US 2011/0098623 A1, 2011.04.28

US 5897528 A, 1999.04.27

EP 1600186 A1, 2005.11.30

CN 101801431 A, 2010.08.11

CN 204352261 U, 2015.05.27

审查员 贾慧丹

权利要求书2页 说明书13页 附图7页

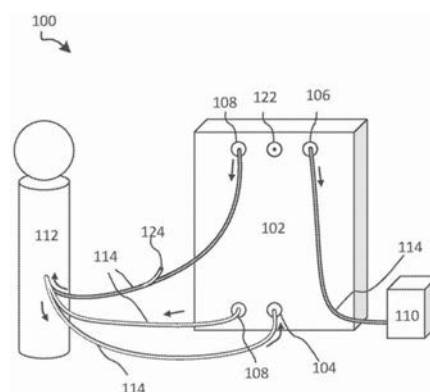
(54) 发明名称

用于来自生物流体的物料的过滤的切向流
过滤器系统

(57) 摘要

本发明讨论了用于从生物流体过滤物料的系统和方法。实施例可以用于过滤人类或动物受试者的脑脊液 (CSF)。所述方法可以包括下列步骤: 抽出包括CSF的流体, 通过使所述流体通过切向流过滤器来将所述体积过滤成透过液和截留液, 并使所述透过液返回至所述受试者。在所述系统的操作期间, 可以调整各种参数, 诸如流

速。



1. 一种用于从人类或动物受试者的脑脊髓液过滤物料的系统,所述系统包括:
过滤系统,用于以第一流速从所述受试者的含有脑脊髓液的空间抽出包含脑脊髓液的一定体积的流体,所述过滤系统是根据一组操作参数进行操作的;
切向流过滤器,用于将所述体积的流体过滤成透过液和截留液;
传感器,用于测量所述流体的特征,其中所述特征包括透过液与截留液的比率;
其中所述过滤系统设计成以第二流速将所述透过液返回至所述受试者的所述含有脑脊髓液的空间内;以及
其中所述过滤系统设计成响应于判定所测量的特征超过了预定阈值,基于所测量的特征来更新所述一组操作参数中的参数,其中更新所述参数使得所述第一流速和所述第二流速增大。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述过滤系统经至少部分地插入在所述含有脑脊髓液的空间内的多内腔导管与所述受试者的所述含有脑脊髓液的空间成流体连接。
3. 根据权利要求1所述的系统,其中所述参数包括所述第一流速和所述第二流速。
4. 根据权利要求3所述的系统,其中更新所述一组操作参数中的参数还使得所述第一流速和所述第二流速基本相同。
5. 根据权利要求1所述的系统,还包括第二传感器,用于测量所述流体的第二特征,其中所述第二特征为抽出的流体的总体积减去返回的流体的总体积。
6. 根据权利要求5所述的系统,其中所述过滤系统设计成判定所述第二特征是否超过第二阈值,其中所述第二阈值为被预测会诱发脊髓性头痛的一段时间内抽出的流体的总体积减去返回的流体的总体积。
7. 根据权利要求6所述的系统,其中所述过滤系统设计成响应判定所述第二特征超过第二阈值而更新第二参数,其中所述第二参数包括流速参数且更新所述第二参数使得所述第一流速和所述第二流速下降。
8. 根据权利要求6所述的系统,其中所述受试者为人类受试者,且被预测会诱发脊髓性头痛的所述一段时间内抽出的流体的总体积减去返回的流体的总体积为35毫升/小时至45毫升/小时。
9. 根据权利要求1所述的系统,其中从含有脑脊髓液的空间抽出所述体积的流体的所述第一流速在0.04毫升/分钟至30毫升/分钟。
10. 根据权利要求1所述的系统,还包括:
第二传感器,用于测量所述流体的第二特征,其中所述第二特征为绝对截留液流速;
其中所述过滤系统设计成判定所述第二特征是否超过第二阈值,所述第二阈值为可接受的截留液流速范围;以及
其中所述过滤系统设计成更新所述一组操作参数中的第二参数以使得所述绝对截留液流速回到所述可接受的截留液流速范围之内。
11. 根据权利要求1所述的系统,其中所述过滤系统设计成在返回所述透过液之前将治疗剂添加至所述透过液。
12. 根据权利要求1所述的系统,其中所述过滤系统设计成在返回所述透过液之前将一定体积的人工脑脊髓液添加至所述透过液。
13. 一种用于过滤人类或动物受试者的脑脊髓液的系统,所述系统包括:

多内腔导管,其设计成被引入所述受试者的含有脑脊髓液的空间中,所述导管具有第一孔口和第二孔口;

其中所述多内腔导管设计成通过所述第一孔口以抽出流速从所述含有脑脊髓液的空间抽出一定体积的流体;

切向流过滤器,通过使所述体积的流体在压力和过滤流速下通过所述过滤系统的切向流过滤器来将所述体积的流体过滤成透过液和截留液;

其中所述多内腔导管设计成通过所述第二孔口以返回流速使所述透过液返回至所述受试者的所述含有脑脊髓液的空间;以及

其中所述系统设计成响应于判定透过液与截留液的比率已增大,增大所述抽出流速和所述返回流速。

14. 根据权利要求13所述的系统,其中所述系统设计成响应于判定透过液与截留液的比率已增大,将所述压力和所述过滤流速中的至少一个增大。

15. 根据权利要求14所述的系统,响应于判定透过液与截留液的比率已增大,将所述压力和所述过滤流速都增大。

16. 根据权利要求13所述的系统,所述抽出流速和所述返回流速基本相同。

用于来自生物流体的物料的过滤的切向流过滤器系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年8月5日提交的题为“

[0003] 用于来自生物流体的物料的过滤的切向流过滤器系统”的美国临时申请号 62/201,287的先前提交日期的35U.S.C.§119项下的权益,其全部内容通过引用完全并入本文。

[0004] 在本申请中描述的实施例可以与下列中的一个或多个中所述的主体相组合或结合使用,或以其他方式使用:

[0005] 于2015年6月18日提交的题为“用于脑脊髓液空间的进入和导航的装置和系统”的美国专利申请号14/743,652,其要求于2014年8月19日提交的美国临时申请号62/038,998的优先权;以及

[0006] 于2013年3月13日提交的题为“脑脊髓液纯化系统”的美国专利申请号 13/801,215,其为2010年7月1日提交的美国专利申请序列号12/444,581的续案,其为2007年10月9日提交的国际专利申请号PCT/US2007/080834的进入美国国家阶段的申请,其要求于2006年10月9日提交的美国临时申请号 60/828,745的权益。这些文件中的每一个均由此通过引用并入本文,如同其在本文中进行完全阐述的一样。

技术领域

[0007] 本发明涉及一种用于来自生物流体的物料的过滤的切向流过滤器系统。

背景技术

[0008] 可以通过从生物流体过滤特定物料来治疗各种疾病和病症。用于从生物流体去除物料的最常见的过滤器为死端(常见的注射器过滤器)、深度过滤器和亲和过滤器。尽管死端和深度过滤器易于使用并具有许多孔径,但其小的表面积阻止了其被用于较大的体积或在试图去除大量物料时使用。这些过滤器可能很快发生堵塞,这是因为过滤机制使物料沉积在过滤器的表面上。此外,生物物料,诸如血液的过滤可能导致物料在通过死端过滤器进行过滤时被溶解。在本领域中存在对用于过滤生物流体的改进的系统和方法的需要。

发明内容

[0009] 根据某些实施例,一种用于从人类或动物受试者的脑脊髓液(CSF)过滤物料的方法可以包括使用过滤系统以第一流速从受试者的含有CSF的空间抽出一定体积的包括CSF的流体,过滤系统是根据一组参数进行操作的;使用过滤系统的切向流过滤器来将该体积的流体过滤成透过液和截留液;使用过滤系统的传感器测量流体的特征;以第二流速将透过液返回至受试者的CSF空间;以及响应于判定测量的特征超过了预定阈值,基于测量的特征来更新该组操作参数中的参数。

[0010] 在某些实施方案中,第一过滤系统可以经至少部分地在空间内插入的多内腔导管与受试者的含有CSF的空间成流体连接。该参数可以包括第一流速和第二流速。更新该组操作参数中的参数可以包括更新参数,以使得第一流速和第二流速基本相同。该特征可以为

抽出的流体的总体积减去返回的流体的总体积。阈值可以为被预测为诱发脊髓性头痛的所去除的CSF的体积。该参数可以包括流速参数且更新该参数使得第一和第二流速下降。被预测在人类受试者体内诱发脊髓性头痛的所去除的CSF的体积可能大于约15ml/小时,诸如约35ml/小时至约45ml/小时。从含有CSF的空间抽出该体积的流体的速率可能是约0.04ml/分钟至约30ml/分钟。该特征可能是透过液与截留液的比率,阈值可能是比率的增加,且更新该组操作参数中的参数可以包括更新该参数,以使得第一流速和第二流速增加。该特征可以为绝对截留液的流速,阈值可以为可接受的截留液的流速范围,且更新该组操作参数中的参数可以包括更新该参数使得绝对截留液的流速返回至在可接受的截留液的流速范围之内。该方法还可以包括在返回透过液之前将治疗剂添加至透过液。该方法还可以包括在返回透过液之前将一定体积的人工CSF添加至透过液。

[0011] 根据某些实施例,一种用于过滤CSF的方法可以包括使用第一过滤系统以第一流速从受试者的含有CSF的空间抽出一定体积的包括CSF的流体,第一过滤系统是根据第一组参数进行操作的;使用第一过滤系统的第一切向流过滤器来将该体积的流体过滤成第一透过液和第一截留液;使第一截留液通向与第一过滤系统成流体连接的第二过滤系统,第二过滤系统是根据第二组参数进行操作的;使用第二过滤系统的第二切向流过滤器来将第一截留液过滤成第二透过液和第二截留液;使用组合器来组合第一透过液和第二透过液以形成组合的透过液;使用传感器来测量流体的特征;以第二流速将组合的透过液返回至受试者的含有CSF的空间;以及响应于判定测量的特征超过了预定阈值,基于测量的特征来更新第一组操作参数或第二组操作参数中的至少一个参数。

[0012] 在某些实施例中,使第一截留液通向第二过滤系统可以包括使截留液通过调节第二截留液的流量特征的流量调节器。组合器可以调节组合的透过液至受试者的含有CSF的空间的返回。第一和第二流速可以基本相同。

[0013] 根据某些实施例,一种用于过滤人类或动物受试者的CSF的方法可以包括将多内腔导管引入受试者的含有CSF的空间中,导管具有第一孔口和第二孔口;通过第一孔口从含有CSF的空间抽出一定体积的流体;通过使该体积的流体在压力和流速下通过过滤系统的切向流过滤器来将该体积的流体过滤成透过液和截留液;以及通过第二孔口使透过液返回至受试者的含有CSF的空间。

[0014] 在某些实施方案中,该方法可以包括响应于判定透过液与截留液的比率已增加,增加压力和流速中的至少一个。响应于判定透过液与截留液的比率已增加,可以增加压力和流速。可以按抽出流速抽出该体积的流体,可以按返回流速返回该截留液,且抽出流速和返回流速可以基本相同。

附图说明

[0015] 图1示出根据某些实施方案的用于从生物流体过滤物料的系统,其中实线箭头表示实例流体流动方向。

[0016] 图2A示出根据某些实施方案的从贮存器抽出并返回至其的流体。

[0017] 图2B示出根据某些实施方案的从贮存器抽出并返回至其的流体。

[0018] 图2C示出根据某些实施方案的过滤系统的方框图,其中实线箭头表示实例流体流动路径且虚线箭头表示信号或信息的实例流动路径。

[0019] 图2D示出根据某些实施方案的切向流过滤系统的截面。

[0020] 图3示出根据某些实施方案的用于从生物流体过滤物料的系统,其中实线箭头表示实例流体的流动方向。

[0021] 图4示出用于使用用于从生物流体过滤物料的过滤系统的方法的流程图。

[0022] 图5示出用于在过滤系统内控制流体流的方法的流程图。

具体实施方式

[0023] 所公开的实施例一般涉及用于从人类或动物受试者的生物流体过滤物料的系统和方法。在某些实施方案中,切向流过滤器可以被用于将脑脊髓液(CSF)分离成透过液和截留液。透过液可以被返回至受试者。在某些实施方案中,可以再次过滤截留液,例如,通过一个或多个额外的切向流过滤器或通过不同的过滤方法进行。在系统的操作期间,可以修改各种参数,诸如流速和压力。本文描述的某些系统和方法可以与用于调节、去除或以其他方式处理生物物料的其他系统和方法,诸如在通过引用并入本文的美国专利号8,435,204中所讨论的那些相结合。

[0024] 图1示出根据某些实施例的用于从生物流体过滤物料的系统100,其包括过滤系统102、进出口104、截留液出口106、透过液出口108、容器110、贮存器112和配管114。箭头表示流体可能通过该系统的实例方向。

[0025] 在某些实施例中,过滤系统102为被配置成过滤、浓缩、透析、分离或以其他方式处理或调节流体内容物的装置或装置的组合。过滤系统102可以是切向流过滤系统(例如,如关于图2A-2D所示和所述的)或被配置成过滤流体的其他系统。在某些实施例中,过滤系统102通过进出口104接收流体并将流体分成截留液和透过液。截留液通过截留液出口106离开过滤系统102且透过液通过透过液出口108离开过滤系统102。

[0026] 进出口104可以是流体通过其进入过滤系统102端口。截留液出口106可以是截留液通过其离开过滤系统102的出口。透过液出口108可以是透过液通过其离开过滤系统102的出口。

[0027] 进出口104、截留液出口106和透过液出口108可以是任何种类的孔口,物料或流体可以通过其流动。这些组件可以被配置成通过配管114成流体连接。组件104、106、108、114可以包括以便进行连接的各种配件,包括但不限于压缩配件、扩口配件、咬合配件、快速连接配件、鲁尔型配件、螺纹配件以及被配置成使得能够在两个或更多组件之间进行流体或其他连接的其他组件。除了配件之外,组件104、106、108、114还可以包括以便使用系统100的各种元件,包括但不限于各种阀、流量调节器、适配器、转换器、旋塞阀、减速器和其他元件。

[0028] 在某些实施例中,可以有一个或多个透过液出口108和一个或多个截留液出口106。例如,在图1和3中所示的系统100、200分别包括具有两个透过液出口108的过滤系统102。该配置可以便于在过滤系统102、302内使用不同的过滤系统。例如,过滤系统102、302可以包括多个过滤组件,每一个均具有其自身的各个出口。

[0029] 容器110可以是用于存储流体的容器。例如,离开过滤系统102的流体可以沉积在容器110中。可以保持沉积在容器110中的流体以进行存储、废物处理、处理、测试或其他用途。容器110还可以是用于,例如通过相同或不同组的过滤器进行的后续过滤的贮存器。该

流体可以或可以不与之前过滤的流体进行组合。

[0030] 贮存器112可以含有要过滤的特定流体。在某些实施方案中,贮存器112 可以是在人类或动物受试者体内的解剖学实体或位置,诸如室或含有CSF的空间或血管。贮存器112可以是流体的来源、流体的目的地或两者。例如,系统 100可以从贮存器112去除或接收一定体积的流体,执行过滤和/或其他处置并使所处理和/或处置的流体中的一部分返回至贮存器112。

[0031] 系统100的各种组件可以通过配管114连接。例如,在某些实施例中,可能存在一定长度的配管114将贮存器112置于与进口104成流体连接处。透过液出口108可以经一定长度的配管114与贮存器112成流体连接。截留液出口106可以经一定长度的配管114与容器110成流体连接。配管114可以是用于传送或含有流体的任何种类的系统。虽然在系统100内的连接被示为直接的,但连接不必是直接的。系统100的各个部分可以通过连接和各种配管114的组合进行连接。在某些实施例中,配管114和系统100的其他部分可以填充有灌注流体(例如,盐水)。更长长度的配管114可以相应地包括更大量的灌注流体;然而,在某些实施方案中,更大量的灌注流体可以产生不合需要的量的“天然”流体,诸如CSF的稀释。相应地,在某些实施方案中,可以选择配管114,以使所需的灌注流体的体积最小化,且同时使系统是切实有用的(例如,使得系统100能够在受试者的床边进行使用的足够的配管)。根据受试者和贮存器 112,对流体的去除或稀释的耐受性可能发生变化,且系统100可以相应地进行缩放。例如,可以改变系统100的参数以进行缩放以适合从小鼠到人类或更大哺乳动物的受试者。

[0032] 在某些实施方案中,配管114可以具有用于接入在配管114内行进的流体的孔口124。如在图1中所示,在透过液出口108和贮存器112之间存在孔口 124。该孔口124可以被配置成用于引入添加剂,诸如治疗剂、人工流体(诸如人工CSF)和/或其它添加剂。孔口124还可以被配置成去除流体以进行测试或其他用途。例如,在某些实施例中,可以去除返回至贮存器112的流体并测试其特定特征或参数。在某些实施例中,将贮存器112联接至进口104的配管 114可以包括孔口124。该孔口124还可以用于引入添加剂和/或去除流体。在某些实施方案中,代替或除了位于配管114上的孔口124,还可以存在位于过滤系统102本身上面的孔口122。该孔口122可以用于在用于各种目的的过滤期间在各个点处接入过滤系统102内的流体。例如,像孔口124一样,孔口122 可以用于将添加剂引入系统100或从其去除流体。在一些实施例中,孔口122、124可以用于将系统100与其他系统联接。

[0033] 图2A示出根据某些实施方案的用于从贮存器112抽出流体202并将流体 202返回至贮存器112的系统和方法。可以按各种方式进行在系统100和解剖结构(诸如贮存器112)之间的连接。例如,如果贮存器112为受试者体内的解剖位置,如在图2A中所示,可以通过被插入特定解剖位置中的一个或多个导管进行与贮存器112的连接。例如,导管可以通过受试者体内的单个开口插入的多内腔导管以接入解剖位置,或可以是在两个不同但却相连的解剖位置处插入的两个导管。在某些实施方案中,可以经体外脑室引流系统进行连接。例如,导管的顶端可以被置于大脑的侧脑中。

[0034] 作为特定的实例,在图2A中所示的某些实施方案包括:载有流体202(例如,包括CSF的流体)的受试者的脊柱200的一部分,其包括椎骨201;以及多内腔导管204。多内腔导管204可以包括将贮存器112置于与配管114成流体连接的第一孔口206和第二孔口208。如

图所示,第一体积的流体202通过第一孔口进入多内腔导管204并通过其进入配管114中的一部分(例如,通向进入口104的配管114中的一部分)。第二体积的流体202从配管114中的一部分(例如,来自透过液出口108的配管114的一部分)进入多内腔导管204,并通过第二孔口208离开多内腔导管204。

[0035] 图2B示出根据某些实施方案的用于从贮存器112抽出流体并将流体返回至贮存器112的系统和方法。在该特定实例中,以通常被称为体外脑室引流的配置,多内腔导管204被置于与受试者的大脑210的脑室成流体连接。

[0036] 尽管图2A和2B分别示出了接入在脊柱200的一部分和大脑210的一部分中的CSF,但本文所公开的实施例不必限于那些区域或该流体,且可以用于其他位置和流体。例如,一个或多个单内腔导管可以被用于传送流体202。作为另一个实例,解剖位置可以是血管,且流体可以是血液。

[0037] 图2C示出根据某些实施例的过滤系统102的方框图,其中实线箭头表示流体和物料的实例流动路径,且虚线箭头表示信号和信息的实例流动路径。图 2C示出进入口104、截留液出口106、透过液出口108、泵222、传感器224、处理单元228和界面230。

[0038] 泵222可以是用于引导流体流动通过过滤系统102的一个或多个部分的任何装置。在某些实施例中,泵222可以是蠕动泵,其可以减少对复杂的泵组件进行灭菌的需要;然而,也可以使用其他类型的泵。可以通过修改泵222的操作参数来控制泵222的操作。这可以使得能够改变泵222的流速、压力和/或其他参数。泵222还可以用于从贮存器112抽出流体。

[0039] 传感器224可以是用于在过滤之前、之后和/或期间生成和/或接收信息,包括但不限于从贮存器112抽出的流体的特征中的一个或多个的装置,该信息包括但不限于温度;压力;透过液体积与截留液体积的比率;至和/或来自贮存器112的流体流速;在流体中的污染物或其他物料的量;流体流的返回速率;过滤器的效率;过滤器的状态(例如,过滤器是被堵塞了还是以其他方式无效运行的);以及其他参数或特征。虽然传感器224被示为在过滤系统102中,但一个或多个传感器224也可以位于系统100中的其他地方和/或与其他位置进行协作。传感器224可以将数据转换成计算机和/或人类可读的表示以进行处理。

[0040] 过滤器226可以是用于将第一部分的物料和/或流体与第二部分的物料和/或流体的装置。过滤器226的设计和类型可以根据流体的类型和所需的过滤结果而发生变化。例如,过滤器226可以是配置成将流体分离成透过液和截留液(见,例如图2D)的切向流过滤器,其中截留液流至截留液出口106,且透过液流至透过液出口108。例如,可以使用过滤器的各种组合以实现不同种类的过滤。例如,过滤器可以包括具有各种孔径和不同属性的过滤器。例如,过滤方案可以包括超滤、微滤、粗滤和具有各种孔隙度的其他尺寸的过滤器。过滤器的组合可以包括死端过滤、深度过滤、切向流过滤、亲和过滤、离心过滤、真空过滤和/或其组合。多个过滤系统可能是有用的,以便连续地重新过滤截留液,以产生可以被返回至贮存器112的更大体积的透过液。

[0041] 处理单元228可以是配置成控制过滤系统102的操作的装置,例如,通过将信号发送至泵222、传感器224和/或过滤器226来进行。在一些实施例中,响应于从界面210接收输入来发送信号。在某些实施例中,处理单元228可以处理信息,诸如从传感器224和/或界面210接收的数据并基于该信息做出决策。在某些实施例中,处理单元228本身可以基于该信息做出决策。例如,处理单元228可以包括用于运行被配置成接收输入、做出决策和提供

输出的指令的处理器和存储器。

[0042] 界面230可以是被配置成接收输入和/或提供输出的装置或装置的系统。在某些实施例中,界面230为键盘、触摸板、受试者监控装置和/或被配置成接收输入的其他装置。例如,医疗保健专业人员可以使用界面230来启动或停止系统100并且修改系统参数,诸如程序的绝对持续时间、泵的速度和其他参数。界面230还可以包括显示器、扬声器或用于发送用户可检测的信号的其他装置。在某些实施方案中,界面230可以包括被配置成将通信发送至其他装置的网络界面。例如,界面230可以使得过滤系统102能够与其他过滤系统、流量控制装置、服务器和/或其他装置进行通信。

[0043] 图2D示出根据某些实施方案的过滤器226的一段,其包括第一部分256、膜258和第二部分260,其中箭头表示流动方向。如在图2D中所示,过滤器226被配置成切向流过滤器。在这个配置中,流体202可以进入过滤器206并通过第一部分256。当流体262行进通过第一部分256时,流体262可能遇到膜258。在第一部分256和/或第二部分260内的特定压力、流速或其他环境条件可能吸引或以其他方式促使流体与膜258相接触。可以通过,例如,过滤器的形状、大小或配置产生所述环境条件。还可以作为泵222或过滤系统102或系统100的其他特性的结果而产生所述环境。结果,流体262的某些组分(例如,组分252)可以通过膜258的孔至第二部分260。然而,某些其他组分(例如,污染物254)可以具有不适于通过膜258的尺寸例如,某些其他组分太大了)而是保留在第一部分256内(。通过膜258进入第二部分260中的流体262可以被描述为透过液且可以通过至透过液出口108。

[0044] 作为特定实例,流体262可以是具有特定的所需组分252的CSF。CSF还可以含有污染物254,诸如血细胞、血细胞碎片、溶血组分、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、炎性细胞、蛋白质、错误折叠的蛋白质、细胞因子、细菌、真菌、病毒、小分子和大分子、寡聚体(诸如AB寡聚体、tau寡聚体、 α -突触核蛋白寡聚体和亨廷顿蛋白寡聚体)、抗体(诸如抗髓磷脂抗体)、酶、突变的酶(诸如SOD1的突变)和/或其他物质。污染物254可以但不一定包括正常存在于CSF中的物料或物质(例如,正常存在于CSF中,但却以升高的量或其他不合适的量存在的细胞因子)。污染物254中的一种或多种可以与一种或多种疾病或病症相关联或被质疑与其相关联。例如,污染物254可以与阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症,例如,如在美国申请号13/801,215中所述的一种或多种相关联。过滤器226可以被用于将污染物254与流体和/或CSF的所需组分252相分离。例如,膜258可以设定尺寸或以其他方式被配置成允许CSF流过膜258,且同时基本上防止污染物254透过膜258。

[0045] 图3示出根据某些实施例的用于从生物流体过滤物料的系统300。系统300可以包括额外的组件,诸如但不限于流量(或压力)调节器118、318、组合器116和过滤系统302(例如,如参考过滤系统102所述的)中的一个或多个。过滤系统302可以包括入口304(例如,如上面参考入口104所述的)、截留液出口306(例如,如参考截留液出口106所描述的)和透过液出口308(例如,如上面参考透过液出口108所描述的)。箭头表示流动方向。

[0046] 在某些实施方案中,系统300包括过滤系统102,且截留液出口106可以先被连接至流量调节器118且随后被连接至第二过滤系统302的入口304,而不是使截留液出口106被直接连接至容器310。透过液出口108和透过液出口308可以经组合器116连接以流向贮存器112。然而,透过液出口108、308不一定需要进行组合且可以经分离的路径返回至贮存器112。截留液出口306可以经流量调节器318被连接至容器310。

[0047] 流量调节器118、318可以是配置成调节系统300的一个或多个流体流动特征的装置。这些特征可以包括但不限于流速、方向和压力。虽然流量调节器118、318被示为在过滤系统102、302外部的组件,但其不需要或仅需要位于过滤系统102、302的外部或在所示的精确位置中。在某些实施例中,流量调节器118、318可以位于过滤系统102、302内。在某些实施方案中,过滤系统 102、302或系统100、300的其他部分可以包括额外的流量调节器。流量调节器可以包括用于控制流量特征的各种组件或子系统且可以包括压力调节器、背压调节器、传感器和/或其他装置。流量调节器可以通过系统的其他组件(例如,处理单元228)进行控制。

[0048] 组合器116可以是其中来自两个或更多管子112的流体被混合成单个流体流的装置。例如,如在图3中所示,组合器116接收来自透过液出口108和透过液出口308的流体并将流体混合至单个长度的配管114以储存至贮存器112 内。在一些实施例中,组合器116可以是简单的接合点,其将来自出口108、308的流置于与通向贮存器112的配管114成流体连接。在一些实施例中,组合器116可以促进流体的混合。在某些实施例中,组合器116还可以包括用于流量调节的机构。例如,组合器116可以使湍流平稳,缓冲流体以使贮存器112 内的存储平稳,从流体去除气泡并执行其他流量调节或流体处理。组合器116 还可以调节正在储存入贮存器112内的流体的流量、方向和压力速率。

[0049] 过滤系统302可以是如上面参考过滤系统102所描述的过滤系统。然而,过滤系统102、302可以是不同的。例如,过滤系统102可以被配置成过滤特定种类的污染物254,而过滤系统302则可以被配置成过滤不同种类的污染物254。在其他实施例中,过滤器可以提供选择性或渐进式过滤,诸如通过使过滤系统 102中具有一组孔径而过滤系统302中具有一组更小孔径,以便提供对相同或不同污染物254和/或其他物质进行增加的过滤。一个或两个过滤系统102、302 可以使用切向流过滤、其他过滤或其组合。

[0050] 图4示出用于使用用于从生物流体过滤物料的过滤系统的方法400,其包括下列步骤:开始工艺过程402,抽出一定体积的流体404,过滤和/或以其他方式处置该体积的流体406,测量特征408,返回一定体积的流体410,判定 412,更新参数414,以及结束416。该方法可以结合某些实施例,包括系统100 和系统300一起使用。虽然将参考系统300描述该方法,但本领域的技术人员将能够改动步骤以结合其他系统,包括但不限于系统100或系统的各种组合一起使用。

[0051] 虽然该方法被描述成是针对特定体积的流体执行的,但该系统也可以对流体的连续流进行操作。即,系统300不一定需要抽出一定体积的流体,等待该体积被进行处理和返回且随后抽出另一体积的流体。该方法可以遵循连续的过程。类似地,虽然图4似乎示出一系列的连续步骤,但所描述方法的步骤也可以同时发生。例如,系统300可以同时执行在图4中所示步骤中的一些或所有。例如,系统300可以同时抽出和返回流体。

[0052] 方法400可以在开始402时开始。该步骤402可以包括激活系统300的一个或多个组件。该步骤402还可以包括或遵循各种准备步骤。这种步骤可以包括安装过滤组件,选择和准备贮存器112,安装配管114,校准组件,灌注系统 300的组件和其他步骤。

[0053] 安装过滤组件的步骤可以包括基于所需的结果,特定的贮存器112,流体或其他考虑来选择特定的过滤组件。例如,如果该方法400是用于患有脑血管痉挛的受试者的,该程序的目标则可以是用于从受试者的CSF过滤血液分解产物。这将使贮存器112是载有CSF,流

体的内腔。就这点而言,将选择特定的过滤组件从CSF过滤血液组分。例如,可以使用膜258,其孔的尺寸为基本上防止血液组分流过同时大到足以基本上允许CSF进入以作为透过液。

[0054] 选择和准备贮存器112的步骤可以包括选择特定的贮存器112。例如,医疗专业人员可以选择可能受益于对体液执行过滤的个体并确定含有流体的贮存器。如上所述,这可以包括患有脑血管痉挛的受试者。准备贮存器112可以包括确立用于解剖位置用于工艺过程接入贮存器112(例如,在脊柱部分200中,如在图2A中所示),对该位置进行灭菌或以其他方式准备该贮存器112以用于该工艺过程。可以根据在本申请中描述的系统和方法或通过其他方式来执行贮存器112的选择和准备。例如,可以根据在美国临时申请号62/038,998中描述的各种系统和方法执行选择和准备贮存器112。

[0055] 安装配管114可以包括连接系统300的各种组件。例如,截留液出口106可以被连接至流量调节器118,流量调节器118至入口304,等。该步骤还可以包括安装配管114以从贮存器抽出流体并将流体返回至贮存器112。该步骤可以包括将多内腔导管插入解剖位置中以将贮存器112置于与系统300成流体连接处以使得流体能够被抽至入口104中并返回至贮存器112。

[0056] 校准组件可以包括设置用于使用系统300的初始参数。该步骤可以包括建立初始流速、初始压力和其他初始参数或系统设置。初始参数可以基于观察到的或预测到的临床测量,包括但不限于在贮存器112中的流体的估计量,受试者的健康,预测的截留液与透过液的比率和其他因素。

[0057] 灌注系统300可以包括将灌注溶液添加至系统300组件中的一个或多个。根据系统300的配置,为了使一个或多个组件有效运行,灌注可能是必需的。根据贮存器112、流体和受试者,灌注可能是要确保舒适性或良好的健康所必需的。在某些应用中,系统300可以进行灌注以使得能够返回一定体积的流体,且同时抽出一定体积的流体。这对于其中贮存器112具有相对小体积的流体(例如,在CSF的过滤期间)或以其他方式对体积的相对变化敏感的应用来说是特别有用的。根据所使用的过滤类型、程序的长度和其他因素,可以在过滤程序期间添加灌注流体以弥补在该程序期间失去的流体。

[0058] 在步骤404,从贮存器112抽出一定体积的流体。在某些情况下,可以使用位于系统100内的泵或装置抽出流体。例如,泵可以是流量调节器118、318;过滤系统102、302(诸如泵222);和/或组合器116中的一个或多个的组件。泵可以被用于从贮存器112抽出一定体积的流体。

[0059] 在一些实施例中,从贮存器112抽出流体的速率为约0.01mL/分钟至约100mL/分钟。在优选的实施例中,流体的速率是0.1mL/分钟至约10mL/分钟。然而,根据应用,所抽出的量可能更高或更低。量可以根据各种因素,包括但不限于所抽出的流体类型、流体的粘度、在贮存器112中的流体的量和其他因素发生变化。流体的粘度可以随时间并根据特定的受试者发生变化。例如,患脑膜炎的受试者体内的CSF的粘度可能不同于具有典型CSF的受试者。一旦从贮存器112抽出流体,流体则可以通过配管114并经入口104进入过滤系统102中。

[0060] 在步骤406,过滤该体积的流体。这可以包括使流体通过过滤系统102的过滤器的步骤。虽然已在本发明中描述了切向流过滤器,但其不必是所使用的过滤器或不必要是所使用的唯一的过滤器。例如,过滤系统102可以包括各种过滤组件的配置,包括但不限于切向

流过滤、微滤、超滤、纳滤、死端过滤器、深层过滤器和其他过滤装置或机构。

[0061] 过滤过程可能导致将流体分离成截留液流和透过液流。透过液流可以通过透过液出口108离开过滤系统102,而截留液可以通过截留液出口106离开过滤系统102。根据过滤器的配置和方法400的目标,在一些实施方案中,透过液可以是要返回至贮存器112的流体。在其他实施方案中,截留液可以被返回至贮存器112。截留液可以是含有污染物或以其他方式处于不适于返回至贮存器112的条件中的流体。

[0062] 在某些实施例中,例如,如在图3中所示,截留液可以进行连续或渐进的处理,诸如再次通过另一个过滤器过程进行过滤,或通过使截留液改道经过相同的过滤器以用相同的过滤器进行再次过滤。例如,在某些实施方案中,截留液可以通过流量调节器118并进入过滤系统302中以进行额外的过滤。该过滤可能导致截留液被进一步分离成第二截留液和第二透过液。第二透过液可以从透过液出口308流向组合器116以返回至贮存器112。第二截留液可以被进一步过滤或纯化。一旦流体被充分过滤,剩余的截留液或污染物可以通过流量调节器318并进入容器310中以进行分析、处置、存储或其他用途,或者替代地或额外地,剩余的截留液可以经受进一步的加工、处理和/或过滤(任何次数),其中进一步处置的流体被,例如,直接地或与其他流体相组合地引向贮存器112。

[0063] 在步骤408,可以测量流体和/或系统的特征。测量特征可以包括间歇或连续采样和/或监控感兴趣的特征或参数。虽然该步骤408被示为在过滤流体406 步骤之后,但步骤408可以在过程400的任意点进行,只要可以收集有用的数据。

[0064] 在某些实施例中,测量特征可以包括在过滤之前、期间或之后测量从贮存器112抽出的流体的特征。所测量的特征可以包括特定污染物、蛋白质、化合物、标志物和存在的其他流体组分的存在或量。作为另一个实例,也可以测量透过液体积与截留液体积的比率、来自贮存器112的流体流速、流体温度、流体不透明性或半透明性或透明性、绝对截留液的流速和至贮存器112的流体流速。还可以测量系统300的性能特征。例如,过滤器226的效率、过滤器226 的状态(例如,经界面210)和系统300性能的其他标志物。

[0065] 在某些实施例中,所测量的特征可以包括关于受试者或医疗提供者输入的信息。例如,系统300可以监控受试者的血压、心率、应力和其他信息。除了定量特征之外,还可以进行定性测量。例如,可以测量受试者的不适和其他特质。这些和其他数据可以通过传感器224测量和/或通过被可操作地联接至系统 300的输入装置(例如,键盘、触摸屏、受试者监控装置和用于接收输入的其他装置)被输入至系统中。

[0066] 在步骤410,将一定体积的流体返回至贮存器112。在某些实施例中,只要已完成流体过滤,则将流体返回至贮存器112。在某些实施例中,可以控制流体的流速。例如,一定体积的流体在返回贮存器112之前可以在组合器116或在系统300的另一区域中进行一段时间的缓冲。缓冲可以被用于使流体的返回速率平稳,留出时间以让流体达到特定温度,留出时间以让特定的添加剂在流体内进行混合以及用于其他原因。

[0067] 在某些实施例中,控制流体返回至贮存器112的速率和/或压力(例如,通过组合器116和/或流量调节器318进行)。例如,控制流体的返回,以使得流体按一定速率返回或按一种方式返回,以在贮存器112内保持动态平衡。在某些实施例中,这可以通过按与当前从系统抽出流体的速率相同的速率返回流体来实现。在某些实施例中,可以按与去除流体的流速基本上相同的流速返回流体。从系统去除的以及被返回至系统的流体体积可能不相等。

在从贮存器去除显著数量的污染物时,会是这种情况。在某些实施例中,可以通过添加额外的流体来弥补该差异。

[0068] 在某些实施例中,可以将特定体积的额外流体返回至贮存器112。额外的流体可以是并非从贮存器112抽出的,之前从贮存器112抽出的,从合成的不同贮存器抽出的流体,或者额外的流体以其他方式不同于在步骤404中从贮存器112去除的体积。额外的流体的返回可以被用于,例如,补偿被过滤掉的流体的体积,特别是在开始402时贮存器112仅包括少量的流体的情况下。

[0069] 在某些实施例中,可以在流体返回至贮存器112之前将一个或多个治疗剂添加至流体。流体可以用特定的药理剂进行处理或与其相混合。例如,当流体是CSF时,该药剂可以被配置成绕过血脑屏障。药剂可以包括但不必限于抗生素、神经生长因子、消炎剂、止痛剂、被设计成使用鞘内方式进行输送的药剂、被设计成影响特定病症(例如,脑膜炎阿尔茨海默病、抑郁症、慢性疼痛和其他病症)的药剂和其他药剂。

[0070] 作为特定实例,贮存器112可以是受试者的含有CSF的空间,诸如蛛网膜下腔空间或已知或被认为含有CSF的其它空间。该空间可以仅具有总共约为125ml的CSF,但如果水平下降至某个阈值(例如,约85ml)以下,受试者则可能经受不良的副作用。如果特别大量的现有CSF包括不良的化合物,透过液的体积则可能小到足以使得贮存器112中的流体水平下降至阈值以下。因此,系统300可以返回一定体积的额外流体(例如,人工CSF或其他合适的流体)以调整在被返回的抽出CSF的量和需要返回的量之间的差异,以便将贮存器112的体积保持在阈值量以上。

[0071] 在某些实施例中,流体的抽出和返回可以按脉冲方式发生。例如,系统300可以抽出特定体积且随后停止抽出额外的流体。抽出的体积通过过滤或其他系统进行处理且进行缓冲(例如,在组合器116进行)。来自缓冲器的过滤的量可以按与从贮存器112抽出的下一个体积大致相同的速率和/或大致相同的总体积被返回至贮存器112。该过程可以允许系统保持贮存器112的体积水平相对一致且在其中处理时间(例如,在从贮存器112抽出流体和流体被返回至贮存器112之间的时间)较长的情况下可能是有用的。

[0072] 在步骤412,进行决定。该决定可能是由,例如,医疗专业人员、处理器系统或其组合做出的。例如,医疗专业人员可以分析测量到的特征并得出结论。作为另一个实例,处理单元208可以基于使用算法或通过其他机制来分析测量到的特征。该决定可基于测量到的参数、计时器、时间表或其他机制。可以使用该决定,来改变系统300的参数以随时间改变并解决特定的测量到的特征。

[0073] 例如,可以做出有关从贮存器112抽出流体和/或将流体返回至贮存器112的流速的决定。例如,可能保持基本上相同的流体抽出和返回速率。具体地说,如果从贮存器112抽出的流体比返回的多,则会逐渐减小在贮存器112中的流体的体积。这可能是不合需要的,这是因为对于某些流体和某些贮存器112而言,如果贮存器112的体积超过特定阈值,则可能发生不良的副作用。例如,在抽出的流体是CSF的情况下,流速可以使得在一小时的过程中从人类受试者去除的CSF的体积不超过约5mL至约20mL。即,流体体积从其原始的起始体积的下降在一小时的时间段内不会超过约5mL至约20mL。在某些实施例中,可能需要将绝对的截留液的流速保持在可接受的截留液流速的某个范围内。在某些实施例中,阈值可以是约0.10mL/分钟至约0.30mL/分钟。在某些实施例中,阈值可以是约0.16mL/分钟。在

某些实施例中,阈值可以是约0.2mL/分钟至约0.25mL/分钟;然而,在某些情况下也可能需要其他值。在某些实施例中,泵可以按约1.0mL/分钟运行,且截留液的流速为约0.25mL/分钟,透过液的流速为约0.75mL/分钟,其为约3:1的比率。然而,如果泵的速率增加到约2.0mL/分钟,截留液的流速则可以保持为约0.25mL/分钟,其留下为约1.75mL/分钟或约7:1的比率的透过液的流速。通过将截留液的流速保持在阈值内,尽管比率发生了变化,系统仍可以按照预期运行。

[0074] 基于测量到的特征,可以决定用于解决抽出和返回速率中的不一致的最好方式可能是降低流速以减小从系统失去的流体的总体积。这可能意味着,虽然存在从贮存器112的流体的净损失,但该损失是按较慢的速率发生的。速率可以慢到足以使得,例如,受试者的身体产生足够的流体以弥补该损失。

[0075] 例如,在过滤过程400的开始,流体可以含有大量的污染物,这导致相对大量的物料被过滤出来且相对少量的流体被返回(例如,透过液)。随着过滤或处理过程继续,被处置的流体量会减少,这是因为污染物已被过滤出来了(例如,截留液)。在这种情况下,可以做出决定以按相对低的流速开始该过程且随后在被过滤出的流体的体积减小时增加流速。此外,决定可以包括改变在过滤器226内的流量和/或压力以实现特定的过滤结果。

[0076] 作为另一个实例,测量的特征可以是受试者所表达的不适。从受试者的含有CSF的空间抽出CSF可能导致过度引流的症状,诸如脊髓性头痛。可以通过不抽出超过阈值量的CSF来避免或以其他方式解决过度引流的症状。然而,特定的阈值可能因受试者不同。就这点而言,预测的阈值可能与实际阈值不同,且受试者可能比预期更早地经历症状。响应于表达不适感觉的受试者,医疗专业人员可以判定可能需要改变该过程的参数。

[0077] 在某些实施例中,在步骤412,处理单元228和/或医疗专业人员可以判定应完成该过程。此时,流程图行进至结束步骤416。在某些其他实施例中,在步骤412,处理单元228和/或医疗专业人员可以判定应基本上不改变地继续进行该过程。在该判定之后,流程图可以返回到步骤404。在其他实施例中,在步骤412,处理单元228和/或医疗专业人员可以判定应改变该过程的一个或多个参数。在该判定之后,流程图可以移至步骤414。

[0078] 在步骤414,响应于在步骤412中所做的判定,改变系统300的一个或多个参数。要改变的参数可以包括流入速率、流出速率、缓冲器大小和其他参数。这种参数可以经,例如,处理单元206将信号发送至泵222或系统的其他组件以修改参数来进行改变。在某些实施例中,参数可以通过在输入208接收的输入来手动地进行改变。这可以包括通过医疗专业人员输入的参数。在某些实施例中,可以基于在抽出体积和返回体积之间的差异(例如,损耗率)来更新参数。

[0079] 在某些实施例中,更新参数的步骤414可以包括改变流体的流动方向。例如,系统可以包括多个过滤系统,其中流体可以通过操纵用于改变流体的流动方向的阀或其他机构被引向过滤系统。步骤414可以包括改变从一个过滤系统至不同过滤的流体流。这可以是对判定第二过滤系统(例如,过滤系统302)比第一过滤系统(例如,过滤系统102)更适于过滤特定污染物的响应。

[0080] 在某些实施例中,更新参数的步骤414可以包括修改配管在贮存器112处的定位。例如,一个或多个流入或流出管114可能变得堵塞或因其他方式运行容量减小。作为响应,配管114可以进行调整或以其他方式进行改动以解决减小的容量问题。可以通过灯光、警报

或其他标记来提醒医疗专业人员注意该问题。

[0081] 在某些实施例中,更新参数的步骤414可以包括清洗或以其他方式改动系统300的一个或多个组件,诸如过滤器226。这可以通过,例如,改变背压和泵的速度来实现。

[0082] 在某些实施例中,更新参数的步骤414可以包括感测系统的特征以判定过滤器226或系统的其他组件是否正在经历堵塞。所感测的特征可以包括读取过滤系统的警报状态,或检测在过滤器压力中的增加,其中系统的流速或系统的其他参数未发生改变。响应于判定在系统300中可能存在堵塞,可以增加通过过滤器的截留液孔口的流速。增加的流速可以是用户或系统打开回压阀(例如,流量调节器118、318的回压阀)的结果。打开所述阀可以导致通过一个或多个过滤器的一个或多个截留液孔口至废液收集区域(例如,容器110、310)的流体涌入。流体的涌入可能导致返回至贮存器112的流动减小至零甚或负速率。因此,控制流速的操作员或系统可以考虑失去的流体体积以及作为该过滤器清除机制的结果的对患者的可能影响。

[0083] 在某些实施例中,更新参数的步骤414可以包括操作流体流量控制方法,诸如在图5中所示的方法500。方法500可以部分地被用于控制通过系统的流体的流动,诸如截留液、透过液、废液和/或其他流体的流动。流体流的控制方法可以包括下列步骤:判定流体流是否在流量阈值502之外,判定流体流的压力是否在压力阈值504之上,停止该泵506,收紧回压阀508并松开回压阀510(例如,流量调节器118、318或在系统内其他地方的回压阀)。当流体流过系统(例如,系统100、300)时,系统的传感器可以检测流体的流速(例如,流体行进至废液,诸如至容器110、310的速率)并将其与阈值进行比较。如果流体的流速处于阈值或在阈值范围内,则可能不需要实质性的改变。如果流体的流速在阈值范围之上,则该方法可以进至步骤504。如果流体流在阈值范围之下,则该方法可以进至步骤510。对流速的感测可以是连续的或周期性地发生。在某些实施方案中,前进至步骤504、510不需要在检测到在流量阈值之外的流量之后立即发生;而是,该方法可以在特定数量的检查(对废物流速的两次或更多次的检查)中流量均位于流量阈值之外之后再前进至步骤504、510。在某些实施例中,用于流体流速的阈值范围可以是约0.2mL/分钟至约0.25mL/分钟;然而,根据特定的实施方案,也可以使用其他值。

[0084] 当流体流高于阈值流量范围时,可以到达步骤504。在该步骤中,判定过滤器处的压力或过滤器的压力是否在压力阈值以上。如果压力位于压力阈值之上,该方法则行进至步骤506且停止泵。如果压力不位于阈值之上,该方法则行进至收紧背压的步骤508且该方法随后返回至步骤502。在某些实施例中,阈值压力可以是1,100mmHg;然而,其他阈值可能也是适当的。如果流速低于流量阈值,则可以到达步骤510。在这个步骤中,可以松开回压阀,且该方法随后返回至步骤502。

[0085] 返回至图4,在步骤416,工艺过程结束。在完成该过程之后,可以执行各种收尾步骤,包括但不限于对受试者施加绷带,拆解系统300的一个或多个组件,分析抽出的流量,分析截留液以及其他步骤。

[0086] 在本发明内,连接参考(例如,附接、联接、连接和结合)可以包括在组件的集合之间的中间构件以及在组件之间的相对移动。这种组合不一定暗示两个组件直接相连接且与彼此成固定的关系。示例性附图仅用于说明目的,且与此相附接的附图中反映的尺寸、位置、顺序和相对大小可以变化。

[0087] 以上说明提供了对结构的完整描述和对如下所要求保护的示例性实施例的使用。尽管上面已按一定程度的特定性或参考一个或多个个别的实施例描述了如所要求保护的发明的各种实施例,本领域的技术人员在不脱离本发明的精神或范围的情况下可以对所公开的实施例做出许多改变。因此,可以考虑其他实施例。本发明旨在包含在上面的描述中且示于附图中的所有主题均应被解释为仅仅是针对特定实施例的说明,而非限制。在不脱离如在下列权利要求中限定的本发明的基本要素的情况下,可以进行细节或结构的改变。

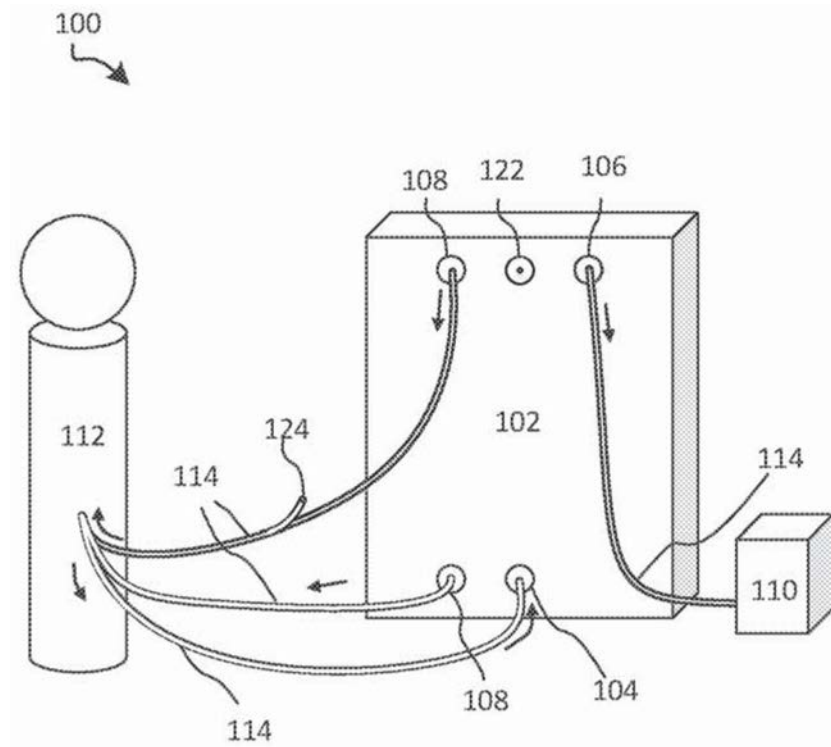


图1

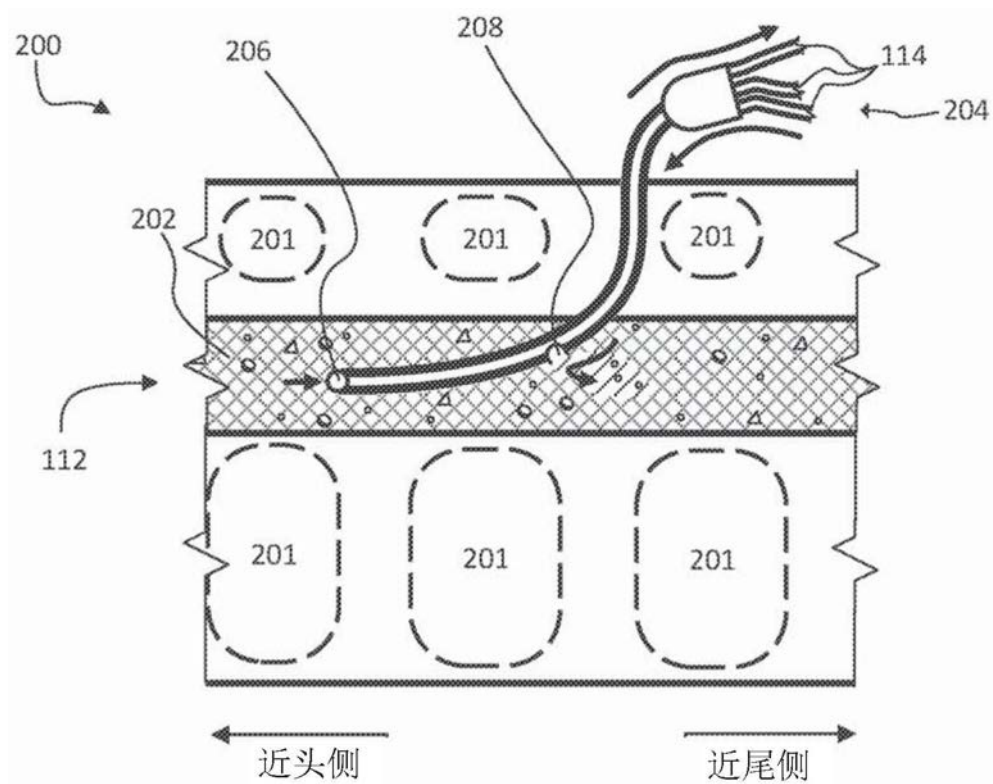


图2A

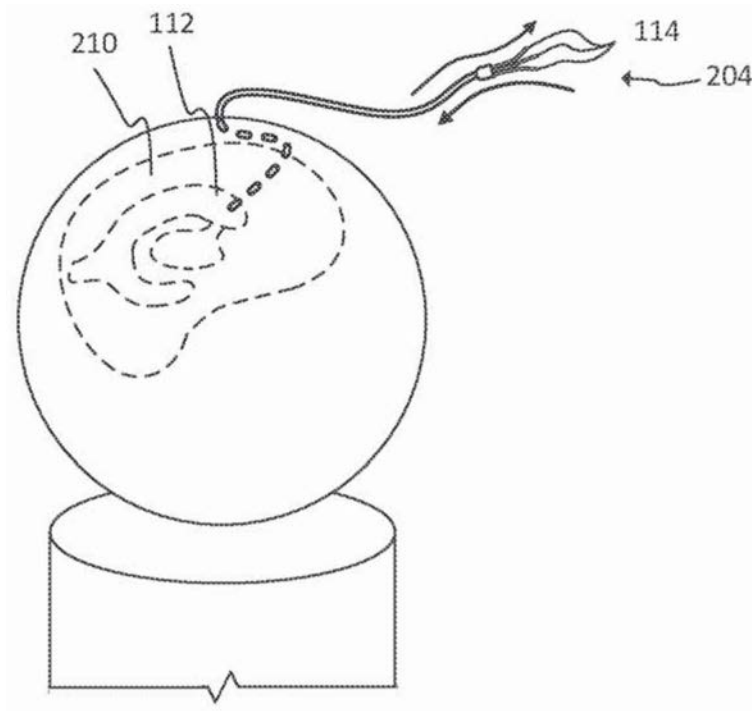


图2B

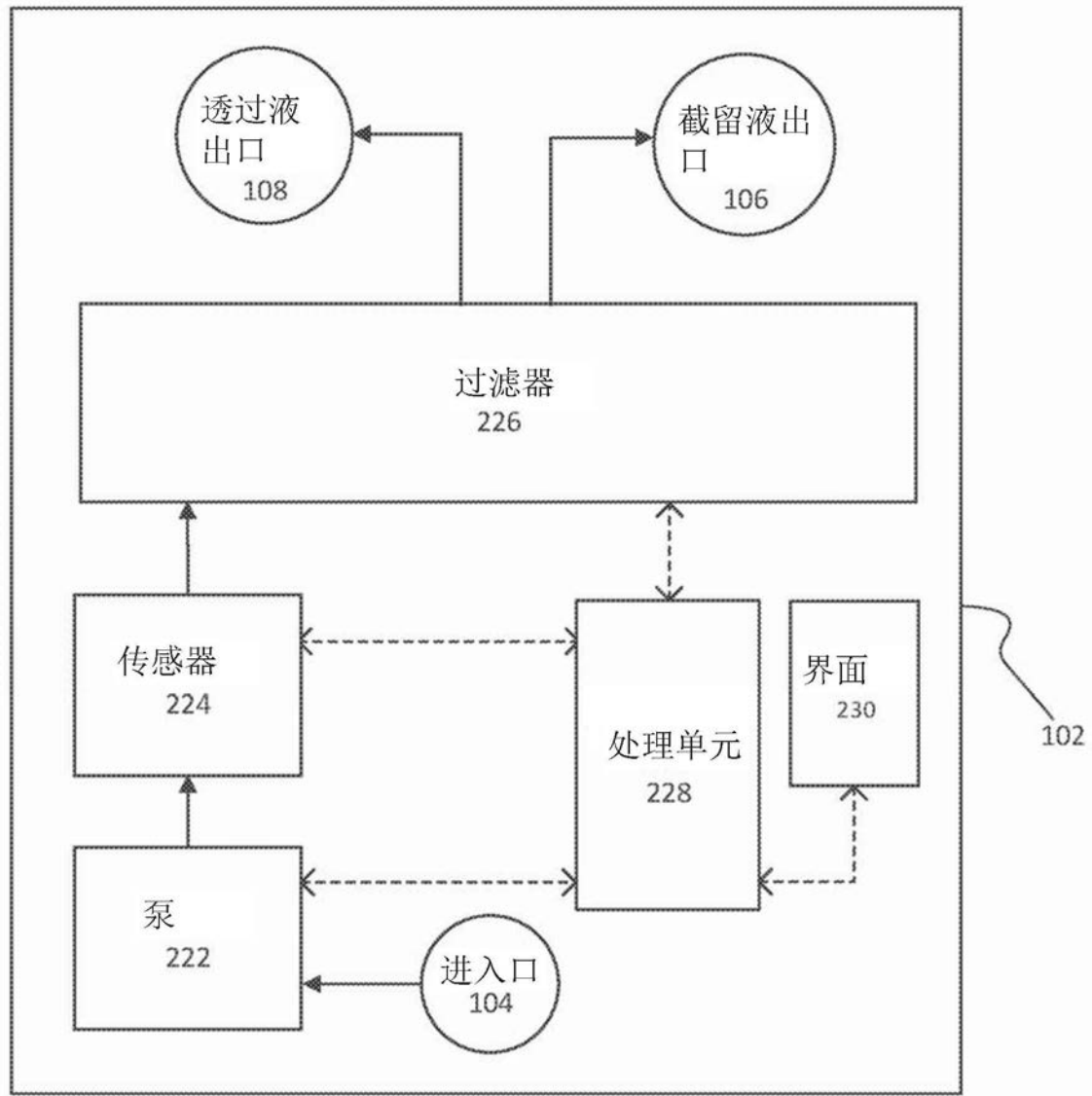


图2C

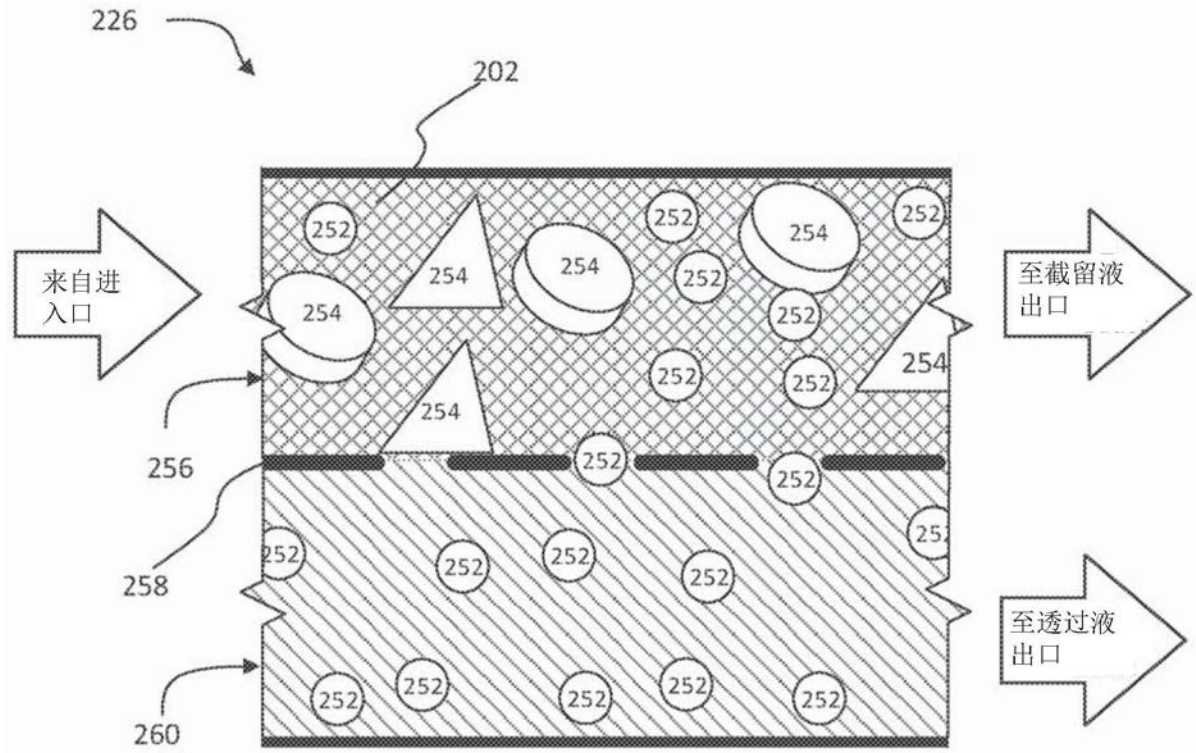


图2D

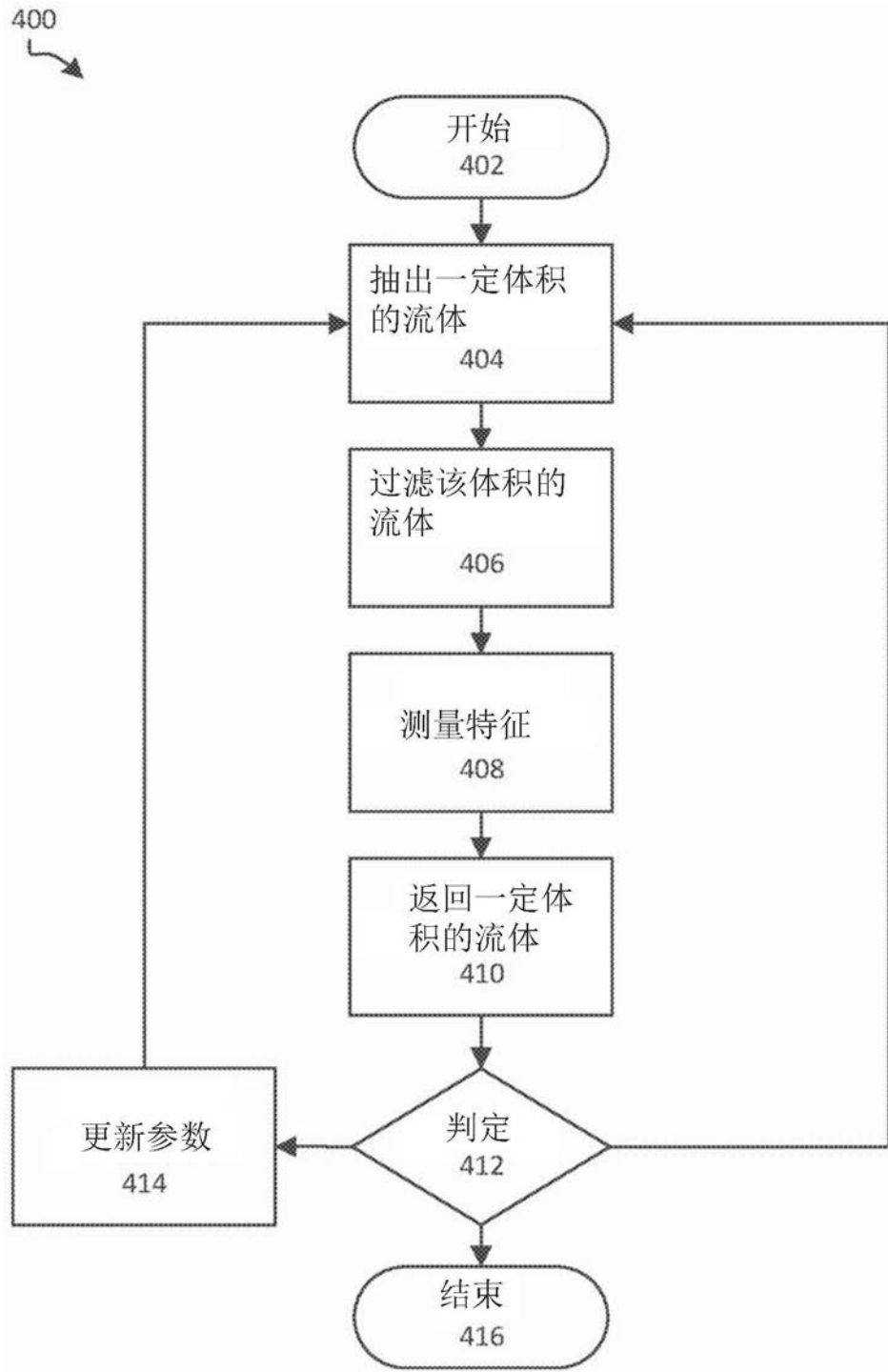


图4

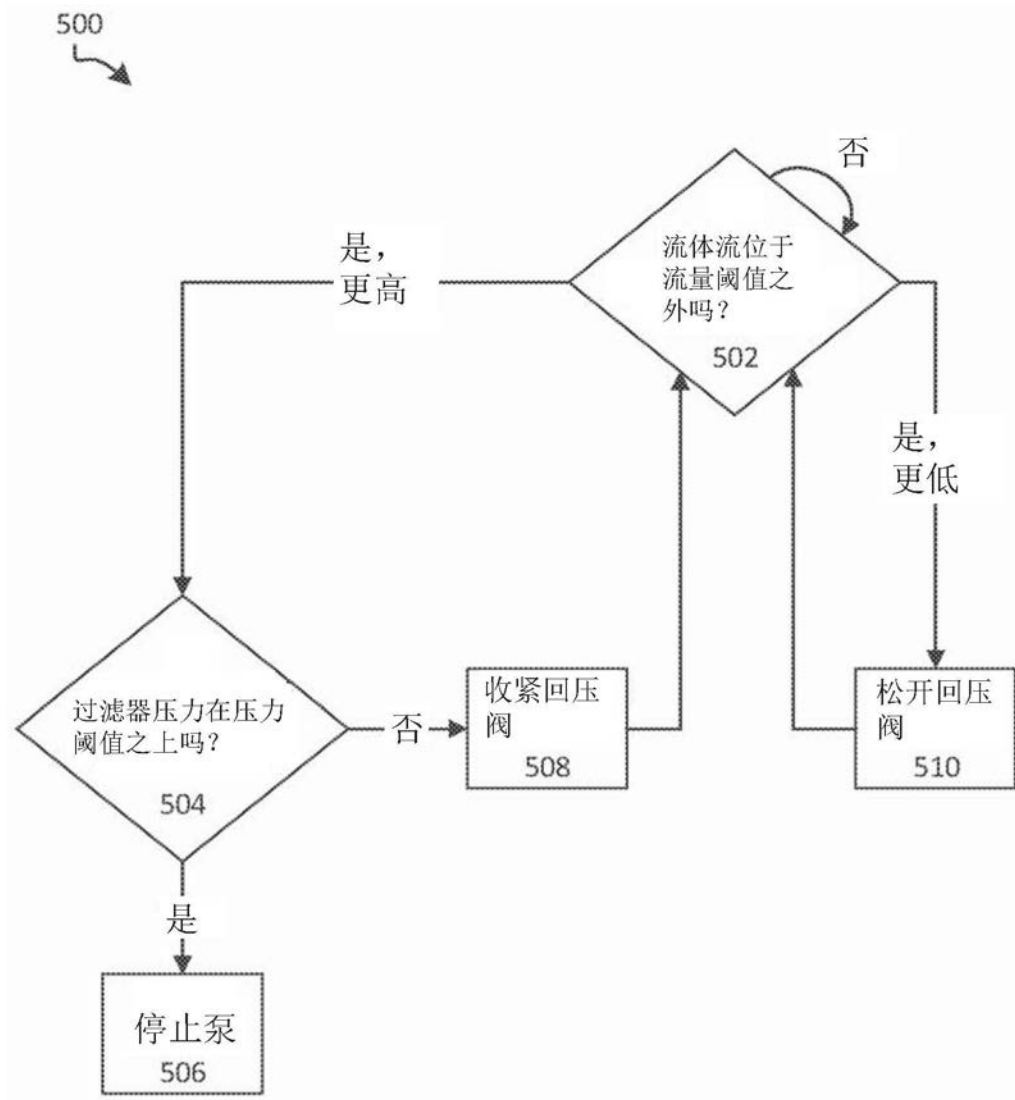


图5