

[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 200580008622.8

[43] 公开日 2007 年 6 月 20 日

[51] Int. Cl.  
G01N 33/50 (2006.01)  
A01N 1/02 (2006.01)

[11] 公开号 CN 1985170A

[22] 申请日 2005.1.27

[21] 申请号 200580008622.8

[30] 优先权

[32] 2004.2.2 [33] US [31] 10/768,167

[86] 国际申请 PCT/US2005/003008 2005.1.27

[87] 国际公布 WO2005/074681 英 2005.8.18

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.18

[71] 申请人 器官恢复系统公司

地址 美国伊利诺斯州

[72] 发明人 约翰·布拉塞尔 道格拉斯·沙因  
克里斯托夫·G··柯蒂斯

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司  
代理人 王玉双

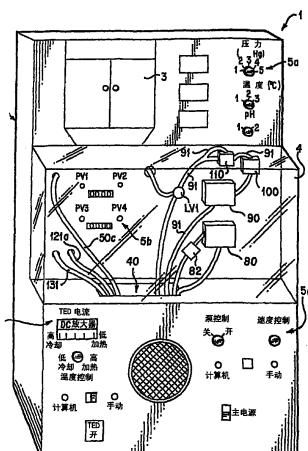
权利要求书 2 页 说明书 47 页 附图 29 页

[54] 发明名称

用于确定物质对器官的影响的设备和方法

[57] 摘要

一种监视、维持与/或恢复器官活性并保存器官用于存储与/或运输的器官灌注设备和方法。其它设备包括器官运输设备、器官盒以及器官诊断装置。方法包含优选在进行了低于体温的器官冲洗之后在低于体温与/或正常体温下灌注该器官以运输与/或存储器官。可以在器官静止或器官进行完低于体温的灌注之前或之后执行该方法。通过在正常体温下使用诸如氧合交联血红蛋白基重碳酸盐医用流体的医用流体灌注该器官，能恢复高能量核苷酸(例如 ATP)水平，从而恢复器官活性。在器官的保存与/或维持过程中，可以在该器官上与/或使用该器官进行各种药品研究和改进。可以使用包含诸如测试物质的物质的流体灌注器官，从而获得关于器官、物质以及物质与器官相互作用的数据。该数据最终可用于提供药效信息，以支持新药的规范文档。



1. 一种确定物质对器官的影响的方法，包括：

使用第一医用流体灌注至少一个器官以保存所述至少一个器官；

使所述至少一个器官接受至少一种测试物质的作用；以及

收集有关所述至少一个器官、所述至少一种测试物质、以及所述至少一个器官和所述至少一种测试物质之间相互作用这三者中的至少其中之一的数据。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中使所述至少一个器官接受至少一种测试物质的作用的步骤是通过使用包含所述测试物质的第二医用流体灌注所述器官来执行。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述第一医用流体和所述第二医用流体相同。

4. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述第一医用流体和所述第二医用流体不同。

5. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述至少一个器官和来自所述器官的流出物这两者中的至少其中之一由传感器进行监视，所述传感器检测所述流出物和所述至少一个器官这两者中的至少其中之一的特性。

6. 如权利要求 5 所述的方法，其中该方法还包括产生由被检测的特性组成的数据。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其中所述数据可以实时地产生和显示、存储、传送到远程位置、传输到记录介质、或者传递给用于评估的微处理器。

8. 如权利要求 2 所述的方法，其中该方法还包括：收集已经经过所述至少一个器官的、从器官浴槽流出的所述第二医用流体，并且检测所收集医用流体的能表明所述至少一个器官与所述测试物质之间相互作用的特性。

9. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述测试物质为化学化合物。

10. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述测试物质为天然抗体和改良抗体中的至少一种。

11. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述测试物质为免疫毒素。

12. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述第二医用流体为血液。

13. 如权利要求 5 所述的方法，其中被检测的特性涉及吸收、分布、新陈代谢和排泄中的至少一种。

14. 如权利要求 5 所述的方法，其中被检测的特性涉及药物代谢动力学、药效学和毒性中的至少一种。

15. 如权利要求 5 所述的方法，其中被检测的特性涉及确定所述物质对所述至少一个器官的作用和所述至少一个器官对所述物质的作用这两种作用中的至少一种。

16. 一种使用生物活性剂筛选至少一个器官的方法，包括：

确定所述至少一个器官将不会被移植；

使用第一医用流体灌注所述少一个器官以保存所述器官；

使所述至少一个器官接受至少一种测试物质的作用；以及

收集有关所述至少一个器官、所述至少一种测试物质、以及所述至少一个器官和所述至少一种测试物质之间相互作用这三者中的至少其中之一的数据。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中所述器官不适合移植。

18. 如权利要求 16 所述的方法，其中该方法还包括步骤：

使用第一医用流体灌注所述至少一个器官；以及

检测能表明器官活性的流体特性。

## 用于确定物质对器官的影响的设备和方法

本申请是 2003 年 7 月 11 日提交的美国专利申请 No.10/617130 的部分继续申请，美国专利申请 No.10/617130 是 2000 年 8 月 25 提交的 No.09/645525 的分案申请，No.09/645525 是 2000 年 3 月 29 日提交的美国专利申请 No.09/537180 的部分继续申请，No.09/537180 是 1998 年 9 月 29 日提交的美国专利申请 No.09/162128 的部分继续申请，这些专利申请的全部内容通过参考并入本文。

### 技术领域

本发明涉及用于灌注一个或多个器官以监视、维持与/或恢复所述器官的活性（viability），以及/或者用于运输与/或贮存所述器官的设备和方法。本发明还涉及确定所述器官是否为用于移植的可存活候选。具体地，如果所述器官不是可存活的移植候选，则本发明进一步涉及使用流体灌注所述器官以采集与所述器官及/或流体有关的数据。

### 背景技术

无论是否使用计算机控制，已经利用晶胶灌注液并且无需供氧地实现了在低于体温温度下的借助机器灌注的器官保存。例如参见申请人为 Klatz 等的美国专利 No.5149321、5395314、5584804、5709654 及 5752929 以及美国专利申请 No.08/484601，这些专利或专利申请在此通过参考并入本文。低于体温的温度能减小器官新陈代谢，降低能量需求，延缓高能磷酸化合物储备的耗尽以及乳酸的积聚，并能阻止与供血中断相关的形态和功能上的退化。在低于约 20°C 下线粒体无法有效地利用氧来产生能量，并且在低温下生成的接触酶/超氧化物岐化酶减少，同时抗坏血酸和谷胱甘肽再生的减少可允许形成高度游离的自由基。在低温机器灌注过程中除去灌注液中的氧已经被一些研究者证明有助于改善器官移植结果。

通过向灌注液添加抗氧化剂，也减小了潜在的氧损伤。具体地，已经证

实这有助于减小长时间热缺血状态后的器官损伤。已经报导有许多其它灌注液添加剂以改善机器灌注的结果。

理想情况下，应该以这样的方式获得器官，即，将热缺血的时间限制到基本上为零。然而实际情况中，许多器官——尤其是从无心跳的供体中获得的器官——是在经历了比较长的热缺血时间段（即 45 分钟或以上）之后获得的。在低温下对这些器官的机器灌注已经显示了显著的改进（Transpl Int 1996 Daemen）。另外，现有技术教导，优选地在低压下（Transpl. Int 1996 Yland）使用利用受控压力输送灌注液的滚筒或隔膜泵进行器官的低温机器灌注。已经利用许多控制电路和泵送抽吸装置以获得该目标并进行机器灌注器官。例如参见申请人为 Sadri 的美国专利 5338662 和 5494822、申请人为 Bauer 等的美国专利 No.4745759、申请人为 Fahy 等的美国专利 No. 5217860 和 5472876、申请人为 Martindale 等的美国专利 No.5051352、申请人为 Clark 等的美国专利 No.3995444、申请人为 Gruenberg 的美国专利 No.4629686、申请人为 Thorne 等的美国专利 No.3738914 和 3892628、申请人为 Bacchi 等的美国专利 No.5285657 和 5476763、申请人为 McGhee 等的美国专利 No.5157930、以及申请人为 Sugimachi 等的美国专利 No.5141847。然而，在一些情形中，在使用这些泵装置进行器官的机器灌注时，一旦器官灌注设备功能异常则可能会增大该器官过压的风险。高压灌注（例如高于约 60mmHg）会冲走该器官的脉管内皮层并通常会损伤器官组织，特别是在低于体温的温度下更是如此，因为此时器官并没有神经或内分泌连接能在高压下通过扩大其脉管系统而自我保护。

另外，用于评估这些机器灌注的器官的活性的技术已经成为限制这些器官得到更广运用的关键因素。尽管在机器灌注期间增加的器官阻力（即，压力/流量）测量为一种有用的指标，但这些测量仅演示了最糟糕的情况。

在对由于热缺血时间或者机器灌注本身而已经受损的器官进行低温机器灌注的过程中，该器官将洗提细胞内成分和内皮成分以及膜成分。在过去许多年里，已经将在灌注液中出现各种普遍存在的细胞内酶——例如乳酸脱氢酶（LDH）和碱性磷酸酶——作为器官受损的生物标记。最近，确定低温机器灌注的灌注液中存在阿尔法谷胱甘肽-S-转移酶（a-GST）和 Pi 谷胱甘肽-S-转移酶（p-GST）已经证实为用于在移植之前预测无心跳供体肾脏移植的

功能结果的一个令人满意的指标（Transpl 1997 Daemen）。

现有技术还致力于解决在低于体温的温度下长时间保存之后恢复或维持器官的生理学功能的需要。具体地，申请人为 Wikman-Coffelt 的美国专利 No.5066578 公开了一种器官保存溶液，其包含大量的丙酮酸盐。Wikman-Coffelt 教导，使用丙酮酸盐冲洗该器官使解糖旁路——利用三磷酸腺苷（adenosine triphosphate、ATP）产生丙酮酸盐的细胞能量循环步骤，随后线粒体可利用丙酮酸盐以进行产生 ATP 的氧化磷酸化作用。Wikman-Coffelt 教导使用包含丙酮酸盐的第一保存溶液在热温度下灌注或清洗器官，从而从该器官的血管中清除血液或其它碎片，并舒张血管、增大流量并且以清洁的培养基（即，丙酮酸盐）的形式向细胞供应能量。Wikman-Coffelt 教导，丙酮酸盐防止水肿、局部缺血、钙过载以及酸中毒，并有助于维持细胞膜两侧的动作电位。随后使用包含丙酮酸盐和小百分比的乙醇的第二灌注溶液灌注该器官，从而中止该器官的工作，使血管舒张以允许完全的脉管流通，继续向细胞供应丙酮酸盐，并维持该器官的能量状态。最后将该器官存储在大量的第一溶液中，在 4°C 至 10°C 的温度下保存 24 个小时或更长。

然而，线粒体为细胞中的能量来源，需要大量的氧以发挥其功能。器官天然具有非常高的丙酮酸盐水平，但是如果不能为线粒体提供足够的氧以发挥其功能，则为器官提供附加的丙酮酸盐也不会有助于恢复与/或维持器官的完全生理功能。另外，简单地使用丙酮酸盐冲洗器官实际上可能容易扯掉该器官的脉管内皮层。

申请人为 Brasile 等的美国专利 No.5599659 也公开了用于热保存组织、外植体和内皮细胞的保存溶液。Brasile 等教导了冷器官存储的缺点，并建议采用热保存技术作为替换方案。Brasile 等教导了该溶液具有增强的能力以用作组织脉管内皮培养基的介质，并且能用作使用热保存技术来保存移植器官的溶液，这是因为该溶液加入有：血清清蛋白，作为蛋白质和胶体的来源；微量元素，加强活性和细胞功能；丙酮酸盐和腺苷，用作氧化性磷酸化载体；铁传递蛋白，作为附着因子；胰岛素和糖，作为新陈代谢载体；谷胱甘肽，清除有毒自由基及非透膜体（impermeant）源；环式糊精，作为非透膜体源、清除剂以及细胞附着和生长因子的增效剂；高的 Mg<sup>++</sup>浓度，用作微脉管新

陈代谢载体；主要包含硫酸软骨素和硫酸肝素的粘多糖以用作生长因子增效剂和止血；以及 ENDO GROTM 作为胶体、非透膜体以及特定脉管生长促进剂的来源。Brasile 等还教导了在 30℃下热灌注器官 12 小时，或者只是将该器官在 25℃的温度下储存在该保存溶液中。

然而，当未向线粒体提供足够的氧使其起作用而产生能量时，使用这种化学制剂的冲洗不足以停止或修复缺血性损伤。高于 20℃时器官对氧的需求非常大，通过合理流量的简单晶胶无法满足。另外，在确定使用任何类型的溶液是富有成效之前，必需评估器官的活性。

申请人为 Owen 的 WO 88/05261 公开了一种包含器官用容器的器官灌注系统，其中向该器官用容器提供通过灌注系统进行运输的乳化流体或生理电解液。该容器包含合成液囊用于支持该器官。灌注液通过插入到动脉的导管进入该器官。由两个独立的流体源提供灌注液，各个流体源包含两个贮存器。

## 发明内容

本发明关注于避免在灌注时对器官的损伤，同时监视、维持与/或恢复该器官的活性，并保存该器官以用于储存、运输、移植或其它用处。本发明旨在提供用于灌注器官从而监视、维持与/或恢复该器官的活性与/或运输与/或恢复与/或使用该器官的设备和方法。更为具体地，根据本发明的器官灌注设备和方法，通过在低于体温的温度下（低于体温灌注模式）与/或正常体温的温度下（正常体温灌注模式）灌注该器官以监视、维持与/或恢复该器官活性，所述灌注操作优选地在冲洗该器官（例如通过低于体温的冲洗）后进行，然后将器官静态地存放与/或在低于体温的温度下进行器官灌注而运输与/或存储该器官。

通过使用氧合的医用流体（例如氧合的交联血红蛋白基重碳酸盐医用流体）在正常体温或接近正常体温的温度下灌注该器官，恢复该器官中的高能量核苷酸（例如三磷酸腺苷（ATP））水平以及酶水平（其由于热缺血时间以及/或者组织缺氧而降低），可以恢复器官的活性。在使用该氧合医用流体灌注之前，可以用医用流体冲洗该器官。这种灌注可以在正常体温或低于体温的温度下进行，优选地在低于体温的温度下执行。对于低于体温的冲洗、静止存储和低于体温的灌注，该医用流体优选地包含很少或不包含氧，优选

地包含抗氧化剂，既可以有分子抗氧化剂（例如 2-抗坏血酸生育酚）也可以有酶抗氧化剂（例如接触酶和超氧化物岐化酶（SOD））。既可以在体内也可以在体外执行正常体温与/或低于体温的灌注，优选地执行低于体温的灌注。这种灌注能限制缺血性伤害以准备用于该器官的运输、存储与/或移植。

在器官已经受低于体温的温度之后、静止与/或正在灌注时，优选地采用正常体温的处理。例如在摘除器官之后，在器官的运输和/或存放过程中可能发生这种低于体温的情况。该处理也适用于最终将在低于体温的条件下存储与/或运输的器官。换而言之，可以在冷存储与/或输运之前对器官进行该处理。

在正常体温的灌注模式中，优选地通过由传感器控制的气动加压的医用流体贮存器来提供总的器官灌注压力，其中该传感器安置在置于该器官内的导管的端部且其可以与步进马达/凸轮阀或节流阀组合使用，所述步进马达/凸轮阀或节流阀提供灌注压力的精细调节，防止过压与/或提供紧急情况下的流量截断。可选地，可以由例如滚子泵或蠕动泵的泵直接灌注该器官，其中所述泵具有适当的泵控制装置以及/或者充足的故障保护控制器，以防止特别是由于系统故障而导致的器官的过压。将过压基本消除可以防止与/或减小对脉管内皮层的损伤以及对普通器官组织的损伤。优选地通过监视器官阻力（压力/流量）与/或已经被灌注穿过该器官并被收集的该医用流体的 pH、 $pO_2$ 、 $pCO_2$ 、LDH、T/GST、T 蛋白质、乳酸、葡萄糖、碱过剩与/或电离钙水平，在正常体温灌注模式中优选地自动地监视该器官的活性。

可在低于体温的灌注之前与/或之后进行正常体温的灌注。在低于体温的灌注模式中，使用基本上不含氧的、优选使用抗氧化剂增强的医用流体——优选地为简单的晶体液——间歇地或以低的连续流速灌注该器官。在从供体摘除该器官之前，也可在体内及体外执行低于体温的灌注。低于体温的灌注能减小器官的新陈代谢速率，允许器官保存更长的时间。医用流体优选地在压力作用下从中间液罐注入该器官，其中该中间液罐具有低压头以避免该器官的过压。可选地，在实施例中，如果合适，可利用重力将该医用流体从该中间液罐注入该器官。可选地，可以由例如滚子泵或蠕动泵的泵直接灌注该器官，所述泵具有适当的泵控制装置与/或充足的故障保护控制器以防止特别是由于系统故障而导致的器官的过压。将过压基本上消除可防止或减小对该

器官的脉管内皮层的损伤以及对普通器官组织的损伤，特别是在低于体温的温度下时，此时该器官通过脉管收缩而自我保护的能力较低。在恢复过程中，还可以监视且优选自动地监视该器官的活性，优选地通过监视器官阻力（压力/流量）与/或已经被灌注穿过该器官并被收集的该医用流体的 pH、pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、LDH、T/GST、T 蛋白质、乳酸、葡萄糖、碱过剩与/或电离钙水平。

还可提供一种器官诊断设备以产生诸如器官活性指标的诊断数据。该器官诊断设备包含器官灌注设备的特征，例如传感器和温度控制器，还包含盒等特征，并且提供对该器官的分析以及灌注系统中的输入流体和输出流体。典型地，该器官诊断设备为一种简化的灌注设备，其在单程串联灌注中提供诊断数据。

通过综合考虑前述各种测量因子例如脉管阻力、pH 等，可以提供一个器官活性指标。该指标可以是针对各个器官而有所不同，或者是可适用于各种器官。该指标将所监视的参数汇编成诊断概括参数，用于进行器官治疗决定并决定是否移植该器官。该指标可以自动生成并被提供给医生。

本发明的实施例中包含一种控制系统，该系统通过在灌注模式和控制参数之间选择而可以自动地控制一个或多个器官的灌注。可以基于该系统中检测到的条件或者手动输入的参数而自动地进行灌注。该系统可预先进行编程或者在使用期间编程。可以利用默认数值和活性校核值。

该灌注设备可用于各种器官，例如肾脏、心脏和肺，且可适用于具有多脉管结构的更为复杂的器官，例如具有肝动脉及门静脉的肝脏。

本发明还提供了一种器官盒，允许器官容易且安全地在用于灌注、存储、分析与/或输运该器官的设备之间移动。该器官盒可配置成在运输、恢复、分析与存储（包括在运输设备、灌注设备以及器官诊断设备之间的转换）期间提供不间断的无菌条件以及有效的热传递。

本发明还提供了一种器官运输设备，允许长距离地输运器官。该器官运输设备可用于各种器官，例如肾脏，且可适用于具有多脉管结构的更为复杂的器官，例如具有肝动脉及门静脉的肝脏。该器官运输设备包含器官灌注设备的特征，例如传感器和温度控制，以及盒等特征。

本发明关注于在灌注时对器官的损伤，同时监视、维持与/或恢复该器官的活性并保存该器官以用于存储与/或输运与/或移植与/或其它用处。出于各

种原因，可能会决定该器官不应用于移植。考虑到从供体获得器官以及恢复器活性的困难性，优选地任何器官都不应完全遗弃。因此根据本发明的另外的示范性实施例，即使器官不适合进行移植，该器官仍可以用于其它目的，例如使用生物活性剂筛选该器官，以用于药品研究等。

根据本发明的示范性实施例，本发明的灌注、诊断及运输设备可以与上述技术和方法结合使用，并且/或者与另外的技术及方法结合使用，从而执行对器官或组织的研究。除非另外特别指明，本申请中的器官包含组织。在保存与/或维持该器官期间，可在该器官上与/或利用器官进行各种药品研究和改进活动。可使用包含诸如药品或其它生物活性剂或其它测试物质的医用流体灌注该器官，从而获得有关该医用流体与/或该物质与该器官相互作用的数据。该数据随后可用于提供有关该物质的功效、毒性或其它性能，例如用于支持新药品或其新用途的规范文档。

该灌注、诊断与/或运输设备可用于将医用流体灌注穿过一器官，同时监视该器官以及该器官流出物以分析该器官的状况，与/或确定引入医用流体与/或诸如药品或其它生物活性剂的物质对该器官的影响。

关于该器官、医用流体及其之间相互作用的数据可以进行汇编。另外，可以提供器官数据指标，以用于存储灌注该器官所产生的数据。该数据便于研究器官和医用流体，且还可以从该灌注、诊断或运输设备中直接获取信息以监视该器官的状态。各种类型的数据和信息可被分组成子记录或子目录，以辅助数据管理和传递。所有子记录可被组合以形成整体器官筛选记录，该记录可提供给医生、科学家或其它机构以用于研究目的。

该灌注设备、运输设备、盒以及器官诊断设备可被联网以允许远程管理、跟踪和监视正被存储或输运的一个或多个器官的位置以及治疗和诊断参数。该信息系统可用于将器官输运和存储的历史数据汇编，并提供与医院与器官共享联合网络（United Network for Organ Sharing、UNOS）关于供体和受体的数据的交叉参考。该系统还可以提供结果数据以便于研究灌注参数以及移植结果。

## 附图说明

从下述结合附图对实施例的详细描述，本发明的这些和其它方面及优点

将变得显而易见，附图中：

图 1 为根据本发明的器官灌注设备；

图 2 为图 1 的设备的示意图；

图 3 为图 1 的设备的电路部分的简图；

图 4 为根据本发明的组合式的抽吸、过滤、氧合与/或去泡设备的第一抽吸模块的分解图；

图 5 为根据本发明的组合式的抽吸、过滤、氧合与/或去泡设备的过滤模块的分解图；

图 6 为根据本发明的组合式的抽吸、过滤、氧合与/或去泡设备的氧合模块的分解图；

图 7 为根据本发明的组合式的抽吸、过滤、氧合与/或去泡设备的去泡器模块的分解图；

图 8 为根据本发明的组合式的抽吸、过滤、氧合与/或去泡设备的第二抽吸模块的分解图；

图 9 为示出了图 4-图 8 的模块组装在一起时的分解透视图；

图 10 为根据本发明的组装完毕的组合式的抽吸、过滤、氧合与/或去泡器设备的正面透视图；

图 11A-图 11D 示出了根据本发明的器官盒（cassette）的各种实施例的侧面透视图；

图 12 为配置成同时灌注多个器官的器官灌注设备的示意图；

图 13A 和 13B 示出了根据本发明的步进马达/凸轮阀；

图 14A-图 14F 示出了根据本发明的另一种步进马达/凸轮阀；

图 15 示出了示意性示出根据本发明的控制系统的方框图；

图 16 示出了根据本发明的可能处理步骤的示例性的简图；

图 17 和图 17A 示出本发明的器官盒的实施例；

图 18 和图 18A 示出了根据本发明的器官座的实施例；

图 19 示出了根据本发明的器官运输设备的外部透视图；

图 20 示出了图 19 的器官运输设备的剖面图；

图 21 示出了图 19 的器官运输设备的方框图；

图 22 示出了图 19 的器官运输设备的工作状态；

图 23 示出了图 19 的器官运输设备的另一个剖面图；

图 24 示出了本发明的灌注及器官移植系统的数据结构和信息传递方案；

图 25 和图 25A 示出了根据本发明的灌注泵的马达控制；

图 26 示出了根据本发明的肝脏灌注设备；

图 27 示出了用于图 26 的灌注设备的蠕动泵的近距视图；

图 28 示出了根据本发明的器官诊断系统的整体视图；

图 29 示出了用于图 28 的器官诊断系统的器官评估仪器的透视图；

图 30 示出了用于图 28 的器官诊断系统的串联 (in-line) 灌注系统；以  
及

图 31 示出了图 28 的器官诊断系统的逻辑电路。

## 具体实施方式

为了全面地了解本发明的特征，现参考附图。在附图中，使用类似的附图标记指代类似的元件。

图 1 示出了根据本发明的器官灌注设备 1。图 2 为图 1 的设备的示意性说明。设备 1 优选地至少部分由微处理器控制，并且是靠气压致动。在图 3 中示意性示出了微处理器 150 与设备 1 的传感器、阀、热电装置和泵的连接情况。微处理器 150 和设备 1 可配置成且优选地能够进一步被连接到计算机网络以提供局域网或者因特网上的数据共享。

器官灌注设备 1 能够同时在正常体温以及低于体温的温度下（下文中称为正常体温模式和低于体温模式）同时灌注一个或多个器官。所有医用流体接触表面优选地由与所使用的医用流体兼容的材料制成或者涂敷该材料，更优选地由非凝血酶原材料制成或涂敷该材料。如图 1 所示，设备 1 包含壳体 2 和贮存器进出门 3，其中壳体 2 包含优选地为半透明的前盖 4。该设备优选地具有一个或多个控制及显示区域 5a、5b、5c 和 5d，以用于监视和控制灌注。

如图 2 示意性所示，在壳体 2 内放置有贮存器 10，贮存器 10 优选地包含三个贮罐 15a、15b 和 17。两个贮罐 15a 和 15b 优选地为标准一升输液袋，每个输液袋分别具有压力气囊 (pressure cuff) 16a 和 16b。压力源 20 优选地是气动的，并可以是如图 2 所示的通过导气管 26、26a 和 26b 至少提供 10 LPM

的外部气囊致动气体的板上压缩机装置 21。然而，本发明不限于使用板上压缩机装置，因为可以采用任何足够的压力源，例如，优选地具有 1.5 升的体积且内部压力不小于 100psi 的压缩气体（例如空气、CO<sub>2</sub>、氧气、氮气等）罐（未示出）。可选地，可以使用内部加压的贮罐（未示出）。贮罐 15a、15b 和 17 在各实施例中可以为能通过重力供应灌注液或者通过压缩气体加压来供应灌注液的瓶子或其它适当的刚性贮存器。

在导气管 26 上设置有气阀 22 和 23 以允许对板上压缩机装置 21 提供的压力进行控制。在导气管 26a 和 26b 上可分别设置止回阀 24a 和 24b。在导气管 26a 和 26b 上可分别设置压力传感器 P5 和 P6，以将这些传感器中的状态传递给微处理器 150，如图 3 所示。灌注、诊断与/或运输设备可设置传感器，以监视具体设备中的灌注流体压力和流量以检测具体设备中的故障，例如压力高于维护该器官的适当水平。可设置气阀 GV<sub>1</sub> 和 GV<sub>2</sub> 来释放气囊 16a 和 16b 的压力。气阀 GV<sub>1</sub> 和 GV<sub>2</sub> 中的一个或两个可排放到大气中。可以设置通过导管 18a 和 18b 与贮罐 15a 和 15b 连通的气阀 GV<sub>4</sub>，以通过导管 18 排放贮罐 15a 和 15b 的气体。导管 18、18a、18b、26、26a 与/或 26b 可配置有过滤器与/或单向阀，以阻止生物材料进入这些导管或者进一步沿流体路径前进。这些单向阀与/或过滤器可用于在多器官灌注配置中防止生物材料离开某一器官灌注导管组而传至下一个器官的导管组中。对于诸如细菌或病毒的生物材料残留于使用之后的灌注设备的情况，这些单向阀与/或过滤器还可用于防止这些物料在该灌注设备的后续使用中从一个器官传递到另一个器官。这些单向阀与/或过滤器防止由于气体与/或排气线路中的回流而产生的污染问题。例如，这些阀可以配置成止回阀以防止回流。第三贮罐 17 优选地被从一个压力气囊通过气阀 GV<sub>2</sub> 释放的压力进行加压。

该医用流体可以是血液或合成流体，并且可以是例如简单的晶体液，或者可以使用适当的氧载体来增强该医用流体。该氧载体例如可以是清洗过的、稳定的红血细胞；交联血红蛋白；聚乙二醇化血红蛋白或碳氟化合物基乳液。该医用流体还可包含已知可减小生理环境中的过氧反应或自由基损伤的抗氧化剂，以及已知辅助保护组织的特别制剂。在下文中将详细讨论，对于正常体温模式而言优选使用氧合（例如交联血红蛋白基重碳酸盐）溶液，而对于低于体温的模式而言优选使用非氧合溶液（例如优选使用抗氧化剂增

强的简单的晶体液）。在正常体温模式和低于体温模式中都能用的特殊医用流体被设计成减少或防止冲洗掉或伤害该器官的脉管内皮层。对于低于体温的灌注模式，以及对于冲洗与/或静止贮存，一种优选的溶液为 2000 年 7 月 28 日提交的美国专利申请 No.09/628311 中所公开的溶液，该申请的全部内容通过参考并入本文。在申请人为 Hassanein 的美国专利 No.6046046 中还公开有可用于本发明的灌注溶液的添加剂的示例，该专利的全部内容也通过参考并入本文。当然可以使用本领域中公知的其它适合的溶液和材料。

该灌注溶液可置于灌注溶液工具包内，例如一种适于销售的封装装置中，其中该封装装置优选地包含至少一个第一容器和至少一个第二容器，该第一容器容置用于正常体温灌注的第一灌注溶液，该第二容器容置用于低于体温灌注的不同的第二灌注溶液；可选地，该封装装置为图 2 中所示的箱子 10。该第一灌注溶液可包含至少一种氧载体，可以是氧合的与/或可以选自由交联血红蛋白和稳定红血细胞组成的群组。该第二灌注溶液可以是非氧合的，可包含至少一种抗氧化剂，并且/或者包含至少一种血管扩张剂。另外，该溶液优选地包含不高于 5 mM 的溶解的丙酮酸盐。此外，由于灌注流体贮存器与灌注机器的灌注液管道流体连通，因此该第一容器和第二容器可配置成与所述灌注机器可操作地连接。另外，该第一容器和第二容器中之一可被压缩从而对其内的灌注溶液施加压力。另外，该第一容器和第二容器中的至少一个可包含用于使所包含的灌注溶液流出该容器的第一开口以及压缩气体进入该容器的第二开口。该封装装置可以是配置成可操作地连接到灌注机器的盒，以将该盒内的第一容器和第二容器与灌注机器的灌注管道或导管流体连通。

在其它实施例中，该灌注溶液工具包可包含：至少一个第一容器，容置用于在第一温度下进行低于体温灌注时要用的第一灌注溶液；以及至少一个第二容器，容置用于在低于第一温度的第二温度下进行低于体温灌注时要用到的不同的第二灌注溶液。在该工具包内，第一灌注溶液可至少包含晶胶并可包含至少一种血管扩张剂。该第二灌注溶液可以是增强的氧载体，其中该氧载体选自由血红蛋白和稳定红血细胞组成的群组。此外，如果需要，该第二灌注溶液可包含至少一种抗氧化剂或自由基清除剂。优选地，第二溶液包含有不多于 5 mM 的溶解丙酮酸盐。如前所述，第一容器和第二容器可配置

成可操作地连接到灌注机器，以用作与所述灌注机器的灌注管道流体连通的灌注流体贮存器。另外，第一容器和第二容器中之一可被压缩以对其内的灌注溶液施加压力。此外，第一容器和第二容器中的至少一个可包含用于使所包含的灌注溶液流出该容器的第一开口和允许压缩气体进入该容器的第二开口。该封装装置可以是配置成可操作地连接到灌注机器的盒，以将该盒内的第一及第二容器与灌注机器的灌注管道或导管流体连通。

贮存器 10 内的该医用流体优选地通过与贮存器 10 可传热地连通的第一热电装置 30a 加热至预定的温度。温度传感器 T3 将贮存器 10 内的温度传递给微处理器 150，该微处理器 150 调节热电装置 30a 以维持贮存器 10 内的期望温度，并且/或者显示于控制和显示区域 5a 上供手动调节。可选地或附加地，在将要运输该器官灌注装置时，优选地，可以使用低温流体热交换器对该低于体温的灌注流体贮存器进行冷却，所述低温流体热交换器例如可以是同时待决的专利申请 09/039443 所公开的类型，该专利申请通过参考并入本文。

还设置有器官腔 40，其如图 2 所示支撑一个容置待灌注器官的盒 65；或者如图 12 所示支撑多个盒 65，所述多个盒 65 优选地彼此相邻设置。盒 65 的各种实施例如图 11A 至图 11D 所示。盒 65 优选地由轻质耐用的材料制成，从而使得盒 65 极为便携。该材料还可透明的以允许对器官进行视觉检查。

优选地，盒 65 包含侧壁 67a、底壁 67b 和器官支撑表面 66，该器官支撑表面优选地由多孔或网状材料制成以允许流体流过该表面。盒 65 还可包含顶部 67d，并设置供导管穿过的一个或多个开口 63（例如见图 11D）。所述开口 63 可包含密封件 63a（例如膜片密封件或环形密封圈），且可选地可以设置插塞（未示出）以防止器官污染并维持无菌环境。另外，盒 65 可设有可关闭的通风孔 61（例如见图 11D）。此外，盒 65 可设有用于连接到该器官或者从器官浴槽中移走医用流体的导管，并可设有用于将该导管连接到例如导管 50c、81、82、91 与/或 132 的一个或多个连接装置 64（例如见图 11D）。盒 65——更具体地是指该器官支撑部分、开口、导管与/或连接装置——可根据待灌注的器官的类型与/或器官的尺寸而具体设计。侧支撑壁 67a 的外部边缘 67c 可以用于将盒 65 支撑设置于器官腔 40 内。盒 65 还可以

例如如图 11C 和图 11D 所示包含手柄部分 68，以便于抓握盒 65。各个盒 65 还可设有自己的步进马达/凸轮阀 75（例如如图 11C 所示设置在手柄部分 68 内），用于精细调节被灌注到置于盒 65 中的器官 60 内的医用流体的压力，这将在下文中得到更详细的描述。可选地，在所述实施例中，可通过气动腔——例如每个器官设置单独的气动腔（未示出）——来控制压力；或者也可以通过任意适当的可变阀——例如旋转式螺旋阀或螺旋型螺旋阀——来控制压力。

图 17 示出了盒 65 的另一实施例。在图 17 中，盒 65 图示为具有导管组 400。导管组 400 可连接到灌注设备 1 或连接到器官运输设备或器官诊断设备，并允许盒 65 在不破坏盒 65 内部的无菌状态下在各种设备之间移动。优选地，盒 65 由可以防止穿透并能承受剧烈冲击的足够耐用材料制成。盒 65 设有盖，优选为两个盖——内盖 410 和外盖 420。盖 410 及 420 可以是可移动的或者通过铰接或者其他方式连接到盒 65 的本体。扣钩 405 提供了将盖 410 及 420 固定到盒 65 的顶部的机构。扣钩 405 还可附加配置有锁，以提供进一步的安全性及稳定性。在内盖 410 中或者同时在内盖 410 及外盖 420 中还可以包括有活体检查端口 430。活体检查端口 430 提供了对器官的访问通路，从而允许在最低程度地干扰器官的情况下对器官进行附加诊断。盒 65 还可具有溢流槽 440（在图 17A 中示出）。溢流槽 440 为位于盒 65 顶部的沟道。当盖 410 及 420 固定到盒 65 上时，溢流槽 440 提供了一个容易检查确定内部密密封件是否泄漏的区域。灌注液可以被倾倒入及倾倒出盒 65，并可通过龙头或可拆卸的插塞从盒 65 排尽。

盒 65 与/或盖 410 及 420 可由光学透明材料构成，以允许查看盒 65 内部及监测该器官，并允许对该器官采集视频图像或照片。灌注设备 1 或盒 65 可以配备摄像机或照相机、数码的或其他类型的设备，以记录器官的进展和状态。获取的图像可以设计成能在诸如局域网或因特网的计算机网络上使用，以提供附加的数据分析及远程监视。盒 65 还可设置标签，该标签通过例如条形码、磁性装置、射频装置或其它装置将盒在设备中的位置以及/或者器官的确认等信号发送给灌注设备或运输设备。盒 65 可以是无菌封装，并且/或者可以作为一次性使用盒——例如撕扯打开的袋状结构——封装或出售。包含盒 65 的一次性使用封装结构还可包含导管组 400。

盒 65 还可另外地设置器官座 1800, 如图 18 及图 18A 所示。器官座 1800 是可拆卸的, 其为盒 65 内的器官提供支撑表面。利用可拆卸的器官座 1800 允许在从供体收回器官且将该器官放置到盒 65 内之前, 向该器官插入导管并将器官保存在寒冷条件下。器官座 1800 可以是可再用的或者是一次性使用的。器官座 1800 可被特别地构造以对应于各种类型的器官, 例如肾脏、心脏或肝脏。器官座 1800 优选地设计成与该器官相称, 但会考虑到器官尺寸的完整人体测量范围。

优选地, 器官座 1800 至少部分被穿孔以允许流体流过器官座 1800。器官座 1800 中穿孔的大小被设计成捕获器官碎片, 或者设置有优选地由布、织物、尼龙、塑料等构造成的附加过滤层以捕捉直径至少 15 微米的器官碎片。此外, 可以在从灌注浴槽直接摄入流体的导管上使用单独的过滤器, 从而防止预定尺寸的器官碎片——例如直径至少 10 至 15 微米的器官碎片进入灌注导管。

器官座 1800 还可配置有静脉流出物取样器 1810。器官座 1800 将静脉流出物集中到静脉流出物取样器 1810。静脉流出物取样器 1810 提供了容易获得的用于采集器官静脉流出物的来源。以这种方式获取静脉流出物, 允许在不经过对静脉插入导管的情况下对离开器官的灌注液进行分析, 且可以通过比较分析流入及流出器官的灌注液而高度灵敏地测量器官的活性。可选地, 可通过将导管插入静脉而直接地获取静脉流出物, 但这种方法会增大损伤静脉或器官的风险。器官座 1800 还可以在盒 65 内升高或降低以便于从静脉流出物取样器 1810 中取样。可选地, 可以从盒 65 排出足够多的器官浴液, 从而在静脉流出物与器官浴槽中的剩余灌注液混合之前能够接触到静脉流出物取样器 1810 或者获取该静脉流出物。

器官座 1800 优选地另外配置有套管 1820, 该套管连接至被灌注的动脉例如肾脏动脉。套管 1820 可以是可再用的或者可以是一次性使用的, 优选地设于具有盒 65、器官座 1800 及导管组 400 的无菌封装内。套管 1820 设有套管夹 1830, 以将套管 1820 绕灌注动脉固定并优选地提供密封灌注。也可以使用直进凸缘的套管 (straight-in flanged cannula), 不过优选地绕着动脉夹紧, 以防止与容易受损的动脉内表面接触。套管 1820 还可配置有另外的与辅助动脉的分支连接。可以使用多种套管及套管夹尺寸, 以适应各种尺寸

的动脉；或者可以使用可调节的套管及套管夹以适应各种尺寸的动脉。套管夹 1830 可以是蛤壳式结构或者可以是两部分的设计。套管夹 1830 可配置成有一体的或分离的装置，以对套管夹 1830 施加恰当的压力以提供密封灌注。此外，套管 1820 可设置搭钩 1840 以保持套管 1820 闭合。套管 1820 还可设有通风孔 1850 以除去套管 1820 中的气泡。

器官座 1800 优选地具有与套管 1820 上的凸起 1870 相对应的凹陷区域 1860。器官座 1800 上的这些凹陷区域、轨道或沟槽允许套管 1820 定位于多个位置以提供被灌注的动脉上的各种张力。这样就允许为各动脉设置理想的小张力。套管夹 1830 将灌注导管固定到要被灌注的动脉。套管 1820 可以进行调节地固定到器官座 1800 上，以适应被灌注的动脉从而适应器官尺寸及动脉长度的变化，防止动脉的拉伸、扭曲、松弛或扭结。器官座 1800、套管 1820 及附加的条带或宽绑带的组合为运输器官以及在盒与手术场地之间转移该器官提供了可靠的平台。

器官座 1800、套管 1820 与/或套管夹 1830 可由光学透明材料构成，以便于监测该器官以及灌注状态。

盒 65 配置成其能从器官灌注设备 1 中移除，并通过便携式运输设备将该盒运输到另一个器官灌注设备，该便携式运输设备例如为传统冷却器，或者如申请人为 Fahy 的同时提交的美国同时待决申请 No.09/161919 或美国专利 No.5586438 中所公开的便携式容器，这些文献通过参考并入本文。

在所述实施例中，器官在被运输时置于器官支撑表面 66 上，且盒 65 优选地封装在优选无菌的袋子 69 内，例如如图 11A 所示。当使用医用流体灌注器官时，流出的医用流体收集在袋 69 内以形成器官浴液。可选地，盒 65 可形成具有流体密封性的下部，流出的医用流体可以收集在该下部中，或者流出的医用流体可收集在器官腔 40 中以形成器官浴液。在任一可选情形中，优选地在将盒插入器官腔 40 之前移除袋 69。此外，当有多个器官待灌注时，可以为每个器官提供器官腔。可选地，盒 65 可在图 17 的两个盖的盒中运输，且另外可在便携式器官运输设备内被运送。

图 19 示出了本发明运输设备 1900 的一实施例的外部视图。图 19 的运输设备 1900 具有便于获得直立姿势的稳定的基底，以及用于运送运输设备 1900 的手柄 1910。运输设备 1900 还可安装有肩带与/或轮子以辅助运送运输

设备 1900。优选地还提供有控制面板 1920。控制面板 1920 可显示如下的多个特征——例如但不限于——灌注压力、电源是开还是关、错误或故障条件、流速、流阻、灌注温度、浴液温度、抽吸时间（pumping time）、电池充电、温度曲线（最大值及最小值）、顶盖是敞开还是闭合、历史日志或历史曲线图以及其他状态细节及消息，这些特征优选地被进一步传送到远程位置用于数据存储与/或分析。在运输设备 1900 中可以使用流量及压力传感器来计算各种器官特征——包括器官的泵压力及脉管阻力，这些特征可以存储在计算机存储器中，从而允许例如分析脉管阻力历史并检测设备中的故障例如压力增大。

运输设备 1900 具有闩锁 1930，该闩锁 1930 需要用户主动动作来开启，从而可以避免在运输过程中运输设备 1900 非有意开启的可能性。闩锁 1930 将顶部 1940 固定在运输设备 1900 上的适当位置。顶部 1940 或其一部分可由光学透明材料构成，以便于查看盒及器官灌注状态。运输设备 1900 可配置有顶盖敞开探测器，该探测器监视并显示顶盖是敞开还是闭合。运输设备 1900 可配置成具有各种厚度的绝缘外部构件，以允许用户将运输设备 1900 配置用于不同的运输范围及距离。在这些实施例中，可提供隔室 1950 以容放诸如图表的患者及器官数据、测试补给、附加电池、手持计算装置与/或用于运输设备 1900 的其它附件。运输设备 1900 还可配置有用于显示 UNOS 标签及/或标识并返回运送信息的装置。

图 20 示出了运输设备 1900 的剖视图。运输设备 1900 包含盒 65 及泵 2010。盒 65 可以在不需要将导管组 400 与盒 65 断开的情况下放入运输设备 1900 以及取出，由此维持器官的无菌状态。运输设备 1900 中的传感器可探测运输设备 1900 中是否存在盒 65，并根据该传感器，可从与盒 65 集成的条形码或射频或者其它智能标签读取器官标识。这允许对器官的自动识别和跟踪，并辅助监视并控制保管链。运输设备 1900 与/或盒 65 中可加入全球定位系统以便于跟踪该器官。运输设备 1900 可借助网线连接到局域网络或者无线通信而在输运时与计算机网络交互。这种交互使得灌注参数、脉管阻力、和器官识别以及运输设备及盒位置被跟踪并被实时显示或者被获取以用于将来的分析。

运输设备 1900 优选地包含过滤器 2020，以除去灌注液中的沉淀物及其

它颗粒物——优选地直径范围为 0.05 微米至 15 微米或者直径更大，以防止堵塞设备或器官。运输设备 1900 还包含电池 2030，电池 2030 可置于运输设备 1900 的底部或者泵 2010 的下方，或者位于便于更换电池 2030 的任何其它位置。电池 2030 可在运输设备 1900 外部充电或者可就在运输设备 1900 内充电，并且/或者优选地可以热插拔。电池 2030 优选能快速地且不需要彻底放电地进行充电。运输设备 1900 还可在其底部提供附加的存储空间 2040 以存储电源线、电池及其它附件。运输设备 1900 还可包含用于直流连接到诸如汽车或飞机的交通工具与/或用于交流连接的电源端口。

图 21 示出了运输设备 1900 的框图。图 21 的运输设备 1900 旨在主要提供低于低温的灌注，但其可工作于任何温度，例如-25°C 至 60°C 的区间，大约 0 至 8°C，优选地约 4°C。所述温度可基于所使用的具体流体进行调节，并且可以调节适于具体的运输细节例如运输时间的长短。运输设备 1900 由冷却剂 2110 进行冷却，冷却剂 2110 可以是冰与水浴或低温材料。在使用低温材料的实施例中，应该避免器官冷冻。包围器官的灌注液的温度由温度传感器 2115 监视。运输设备 1900 还包含过滤器 2020，以除去灌注液中的直径范围为 0.05 微米至 15 微米或者直径更大的沉淀物及其它微粒，以防止堵塞设备或器官。在泵 2010 下游使用过滤器 2020 允许截获意外的泵碎片并抑制泵 2010 的压力尖峰。

运输设备 1900 内灌注液的流量由泵 2010 控制，泵 2010 优选地为蠕动泵或滚子泵。泵 2010 优选地不接触灌注液以帮助维持无菌性。此外，导管组 400 可不断开导管回路地连接至泵 2010。泵 2010 由计算机或微控制器控制。该计算机可以主动调制泵 2010 的角速度，以将泵 2010 的固有脉冲动作减小到低水平，从而形成基本上无脉动的流动。进一步的计算机控制可施加合成的压力脉冲曲线，该合成的压力脉冲曲线可以为正弦曲线或生理学曲线或其它曲线。通过对该合成的压力脉冲进行脉宽调制或幅值调制，不管脉冲重复频率为多少，均可以得到平均流速及压力。用户可以通过控制面板 1920 或网络对部分或所有脉冲参数进行控制。可以针对具体器官进行脉冲控制。对于肝脏的情形，单个泵可向门静脉提供例如 1 至 3 升每分钟的连续流量，同时向肝动脉提供例如 100 至 300 毫升每分钟的脉动流量。使这些分流阀与泵控制器同步，可以独立地对这两种流动进行压力调制。

灌注液进入器官的流动由流量传感器 2125 监视。可设置压力传感器 2120 以监视灌注液对导管施加的压力。压力传感器 2120 可用于监视泵压力与/或灌输压力。压力传感器 2120 可以只设置于器官的上游以监视器官灌输压力。运输设备 1900 可配置气泡探测器 2125，以在灌注液进入气泡截留装置 2130 之前探测气泡。这些气泡探测器例如气泡探测器 2125 可用于探测例如灌输管线与/或泵输出管线中的气泡。气泡截留装置 2130 除去灌注液中的气泡，并将这些气泡排放到清洗管。气泡截留装置 2130 可以是一次性的，也可以构造成与导管组 400 一体。从气泡截留装置 2130 出来的灌注液可以继续经过灌输阀 2140 或清洗阀 2150。清洗阀 2150 是常开的，灌输阀 2140 是常闭的。优选地，清洗阀 2150 及灌输阀 2140 的开/关方式相互联系，使得当一个阀开启时，另一个阀闭合。尽管灌输阀 2140 是常闭的，但是如果传感器及监视器都报告运输设备 1900 中的灌输参数恰当，则阀 2140 可以开启以允许器官灌注。在出现故障例如灌输压力高于器官的适当水平时，灌输阀 2140 切换回闭合状态且清洗阀 2150 开启以将液流转移到包围器官的灌注液中。这提供了故障保护机制，即，在电源故障或计算机或电子器件出错时自动地分流灌注液流并阻止器官灌注。对于计算机及软件控制而言是冗余的压力传感器 2120——例如由  $P_2$  表示——可以硬接线到清洗阀 2150 和灌输阀 2140，以在压力故障的情况下迅速将出错信息传递给这些阀。在这些实施例中，被转移的流体可以被分别收集在另一个容器或隔室中。

图 22 示出了运输设备 1900 的各种工作状态。例如，使用设于控制面板 1920 上的控制，用户可以选择诸如灌注、待机、清洗及填装的操作。图 22 示出了根据运输设备 1900 当前状态的各种选项。待机、填装、灌注及故障处理的标志表示运输设备 1900 的状态，其在相应操作期间优选地显示在控制面板 1920 上。例如，当运输设备 1900 处于清洗操作时，控制面板 1920 显示清洗操作指示器，例如 LED 显示。与运输设备 1900 各个操作连接的这些箭头显示了运输设备 1900 在不同操作状态之间过渡时可能出现的手动或自动的动作。手动动作需要用户动作，例如通过按按钮或旋转旋钮或转盘。图 22 示范性示出了按按钮或其它指示器，例如，通过按停止按钮（按停止）从灌注操作转移到待机操作。为了从待机操作直接转移到灌注操作，用户可按灌注按钮（按灌注）。

自动操作可以通过时间的流逝与/或运输设备 1900 内的内部监视器进行控制。图 22 示出了例如将填装操作连接到待机操作这样的自动操作。如果在按下清洗按钮之前已经根据内部的运输设备程序参数完成了填装操作，则运输设备 1900 返回到待机操作。另一个自动操作发生于出现错误或故障——例如器官的过压——的灌注操作期间。当故障或错误发生时，运输设备 1900 可以转移到故障处理操作以确定故障或错误的程度。如果该故障或错误被确定为轻微或可校正的错误，运输设备 1900 则转变到清洗操作。如果运输设备 1900 可以随后调节系统参数以处理该故障或错误，则运输设备 1900 返回到灌注操作（错误恢复）。如果运输设备 1900 不能调节系统参数以处理该故障或错误，则运输设备 1900 转移到待机操作。如果该错误或故障被确定为是严重的，则运输设备 1900 可直接转移到待机操作。

图 23 示出了运输设备 1900 的另一个剖面图。运输设备 1900 可具有外部壳体 2310，壳体 2310 由金属构成，或者优选地由足够坚固以承受穿透及冲击的塑料或合成树脂构成。运输设备 1900 包含隔层 2320，隔层 2320 优选地为例如由玻璃棉或发泡聚苯乙烯制成的隔热层。隔层 2320 可以是从 0.5 英寸到 5 英寸或更厚的各种厚度，优选地为 1 至 3 英寸，例如约为 2 英寸厚。运输设备 1900 被冷却剂 2110 冷却，冷却剂 2110 可以为例如冰水混合液或低温材料。在使用低温材料的实施例中，应该设计防止器官冷冻。冰水混合物优选地最初以约 1 比 1 的比例混合，然而在实施例中该冰水混合液可以是冷冻的固体。运输设备 1900 可配置成能容放各种数量的冷却剂，优选地多达 10 至 12 升。冰水混合液是优选的，因为这种混合液不昂贵且不会太冷而使器官冷冻。冷却剂 2110 优选地在不改变的情况下持续最少 6 至 12 小时，更优选地持续至少 30 至 50 小时。冷却剂 2110 的液位可以通过运输设备 1900 的透明区域进行察看，或者可由传感器自动探测和监视。可以在不停止灌注且不从运输设备 1900 除去盒 65 的情况下更换冷却剂 2110。冷却剂 2110 保持在运输设备 1900 的水密性隔室 2115 中。隔室 2115 防止冷却剂 2110 在运输设备 1900 倾斜或颠倒时发生损失。热量从灌注存储器及盒 65 的壁传导到冷却剂 2110，这样能够将温度控制在预期温度范围内。冷却剂 2110 为一种故障保护（failsafe）机制，因为运输设备 1900 在掉电或电路故障或计算机故障的情况下自动地返回到冷储存。运输设备 1900 还可以配置有加热器以

提高灌注液的温度。

运输设备 1900 可由电池或者通过插头 2330 提供的电源供电。在运输设备 1900 内还设置有电子模块 2335。电子模块 2335 被通风空气对流 2370 冷却，且还可由风扇冷却。优选地，电子模块 2335 与灌注管分离地安放，从而防止灌注液弄湿电子模块 2335 并避免来自电子模块 2335 的外来热量添加到该灌注液。运输设备 1900 具有泵 2010，泵 2010 向灌注液导管 2360 提供压力以将灌注液 2340 发送到器官 2350。运输设备 1900 可用于灌注各种器官，例如肾、心、肝、小肠与肺。运输设备 1900 和盒 65 可容纳不同数量的灌注液 2340，例如多达 3 至 5 升。优选地，使用约 1 升的低于体温的灌注液 2340 灌注器官 2350。器官 2350 可以是各种器官，包括但不限于肾、心、肺、肝或小肠。

盒 65 和运输设备 1900 优选地构造成相互适合或匹配，使得可实现高效的热传递。盒 65 与运输设备 1900 的几何元件优选地构造成使得当盒 65 置于运输设备 1900 内时，这些元件在运输时是安全的。

图 24 示出了可以促进辅助整体通信和数据传输的各种数据结构和信息连接，这对于器官处理之前、期间及之后都是有益的。灌注设备、运输设备、盒和器官诊断设备可连接到网络，从而实现远程管理、跟踪和监视正在储存或运输的一个或多个器官的位置和治疗及诊断参数。这些信息系统可用于将器官运输和储存的历史数据进行汇编，并提供关于供体和任何受体的医院和 UNOS 数据以及/或者有关移植不合适的原因的信息之间的交叉参照。这些系统还可提供结果数据，以便于研究灌注参数和移植结果。例如，可以在从供体取得器官的位置输入关于该供体的信息。还可以直接从该灌注、诊断或运输设备中获取信息以监视器官状态和位置。各种类型的信息可以被分组成子记录或子目录以助于数据管理和传输。所有这些子记录可以被组合以形成整体的移植记录，该整体移植记录可以提供给医生、科学家或其它机构以用于跟踪和监测的目的。

运输设备 1900 的优选实施例可以自动地将许多或所有灌注过程数据以及运输设备 1900 的事件记录到内部数据库。每个盒 65 的射频标签或贴有条形码的标签等允许运输设备 1900 将数据与各个器官一一对应。当运输设备 1900 到达对接端口时，运输设备 1900 可以通过 LAN 将数据上载到主数据库

计算机。无论运输设备 1900 在任何时候连接到 LAN，运输设备 1900 还可提供实时状态。运输设备 1900 还可配置无线通信装备，以在运输期间提供实时数据传输。灌注设备 1 可被连接到 LAN，且由于灌注设备通常是静止的，可以连续且实时地上载数据。这些数据可以与 UNOS 数据交叉引用，以利用有关器官识别、供体条件、供体补给（logistics）、受体补给以及受体结果。数据可以显示在因特网上或能在因特网上进行访问，从而有利于在任何位置进行监视。

在该灌注、诊断与/或运输设备内，器官浴液优选地被与器官腔 40 热传递连通的第二热电装置 30b 冷却到预定温度，如图 2 所示。可选地且优选地，当器官灌注装置将被运输时，可以利用热传递装置冷却贮存器 10 内的医用流体，所述热传递装置为例如冰水混合液，或者例如同时待决申请 09/039443 号（在此通过参考并入本文）中公开的低温流体热交换器设备。器官腔 40 内的温度传感器 T2 将器官 60 的温度传送给微处理器 150，微处理器 150 调节热电装置 30b 以维持期望的器官温度并且/或者将温度显示在控制和显示区域 5c 上供手动调节。

通过分别打开阀 LV<sub>4</sub> 或 LV<sub>3</sub>，可将医用流体从袋 15a 经导管 50a、50b、50c 或者从袋 15b 经导管 50d、50e、50c 直接输入到置于器官腔 40 内的器官 60。可以利用传统的医用流体袋和导管连接。所有导管优选是一次性的、容易被替换且可互换。此外，所有导管优选地由与所使用的医用流体兼容的材料形成或涂敷这种材料，更为优选地由非凝血酶原材料形成或涂敷这种材料。导管 50c 的一端插入到器官 60 内。可以使用传统方法例如通过缝合将该导管连接到器官。导管可包含凸缘（lip）以便于连接到器官。可选地，前述套管 1820 可连接至器官座 1800 或并不与其连接。然而，具体的方法和连接方案取决于待灌注的器官类型。

微处理器 150 优选地根据来自压力传感器 P1 的信号控制压力源 20，从而控制输入器官 60 的医用流体的压力。微处理器 150 可以将该压力显示于控制与显示区域 5a，可选地能用于手动调节。还可以在导管 50c 上设置流体流量监视器 F1 以监视进入器官 60 的医用流体的流量，从而指示例如器官内是否存在任何泄漏。

可选地，医用流体可经导管 51 从贮罐 17 输入到中间罐 70，中间罐 70

优选地具有约 5 至 40mmHg 的压力头 (pressure head)。随后利用重力，优选地利用压力，通过致动阀 LV<sub>6</sub> 将医用流体从中间罐 70 沿导管 50c 输入到器官 60。在中间罐 70 内可以设置液位传感器 71 以维持该压力头。当设置有多个器官腔 40 和器官 60 时，使用和图 2 中所示导管相同的适当导管，将这些器官 60 并联地连接到贮存器 10，见例如图 12。使用配置成即使系统出现故障也能避免过压的气动加压及重力馈送的流体泵，能够减小或阻止对器官组织的一般损伤以及冲掉或损伤器官的脉管内皮层。这样，通过将液流从蠕动 (滚筒) 泵引入器官，可以使用例如流体静压灌注 (重力或压力输入液流) 或蠕动灌注执行该系统中的器官灌注。

可以安装气泡探测系统以检测灌注液中的气泡。优选地可以使用气体传感器和传感器板。传感器的输出致动去泡系统，例如打开的电磁阀，从而在灌注液流进入器官之前从灌注液流中除去气泡。与该系统中的所有传感器和探测器一样，气泡探测器可以基于系统参数或设计特性安置于系统中任何有效的位置。例如，气泡探测器和去泡系统 BD 可置于凸轮阀 205 和压力传感器 P1 之间，如图 1 中所示。

在导管 50c 上可以设置步进马达/凸轮阀 205 或诸如旋转螺旋阀的其它合适的可变阀，向器官 60 提供脉动传送的医用流体，从而降低输入器官 60 的医用流体的压力，并且/或者在灌注压力超过预定大小时停止医用流体流入器官 60。可选地，可在该灌注设备中提供分流器或分流线路，当出现故障例如过压时，例如通过开启和闭合一个或一系列阀而将液态流量分流到这些分流器或分流线路。在图 3A-图 13B 和图 14A-图 14F 中示出了步进马达/凸轮阀的具体实施例。图 13A 和图 13B 示出了步进马达/旋转式凸轮阀。

图 13A 为该设备的俯视图。导管例如导管 50c 介于支座 (support) 203 和凸轮 200 之间。凸轮 200 通过杆 201 连接到步进马达 202。图 13B 为该设备的侧视图。虚线示出了凸轮 200 的旋转范围。在图 13B 中，凸轮 200 位于它的未阻塞位置。旋转 180 度之后，凸轮 200 使导管彻底阻塞，其间存在不同的阻塞程度。例如相对于图 14A-图 14F 中所示的实施例，这种步进马达/凸轮阀相对较快，但需要强力的步进马达。

图 14A 至图 14F 公开了根据本发明的另一种步进马达/凸轮阀 210。图 14A 为该设备的侧视图，而图 14C 为俯视图。导管例如导管 50c 介于凸轮 220

与支座 223 之间。凸轮 220 通过支撑件 221a 至 221d 与螺纹件 225 而连接到步进马达 222，螺纹件 225 经板 222a 连接到步进马达 222。图 14B 示出了支撑件 221a 与板 222a 的前视图。如图 14D 所示，当支撑件 221d 位于螺纹件 225 中心的左侧时，导管 50c 未被阻塞。然而，当螺纹件 225 被步进马达 222 转动，支撑件 221d 向左（相对于图 14D 至 14F）朝凸轮 220 部分或完全阻塞导管 50c 的位置移动。这种设备比图 13A 和图 13B 的设备慢，但能量效率更高。

从器官 60 排出并且被收集在袋 69 的底部（盒 65 或器官腔 40）内的医用流体或者经导管 81 被泵 80 抽出用于过滤、穿过过滤器装置 82 并返回到器官溶液，或者经导管 91 被泵 90 抽出进行循环。泵 80、90 优选地为传统的滚子泵或蠕动泵，然而还可以使用其它类型的适当的泵。

图 25 示出了泵及脉冲控制器 2500 以及该泵及脉冲控制器与例如图 1 中所示的灌注设备的相互作用的简化示意图。泵及脉冲控制器 2500 接收来自压力传感器 P 的压力传感器数据输入 2510 以及转速计数据输入 2520。转速计可用于设定主动波（active wave）的相位角。泵及脉冲控制器 2500 将该信息转换成马达驱动输出 2530，马达驱动输出 2530 激励泵 2540。图 25A 示出了泵及脉冲控制器 2500 可以提供的各种工作模式，以及泵及脉冲控制器 2500 是怎样消除来自灌注液流量的压力脉冲波，还示出了该泵及脉冲控制器 2500 如何调制灌注液流速且同时维持恒定的压力脉冲速率。

以恒定速度驱动的蠕动泵在相关的导管内提供恒定的压力波。图 25A 在第一工作模式中示出了对蠕动泵施加恒定驱动速度时的波形。第二工作模式，称为主动连续工作模式，示出了如何通过施加和泵的压力波相反的马达驱动波来消除或抵消该压力脉冲波。在第三工作模式中，称为主动波形幅值调制工作模式，泵压力脉冲波被马达驱动波抵消，并添加了选定的波，该选定波和原始压力脉冲波幅值相比具有新的幅值。在第四工作模式中，称为主动波形脉冲宽度调制工作模式，泵压力脉冲波被马达驱动波抵消，并添加了选定的波，该选定波和原始压力脉冲波宽度相比具有新的脉冲宽度。在可选的工作模式中，可以向被抵消的波添加新频率波进行频率调制。

与微处理器 150（见图 3）连通的液位传感器 L2 确保器官腔 40 内维持预定水平的流出医用流体。如图 2 所示，置于导管 91 内的温度传感器 T1 将

沿导管 91 从器官浴槽抽出的医用流体的温度传送给微处理器 150 并由微处理器 150 监视该医用流体的温度。沿导管 91 设置的压力传感器 P2 将导管 91 内的压力传送给微处理器 150，如果导管 91 内的流体压力超过预定极限，则微处理器 150 关闭该系统，或者致动警报以通知操作人员系统应该被关闭，例如进行过滤器的清洁等。

当医用流体沿导管 91 被抽吸时，该医用流体优选地穿过过滤器装置 95（例如  $25\mu$ ,  $8\mu$ ,  $2\mu$ ,  $0.8\mu$ ,  $0.2\mu$  与/或  $0.1\mu$  过滤器）、 $\text{CO}_2$  洗涤器/ $\text{O}_2$  隔膜 100 以及氧合器 110，例如 JOSTRA™ 氧合器。 $\text{CO}_2$  洗涤器/ $\text{O}_2$  隔膜 100 优选地为壳体上具有亲水（例如 Hypol）涂层的亲水大孔膜。通过致动阀  $VV_1$ ，利用真空源（未示出）在与该亲水涂层相对的一侧上施加负压。对于水溶液流过该隔膜的流体净压优选地为约 100mmHg。机械式的泄放阀（未示出）防止压力差到达上述水平。在该亲水涂层内可以包含固定化的碳水化酶。这允许将重碳酸盐转换成  $\text{CO}_2$ ，且随后通过真空通风去除。然而，对于有能力消除重碳酸盐的器官例如肾，除非在特定的情况下，否则无需这样做。

氧合器 110 优选地为两段式氧合器，优选地包含亲水涂敷的低孔隙度的透氧隔膜。该医用流体的一部分沿导管 111 绕过该氧合器而进行分流，该导管 111 中放置有活性传感器 V1，该活性传感器 111 检测流体特性，例如表明器官活性的器官阻力（压力/流量）、pH、 $\text{pO}_2$ 、 $\text{pCO}_2$ 、LDH、T/GST、T 蛋白质、乳酸、葡萄糖、碱过剩与/或电离钙水平。活性传感器 V1 与微处理器 150 连通，并可实现自动或手动地评估器官的活性。根据被分流的医用流体的 pH 水平，在隔膜的对立侧上设置以下两种气体中之一——优选地为 100 % 氧气，以及 95 % 氧气和 5 % 二氧化碳的混合物。可选地，可以提供另一个泵（未示出），该泵将从器官腔 40 流出的医用流体抽出并在将该医用流体送回到浴槽之前使其流过活性传感器；或者，该活性传感器可以置于使用泵 80 的导管 81 上。在所述实施例中，流体特性可以在如图 28-31 所示的单独的诊断设备与/或分析器中进行分析。

检测到的流体特性，例如器官阻力（压力/流量）、pH、 $\text{pO}_2$ 、 $\text{pCO}_2$ 、LDH、T/GST、T 蛋白质、乳酸、葡萄糖、碱过剩与电离钙水平，可以用于分析和确定器官的生产能力与/或所施加的生物活性物质或其它测试物质对该器官的影响。可以单独地分析这些特性或者分析多个特性，以确定各种因素的影

响。通过获取器官的静脉流出物并将流出物的化学性质与灌注液流入物比较，可以测量这些特性。可以直接获取静脉流出物并进行测量，或者，可以测量器官溶液一段时间以提供粗略近似的流体特性供比较。

在这些实施例中，将前述各种测量因素例如脉管阻力、pH 等综合考虑而提供一个器官活性指标。该指标可以是针对具体器官定制，或者也可以适用于各种器官。该指标将监视的参数汇编成诊断概括参数，该诊断概括参数可用于做出器官治疗决定并可用于决定是否移植该器官或其它方面的用途。该指标可以自动产生并被提供给医生。该指标优选地是经过与灌注设备、运输设备、盒与/或器官诊断设备的连接由计算机产生。附加信息——例如供体的具体信息——可以被输入到位于灌注设备、运输设备、盒与/或器官诊断设备所在位置处的单个计算机，或者可以被输入到远程计算机并链接到该灌注设备等。在所述实施例中，该指标可以设计成能在计算机网络例如局域网或因特网上使用，从而用于快速比较、远程分析和数据存储。

器官活性指标提供了各个特性的测量结果以及正常范围，所述特性为例如脉管阻力以及基于 pH、pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、LDH、T/GST、T 蛋白质、乳酸、葡萄糖、碱过剩与电离钙水平的灌注液化学特性。例如，在约 5°C 时，正常 pH 可以为 7.00 至 8.00，优选地为 7.25 至 7.75，更优选地为 7.50 至 7.60，而碱过剩范围为 -10 至 -40，优选地从 -15 至 -30，更优选地为 -20 至 -25。位于正常范围之外的测量结果以视觉可见的形式——例如通过使用星号或其它恰当的符号，或者以可听见的形式，或者用机器可识别的信号来指示。这些特性使医生能够了解诸如器官新陈代谢情况，例如新陈代谢的稳定性、葡萄糖的消耗、乳酸的产生和氧气消耗。

该指标还可以提供：识别信息，例如年龄、性别、供体血型和任何扩展的标准；器官信息，例如器官收集日期和时间、热缺血时间、冷缺血时间和脉管阻力；设备信息，例如流速、泵工作的时间和压力；以及其它标识符，例如 UNOS 编号和主管的医生。如果需要，该指标还可以另外提供温度校准。

返回到图 2 以及灌注设备 1 中的医用流体或灌注液的流量与/或处理，可以采用例如同时提交的同时待决的美国专利申请 No. 09/039318 号（该专利申请通过参考并入本文）中详细描述的模块化的组合式抽吸、过滤、氧合与/或去泡的设备，来作为泵 90、过滤器装置 95、CO<sub>2</sub>洗涤器/O<sub>2</sub>隔膜 100 与/

或氧合器 110 的替换装置。如图 4-图 10 所示，该设备 5001 由可堆叠的模块形成。设备 5001 能够将流体抽吸穿过系统并且对该流体进行氧合、过滤与/或除去气泡。这些模块中的每一个均分别由多个可堆叠的支撑构件形成，并易于组合形成包含所需元件的紧凑设备。过滤、氧合与/或除气隔膜放置于这些支撑构件之间。

图 4-图 8 示出了各种模块，这些模块可以堆叠形成组合式的抽吸、过滤、氧合与/或去泡设备，例如如图 9 和图 10 中所示的组合式的抽吸、过滤、氧合和去泡设备 5001。如这些图中所描述，该组合式的抽吸、过滤、氧合和去泡设备 5001 优选地由多个可堆叠支撑构件形成，这些支撑构件可分组形成一个或多个模块。

位于所述多个可堆叠支撑构件之间的是符合用户具体需要的过滤、氧合与/或除气隔膜。这些过滤、氧合与/或除气隔膜优选地为通过商业手段能获得的大孔的憎水聚合物膜，所述聚合物膜通过商业上已知的方式例如乙氧基化进行结合，从而阻止蛋白质脱离，增强与例如血的生物兼容性，并减小堵塞趋势。所述过滤隔膜优选地以亲水的方式依次结合，并优选地孔径（孔尺寸）为 15 至  $35\mu$ ，更优选地为 20 至  $30\mu$ ，从而过滤流体中的碎片且优选地不过滤掉流体的细胞或分子成分。所述除气隔膜和氧合隔膜进行表面亲水处理以维持液-气边界。这些除气隔膜和氧合隔膜的孔径优选地为  $15\mu$  以下，更优选地为  $10\mu$  以下。

这些模块可包含如图 4 中分解图所示的第一抽吸模块 5010、如图 5 中分解图所示的过滤模块 5020、如图 6 中分解图所示的氧合模块 5030、如图 7 中分解图所示的去泡器模块 5040 和如图 8 中分解图所示的第二抽吸模块 5050。所述抽吸模块被分别连接到待抽吸流体源，并被手动地或由微处理器致动。这些支撑构件优选地具有相似形状。例如，这些支撑构件可以分别是板状的，然而其它形状可能也是合适的。如图 10 所示，这些支撑构件优选地通过螺丝或螺栓 5066 进行可拆卸地连接，然而也可以是用于组装该设备的其它适当紧固件。

第一抽吸模块 5010 优选包含第一（端部）支撑构件 5011、具有中心切除区域 5012c 的第二支撑构件、横膈膜 5013 和第三支撑构件 5014。这个模块以及各个其它模块的支撑构件优选地薄且基本上平坦（呈板状），并可以

由具有足够刚性且优选地还具有生物兼容性的任何适当材料形成。例如，可以是各种树脂和金属。优选的材料为丙烯酸/聚碳酸酯树脂。

第一（端部）支撑构件 5011 优选地是实心的，用于支撑抽吸模块 5010。第一（端部）支撑构件 5011 优选地包含向外隆起的腔，用于接收诸如空气的抽吸流体。设置有导管 5011t，以允许抽吸流体进入抽吸模块 5010。横膈膜 5013 可由任何合适的弹性材料且优选地为生物兼容性的材料制成，所述材料优选地为聚氨酯。第三支撑构件 5014 包含向外隆起的流体腔 5014d 和导管 5014t，例如用于接收诸如血液或人造灌注液的流体进入抽吸模块 5010 的腔 5014d。第一抽吸模块或任何其它模块还可包含用于传感器等装置的端口 5014p。优选地，与血液相容的止回阀可用于允许单向流动穿过抽吸模块 5010。

过滤模块 5020 优选地包含形成腔 5014d 边界的过滤隔膜 5021m、具有中心切除区域 5022c 的第一支撑构件 5022、除气隔膜 5022m 和第二及第三支撑构件 5023 与 5024。过滤隔膜 5021m 优选地为 25 $\mu$  的大孔过滤隔膜，并且该隔膜被改性以增强与例如血液的生物兼容性并减小堵塞趋势（与该装置中的其它支撑构件、过滤构件及隔膜相同）。除气隔膜 5022m 优选地为 0.2-3 $\mu$  大孔除气隔膜，其表面被改性以增强生物兼容性，且其逆流水压差至少为 100mmHg 以用于除去 CO<sub>2</sub>。

第一支撑构件 5022 包含导管 5022t，在流体经过过滤隔膜 5021m 并沿除气隔膜 5022m 流过之后，用于将流体输送到氧合模块 5030 或另一个相邻模块（如果应用需要）。过滤模块 5020 的第二支撑构件 5023 包含向外隆起的腔 5023d 和导管 5023t，可通过导管 5023t 对腔 5023d 施加负压以从经过除气隔膜 5022m 的流体中抽出气体。第四支撑构件 5024 优选地是实心的，并为过滤模块 5020 提供支撑。第三支撑构件还可包含导管 5024t，通过导管 5024t 可以施加负压以从经过氧合模块 5030 的除气隔膜 5031m 的流体中抽出气体，这一点将在下面描述。过滤模块 5020 或任何其它模块还可包含用于传感器等装置的端口 5023p。

该氧合模块 5030 包含除气隔膜 5031m、第一支撑构件 5032、过滤隔膜 5033m、氧合隔膜 5034m、具有中心切除区域 5034c 的第二支撑构件 5034、以及第三和第四支撑构件 5035 和 5036。除气隔膜 5031m 优选地为 0.2-3 $\mu$  的

大孔除气隔膜，其表面被改性以增强生物兼容性，且其逆流水压差至少为 100mmHg。

第一支撑构件 5032 包含向外隆起的流体腔 5032d。该向外隆起的流体腔 5032d 的表面优选地形成曲折的流体路径，以增强流体的氧合和除气效果。过滤隔膜 5033m 优选地为 25 $\mu$  的大孔过滤隔膜，其被改性以增强生物兼容性。氧合隔膜 5034m 优选地为 0.2-1 $\mu$  的大孔除气隔膜，其表面被改性以增强生物兼容性，且其逆流水压差至少为 100mmHg。

第二支撑构件 5034 包含导管 5034t，用于将从氧合模块 5030 流出的流体输送到去泡器模块 5040 或另一个相邻模块（如果应用需要）。第三支撑构件 5035 包含向外隆起的腔 5035d 和导管 5035t，用于接收来自外部源的氧气。第四支撑构件 5036 优选地是实心的，并为氧合模块 5030 提供支撑。

去泡器模块 5040 包含第一支撑构件 5041、过滤隔膜 5042m、除气隔膜 5043m、具有中心切除区域 5043c 的第二支撑构件、以及第三支撑构件 5044。第一支撑构件 5041 具有向外隆起的流体腔 5041d。

过滤隔膜 5042m 优选地为 25 $\mu$  的大孔过滤隔膜，其被改性以增强生物兼容性。除气隔膜 5043m 优选地为 0.2-3 $\mu$  的大孔除气隔膜，其表面被改性以增强生物兼容性，且其逆流水压差至少为 100mmHg。第二支撑构件 5043 包含导管 5043t，用于将从去泡器模块 5040 流出的流体输送到抽吸模块 5050 或另一个相邻模块（如果应用需要）。第三支撑构件 5044 包含向外隆起的腔 5044d 和导管 5044t，通过导管 5044t 可以施加真空以从经过除气模块 5043m 的流体中抽出气体。

第二抽吸模块 5050 可对应于第一抽吸模块 5010。第二抽吸模块 5050 优选地包含第一支撑构件、横膈膜 5052、具有中心切除区域 5053c 的第二支撑构件 5053、以及第三（端部）支撑构件 5054。第一支撑构件 5051 包含向外隆起的流体腔 5051d 和导管 5051t，导管 5051t 允许流体离开该抽吸模块。横膈膜 5052 优选地为聚氨酯囊。

第三（端部）支撑构件 5054 优选地是实心的，为抽吸模块 5050 提供支撑。支撑构件 5054 优选地包含向外隆起的腔（未示出），用于接收抽吸的流体。设置有导管 5054a，以允许诸如空气的抽吸流体进入抽吸模块 5050。优选地，与血液相容的止回阀可用于允许单向流动穿过抽吸模块 5050。

工作中，血液与/或其它医用流体经导管 5014t 进入第一抽吸模块 5010，穿过过滤隔膜 5021m 并沿除气隔膜 5022m 流动。经导管 5023t 施加少量负压，从而经过除气隔膜 5022m 抽取气体。接着，该血液与/或医用流体经内部的导管 5022t 进入氧合模块 5030，沿除气隔膜 5031m、经过过滤隔膜 5033m 并沿氧合隔膜 5034m 流动。氧气经导管 5035t 输入到氧合模块 5030 的第三支撑构件的向外隆起的腔 5035d，然后经过氧合隔膜 5034m 并在血液与/或其它医用流体沿该氧合隔膜表面移动时进入所述血液与/或其它医用流体。

在通过氧合模块 5030 进行氧合之后，血液与/或其它医用流体随后经过内部导管 5034t 进入去泡器模块 5040。血液与/或其它医用流体穿过过滤隔膜 5042m 并沿除气隔膜 5043m 流动。经导管 5044t 施加少量负压，以将经过除气隔膜 5043m 的血液与/或其它医用流体中的气体抽出。血液与/或其它医用流体经过除气模块 5040 之后，经导管 5041t 行进到第二抽吸模块 5050 内，并经导管 5051t 从第二抽吸模块 5050 排出。

在穿过氧合器 110 之后，或者可选地经过组合式的抽吸、氧合、过滤与/或除气设备 5001 之后，循环的医用流体可以选择通过致动导管 92a 或 92b 上的相应阀 LV<sub>2</sub> 和 LV<sub>5</sub> 而分别沿导管 92a 或 92b 被导引向未使用的贮罐 15a 或 15b；或者，通过致动阀 LV<sub>1</sub> 被导引向进入器官腔 40 以补给器官溶液。压力传感器 P3 和 P4 监视返回到未使用的贮罐 15a 或 15b 的医用流体的压力。在导管 91 上设置有机械式的安全阀 MV<sub>2</sub>，以允许紧急手动截断通过导管 91 的流动。同样，设置有导管 96 和手动阀 MV<sub>1</sub>，以允许该设备在使用之后被排干并且允许工作于单程模式之下，其中在单程模式中，从器官流出的灌注液作为废料排放而不是用来循环（循环模式）。

靠近器官腔 40 并且与器官腔 40 连通地设置有重碳酸盐贮存器 130、注射泵 131、导管 132、经真空阀 VV<sub>2</sub> 与真空（未示出）连通的排泄物收回装置 120，以及导管 121a 和 122a。

本发明还提供了适用于具有复杂脉管结构的器官例如肝的灌注设备。以肝作为示例，图 26 示出了灌注设备 2600。灌注设备 2600 具有单个泵 2610，泵 2610 优选地为滚子泵或蠕动泵。导管将分成两个或以上的方向，例如三个导管朝向肝的门静脉侧（门静脉导管 2625），一个导管朝向肝的肝动脉侧（肝动脉导管 2626）。灌注设备 2600 的门静脉侧具有较多的导管是因为肝

的门静脉侧使用的流量为肝动脉侧的三至十倍。图 27 示出了泵 2610 以及分成门静脉导管 2625 和肝动脉导管 2626 的导管的透视图。

灌注设备 2600 的门静脉侧和肝动脉侧优选地都具有过滤器 2630、气泡截留装置 2640、压力传感器 2650、温度传感器 2660 和流量传感器 2670。流体返回导管 2620 中可设置附加的温度传感器 2660。该器官可以如前所述地例如通过冰水混合液 2680 或利用低温流体冷却。在使用低温流体的实施例中，应该设计避免器官冷冻。

可以使用多个泵，然而利用多个泵通常会增大设备的尺寸和成本。两个脉管系统使用单个泵 2610 提供了可以用于灌注肝的多种模式。在各个气泡截留装置 2640 之后，导管分成两个方向。在肝动脉侧，肝动脉灌输阀 2685 控制流到肝的肝动脉侧的流量，肝动脉清洗阀 2686 控制流入器官浴槽的流量。在门静脉侧，门静脉灌输阀 2695 控制流到肝的门静脉侧的流量，门静脉清洗阀 2696 控制流入器官浴槽的流量。优选地，各对灌输阀和清洗阀工作于一开一关或二者择一的方式。换而言之，例如当门静脉侧设为灌输时，门静脉清洗阀 2696 闭合。下表示出了灌注设备 2600 的各种工作模式。

工作模式	门静脉阀	肝动脉阀	占主导位置的压力	备注
仅门静脉	灌输	清洗	门静脉	无肝动脉灌输
门静脉优先	灌输	灌输	门静脉	门静脉为主，肝动脉为辅
仅肝动脉	清洗	灌输	肝动脉	无门静脉灌输
肝动脉优先	灌输	灌输	肝动脉	肝动脉为主，门静脉为辅
交替	灌输	切换	交替	波动门静脉流量，脉冲肝动脉流量

在上表中列出的工作模式示出了灌输肝脏的可选项。在第一模式“仅门静脉”中，肝的门静脉侧被灌输。因此门静脉阀设置为灌输，这意味着门静脉灌输阀 2695 开启，门静脉清洗阀 2696 闭合。并且，在“仅门静脉”模式中，肝动脉灌输阀 2685 闭合，门静脉清洗阀 2686 开启。在“仅门静脉”模式中，门静脉压力占主导，这意味着由门静脉侧上的压力传感器 2650 控制压力。在这个模式中，没有肝动脉灌输。

在“门静脉优先”模式中，门静脉阀和肝动脉阀设置为灌输。门静脉压力占主导，门静脉侧为主而肝动脉侧为辅。在“交替”模式中，门静脉阀设

置为灌输，肝动脉阀在灌输设置和清洗设置之间切换。在“交替”模式中，当肝动脉阀设置为灌输时，肝动脉侧提供主导的压力。当肝动脉阀设置为清洗时，门静脉侧提供主导的压力。这种交替的压力控制在门静脉侧提供了波动的流量，在肝动脉侧提供了脉冲的流量。

本发明还提供了器官诊断系统 2800，如图 28 所示。器官诊断系统 2800 具有计算机 2810 和分析器 2820。器官评估仪器 2830 同时连接到计算机 2810 和分析器 2820，如图 29 所示。器官诊断系统 2800 优选地设有适当的显示器，以显示系统和器官的状态。器官评估仪器 2830 具有灌注液腔 2840 和器官腔 2850。传输管线 2860 连接分析器 2820 和器官评估仪器 2830。器官诊断系统 2800 提供了对无菌盒内的器官的分析，并且快速地产生器官活性指标，该无菌盒优选地可从灌注设备 1 与/或运输设备 1900 传递过来。优选地由流量和温度编程的单程灌注和串联自动分析产生该器官活性指标。这种分析也可以用于多程循环系统中。该多程循环系统将使流体循环，用于分析并同时维持和评估该器官。可由阀(未示出)控制流体，且该流体可以在到达分析器 2820 之前循环返回到系统的起点。

单程系统的有利一面为，该系统可配置有有限数目的传感器且仅需要足够的灌注液以进行分析。单程灌注还允许利用具有已知和预定化学性质的灌注液灌注器官。这提高了可以输送的诸如血液或合成血液载体或其组合的灌注液的类型和成分的灵活度，可以根据具体分析过程定制与/或调节该灌注液。

图 29 示出了器官评估仪器 2830 的透视图。器官评估仪器 2830 包含灌注液腔 2840 和器官腔 2850。器官腔 2850 可以是绝缘的，优选地具有盖子 2910，盖子 2910 是可拆卸的或者可以是铰接连接。器官腔 2850 优选地配置成容置盒 65，优选地不需要打开盒 65 或破坏盒 65 内部的无菌性。盒 65 与器官腔 2850 优选地构造成相互匹配，以便实现高效的热传递。盒 65 与器官腔 2850 的几何构件优选地构造成使得当盒 65 置于器官腔 2850 内时，这些构件能可靠地用于分析。还设置有端口 2920 以连接传输管线 2860。

图 30 示出了器官诊断系统 2800 的单程流体系统。初始的灌注流体 3000 容置于腔 3010 内。腔 3010 优选地由加热与冷却系统控制温度。该系统内的流体流量由流量传感器 3020 监控，并且通过向节流阀 3030 与泵 3040 发送

信号而控制流体流量。流体系统还提供气泡截留装置 3050、压力传感器 3060 和温度传感器 3070。热交换器 3080 在器官灌注之前向系统内的流体提供温度控制，并且加热与冷却所述流体。器官在盒 65 内进行灌注。器官浴槽内的流体可以被收集，也就是说可以获取静脉流出物，以用于分析。收集的流体经传输管线 2860 传至分析器 2820。传输管线 2860 还可以设置单独的加热和冷却装置。流体在被进行完分析之后可被收集在废物容器 3090 内。

图 31 示出了器官诊断系统 2800 的逻辑电路。计算机提供控制参数并从分析器接收结果和数据。该逻辑电路示出了从传感器到微处理器的输入以及到硬件的输出，该硬件为例如灌注液冷却器、灌注液加热器、节流阀、泵、传输管线加热器/冷却器和显示器。

根据本发明的方法优选地利用诸如前述的设备来灌注器官，从而维持、监视与/或恢复器官的活性与/或运输与/或存储该器官。保护维持器官的活性对于成功的器官移植或器官的其它用途而言有着重要的意义。在从供体身体摘除该器官与/或在存储与/或运输期间，这些器官经常由于供体身体的疾病或受伤而长时间缺氧（所谓的缺血）。本发明的灌注、诊断与/或运输设备具有如下能力，即，探测待移植器官的细胞化学性质从而调节灌注液并控制细胞新陈代谢以修复器官缺血伤害并防止再灌注损伤。缺血损伤的一个具体后果是细胞凋亡或程式化的细胞死亡。在受灌注、诊断与/或运输设备控制的条件下，由该灌注、诊断与/或运输设备提供给器官的特殊试剂和添加剂可以中断、减小与/或反转细胞凋亡。

在本发明的优选方法中，通过机械的、物理的、化学的或者遗传的操纵与/或改性在体外对器官或组织进行处理，从而对该组织或器官进行疾病治疗与/或伤害处理与/或增强其性能。可以从第一身体移除器官或组织样品，然后在第一身体之外进行改性、处理与/或分析，并将该样品返回到第一身体或者移植到第二身体或做它用。该设备的优点是延伸了器官可用于体外处理的时间，例如可长达几个小时（例如 2、4、6、8、10、12 或更多个小时）或者甚至几天（例如 2、4、6、8、10、12 或更多天）或几周（例如 1、2、3、4、5、6、7、8 或更多周）。在优选实施例中，本发明的灌注、诊断与/或运输设备可用于向器官或组织提供具体的溶液或化学品或制剂，或者可以用于执行具体处理，包括使用具体溶液或化学品冲洗或清洗组织或器官。体外处

理可以在待移植的组织或器官上进行，也可以对已经从病人身上移除并且在进行完预期处理后将要移回病人身上的组织或器官上进行，或者还可以在将要用于物质测试等的组织或器官上进行。体外处理包含但不限于对已经长时间缺血与/或缺氧的组织或器官进行处理。体外处理可涉及对器官采取外科方面的技术，例如切除和缝合器官，例如切除坏死组织。任何可以对体内的组织或器官进行的外科或其它处理技术都可以用于体外的组织或器官。这种体外处理的优点是看得见的，例如，在施加辐射或化疗以治疗器官内/上的肿瘤时，可以防止病人其它部位在治疗过程中遭受外来辐射或化疗。本发明的灌注和运输设备还为医生在对组织或器官进行具体技术之前、期间与/或之后维持该组织或器官提供了额外的时间。

留在器官脉管系统中的颗粒可能会在移植之前与/或之后妨碍器官恰当地灌输或者可能导致器官无法正当工作。本发明的灌注、诊断和运输设备提供了体外技术，这些体外技术包括使用适量的溶血栓剂例如溶栓酶来灌注、冲洗或清洗器官，从而溶解已经形成的凝块或者防止在器官中形成血凝块并导通器官的脉管系统。这些技术例如在 2000 年 8 月 25 日提交的代理机构案号为 106996 的美国专利申请第 09/938597 号中被公开，该专利申请的全部内容通过参考并入本文。

器官移植关心的另一个问题是受体进行何种程度的药物治疗以防止器官排斥。在器官移植中，进一步的体外技术涉及对器官改性以避免该器官致动受体的免疫系统，从而防止或减小器官排斥，并限制或防止在器官移植之前、期间与/或之后抑制受体免疫系统的必要性，从而提高受体对所移植器官的耐受度。器官改性例如可以是促使受体身体认为所移植的器官是自身的。

本发明的灌注、诊断与/或运输设备可向器官输送诸如化学化合物、天然的或改良的抗体、免疫毒素等物质，并可辅助器官吸收或代谢这些物质以提高器官不会被排斥的可能性。这些物质还可通过阻拦、杀死、耗尽与/或防止同种免疫刺激细胞（allostimulatory cell）（例如树枝状细胞、过路白细胞、抗原呈递细胞等）的成熟而将器官“隐藏”，使得受体的免疫系统不会意识到该器官或者认为该器官是自身的。可以在就要移植之前处理器官，或者可在移植前几小时、几天或几周预处理该器官。这种技术在于 2000 年 8 月 25

日提交的代理机构案号为 100034 的美国临时专利申请第 60/227841 号中得到进一步描述，该专利申请的全部内容通过参考并入本文。

还可以向器官或组织提供诸如改良或未改良的免疫球蛋白、类固醇与/或包含聚乙烯乙二醇（PEG）以及诸如谷胱甘肽的抗氧化剂的溶液的物质，从而掩蔽该器官，或者用于对付在低温存储与/或器官或组织移植时内膜增生的发作。这些溶液可通过本发明的灌注、诊断与/或运输设备提供给器官。示范性的这种溶液和方法在美国专利申请第 09/499520 号中被公开，该专利申请的全部内容通过参考并入本文。

如前所述，本发明涉及避免在灌注过程中对器官的损伤，同时监视、维持与/或恢复器官的活性并保存该器官供存储与/或运输。然而，并非所有捐赠的并根据前述示范性实施例进行灌注的器官最终都会被移植到受体体内。在经过仔细的分析之后可能做出该器官不适合移植的决定。然而，该器官不一定要抛弃掉。即，这种被确定为不适合移植的器官可用于其它目的。

根据本发明另外的示范性实施例，可以使用医用流体灌注器官，以筛选生物活性试剂或其它测试剂，并且可以为研究和改进提供数据。由于可以在或接近生理参数的情况下维持并且/或者分析器官或组织，因此可以在体外对器官进行使用各种物质——诸如生物活性剂或药品——的处理对该器官或组织的影响的测试。这种体外处理可以实施于小型哺乳动物的器官、大型哺乳动物——包括例如牛、猪、绵羊和山羊——的器官、以及/或者人的器官。另外，器官的这种体外处理可以用于各种器官，例如肾、肠、胰腺、心和肺，且可适用于更复杂器官，例如具有肝动脉和门静脉的多脉管结构的肝。

本发明的灌注、诊断与/或运输设备可以与上述技术和方法结合使用，并且/或者与另外的技术和方法结合使用，从而对器官或组织进行研究。这些设备可保存与/或维持器官并允许该器官在体外使用。

在器官保存与/或维持阶段，可对该器官与/或使用该器官进行各种活动。例如，可以使用包含诸如一种或多种生物活性剂或其它物质（例如，推定的惰性剂）的流体灌注该器官或多个器官，从而获得有关该物质与/或该器官的行为与/或该物质与该器官之间相互作用的数据。

本发明的灌注、诊断与/或运输设备通过将血液、合成的血液替代品或其组合，或者是混合了具有已知或未知化学性能的灌注液的血细胞灌注通过器

官，同时监视该器官、器官脉管流出物或其它器官流出物，可用于收集数据，以进行研究并分析该器官的状态与/或通过筛选该物质而确定对该器官的影响。

例如，如参考本发明的图 28-31 所述的，器官诊断系统 2800 具有计算机 2810 和分析器 2820。器官评估仪器 2830 同时连接到计算机 2810 和分析器 2820，以提供自动采样。本发明的系统和方法允许手动采样。器官诊断系统 2800 提供了对器官和灌注液的分析。根据本发明的这些实施例，允许具有已知和预定化学性质的灌注液流入器官进行器官的灌注。这提高了可以输送的诸如血液或合成血液载体或其组合的灌注液的类型和成分的灵活度，可以根据具体分析过程定制与/或调节该灌注液。

流量传感器 3020 监视该系统内的流体流量。被收集的流体经传输管线 2860 传至分析器 2820。通过获取任意的可测量的器官流出物例如静脉流出物、胆汁、内管腔流出物和尿流出物，以及通过来自诸如肺的这种器官的呼吸通路的测量物，并将被检测的特性例如与流入物或其它实际或理想器官的特性进行比较，可以测量被检测的特性。静脉流出物可以直接获取和测量，或者可以测量器官浴液以提供流体特性的粗略近似供比较。

如前所述，可选地，可以在例如如图 28-图 31 所示的单独的诊断设备与/或分析器中分析该器官和医用流体特性。被检测的特性使得研究人员可以确定流入器官的测试物质量以及流出器官的测试物质量。另外，可以使用放射性同位素为测试物质作标记，以帮助跟踪该测试物质以及可能的该测试物质与器官的相互作用。可以使用诸如质谱仪的仪器跟踪放射性同位素。这些被检测的特性的结果使研究人员可以分析器官筛选结果，例如吸收、分布、新陈代谢、排泄、药物代谢动力学、药效学和毒性，这些结果可用于提供例如改进药品的数据，这些数据最终将可帮助确定药品的功效与/或毒性。可以单独地分析被检测的特性，或者可以分析多个特性，从而确定包含物质的该医用流体对器官的影响与/或该医用流体与器官的相互作用。

然而，如前所述，器官诊断系统 2800 分析器官与/或灌注液与/或器官和灌注液之间的相互作用，并可以产生有关分析结果的数据。如前所述，图 31 示出了器官诊断系统 2800 的逻辑电路。计算机提供控制参数并从分析器 2820 接收结果和数据。计算机进一步控制本发明的如下特征，例如：自动采样、

对采样保持的控制、以及其它进行质量保证的特征。根据本发明实施例收集的数据为收集有关例如吸收、分布、新陈代谢和排泄（ADME）的数据提供了效率。这些数据可以实时地产生和显示，并被存储、传送到远程位置、以及/或者传送到记录介质。收集这种类型的数据可使科学家和研究人员确定物质对器官的作用以及反过来器官对物质的作用。利用该数据，研究人员能够进行更为有效和更安全的研究过程，并且能够在对整个动物进行测试之前分析这些物质及其对器官的影响（如果存在的话）。另外，根据前述各种示范性实施例可能得到的数据包含有关循环前消除、吸收和药物释放、药物代谢动力学和新陈代谢、药效学、毒性动力学、药品-药品互作用等的数据。本发明的各种示范性实施例可收集涉及物质、器官、以及其间相互作用的任何数据，这些均落在本发明的精神和范围之内。

各种数据结构和信息连接以及分析子记录有助于整体通信和数据传输，这对于器官处理之前、期间及之后都是有益的。该灌注设备、运输设备和器官诊断设备可连接到网络，从而实现远程管理和监视该器官、医用流体和测试物质。该信息系统可用于将该器官、医用流体、测试物质及其之间相互作用的数据汇编。这些系统还可用于将有关这些系统本身的化学清洁度和化学完整性的数据汇编，并提供有关该系统内化学药品的痕量的信息。这些系统还可提供结果数据，使得可以容易地研究器官和医用流体及物质，并且可以直接从该灌注、诊断或运输设备中获取信息以监视这些数据。各种类型的数据和信息可以被分组成子记录或子目录以助于数据管理和传输。所有这些子记录可以被组合以形成一个整体记录，该整体记录可以传给或提供给医生、科学家或其它机构用于研究目的。

该灌注、诊断和运输设备的优选实施例可以自动地将许多或所有数据记录到内部的数据库。该设备还可以连接到 LAN，且可以间歇地或连续且实时地进行数据上载。数据可以被显示在因特网上或能够通过因特网上进行访问，从而有利于在任何位置进行监视。

根据示范性的实施例，将上面指出的各种测量和分析的因素考虑在内产生一个器官数据指标。该数据指标可以是针对具体器官定制，或者可以适用于各种器官。该数据指标将检测的特性和数据汇编成诊断概括参数，从而用于做出器官处理和研究的决定。该数据指标可以自动产生并被提供给研究人

员或医生。该指标优选地是经过与该灌注设备、运输设备与/或器官诊断设备连接的计算机产生的。在这些实施例中，可以在计算机网络例如局域网或因特网上获得该指标，以便于快速比较、远程分析和数据存储。该器官数据指标可提供诸如吸收、分布、新陈代谢、排泄、药物代谢动力学、药效学和毒性的各种特性的测量结果和正常范围。位于正常范围之外的测量结果可以通过可在视觉上察觉的方式例如使用星号或其它恰当的可见符号指示，或者可以通过可在听觉上察觉的方式指示，或者用计算机可识别的信号指示。这些特性使医生或研究人员能够理解诸如器官新陈代谢的这些效果，例如新陈代谢的稳定性、葡萄糖的消耗、乳酸的产生和氧气消耗。

根据本发明的这些方法优选地利用诸如前述的设备灌注器官，从而维持、监视与/或恢复器官的活性与/或运输与/或存储该器官。在从供体身体摘除该器官与/或在存储与/或运输期间，这些器官经常由于供体身体的疾病或受伤而长时间缺氧（所谓的缺血）。本发明的灌注、诊断与/或运输设备具有如下能力，即，探测待移植的器官的细胞化学性质从而调节灌注液并控制细胞新陈代谢以修复器官缺血伤害并防止再灌注损伤。缺血损伤的一个具体后果是细胞凋亡或程式化的细胞死亡。在受灌注、诊断与/或运输设备控制的条件下，由该设备提供给器官的特殊的试剂和添加剂可以中断、减小与/或反转细胞凋亡。

为了在将器官移植到受体体内之前，或者在将器官用于研究和发展之前保持器官的活性，根据本发明的优选的方法集中在三个概念：处理细胞线粒体以维持与/或恢复缺血之前的能量和酶水平；防止对器官普通组织的伤害；以及冲掉或伤害器官的脉管内皮层。

线粒体是细胞中的能量源。线粒体需要大量的氧以发挥其功能。当缺氧时，线粒体产生能量的能力降低或受抑制。另外，在低于 20°C 的温度下，线粒体无法利用氧产生能量。通过在正常体温的温度下使用富氧医用流体灌注器官，可为线粒体提供足够数量的氧，使得由于缺氧而减小的器官中备用高能量核苷酸的缺血前水平，即 ATP 水平，以及阻止器官细胞产生自由基清除剂的酶的水平一起得到维持与/或恢复。诸如美国专利第 5066578 号中公开的富丙酮酸盐溶液无法维持与/或恢复器官的缺血前能量水平，只能在短期内起到少量地增加 ATP 水平的作用。也就是说，器官天然地具有显著的丙酮酸盐

水平。如果不为线粒体提供足够的氧以产生能量，则为器官提供附加的丙酮酸盐将不会有有助于恢复与/或维持器官的缺血前能量水平。因此，正常体温的灌注流体可包含丙酮酸盐，但也可以包含少量的或不包含丙酮酸盐。例如，该灌注液可能包含小于 6mM 的丙酮酸盐、5mM、4mM 或者甚至不包含丙酮酸盐。其它公知的保存溶液，例如美国专利第 5599659 号中所公开的，同样未能包含足够的氧以恢复与/或维持缺血前能量和酶水平。

在通过使用富氧的第一医用流体在正常体温或接近正常体温的温度下（正常体温模式）灌注该器官而维持并且/或者恢复器官的缺血前能量水平之后，可以使用第二医用流体在低于体温的温度下（低于体温模式）灌注该器官。低于体温的温度减缓了器官在储存与/或运输过程中的新陈代谢并节约了能量。在低于体温模式使用的医用流体中包含少量或不包含氧气，并且线粒体在低于约 20°C 下无法利用这些氧气产生能量。该医用流体例如包含抗氧化剂和其它组织保护剂，例如抗坏血酸、谷胱甘肽、水溶性维他命 E、接触酶或超氧化物岐化酶，以阻止在低温下由于接触酶/超氧化物岐化酶生成减小导致的形成高度游离的自由基。另外，可向任一种溶液中恰当地添加各种药品和制剂，例如荷尔蒙、维他命、营养成分、抗生素等。另外，例如可将诸如缩氨酸的血管舒张剂添加到医用流体以维持流量，即使在损伤的情况下。

在使用富氧的第一医用流体在正常体温下进行任何正常体温灌注之前，可以使用包含少量或不包含氧气且优选地包含抗氧化剂的医学溶液冲洗器官。这种冲洗通常在低于体温的温度下进行，但是如果需要并且/或者必需的情况下，可以在正常体温或接近正常体温的温度下进行。冲洗之后可以进行低于体温灌注、正常体温灌注、与/或静止储存中的一种或多种操作，且可按任何需要与/或预期顺序进行上述操作。在一些情形中，可能无需进行正常体温灌注或低于体温灌注。

对于处于静止或灌注条件下的、承受低于体温温度的器官，以及正常体温的器官，可以进行正常体温灌注——在此之前可以进行也可以不进行低于体温的冲洗。

器官可以在正常体温或接近正常体温的温度下进行灌注，以在低于体温的温度下进行灌注方便储存之前与/或之后，维持、监视与/或恢复器官的活性，且随后无需或者优选地进行低于体温灌注之后输运该器官。此外，可以

在将器官从供体身体内摘除之前在体内进行正常体温灌注。另外，在对器官进行低于体温灌注从而准备储存与/或运输之前，可以在正常体温温度下灌注器官，以维持、监视与/或恢复器官活性。然后，该器官可以被移植到受体身体内或者用于其它研究，同时保持在低于体温的温度下；或者，器官可以首先进行正常体温灌注以帮助其从储存与/或运输的影响中恢复。在后一种情况下，器官可以在正常体温温度下被移植或使用，或者优选地再次进行低于体温温度的灌注以用于低于体温的温度下的移植。移植之后，该器官可以可选地再次在体内在正常体温的温度下被灌注，或者允许通过供体的循环而温度上升。优选地在正常体温的温度下进行物质研究。另外，优选地在接近标准生理条件的条件下进行物质测试。这些生理条件指例如温度、氧气水平等。

以一种示例性的而非限制性的方式，图 16 示出了根据本发明的可能的处理步骤的示范性图示。该图示出了从器官供体的摘除器官直到器官植入受体体内（或其它用途）的多器官恢复（MOR）的各个可能的处理步骤，包括可能的 WIT（热缺血时间）和组织缺氧（hypoxia）伤害评估。在下面列出多个示范性的情形。

首先，在本发明的一个实施例中，可以在心脏跳动的条件下从供体中摘除器官。在摘除之后，可以使用任何适当的溶液或材料来冲洗该器官，例如但不限于 VIASPIN（可从 DuPont 获得的保存溶液）、其它晶体液、右旋糖酐、HES（羟乙胺淀粉）、以及 2000 年 7 月 28 日提交的美国专利申请第 09/628311 号（该申请的全文通过参考并入本文）中描述的溶液等。然后该器官可以静止地存储，例如在冰温下（例如从约 1°C 到约 10°C）。

在另一个实施例中，例如器官具有最小的 WIT 和最小的脉管阻塞的情况下，可以使用不同的处理。此时，同样可以在心脏跳动的条件下摘除该器官，然后优选地在低于体温的温度下进行冲洗。如果需要，该器官可以在例如冰温下储存在合适的运输设备中。通过设定压力最大值可以控制流到该器官的流量，其中预设的压力最小值和压力最大值控制该脉冲波的波形。如果需要长时间地储存该器官，例如 24 小时以上，则器官可以放置在 MOR 中。在 MOR 中，优选地在低于体温的温度下，可以使用适当的灌注液，例如晶体液、右旋糖酐等。优选地，该低于体温的温度为约 4°C 到约 10°C，但是如果需要与/或必需，也可以使用更高或更低的温度。优选地，该灌注液溶液包含

特殊的标记以允许进行伤害评估，不过也可以由其它公知的过程进行伤害评估。在需要的时候，该器官可以返回到运输设备。

作为上述过程的变形，具有最小 WIT 和最小脉管阻塞的器官可以在无心跳的条件下摘除。这里，该器官可以优选地在低于体温的温度下进行冲洗，且如果需要，可以在例如冰温下存放于适当的运输设备中进行输运。如前所述，可以通过设定压力最大值来控制流到该器官的流量，其中预设的压力最小值和压力最大值控制该脉冲波的波形。该器官可以放置在 MOR 中，以用于长时间储存与/或用于伤害评估与/或修复。在 MOR 中，可以使用适当的灌注液，例如晶体液、右旋糖酐等，且优选地在低于体温的温度下使用。优选地，该低于体温的温度为约 4°C 到约 10°C，但是如果需要与/或必需，可以使用更高或更低的温度。优选地，该灌注液溶液包含特殊的标记以实现伤害评估，不过也可以由其它公知的过程进行伤害评估。在低于体温的灌注之后，可以进行第二灌注，优选地在正常体温的温度下进行。该处理可以使用任何适当的灌注溶液，包括包含有所需要的氧合介质、营养成分与/或生长因子的溶液。优选地，正常体温的温度为约 12°C 到约 24°C，但是如果需要与/或必需，可以使用更高或更低的温度，包括约 37°C。正常体温的灌注可以进行任何适当的时间长度，例如约 1 小时至约 24 小时。在从正常体温灌注恢复之后，该器官优选地重新进行低于体温的灌注，例如使用诸如晶体液、右旋糖酐等的恰当的溶液，且优选地在低于体温的温度下进行。在需要的时候，该器官可返回到运输设备。

在器官具有高 WIT，并且/或者脉管很有可能阻塞或已经阻塞的实施例中，可以使用上述处理的变形。例如，对于在无心跳条件下摘除器官的情形中，可以如前所述地冲洗该器官。不过，此时如果需要可在该冲洗溶液中加入自由基清除剂。如前所述，该器官可在例如冰温下存放在适当运输设备中运输，其中可通过设定压力最大值控制流到该器官的流量，且其中预设的压力最小值和压力最大值控制脉冲波的结构。该器官可以放置在 MOR 中，以用于长时间储存与/或用于伤害评估与/或修复。在 MOR 中，可以使用适当的灌注液，例如晶体液、右旋糖酐等，且优选地在低于体温的温度下使用。优选地，该低于体温的温度为约 4°C 到约 10°C，但是如果需要与/或必需，可以使用更高或更低的温度。优选地，该灌注液溶液包含特殊的标记以实现伤害

评估，不过也可以由其它公知的过程进行伤害评估。在低于体温的灌注之后，可以进行第二灌注，优选地在正常体温的温度下进行。该处理可以使用任何适当的灌注溶液，包括包含所需要的氧合介质、营养成分与/或生长因子的溶液。优选地，正常体温的温度为约 12°C 到约 24°C，但是如果需要与/或必需，可以使用更高或更低的温度。正常体温的灌注可以进行任何适当的时间长度，例如约 1 小时至约 24 小时。如果需要，具体而言如果确定或推定存在脉管阻塞，则可以在更高的正常体温温度下例如约 24°C 至约 37°C 下进行另外的灌注。可以使用包含所需材料的合适溶液进行该另外的灌注以阻止脉管阻塞。这些材料例如包含诸如溶栓酶。在从正常体温灌注恢复之后，该器官优选地重新进行低于体温的灌注，例如使用诸如晶体液、右旋糖酐等的恰当溶液，且优选地在低于体温的温度下进行。在需要的时候，该器官可返回到运输设备。

根据本发明的器官盒允许将一个或多个器官容易地输运到器官受体，并且/或者在器官灌注、诊断与/或便携运输设备之间输运，该运输设备例如为上述的运输设备 1900，或者是传统冷却器，或者是例如如同时待决的美国专利申请第 09/161919 号中公开的便携容器。因为该器官盒可设有开口以允许将器官灌注、运输设备或诊断设备的导管插入该盒以连接到置于盒内的器官，或者该器官盒也可设有自带的导管和连接装置以实现与器官灌注、运输设备或诊断设备的导管连接，并且/或者还设有自带的阀，因此该器官盒为器官的存储、分析与/或运输提供了保护环境，同时还便于将器官插入并且/或者将器官连接到器官灌注、运输设备或诊断装置的导管。另外，该器官盒还可包含手柄以有利于盒的运输，且该器官盒可由透明材料形成从而可以通过视觉监控该器官。

可选地，运输设备 1900 与/或盒 65 可包含全球定位系统（GPS）（未示出）以允许跟踪器官的位置。该设备还可包含数据记录器（logger）与/或发送器（未示出），以允许在该设备所在的位置或在其它位置监视器官。

下面将结合如图 2 所示的设备的操作论述本发明的方法。然而，也可以使用其它设备来执行本发明方法。

如前所述，上述设备可以工作于两种模式：正常体温灌注模式及低于体温灌注模式。接下来将先讨论正常体温灌注模式，然后讨论低于体温灌注模

式。重复性的描述将被尽可能地省略。

在正常体温或接近正常体温灌注模式中，器官被优选地灌注医用流体 1/2 至 6 小时，更优选地 1/2 至 4 小时，最优选地 1/2 至 1 小时，所使用的医用流体通过设置成与医用流体贮存器 10 可以热交换地连通的热电装置 30a 而将温度维持在优选地约 10°C 至 38°C 的范围内，更优选地 12°C 至 35°C，最优选的 12°C 至 24°C 或 18°C 至 24°C（例如，室温 22-23°C）。

如前所述，在这种模式下，医用流体优选地为氧合的交联血红蛋白基重碳酸盐溶液。与例如简单的威斯康星大学（UW）葡萄糖酸盐类型灌注液相比，交联血红蛋白基医用流体的每单位灌注体积向器官输送的氧气可以多出 150 倍以上。这允许正常体温灌注一至两个小时，以部分或完全恢复耗尽的 ATP 水平。然而，本发明不限于这种保存溶液。其它保存溶液可能也是合适的，例如在美国专利 No.5149321、5234405 和 5395314 以及同时待决的美国专利申请 No.08/484601 和 2000 年 7 月 28 日提交的代理机构案号为 No.101311 的美国专利申请 09/628311 所公开的保存溶液，这些专利文献的全部内容通过参考并入本文。

在正常体温灌注模式中，医用流体从袋 15a、15b 中之一分别经导管 50a、50b、50c 或 50d、50e、50f 直接输入到置于器官腔 40 内的器官。该器官以低速进行灌注，流速优选为约 3 至 5ml/gram/min 的范围。压力传感器 P1 将灌注压力传送给微处理器 150，微处理器 150 改变由压力源 20 提供的压力以控制灌注压力与/或将该压力显示在控制和显示区域 5c 上供手动调节。通过所使用的压力源 20 和压力气囊 15a、15b 以及步进马达/凸轮阀 65，将该压力优选地控制在约 10 至 100mmHg 的范围内，优选地为 50 至 90mmHg。压缩机和气囊提供大部分的压力控制。步进马达/凸轮阀 65（或者其它可变的阀或可变压力调节器）由操作人员进行控制，或者由微处理器 150 根据来自压力传感器 P1 的信号进行控制，其进一步减小并精细调节压力，并且/或者使进入器官 60 的流体产生脉冲波动。如果灌注压力超过预定的极限，则可以致动步进马达/凸轮阀 65 致动以截断流入器官 60 的流体。

在特定温度下的特定压力、流速以及灌注时间的长短将根据要进行灌注的具体器官而改变。例如，心脏和肾脏优选地在正常体温的温度下以约 10 至 100mmHg 的压力和约 3 至 5 ml/gram/min 的流速灌注约 2 至 4 小时，通过

恢复与/或维持器官缺血前的能量水平而维持与/或恢复器官的活性；随后优选地在低于体温的温度下以约 10 至 30mmHg 的压力和约 1 至 2 ml/gram/min 的流速灌注约 72 小时至 7 天，以进行储存与/或运输。然而，这些标准将根据具体的器官、供体身体与/或受体身体、计划用途、与/或具体器官的尺寸而改变。本领域普通技术人员根据这里所述的指导无需不当的实验就可以选择恰当的条件。

流出的医用流体收集在器官腔 40 的底部，并由第二热电装置 30b 将其维持在所陈述的温度范围内。温度传感器 T2 将器官温度传送给微处理器 150，微处理器 150 控制热电装置 30a 从而调节医用流体和器官浴液的温度以将器官 60 维持在预期温度，并且/或者将温度显示在控制和显示区域 5c 上供手动调节。

收集到的流出医用流体通过泵 80 经导管 81 抽出穿过过滤器装置 82 随后返回到器官浴液。这样将流出的医用流体中的手术与/或细胞碎片滤出，随后将过滤后的医用流体送回以用作器官 60 的浴液。一旦液位传感器 L2 检测到在器官腔 40 中具有了一定水平的流出医用流体（优选地足以维持将器官 60 浸在流出医用流体中）时，由泵 90 经导管 91 将额外的流出医用流体抽出。温度传感器 T1 将器官浴液的温度传送给微处理器 150，微处理器 150 控制热电装置 30b 从而调节医用流体的温度以将器官 60 维持在预期温度，并且/或者将温度显示在控制和显示区域 5c 上供手动调节和监视。

如前所述，医用流体可以在单程模式下作为废物排放，或者最终循环返回器官与/或浴液（循环模式）。

循环医用流体首先沿着导管 91 被抽吸通过过滤器装置 95。使用交联血红蛋白医用流体允许利用亚微米级的过滤以除去大的手术碎片和细胞碎片以及细菌。这允许使用最小量的抗生素，以辅助防止诸如肾损伤的器官损伤。

接着，循环的医用流体被抽吸经过 CO<sub>2</sub>洗涤器/O<sub>2</sub>隔膜 100。该医用流体流过具有亲水涂层（例如 Hypol）的亲水性大孔隔膜，并通过致动阀 VV<sub>1</sub>而在另一侧上施加低真空，除去循环医用流体中的 CO<sub>2</sub>。

接着，一部分医用流体进入氧合器 110（例如，JOSTRA<sup>TM</sup> 氧合器），还有一部分医用流体绕过氧合器 110 经导管 111 被分流而流过 pH、pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、LDH、T/GST 和 T 蛋白质传感器 V1。此时，根据被分流的医用流体

的 pH 大小，，在隔膜的相对两侧上设置两种气体——优选地为 100% 氧气以及 95% 氧气与 5% 二氧化碳的混合气体。优选地通过微米气阀 GV<sub>3</sub> 以高达 200mmHg 且优选地为 50 至 100mmHg 的压力来提供这些气体。交联血红蛋白基重碳酸盐医用流体在优选 7.25-7.45 的 pH 范围的中点 (7.35) 处需要约 40mmHg 的 pCO<sub>2</sub>。

如果从氧合器流出的医用流体位于优选的 pH 范围内 (例如 7.25-7.45)，向气体交换腔输送 100% 的氧气，关闭阀 LV<sub>1</sub>，以允许灌注液返回到贮存器 10 进入不使用的袋 15a 或 15b。如果返回的灌注液 pH 在该范围之外并位于酸性区域 (例如，小于 7.25)，则向气体交换腔输送 100% 的氧气，且随后开启阀 LV<sub>1</sub>，以允许灌注液返回到器官腔 40。然后致动注射泵 131 例如从重碳酸盐贮存器 130 抽取 1cc 重碳酸盐溶液，经导管 132 进入器官浴液。具有高血红蛋白含量的医用流体提供了重要的缓冲性能。添加重碳酸盐有助于缓冲性能并提供一种可逆的 pH 控制机制。

如果返回的灌注液 pH 在该范围之外并位于碱性区域 (例如，大于 7.25)，则向气体交换腔输送 95% 氧气与 5% 二氧化碳的混合气体，且不致动阀 LV<sub>1</sub>，允许灌注液返回到不使用的袋 15a 或 15b。不使用的袋 15a 或 15b 允许经阀 GV<sub>4</sub> 除气 (即除去多余的氧气)。当使用中的袋 15a 或 15b 中剩下的医用流体为约 250ml 或以下时，其相应的气囊 16a、16b 被允许通过相应的气阀 GV<sub>1</sub>、GV<sub>2</sub> 排气。接着，压缩气源 20 为不使用的袋 15a 或 15b 的各个气囊 16a、16b 供应气体，从而将医用流体输送到器官以继续灌注该器官。

在低于体温模式下，使用冷却的医用流体灌注器官，医用流体的温度优选地在约 1°C 至 15°C 的温度范围内，更为优选地在 4°C 至 10°C 的温度范围内，最优选地约 10°C 进行该灌注。该医用流体优选地为未氧合的晶胶灌注液，且优选地补充有抗氧化剂和其它组织保护剂，例如抗坏血酸、谷胱甘肽、水溶性维他命 E、接触酶或超氧化物岐化酶。

与将医用流体直接输入到器官不同的是，医用流体可以从贮罐 17 经导管 51 输入中间液罐 70，该中间液罐压力头优选地为约 5 至 40mmHg，更为优选地为 10 至 30mmHg，最优选地为约 20mmHg。随后可以通过重力，优选地通过压力，通过致动阀 LV<sub>6</sub> 而将医用流体从中间液罐 70 沿导管 50c 输入到器官 60。中间液罐 70 中的液位传感器 71 用于控制来自贮罐 17 的供给

量以维持预期的压力头。在低于体温模式中，通过重力或者优选地通过压力将医用流体输入该器官会使由于灌注压力引起的对器官的微脉管系统的伤害较少。实际上，灌注器官的压力由压力头限制在至多 40mmHg。

在导管 50c 上可设置步进马达/凸轮阀 205(或其它可变阀或压力调节器)以向器官 60 提供脉动的医用流体，从而减小输入到器官 60 的医用流体的压力，或者如前所述地阻断医用流体流入器官 60。

另外，在低于体温模式中，因为器官 60 对营养成分的需求较少，因此可以间歇地（例如，每两个小时以约 100ml/min 的流速）或者在长时间内缓慢的连续流速（例如约 100ml/min）向器官 60 提供医用流体。间歇式灌注可以应用在单程模式或循环模式中。泵 80、过滤器装置 82 和导管 81 可以和 pH、pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、LDH、T/GST 和 T 蛋白质传感器一起使用用于过滤器官浴液。然而，由于器官在低于体温的温度无法利用氧气，因此不使用氧合器。如果需要与/或必需，可从经过滤的房间空气或其它适当的来源获得充足的氧气。

灌注液流量和温度调节都可以进行自动控制。这种自动控制允许在工作期间对灌注条件作出快速且可靠的回应。自动流量控制可以基于从系统测量到的参数，包括灌注液流速、从器官流出的灌注液的 pH 值、器官入口压力、或者诸如预先选定的多个流速或多个灌注模式之间切换的定时顺序。优选地，流量控制是基于对流入到器官的灌注液的压力监视。自动流量控制的优点包括，在工作于连续流量或受控间歇流量的同时，维持恰当的氧合和 pH 控制。热电装置 (TED) 的热控制可以调节器官盒或容器以及灌注液贮存器的温度。可以根据例如由灌注溶液内或器官内部的热敏探针或 TEM 内的传感器完成的热测量来进行该热控制。

优选地通过使用操作简单的菜单图标和显示器的交互控制程序实现自动控制。参数可以被预先储存供用户在操作系统时进行选择或者编程。优选地在可编程的通用计算机中实施该控制程序。然而，该控制器也可以实施于专用计算机、可编程的微处理器或微控制器以及外围集成电路元件、ASIC 或其它集成电路、数字信号处理器、硬接线电子或逻辑电路例如离散元件电路、可编程逻辑器件例如 PLD、PLA、FPGA 或 PAL 等。通常，任何能够实施这里所述的控制过程的装置都可以使用。优选地使用 ROM 实施该控制程

序。然而，也可以使用 PROM、EPROM、EEPROM、例如 CD-ROM 或 DVD-ROM 的光学 ROM 盘、以及磁盘驱动器等实施该控制程序。然而，如果需要，可以使用静态或动态 RAM 实施该控制程序。还可以使用软盘和软盘驱动器、可写光盘和光盘驱动器、硬盘、闪存等实施该控制程序。

在工作时，可参见图 15，控制对一个或多个器官进行灌注的操作的基本步骤首先包括输入器官数据。该器官数据至少包含器官类型和质量。接着，程序将提示用户选择一种或多种灌注模式。灌注模式的类型如前所述包含低于体温灌注、正常体温灌注、以及使用正常体温和低于体温灌注的顺序灌注。当同时采用正常体温和低于体温灌注时，用户可以在不同温度下的医用流体之间进行选择。当然，该系统包含基于预先储存的适于具体器官的默认值。用户还可以选择间歇性的灌注、单程灌注和循环灌注。根据所选择的灌注类型，可以具体采用需氧或厌氧的医用流体。

接着，为各个选定的灌注模式设定流量控制类型。流量控制选择器基于灌注液流速、灌注液 pH 值、器官入口压力以及定时顺序中的至少一种选择流量控制。在这些优选实施例中，流量控制是基于在器官的灌入口探测到的压力。该医用流体的流量随后是基于选定的灌注模式和流量控制。

在操作过程中，该系统尤其是该器官和灌注液所经历的条件被探测和监视。将探测到的工作条件与预先储存的工作条件比较。根据比较结果随后可以产生表明器官活性的信号。上文描述了各种探测器、传感器和监视装置，但是都至少包含压力传感器、pH 值探测器、氧气传感器和流量计。

该控制系统还可包含热控制器，用于控制灌注液及器官中的至少一个的温度。热控制器可以通过控制 TED 而控制医用流体贮存器及器官容器的温度。如前所述，温度传感器被连接到该控制器以便有利于监视及控制。

可以在任何时刻手动调节该控制系统，或者将系统设置为遵从默认设置。该系统包含逻辑电路，以防止操作人员设置可能危害器官活性的参数。如前所述，该系统还可以工作于手动模式以依次进行低于体温与/或正常体温灌注，还可以工作于计算机控制模式以依次进行低于体温与/或正常体温灌注。

上述设备和方法在对盒与/或压力及流速进行相应的必需调节后即可以用于小孩的或小的器官，也可以用于大的或成人的器官。如前所述，这些器

官盒可配置成具体的器官或器官尺寸的外形与尺寸。例如，该设备和方法还可以用于向诸如人造胎盘细胞培养基提供人造血源，用于生长/克隆器官。

尽管已经结合本发明的具体实施例描述了本发明，但显然，许多可选、调节和变更对于本领域技术人员而言是显而易见的。因此，所述本发明优选实施例是说明性的，而非限制性的。在不离开本发明的精神和范围的条件下可以进行许多改变。

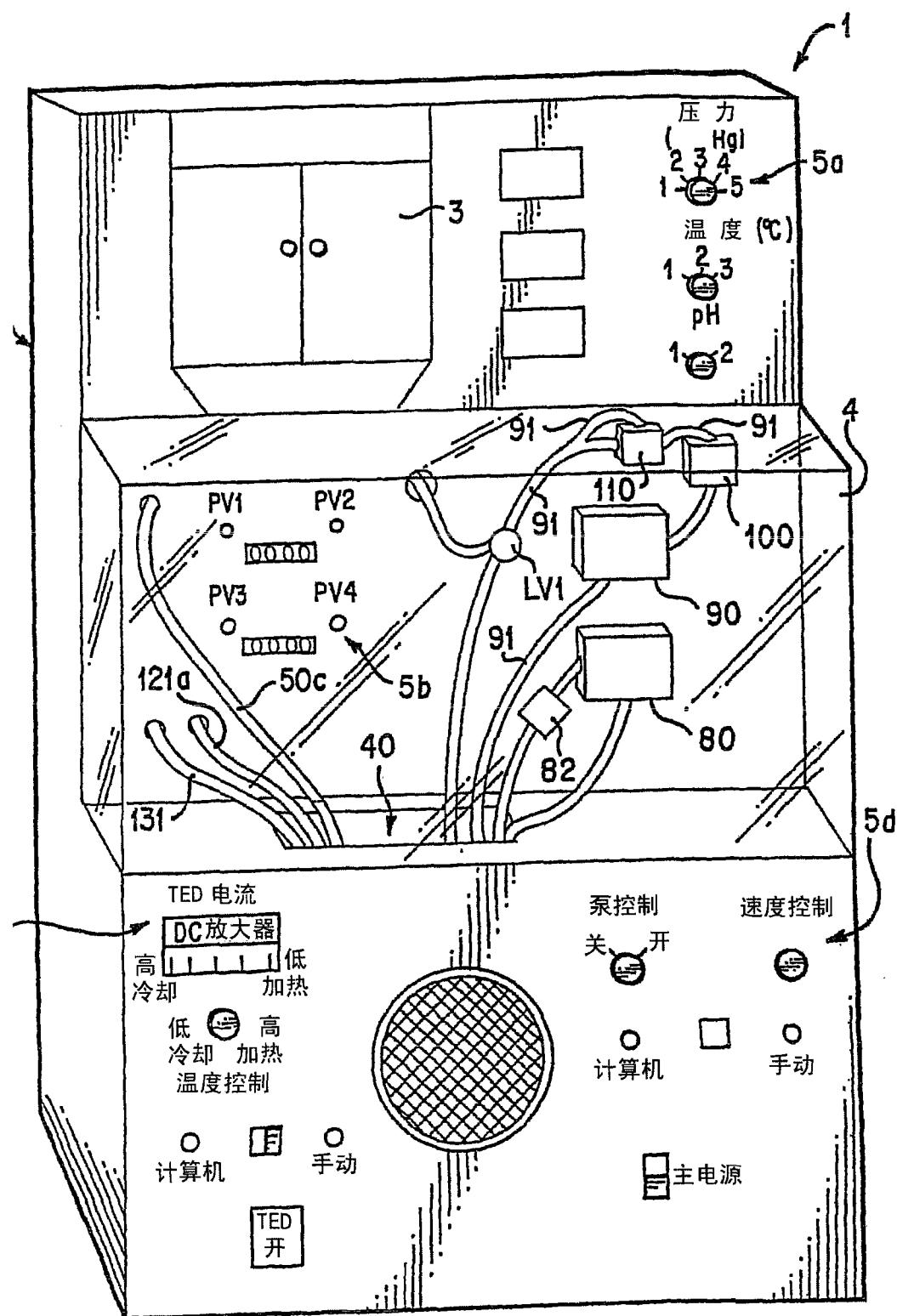


图 1

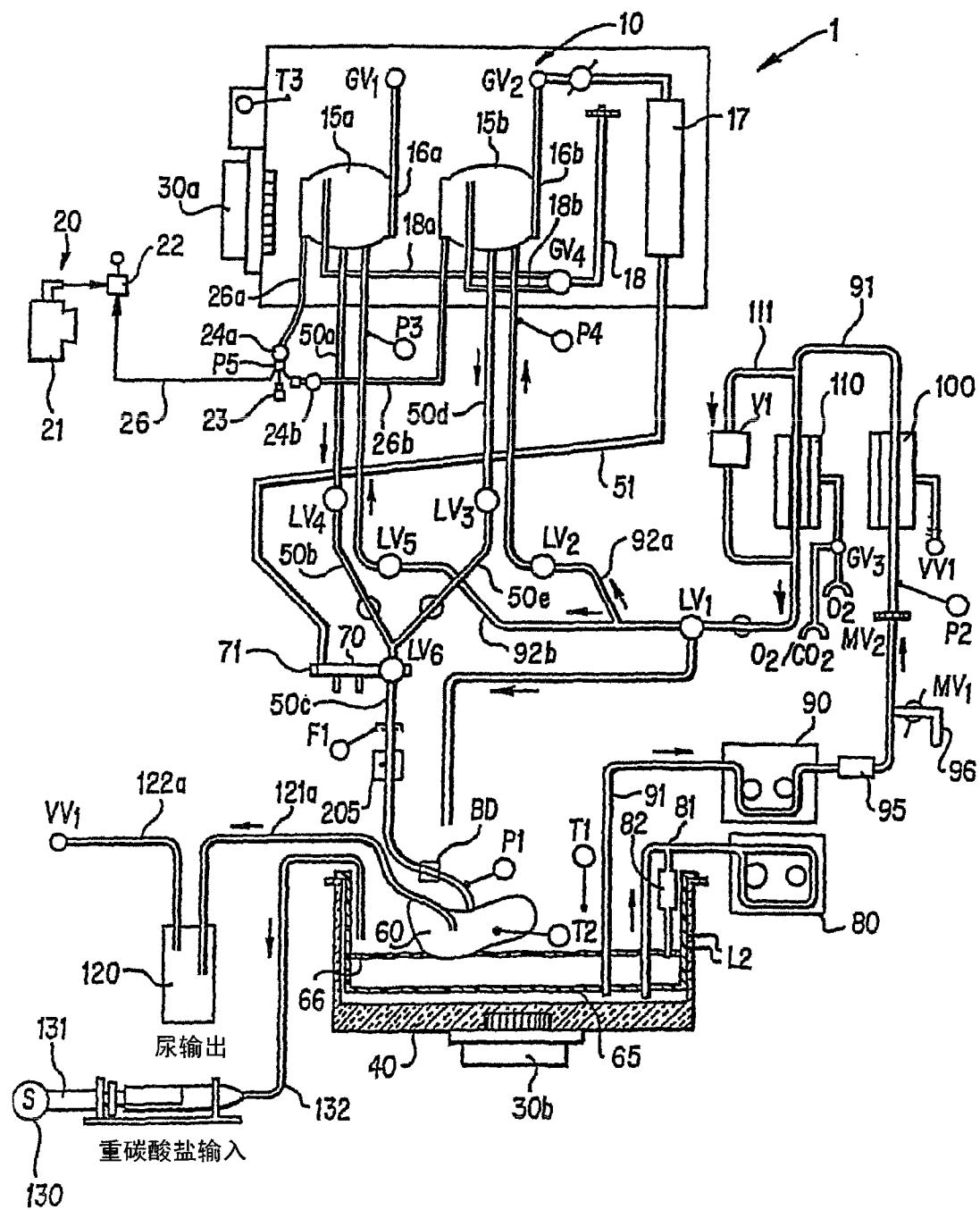


图 2

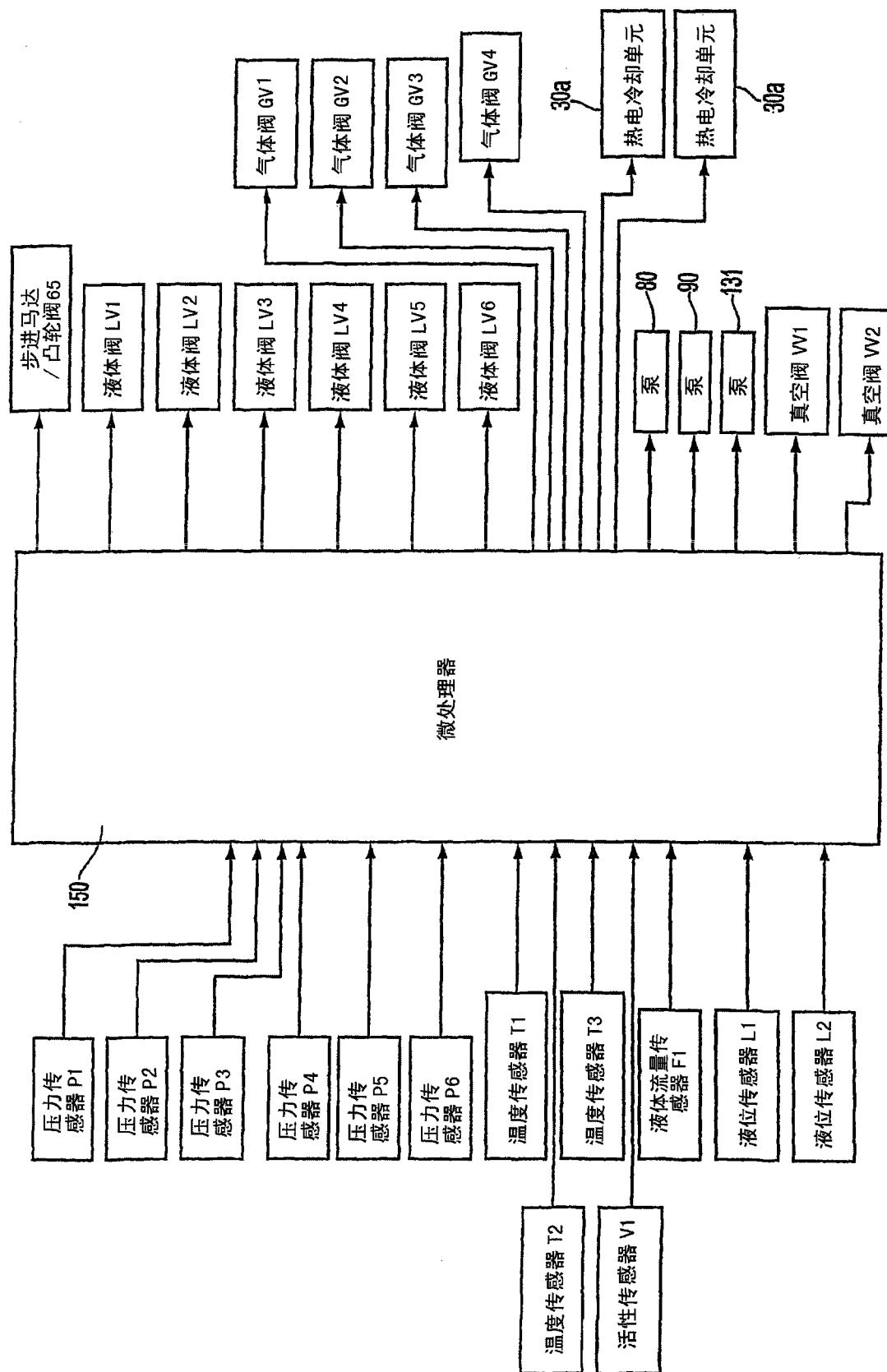


图 3

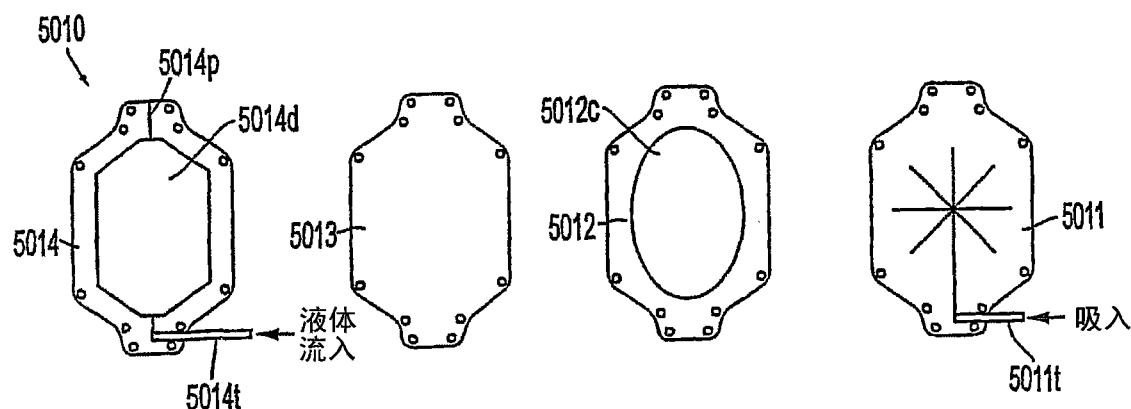


图 4

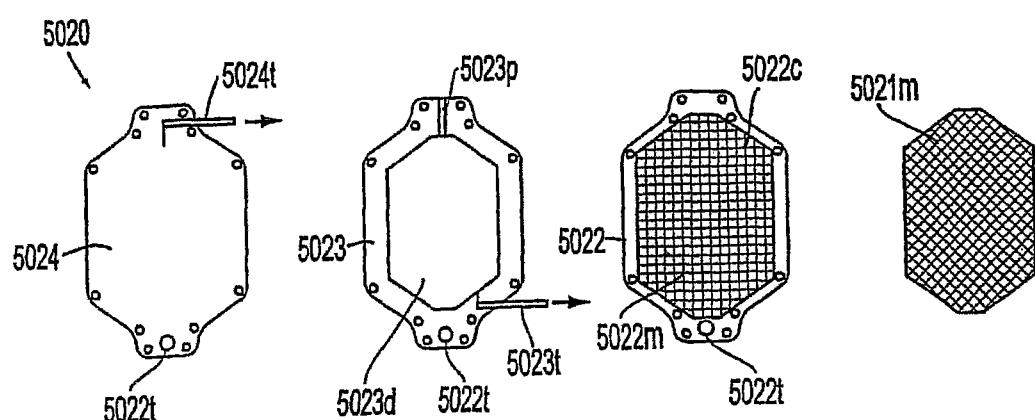


图 5

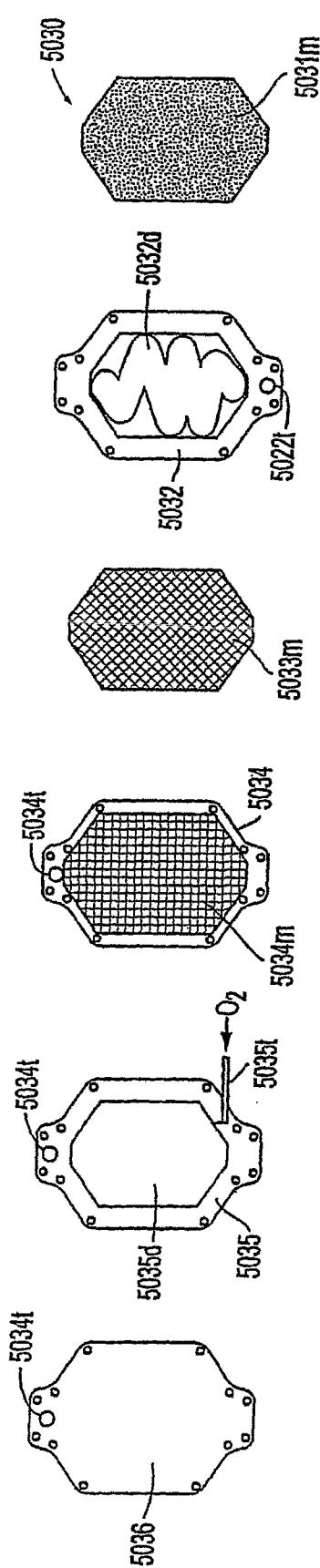


图 6

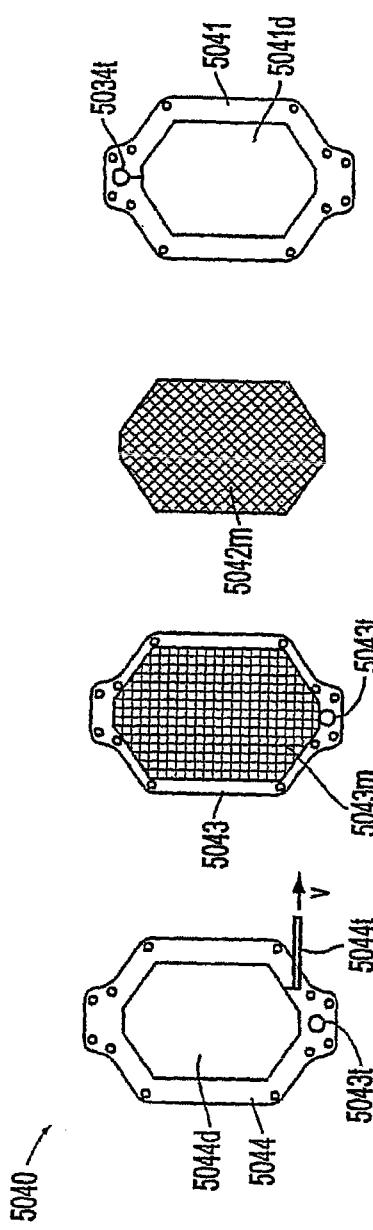


图 7

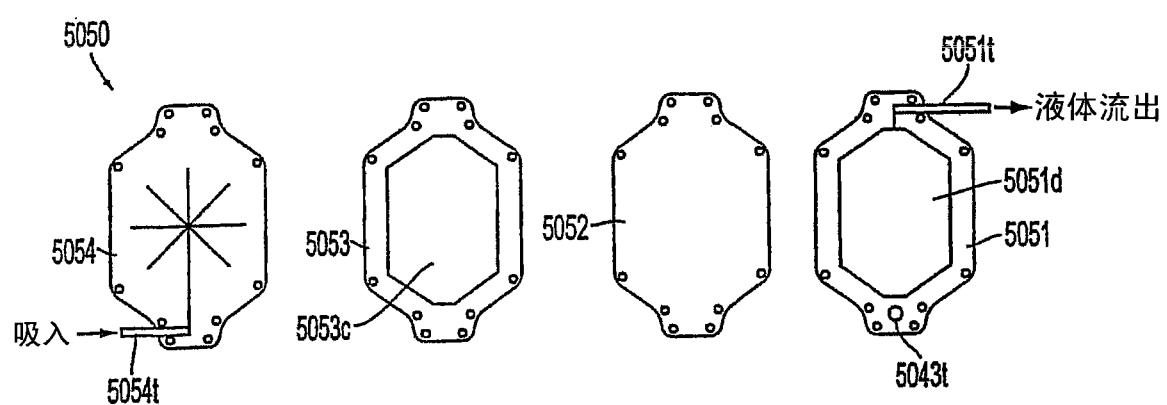


图 8

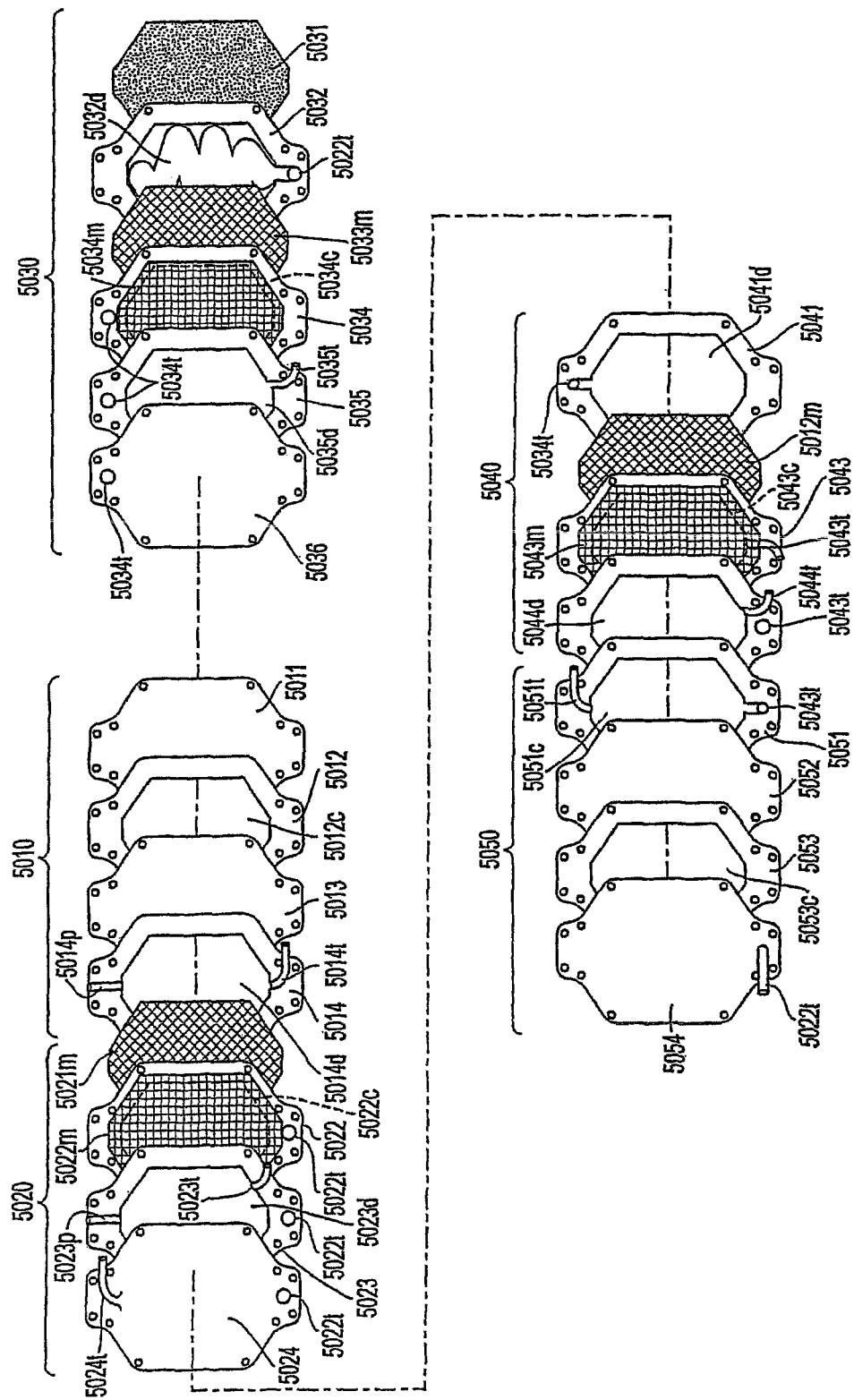


图 9

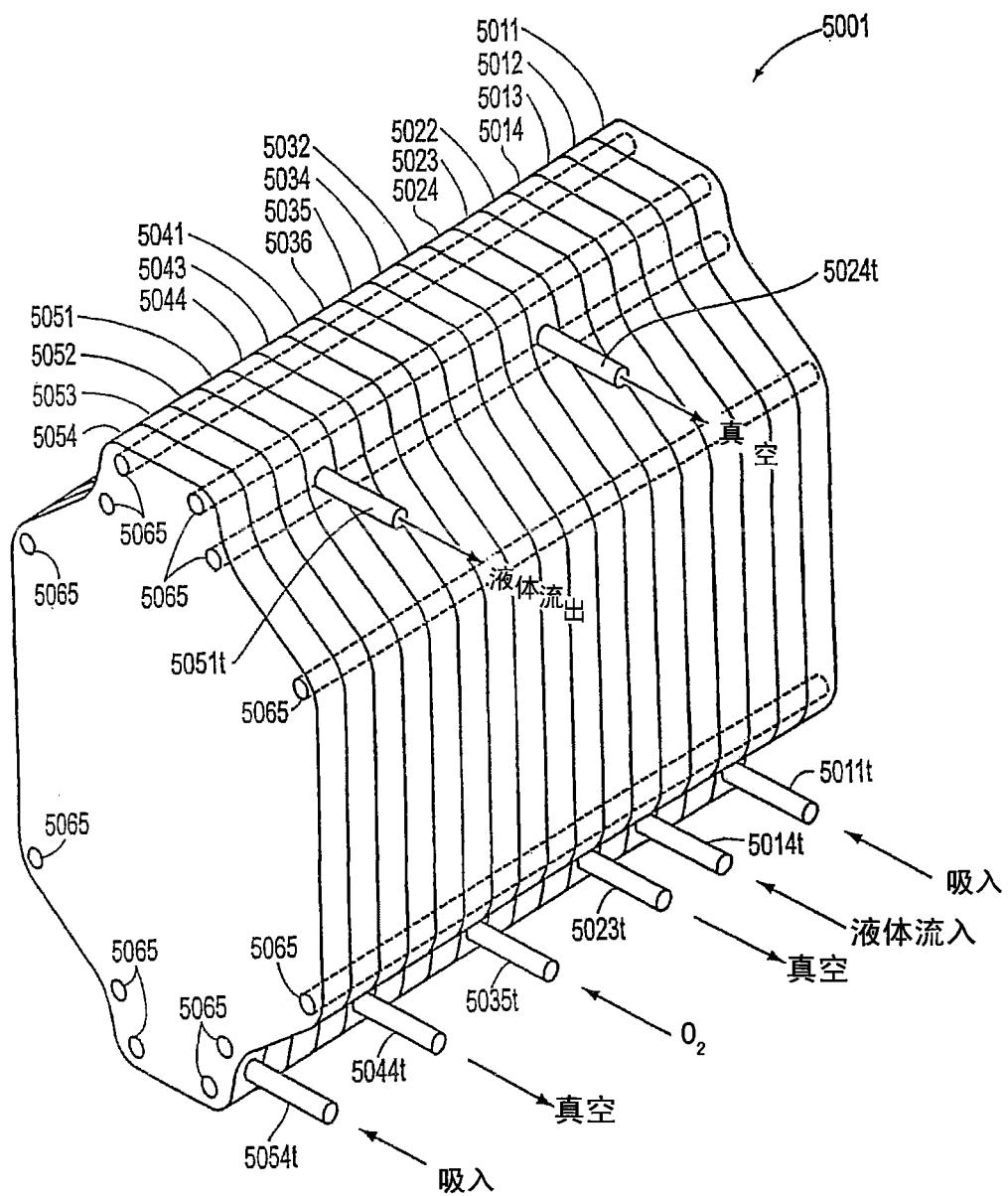


图 10

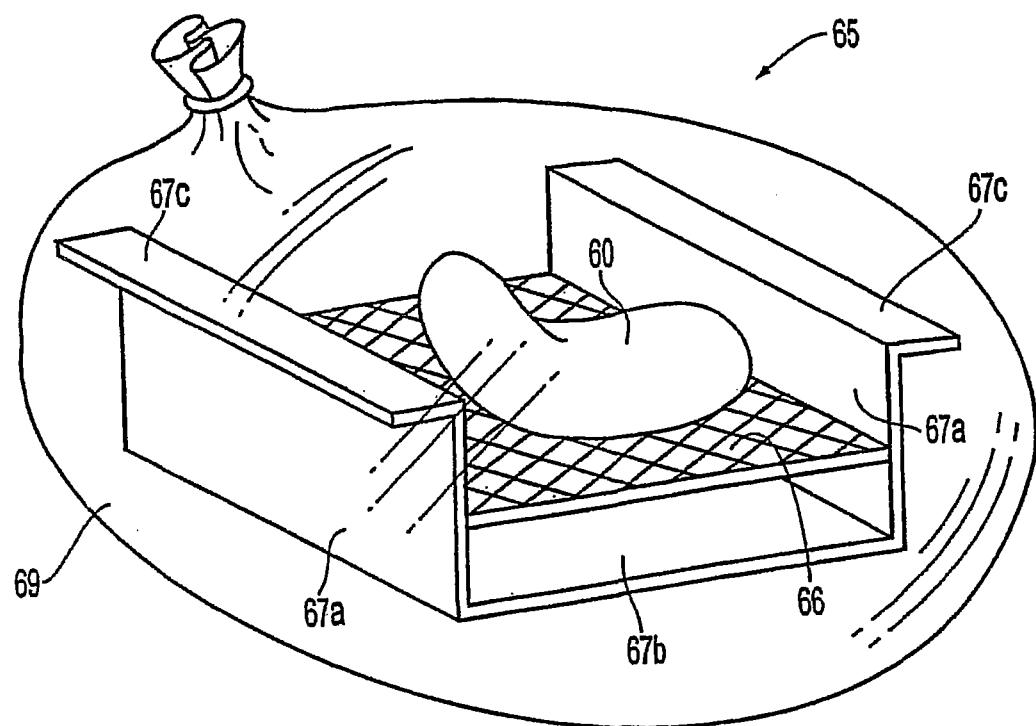


图 11A

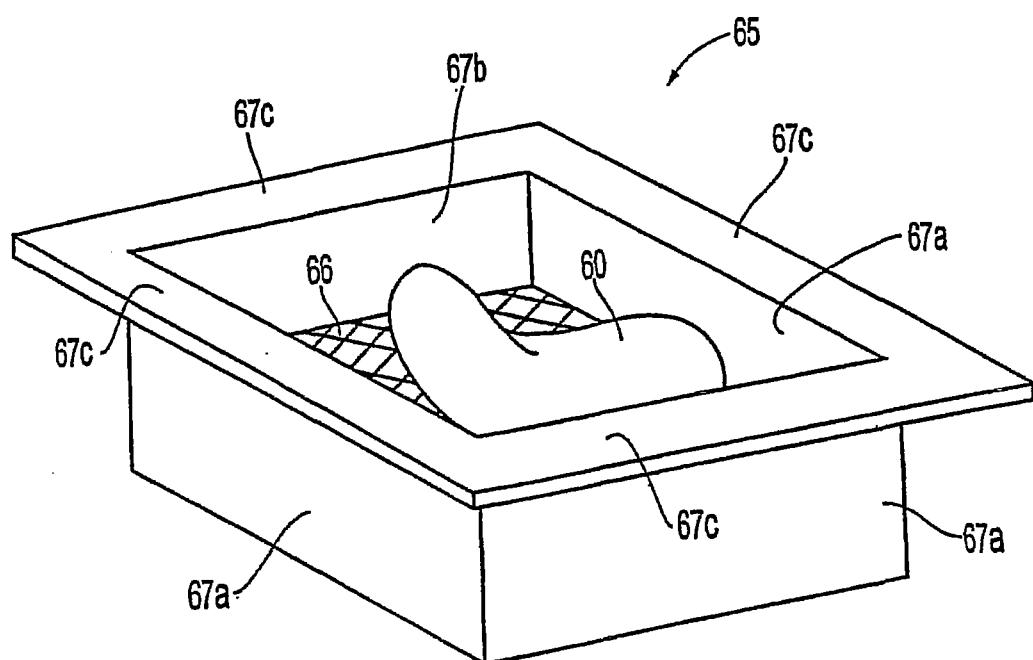


图 11B

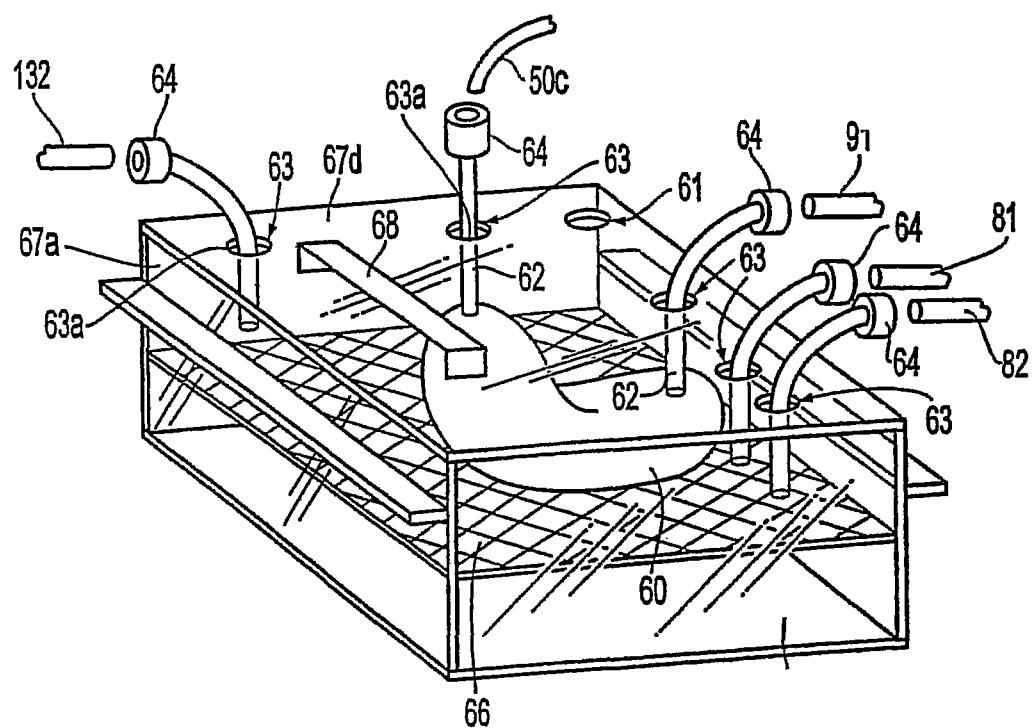


图 11D

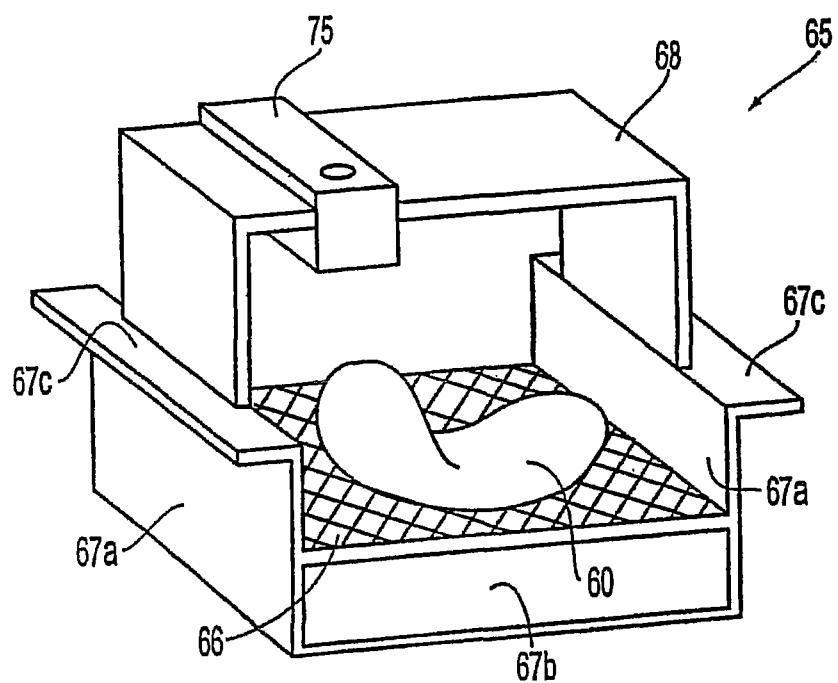


图 11C

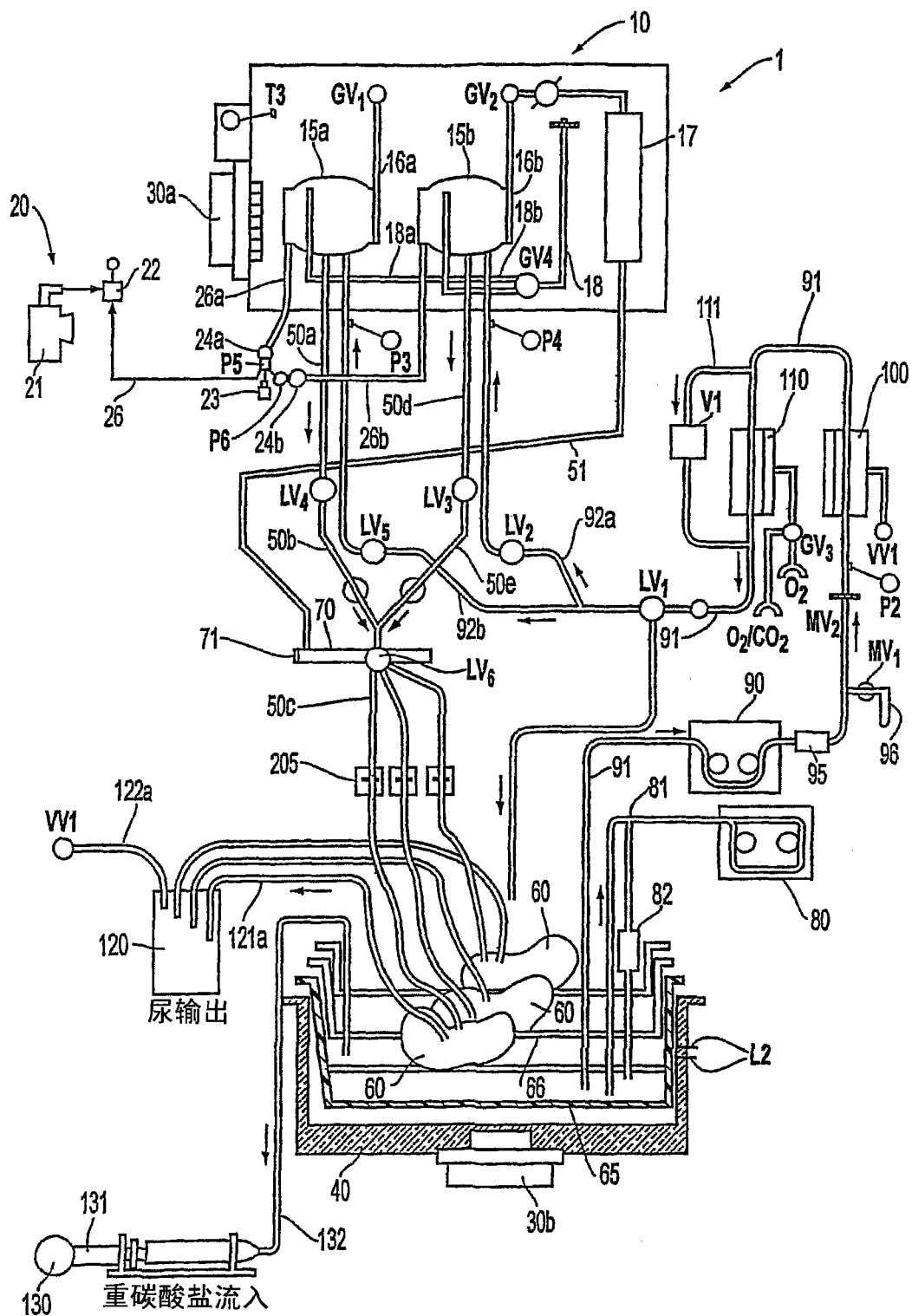


图 12

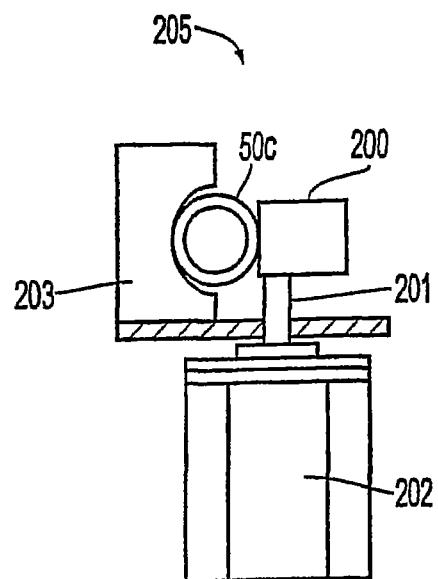


图 13A

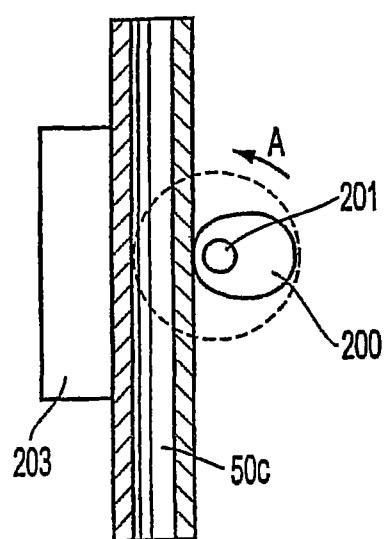


图 13B

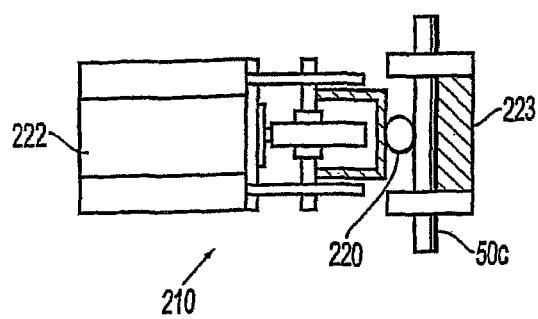


图 14A

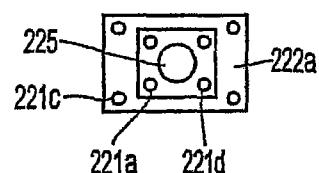


图 14B

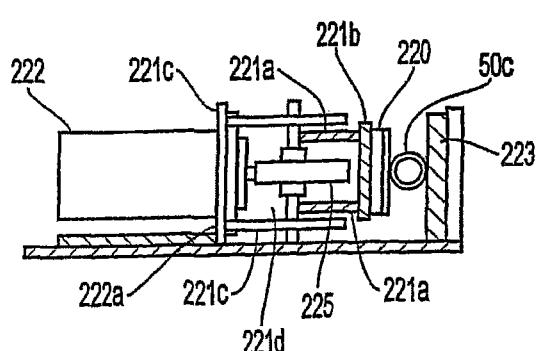


图 14C

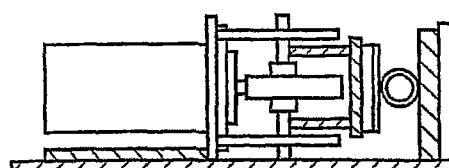


图 14D

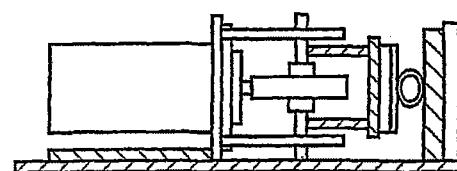


图 14E

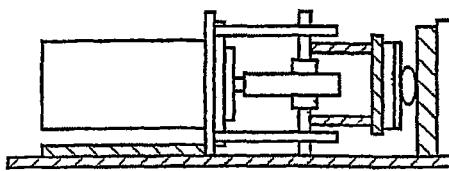


图 14F

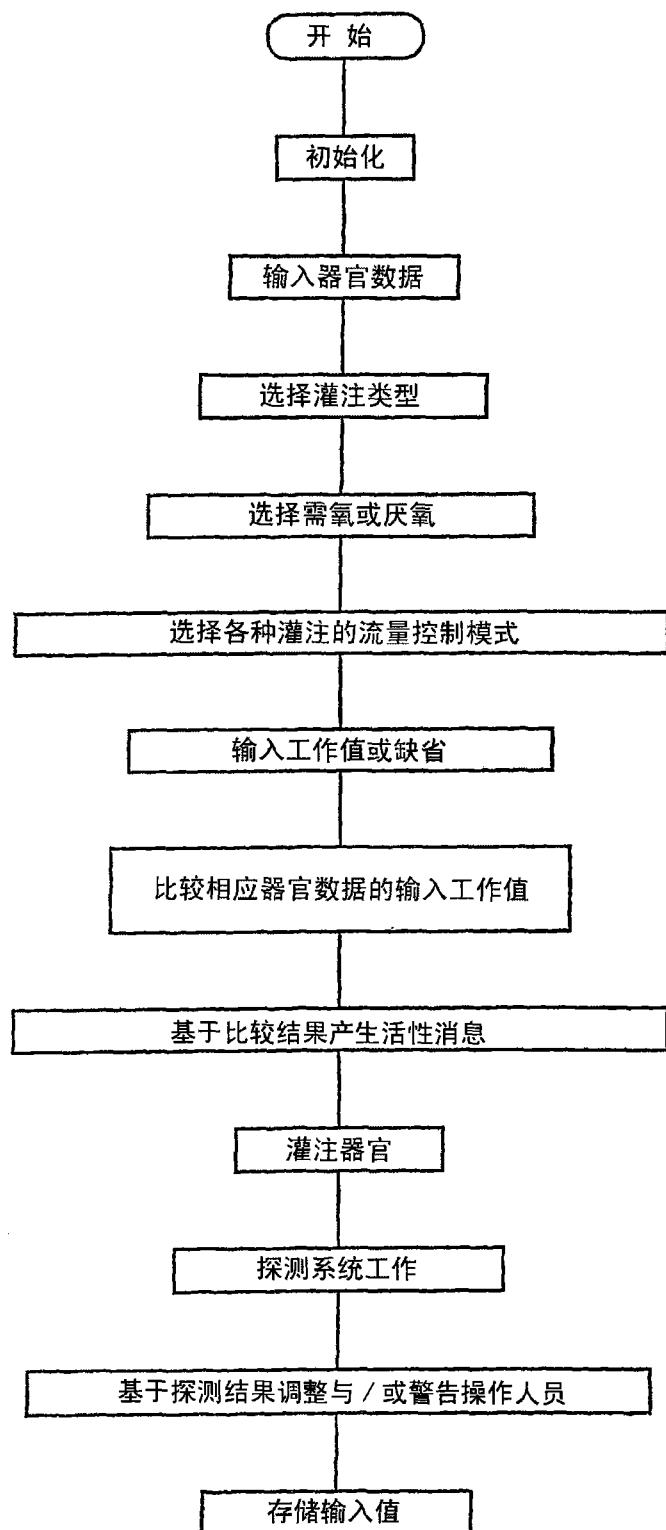


图 15

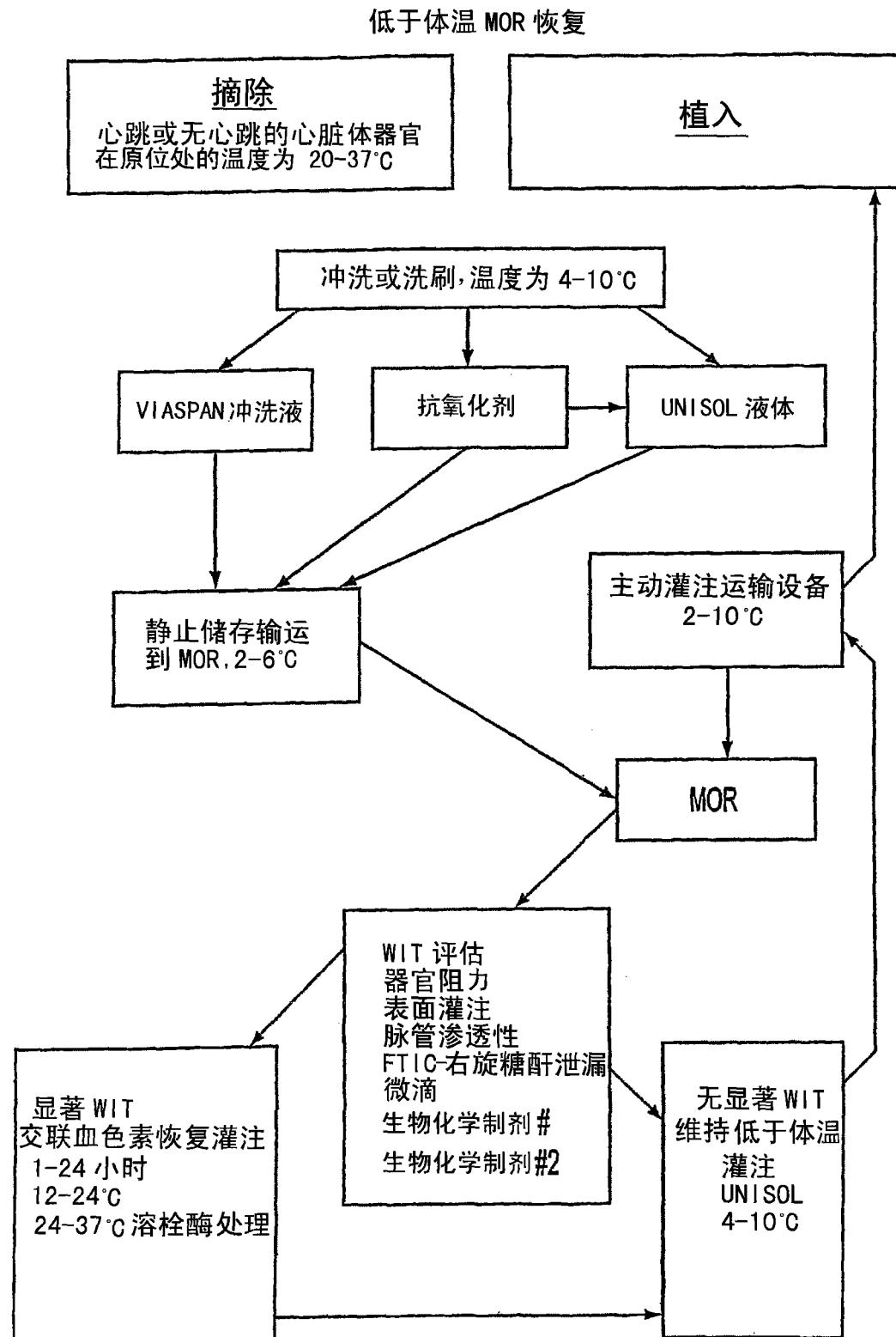


图 16

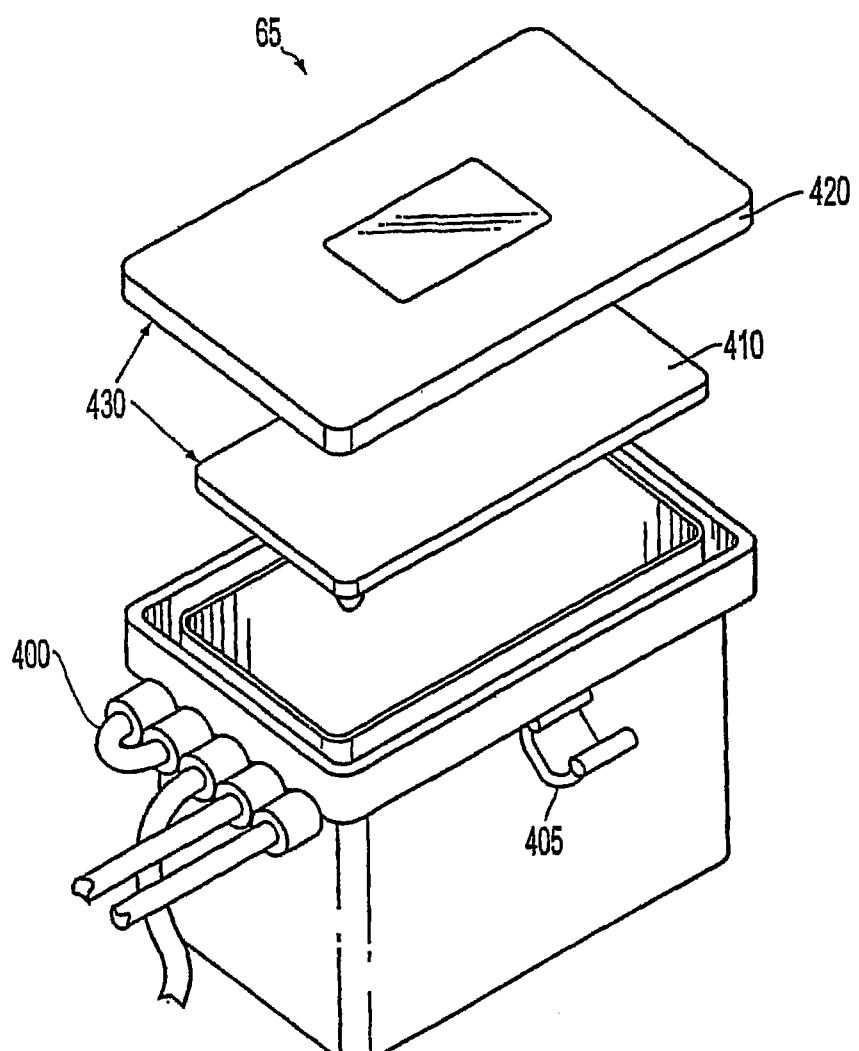


图 17

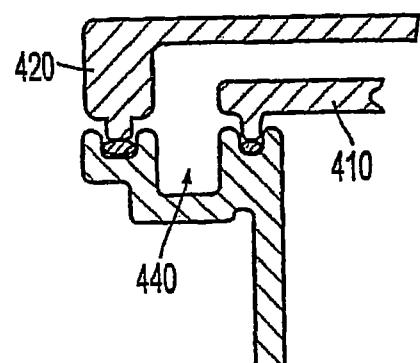


图 17A

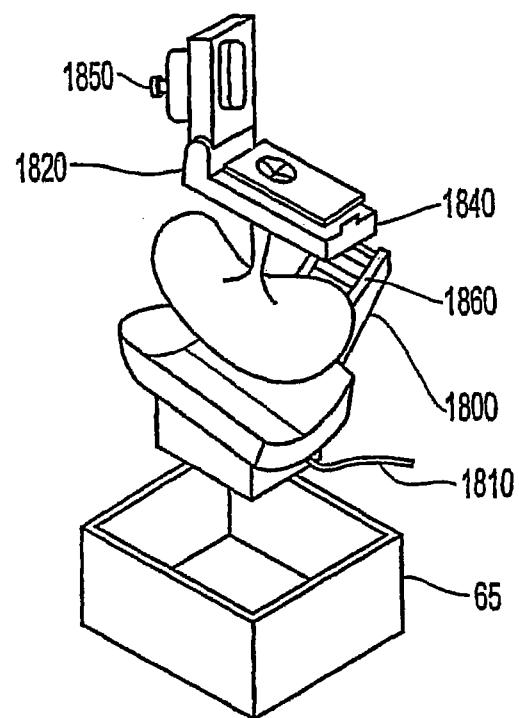


图 18

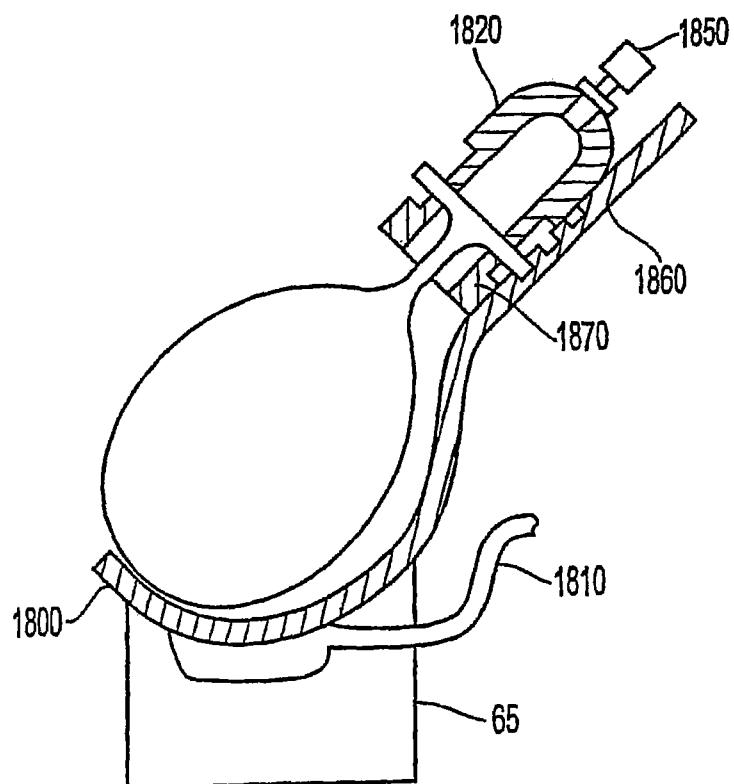


图 18A

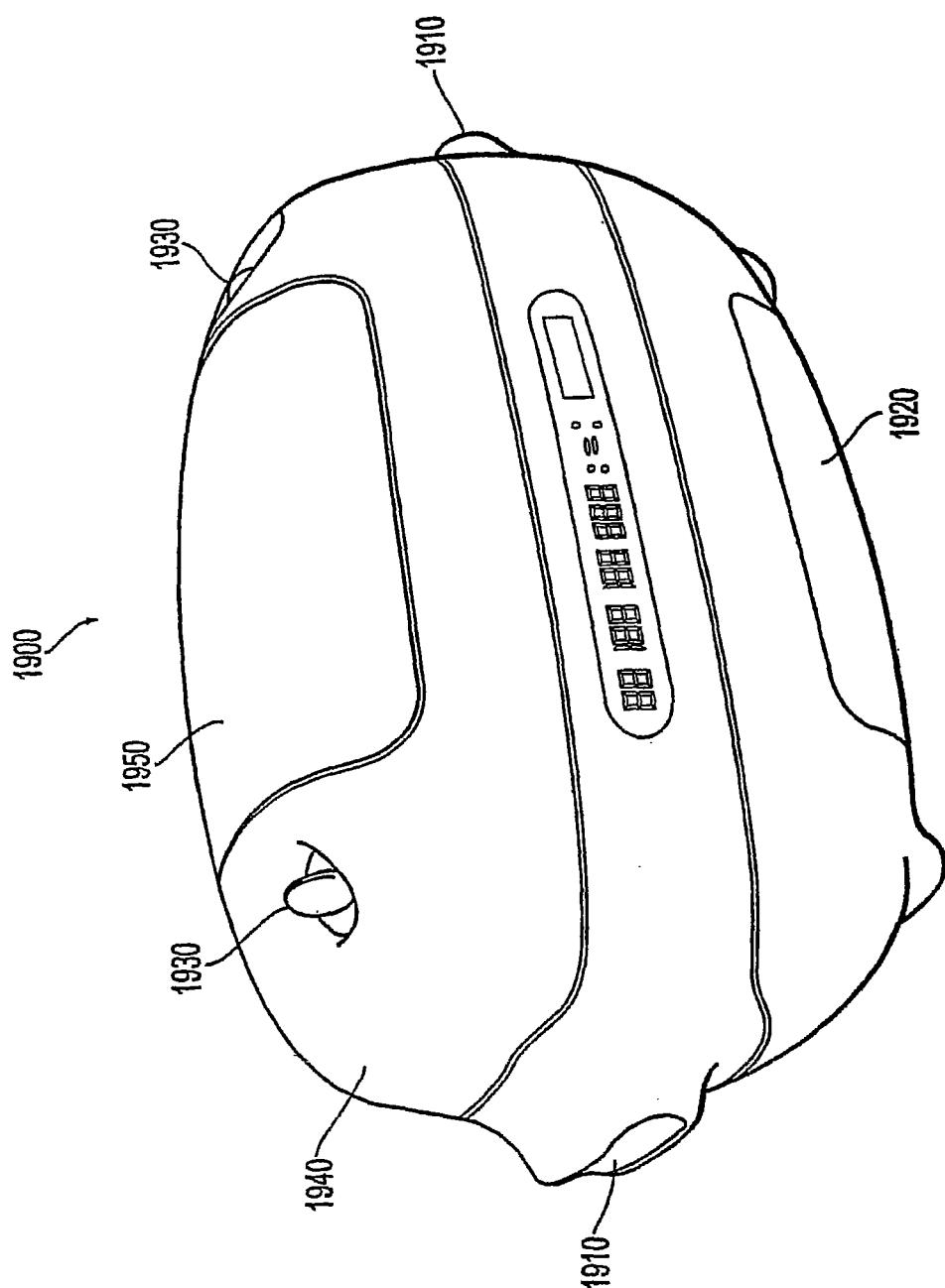


图 19

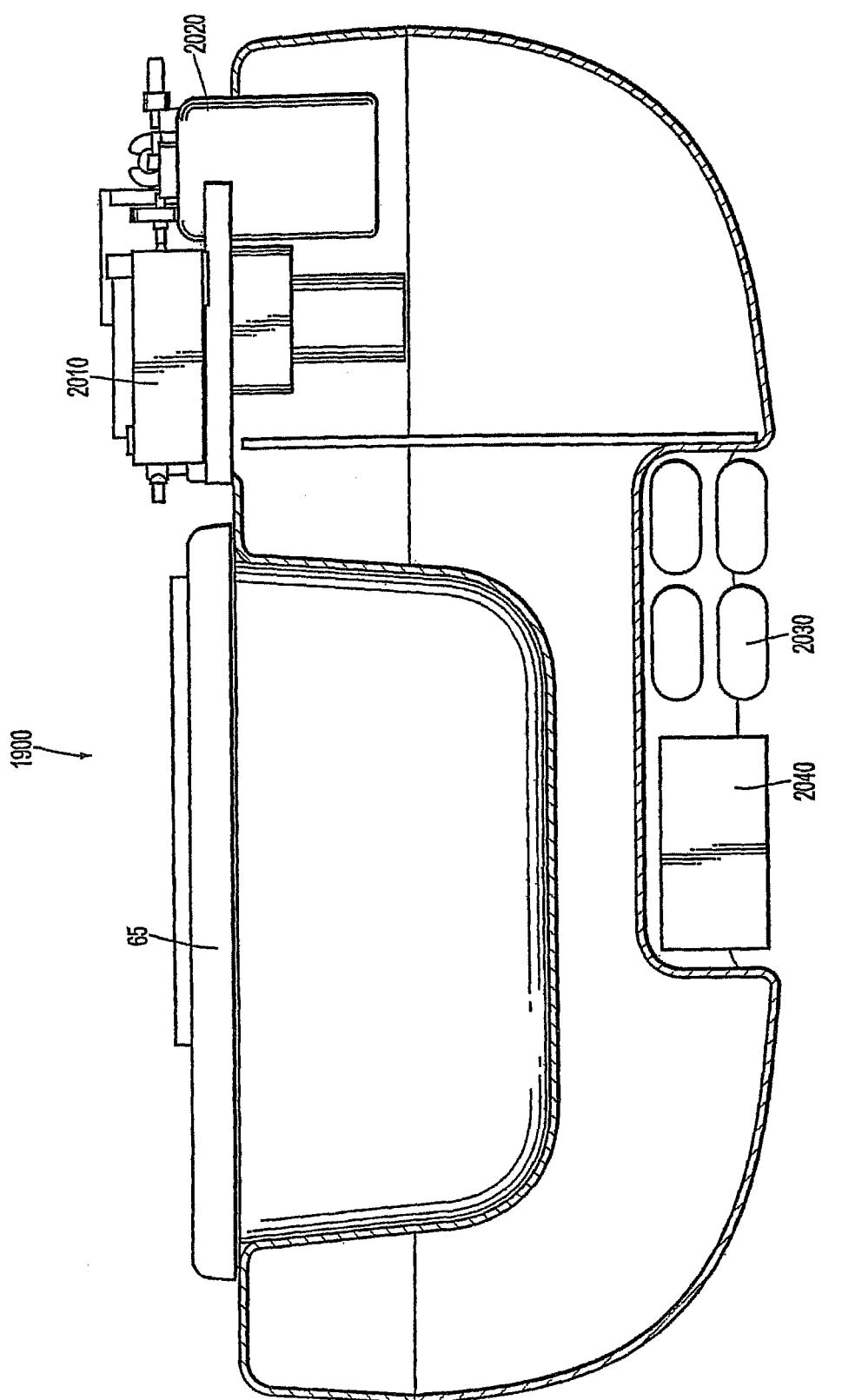
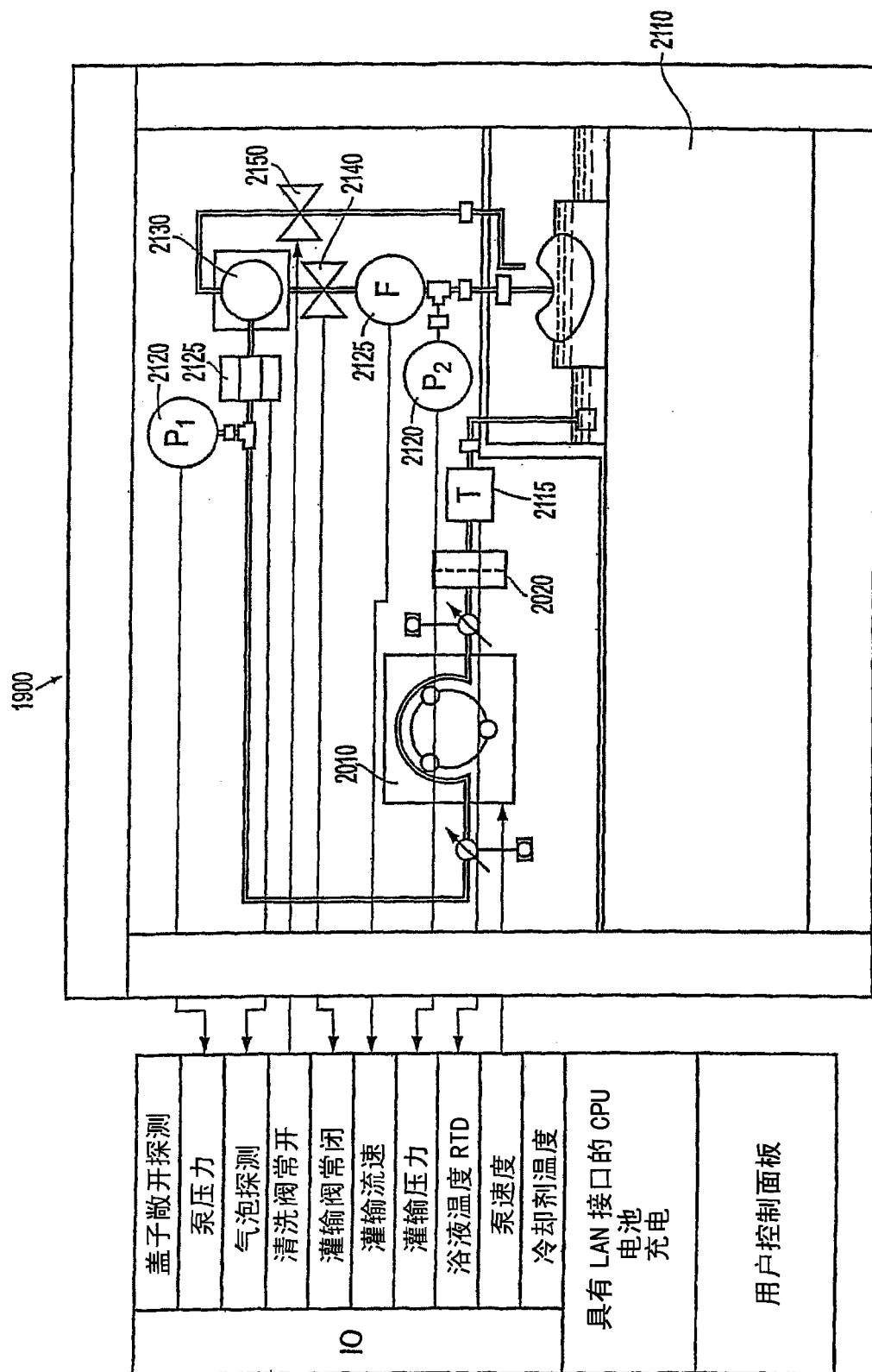


图 20



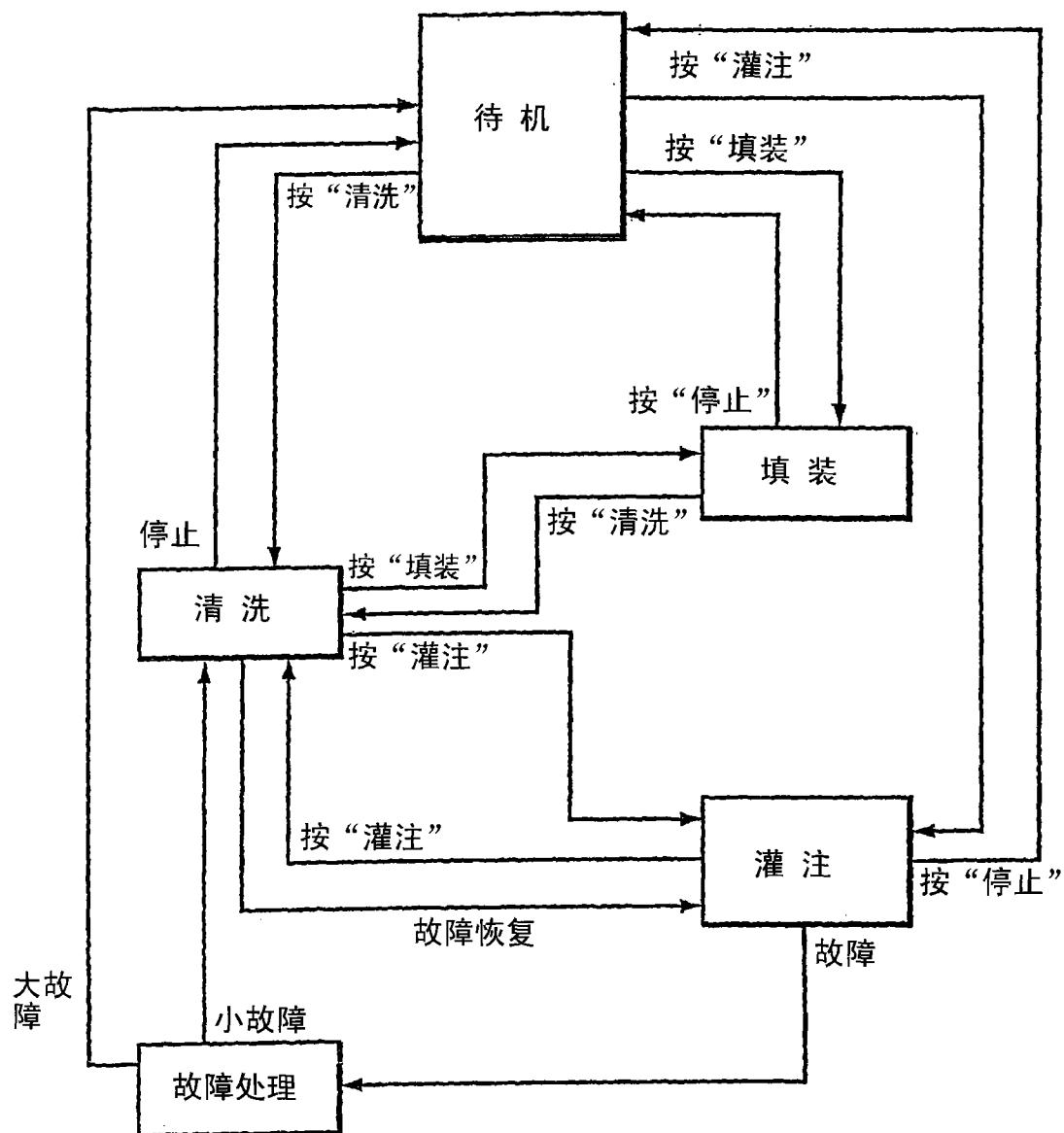


图 22

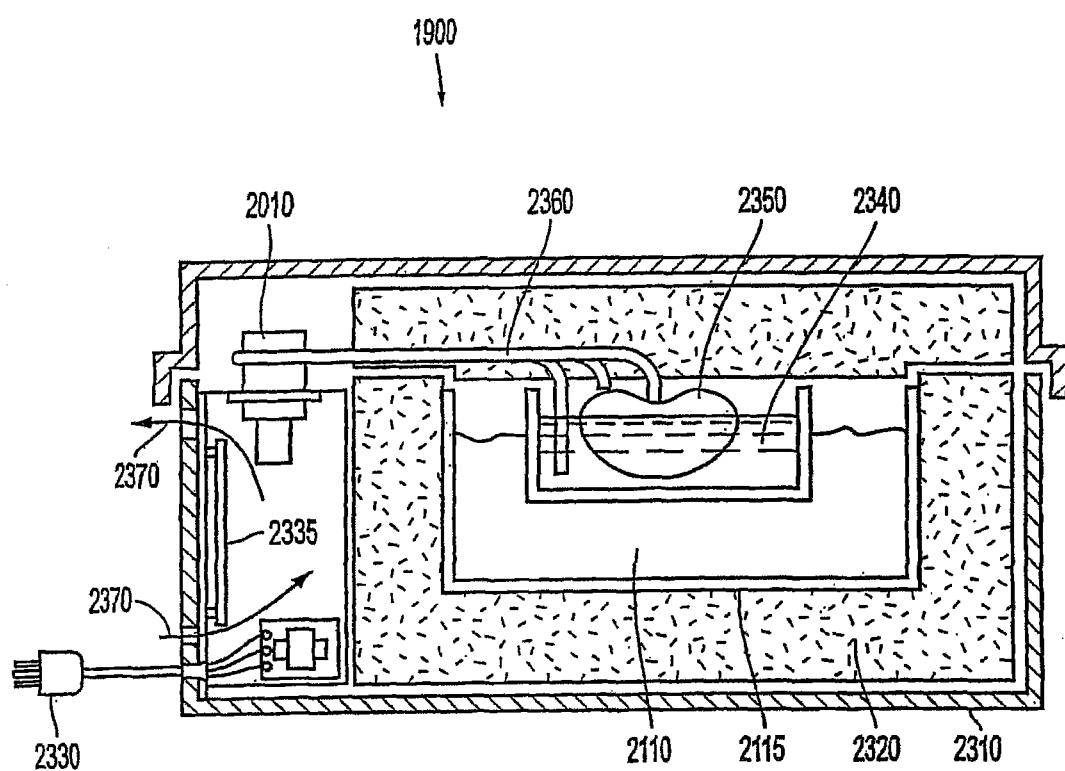


图 23

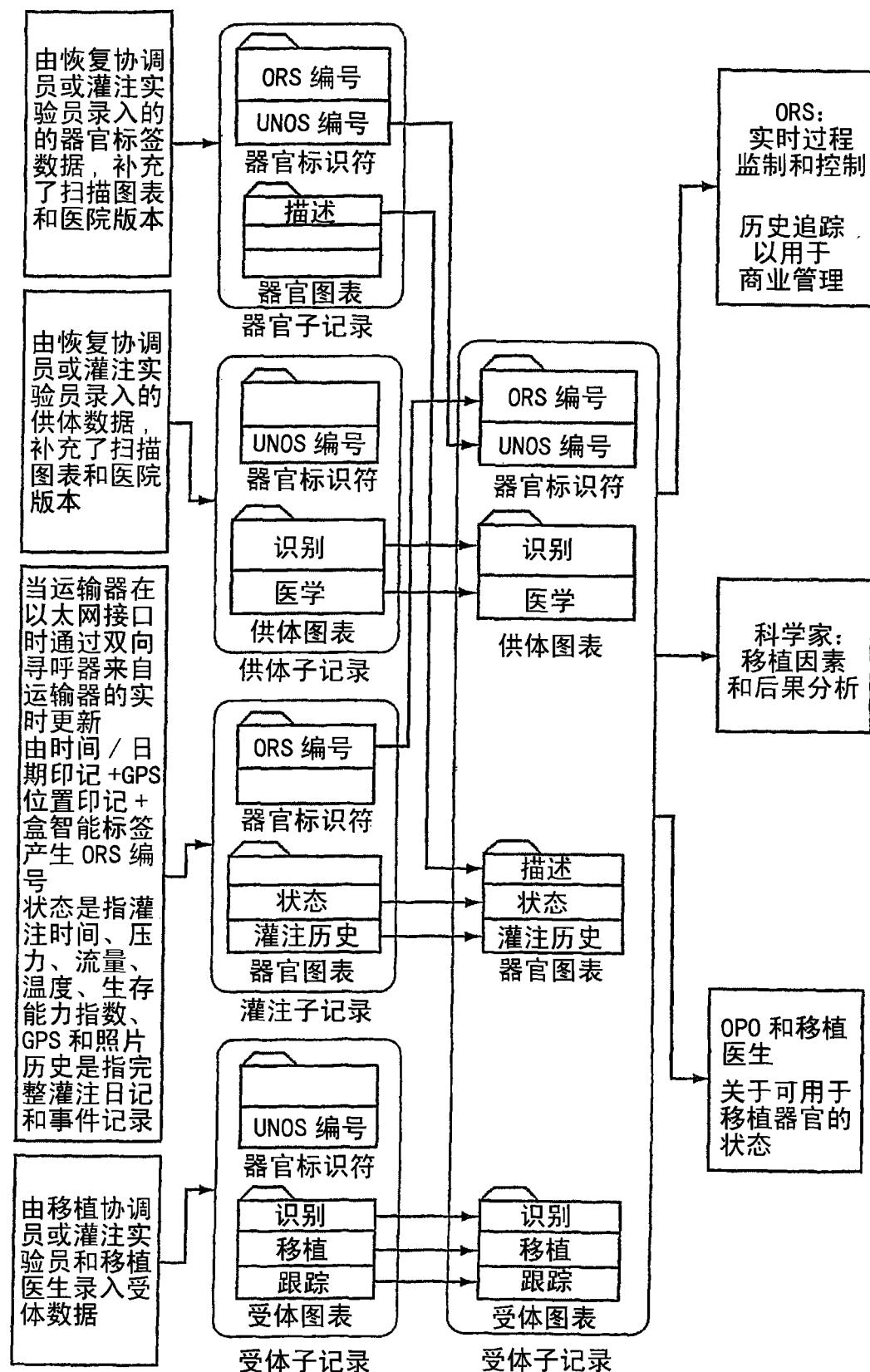


图 24

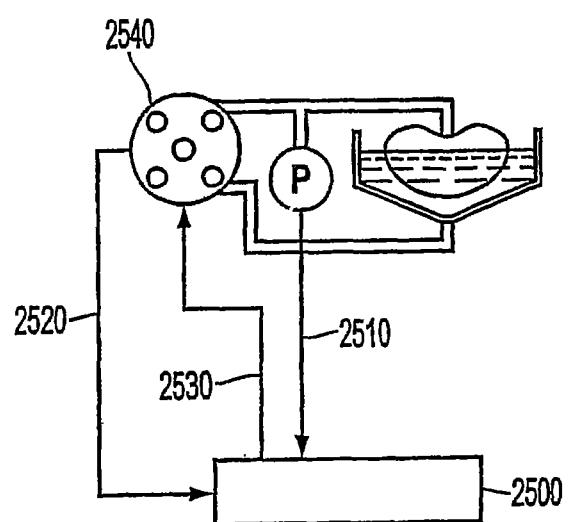


图 25

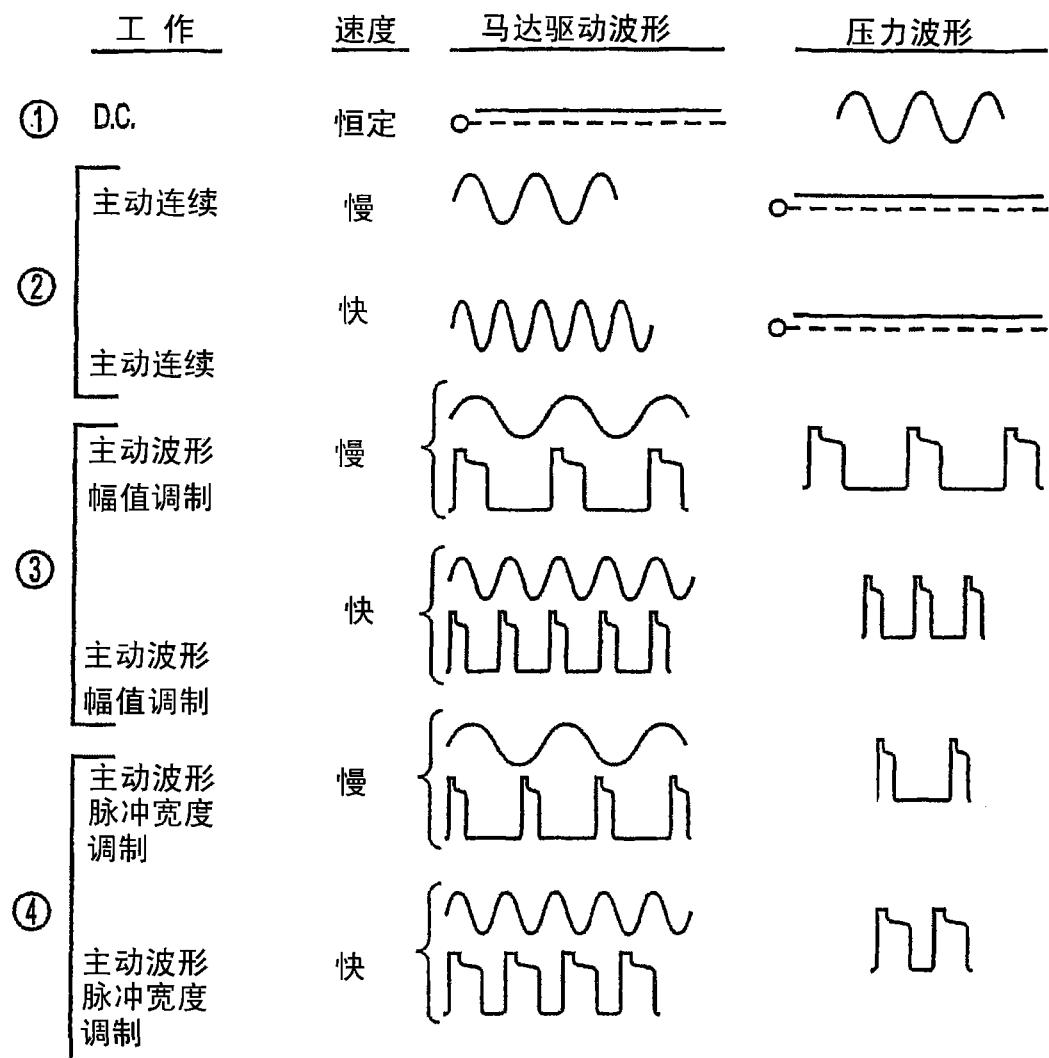


图 25A

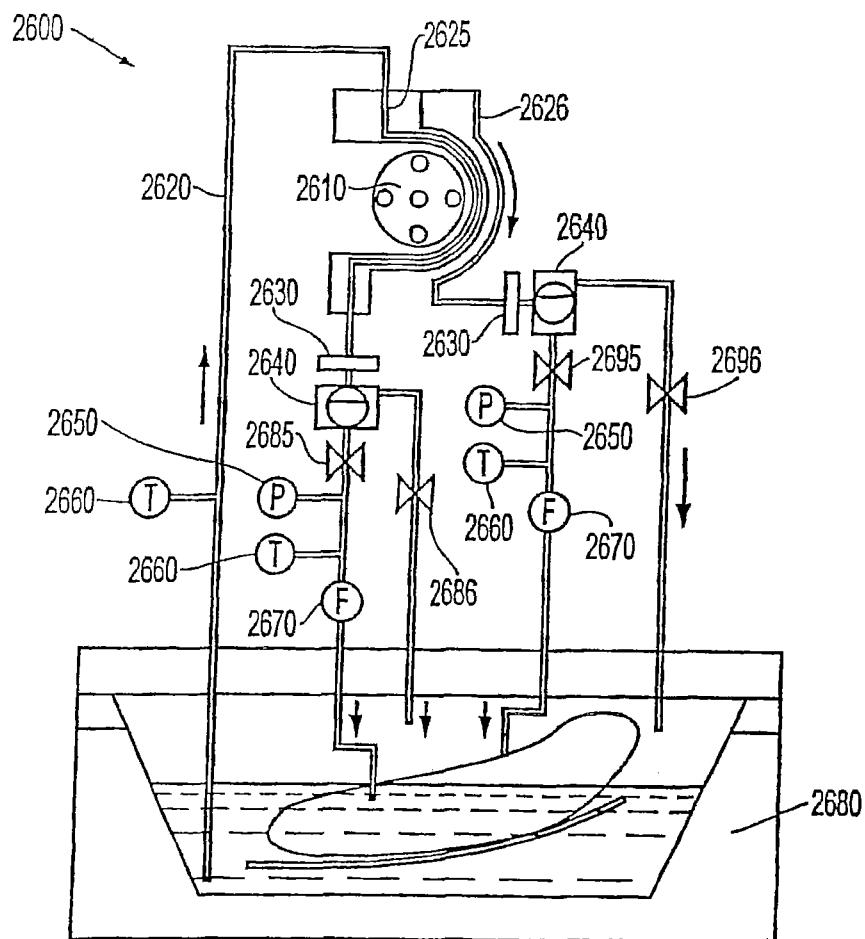


图 26

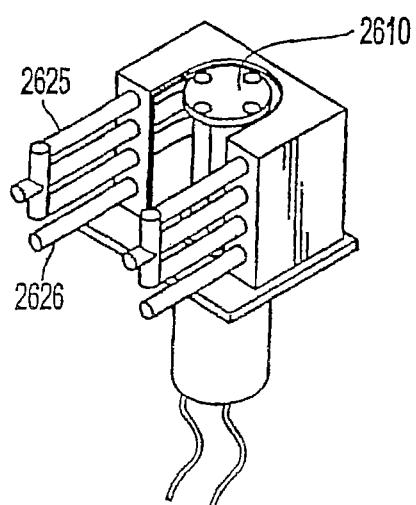


图 27

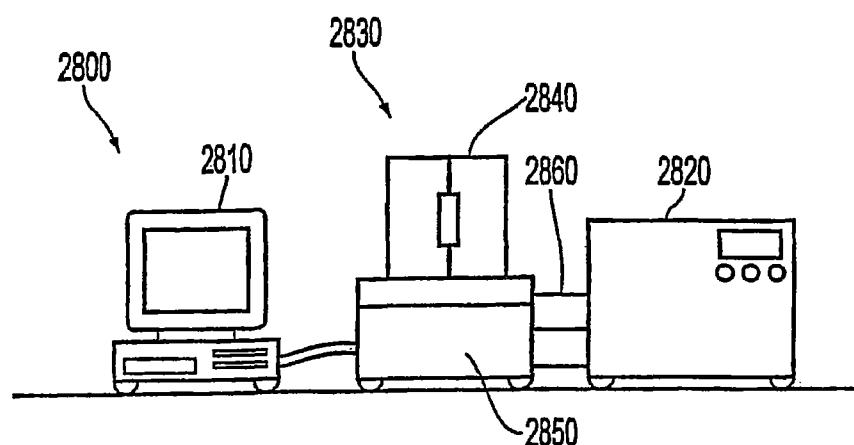


图 28

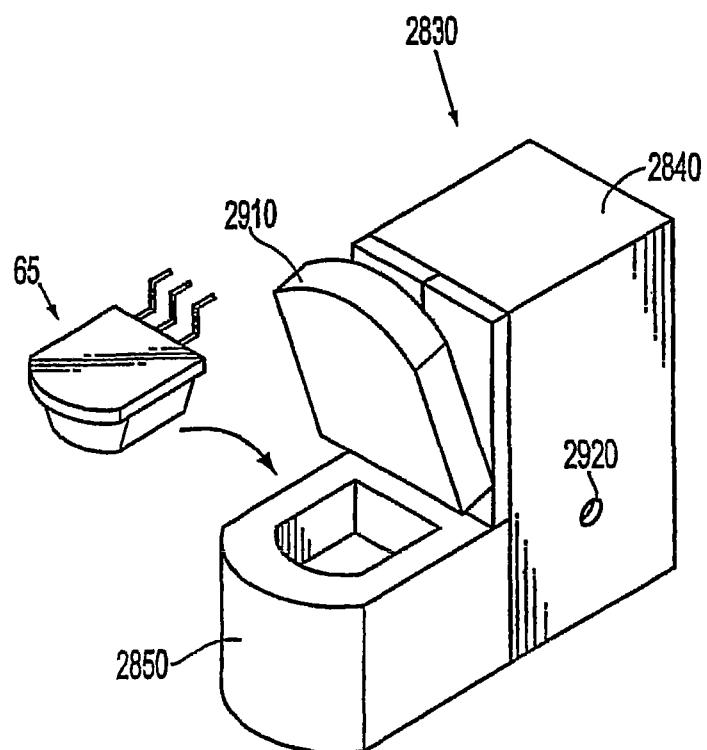


图 29

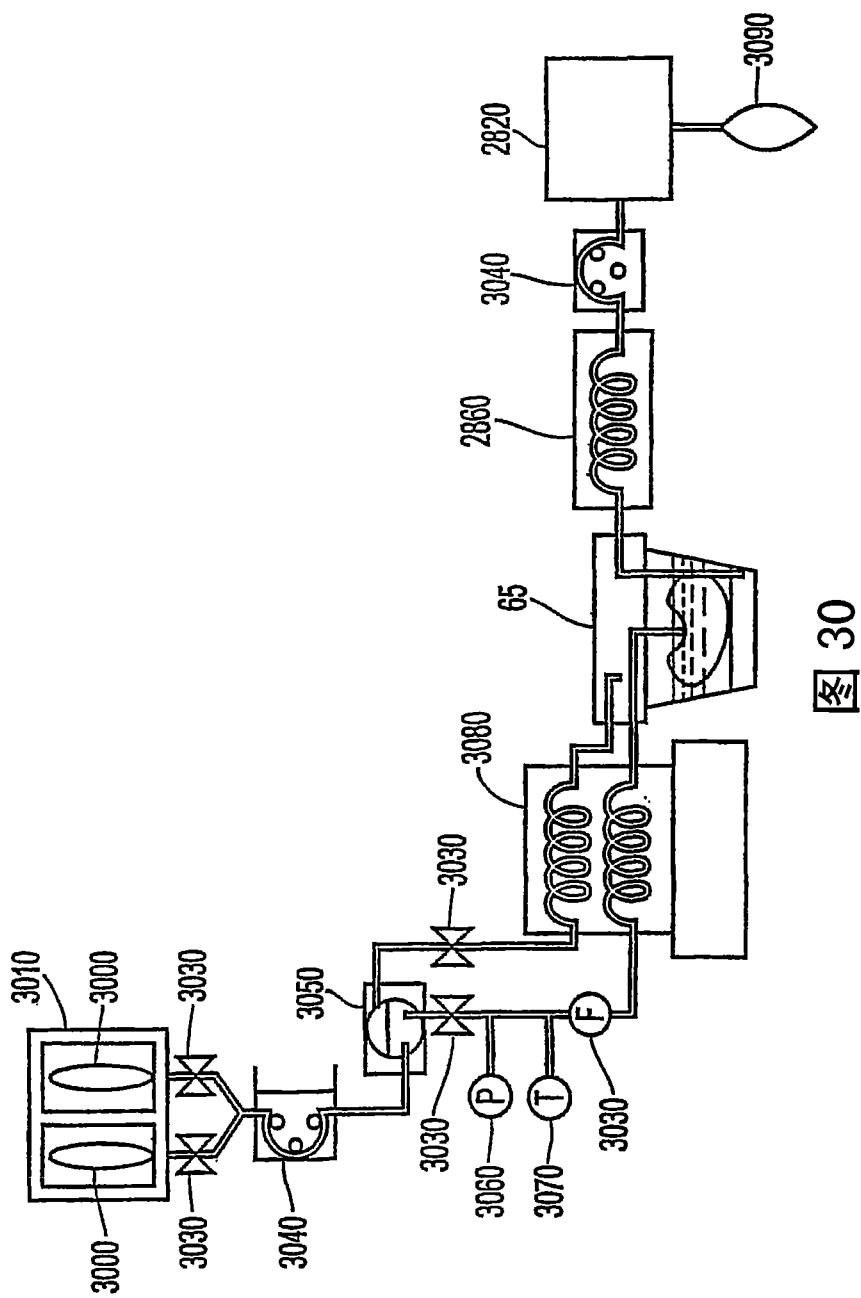


图 30

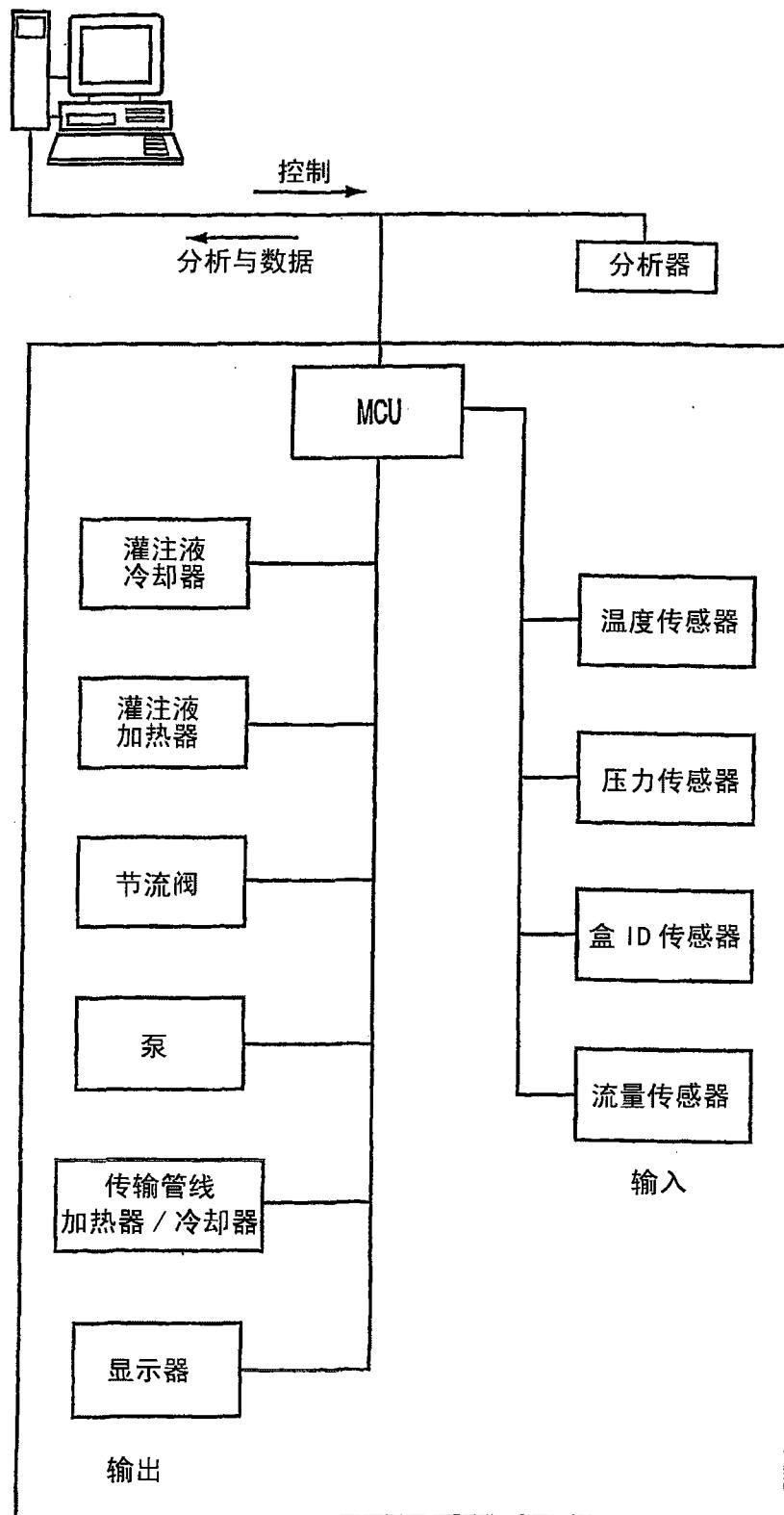


图 31