



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104411242 B

(45)授权公告日 2017.07.14

(21)申请号 201380036151.6

(22)申请日 2013.06.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104411242 A

(43)申请公布日 2015.03.11

(30)优先权数据
61/657,271 2012.06.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.01.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/044795 2013.06.07

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/185080 EN 2013.12.12

(73)专利权人 弗雷泽纽斯医疗保健有限公司
司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 朱帆三 N·W·莱文

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 孟凡宏 谢燕军

(51)Int.Cl.

A61B 5/1455(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/05(2006.01)

A61B 6/00(2006.01)

A61M 1/14(2006.01)

A61M 1/28(2006.01)

A61M 5/142(2006.01)

G01N 21/3577(2014.01)

审查员 王传利

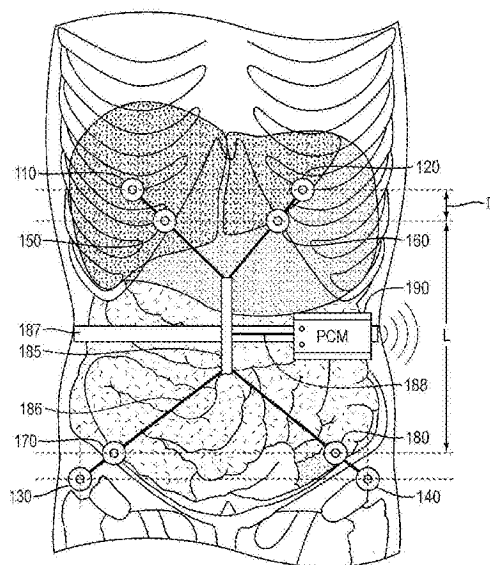
权利要求书1页 说明书6页 附图7页

(54)发明名称

在采用节段生物电阻抗的腹膜透析期间监测和控制超滤容量的系统和方法

(57)摘要

用于将一定容量的腹腔透析(PD)液注入患者腹腔从而对患者进行腹腔透析的PD系统,包括腹腔监测器(PCM),其通过节段生物电阻抗谱(SBIS)测量患者腹腔中流体的容量,从而测定患者腹腔中流体的超滤容量,和由PCM控制的开关,用于当超滤容量随着时间没有改变、明显降低或以显著速度降低时填充患者腹腔和引流患者腹腔。



1. 用于将一定容量的腹腔透析液注入患者腹腔从而对患者进行腹腔透析的腹腔透析系统,所述系统包括:

腹腔监测器,其通过节段生物电阻抗谱测量患者腹腔中流体的容量,从而测定患者腹腔中流体的超滤容量,所述腹腔监测器设置为佩戴在患者上;和

由腹腔监测器无线控制的开关,用于当超滤容量随着时间没有改变、明显降低或以显著速度降低时填充患者腹腔和自动引流患者腹腔。

2. 用于将一定容量的腹腔透析液注入患者腹腔从而对患者进行腹腔透析的腹腔透析系统,所述系统包括:

腹腔监测器,其基于设置为置于躯干上的电流注入电极和测量电极通过节段生物电阻抗谱测量患者腹腔中流体的容量,从而测定患者腹腔中流体的超滤容量,所述腹腔监测器设置为佩戴在患者上;和

由腹腔监测器控制的报警器,用于指示当超滤量随着时间没有改变、明显降低或以显著速度降低时,何时引流患者腹腔。

3. 根据权利要求1或2所述的系统,其中所述腹腔监测器置于患者可佩戴的带上。

在采用节段生物电阻抗的腹膜透析期间监测和控制超滤容量的系统和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2012年6月8日提交的美国临时申请第61,657,271号的权益。所述申请的全部教导以引用的方式并入本文。

背景技术

[0003] 肾功能障碍或衰竭,尤其是晚期肾病,导致机体失去去除水和矿物质以及排泄有害代谢物、维持酸碱平衡和在生理范围内控制电解质和矿物质浓度的能力。如果肾脏的过滤功能没有被替代,机体组织中有毒的尿毒症性代谢废物包括尿素、肌酐、尿酸、和磷积累可导致人死亡。

[0004] 通常采用透析通过去除这些废物毒素和过量的水来替代肾脏功能。在一种透析治疗腹膜透析(PD)中,将灭菌无热原的透析液注入到患者的腹腔内。腹膜是天然的透析器,有毒的尿毒症性代谢废物和各种离子由于其浓度梯度从患者的血流跨膜扩散到透析液中。同时,流体被渗透梯度吸进腹腔内。在半连续或连续的基础上去除、丢弃上述透析液,并用新鲜透析液替换。

[0005] 在腹膜透析患者的常规护理中,采用超滤法去除流体在维持正常的机体流体容量和血压上起着重要的作用。参见Arkouche W.,Fouque D.,Pachiaudi C.,Normand S.,Laville M.,Delawari E.,Riou J.P.,Traeger J.,and Laville M.,Total body water and body composition in chronic peritoneal dialysis patients,J Am Soc Nephrol 8:1906-1914,1997;Lindholm B.,Werynski A.,and Bergström J.,Fluid transport in peritoneal dialysis,Int J Artif Organs 13:352-358,1990;和Korbet M.S.,Evaluation of ultrafiltration failure,Advances in Renal Replacement Therapy 5(3):194-204,1998。通常通过标准腹膜平衡试验(PET)评估腹膜去除流体容量的能力,其测量选定物质(溶质,如肌酐)浓度的透析/血浆(D/P)比。对于每种溶质,随着D/P比的增加,将转运速率分为低、平均低、平均高和高。参见Twardowski Z.J.,Nolph K.O.,Khanna R.,Prowant B.F.,Ryan L.P.,Moore H.L.,and Nielsen M.P.,Peritoneal Equilibration Test,Perit Dial Bull 7:138-147,1987;和Smit W.,Estimates of peritoneal membrane function-new insights,Nephrol Dial Transplant 21:ii16-ii19,2006(下文称为“Smit”)。肌酐的高D/P比反应了超滤的失败,因为它与低分子量渗透剂如葡萄糖从透析液进入到患者血液的高吸收率相关,从而与能够从患者去除流体到透析液的渗透梯度的快速消失相关。参见Smit。透析梯度消失后,透析液中的流体可以跨越腹膜被再次吸收入患者体内。在此类超吸收患者中,引流容量可小于初始填充容量,且肯定小于最大所需的超滤容量。然而,当正在施用PD治疗时,PET不能用于监测腹膜去除流体容量的能力。通常,总超滤容量(UFVM)由PD治疗结束时总填充容量和引流容量的重量差来测定,因此不能在治疗周期早期鉴定超吸收的患者。

[0006] 因此,需要改进对腹膜透析患者中通过超滤去除流体的监测。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明总体上涉及患者的腹膜透析。

[0009] 在一个实施方案中,用于将一定容量的PD溶液注入到患者腹腔内以对患者进行腹膜透析的腹膜透析(PD)系统包括腹腔监测器(PCM),所述监测器通过节段生物电阻抗谱(SBIS)测量患者腹腔中流体的容量,从而测定患者腹腔中流体的超滤容量,和由PCM控制的开关,用于当超滤容量随着时间没有改变、明显降低或以显著速度降低时填充患者腹腔和引流患者腹腔。或者,代替开关,所述腹膜透析(PD)系统可以包括由PCM控制的报警器,用以指示当超滤容量随着时间没有改变、明显降低或以显著速度降低时,何时引流患者腹腔。

[0010] 在另一个实施方案中,患者腹膜透析的方法包括将一定容量的腹膜透析液引入患者腹腔,和通过节段生物电阻抗谱(SBIS)定期测量患者腹腔中流体的容量以测定患者腹腔中流体的超滤容量。所述方法则包括当超滤容量随着时间没有改变、明显降低或以显著速度降低时,引流患者腹腔。所述方法可以包括用另一容量的腹腔透析液再填充患者腹腔。

[0011] 本发明有很多优势,包括在测量的流体容量在其中积累后引流患者腹腔以使不希望的再吸收回到患者的流体最小化,因此可以在从患者中去除所需流体容量后中断透析治疗周期,或者在超滤容量通过再吸收回到患者而进一步降低之前识别超滤容量的显著降低,和引流腹腔以及用另一容量的透析液再填充并继续透析治疗。

附图说明

[0012] 以上所述将从以下如附图所示的本发明的优选实施方案的更具体描述中显而易见,其中不同视图中相同的参考数字代表相同的部件。附图不一定是成比例的,而是重点说明本发明的实施方式。

[0013] 图1是测量腹腔中流体容量的电极的示例性布置的示意图。

[0014] 图2是测量腹腔中流体容量的电极的另一个示例性布置的示意图。

[0015] 图3是图2所示电极和坐位患者腹腔的侧视图。

[0016] 图4是PD治疗和透析控制的示意图。根据腹腔监测器(PCM)的信号,用开关(SW)来控制从腹腔引流流体或将流体填充入腹腔。

[0017] 图5是测量和控制腹腔透析治疗的装置实例的框图。

[0018] 图6是在采用SBIS的PD治疗期间测定流体交换的流程图。

[0019] 图7是作为时间(分钟)的函数的5号患者腹腔中流体容量(%)变化图。

[0020] 发明详述

[0021] 本发明总体上涉及患者的腹腔透析。患者腹腔透析的方法包括将一定容量的腹腔透析液引入患者腹腔。可以使用任何本领域已知的合适的腹腔透析液(例如腹腔透析流体)(例如Delflex[®], Fresenius Medical Care North America, Waltham MA)。PD流体的容量可以在约1.5L至约2.5L的范围内,优选约2L。该已知容量用于校准生物电阻抗测量容量。所述方法包括在PD治疗期间定期测量患者腹腔中流体的容量,例如时间间隔为约1分钟、约5分钟、约30分钟等。更频繁的测量提供了更高的时间分辨率,使检测超滤容量的快速变化成为可能。通过节段生物电阻抗谱(SBIS)进行流体容量测量。参见Zhu F., Hoenich N.A., Kaysen G., Ronco C., Schneditz D., Murphy L., Santacroce S., Pangilinan A., Gotch F., and Levin N.W., Measurement of Intraperitoneal Volume by Segmental

Bioimpedance Analysis During Peritoneal Dialysis, American Journal of Kidney Diseases, 42:167-172, 2003 (下文称为“Zhu等.”); 和Levin等的美国专利第7,354,417号, 2008。在该SBIS方法中, 将八个电极110、120、130、140、150、160、170和180 (例如标准ECG电极) 置于机体上, 如图1所示。四个电极110、120、130和140是注入电流的电极。电极150和170, 以及160和180是测量距离L之间电压的两对电极。注入和测量电极之间的距离是D。电缆支架185可用于将电极电缆186用带187固定。腹腔中流体的容量V根据以下关系测定:

$$[0022] \quad V = \frac{K_p}{\sigma} \left(\frac{L^2}{R} \right) \quad (1)$$

[0023] 其中 K_p 是特定主题的校准常数, σ 是腹腔中流体的传导率, 和 R 是 R_L 和 R_R 的平均值, 其中 $R_L = \phi_L / I$ 且 $R_R = \phi_R / I$, 其中 ϕ_L 是在电极120和140 (左) 之间注入电流 I 时电极160和180之间测量的电压, ϕ_R 是在电极110和130 (右) 之间注入电流 I 时电极150和170之间测量的电压。可以在将任何流体引入腹腔前通过获得 R_{LB} 和 R_{RB} 测定 K_p , 然后在将预定容量 V_c (例如2L) 的流体引入患者腹腔内之后获得 R_{LA} 和 R_{RA} , 其中 V_c 是时间A和B之间的流体容量变化 (ΔV), 然后由以下方程式确定 K_p :

$$[0024] \quad K_p = \sigma \frac{V_c}{I^2} \left(\frac{R_B R_A}{R_B - R_A} \right) \quad (2)$$

[0025] 其中 $R_B = (\phi_{LB} + \phi_{RB}) / (2I)$ 且 $R_A = (\phi_{LA} + \phi_{RA}) / (2I)$ 。

[0026] 或者, 可以用如下所述改进的Hydra生物电阻抗装置进行SBIS, 其中患者采用仰卧体位, 例如在标准PET期间。参见Zhu等.; Hydra4200 Analyzer, Xitron Technologies Inc., San Diego, CA。如图2所示, 所述方法包括四个分别置于每只手 (210和230) 和脚 (220和240) 上的用于注入电流的电极210、220、230和240, 和四个分别置于机体两侧的下肋骨 (250和270) 和臀部 (260和280) 上的测量电极250、260、270和280。在测量期间连续注入交流电 (例如5kHz, 在约0.05mA至约0.7mA的范围内)。通过传感器的这种布置, 注入的电流从机体两侧渗入腹腔。可以用Hydra 4200分析仪仅测量一个节段, 因此通过在机体每侧的节段之间增加开关 (未显示) 来改进分析仪。可以例如用柔性带测量一侧上的电极250和260和另一侧上的电极270和280之间的节段长度L。在目标区域255中包含的节段性细胞外体积V由以下计算:

$$[0027] \quad V = \frac{K_s}{\sigma} \left(\frac{L^2}{R} \right) \quad (3)$$

[0028] 其中, R 是机体两侧之间在长度L上测得的平均节段电阻, 和 σ 是细胞外体积的传导率 (21.28mS/cm), 和 K_s 是用以下方程式由第一填充容量 (V_1) 以及空腔 (R_e) 和填充的腹腔 (R_f) 的电阻测定的校准因子:

$$[0029] \quad K_s = \frac{\sigma V_1}{I^2 \left(\frac{1}{R_e} + \frac{1}{R_f} \right)} \quad (4)$$

[0030] 校准SBIS方法以建立腹腔255中电阻和流体容量变化之间的关系通过在治疗开始时引入如图3所示的已知容量的透析液来进行。本方法中的校准因子 K_s 可以与上述八个电极方法的校准因子 K_p 不同。停留时间期间腹腔中流体容量的增加被认为等于在此期间出现的净超滤容量 (UFVSBIS)。引流容量 (DVM) 通过称重最后的引流容量来测量。

[0031] 回到图1, 连接电缆188用于将信号从电极传输到腹腔监测器 (PCM) 190。如下文将

进一步描述,该PCM用于测量电阻抗并传输无线信号,以控制图4所示的开关(SW)410来填充或引流腹腔255到排水器420。或者,为用于非自动PD(例如持续性不卧床腹膜透析(CAPD)),声音或震动报警器可以提醒患者或护理人员立即引流。在第一次从腹腔255引流流体后,在腹腔255中灌入2升流体用于通常4小时的停留时间,腹腔255中的流体容量通过SBIS定期监测,以监测腹腔中的流体容量(V_{PC})。当腹腔255中的容量达到最高容量,或当腹腔255中的容量明显降低,如等于或大于约0.3L的相对体积降低,或当腹腔255中的容量在一段时间间隔内显著降低,如大于10分钟,或一段时间,例如约10分钟到约30分钟的范围内,优选约10分钟内保持稳定(即没有变化),可以引流腹腔255,在该时间之后可以灌入新的PD透析液容量(例如2L),直到治疗结束(通常4小时)。腹腔255内流体容量明显降低的速率可以是等于或大于约0.03L/分钟的容量降低速率。或者,腹腔255中流体容量的显著降低可以是等于或大于约0.3L的相对容量降低。

[0032] 如图5所示,PCM190连续地在低频率范围内(例如约1kHz至约300kHz)从电极阵列505收集电阻抗数据(电阻抗检测器510)。可以使用无线发射器520,采用通过信号发生器525产生的高频信号(例如5MHz)将电阻抗信号535传送到接收器530。接收器530从天线540获得电阻抗信号535,并如图6的流程图所示采用信号处理器550来确定是否应该打开或关闭开关(SW)410以填充或引流,结果显示于显示器560上。如图6所示,所述方法开始于患者的生物电阻抗分析(BIA)(步骤610),接着是将预定容量(例如2L)的透析液填充入患者的腹腔(步骤620)。然后,步骤630是在距离L上从填充开始到填充结束的电阻变化的校准,以确定 K_p 。然后在步骤640中计算出腹腔内透析液的容量,在步骤650中建立5分钟期间 V_{PC} 斜率变化的标准 SV_{PC} 。如果在步骤655中 SV_{PC} 小于阈值(例如0.03L/分钟),则在步骤660中打开开关410(SW)引流。如果在步骤665中 V_{PC} 在30分钟期间的变化的绝对值(ΔV_{PC})小于预定量(例如0.1L),则在步骤670中打开开关410(SW)引流。如果条件655和665均不满足,则在步骤675中继续治疗直到治疗时间结束,且治疗在步骤680中结束。本领域技术人员,例如医生或护士,可以根据在此提供的描述对特定的患者适当调整或建议引流的不同条件。

[0033] 可以将PCM整合到腹腔透析(PD)系统,例如Liberty®Cycler中,所述系统可以包括待注入患者腹腔以对患者进行腹腔透析的一定容量的PD溶液、通过节段生物电阻抗谱(SBIS)测量患者腹腔中流体的容量,从而测定患者腹腔内累积的超滤流体容量的腹腔监测器(PCM)、和由PCM控制的开关,用于当超滤容量没有改变、明显降低或以显著速度降低时填充患者腹腔和引流患者腹腔。Liberty®Cycler, Fresenius Medical Care North America, Waltham, MA; 参见美国专利第7,935,074号和US申请第12/709,039号,以US2010/0222735A1公开。

[0034] 在一个实施方案中,在PD治疗期间如图6所示的引流患者腹腔和,可选的,交换透析液(例如,再填充患者腹腔)的确定基于两个标准:1)腹腔中容量变化的斜率(SV_{PC})小于约-0.03L/分钟,换言之 V_{PC} 在10分钟期间降低大于约0.3L,或2) V_{PC} 在30分钟期间不改变。在整个治疗时间内,如果满足条件1)或2),开关(SW)自动打开引流,且排空腹腔之后,将新的2L体积的透析液灌入腹腔直到治疗结束。或者,报警器(例如声音或震动报警)可以提醒患者或护理人员开始引流。

具体实施方案

[0035] 在标准PET期间对仰卧体位的患者进行如上所述改进的采用Hydra 4200分析仪的节段生物电阻抗谱 (SBIS)。参见Zhu等。将四个用于注入电流的电极置于每只手和脚上。将四个测量电极置于机体两侧的下肋骨和臀部。通过在治疗开始时引入已知容量的透析液来进行校准SBIS方法以建立腹腔中电阻和流体容量变化之间的关系。停留时间期间腹腔中流体容量的增加被认为等于在此期间出现的净超滤容量 (UFVSBIS)。引流容量 (DVM) 通过称重最后的引流容量来测量。在时间点0、2小时和结束测定透析液肌酐浓度 (DC_{re})。在PET开始时测定血浆肌酐浓度 (PC_{re})。由 DC_{re}/PC_{re} 计算D/P。

[0036] 如表1所示, UFV_{Diff} 代表在开始和随后的测量时间之间净UFVSBIS的变化。分别在每个患者1、2和3中观察UFVM (0.64、0.63和0.26L) 和UFVSBIS (0.42、0.54和0.05L)。平均UFVM与净UFVSBIS没有差异 (0.51 ± 0.22 vs 0.34 ± 0.26 L), 且平均DVM (每位患者分别是2.62、2.5和2.25L) 大约等于由SBIS估计的DVSBS (每位患者分别是2.0、2.2和2.21L) (2.46 ± 0.19 vs 2.13 ± 0.13 L)。

[0037] 表1所示的结果为PET期间UFV的变化与肌酐的转运之间的关系提供了信息。超滤容量动态信息的可用性有助于理解腹膜的特征。该信息对于临床实践可能是有用的, 用于根据腹膜的单个特征调节PD过程。

[0038] 此外, 超流容量的定期测量可以使得在或邻近最大 UFV_{Diff} 时引流患者腹腔, 如表1所示, 所述最大 UFV_{Diff} 对于患者1在停留时间大约2小时出现, 对于患者2在停留时间大约3小时出现, 也可以使得鉴定从治疗开始时腹膜就从透析液吸收流体从而显示负 UFV_{Diff} 的患者, 例如患者3。

[0039] 表1. PD治疗期间3位患者的超滤容量结果

停留时间 [小时]	UFV_{Diff} [L]			D/P		
	患者 1	患者 2	患者 3	患者 1	患者 2	患者 3
0	0	0	0	0.02	0.27	0.02
1	0.53	0.23	-0.25			
2	1	1.113	-0.5	0.35	0.71	0.55
3	0.53	1.98	-0.73			
4	0.42	0.54	0.05	0.52	0.78	0.70

[0041] 最佳停留时间实施例

[0042] 将两对电极置于腹部两侧。节段性光谱 (sBIS) 用于连续监测停留期间的流体变化。由灌注2L PD流体后腹膜内流体容量的变化计算UFV。最佳停留时间 (ODT) 是PD开始和检测到液体再吸收的时间点之间的时间。采用手动PD研究仰卧位患者两次: 1) 研究1, 4小时停留时间 (DT) 的普通过程, 在交换过程中用sBIS监测; 2) 研究2, ODT过程, 当流体容量变化的速度变成负值 (流体被吸收) 或平稳 (即没有变化) 超过10分钟时, 引流透析液。实际UFV (aUFV) 定义为引流量和填充容量之间的重量差。

[0043] 三位患者的初步结果 (表2) 表明aUFV与由sBIS估计的UFV相同。在第二个研究中, 最佳引流时间是在引流的最初两个小时内。图7示出5号患者在PD期间腹膜流体容量的变化。

[0044] 表2

[0045]

		研究1			研究2	
患者	DT, 分钟	aUFV, L	UFV, L	ODT, 分钟	aUFV, L	UFVMax, L
#4	240	0.406	0.4	120	0.266	0.226
#5	245	0.04	-0.007	100	0.106	0.115
#6	212	0.396	0.327	87	0.368	0.312

[0046] 通过连续监测腹膜流体容量的变化, sBIS允许通过最优化DT使UFV最大化。UFV的任何停滞或降低应当促进透析液引流。可以为每次交换提供ODT, 对自动PD尤为有利。尽管可能需要额外的交换来达到目标Kt/V, 该技术的一个重要优势是其最大化超滤容量的能力。

[0047] 所有在此引用的专利、公开申请和文献中的相关教导通过引用全部并入本文。

[0048] 尽管本发明具体显示并描述了对优选实施例的参考, 本领域技术人员将理解, 在不脱离本发明的范围的情况下所作的形式和细节上的各种变化均包含在随附的权利要求之内。

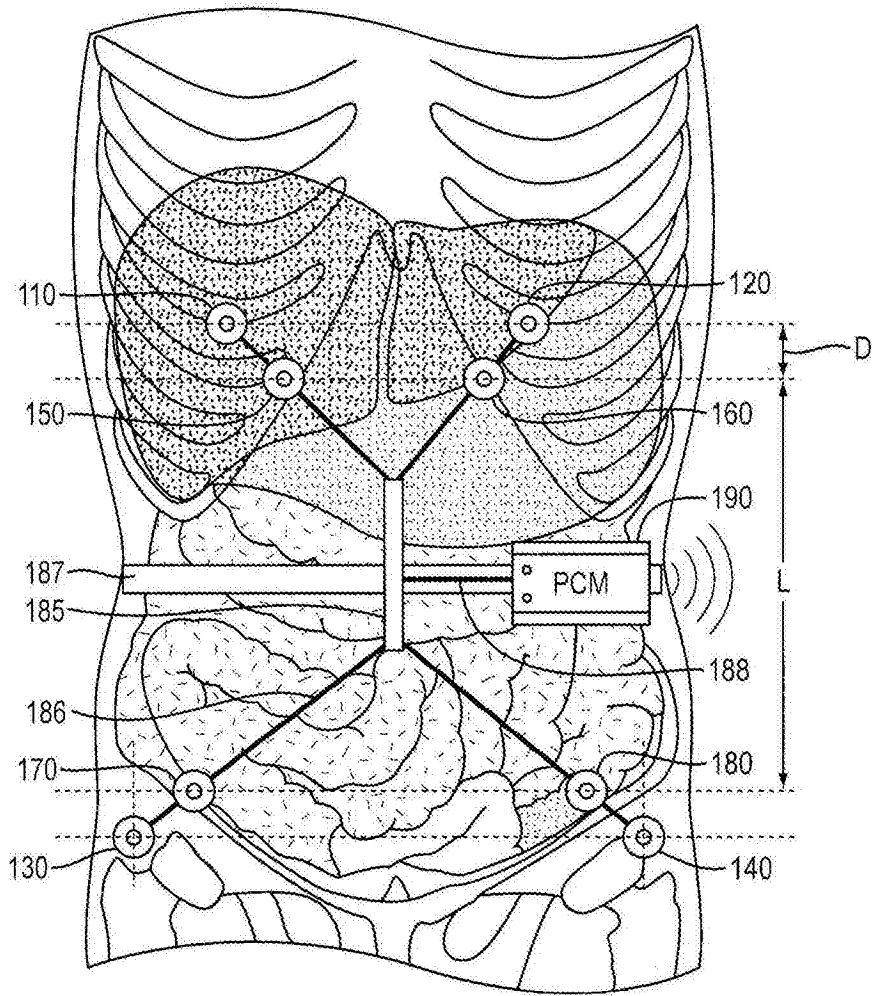


图1

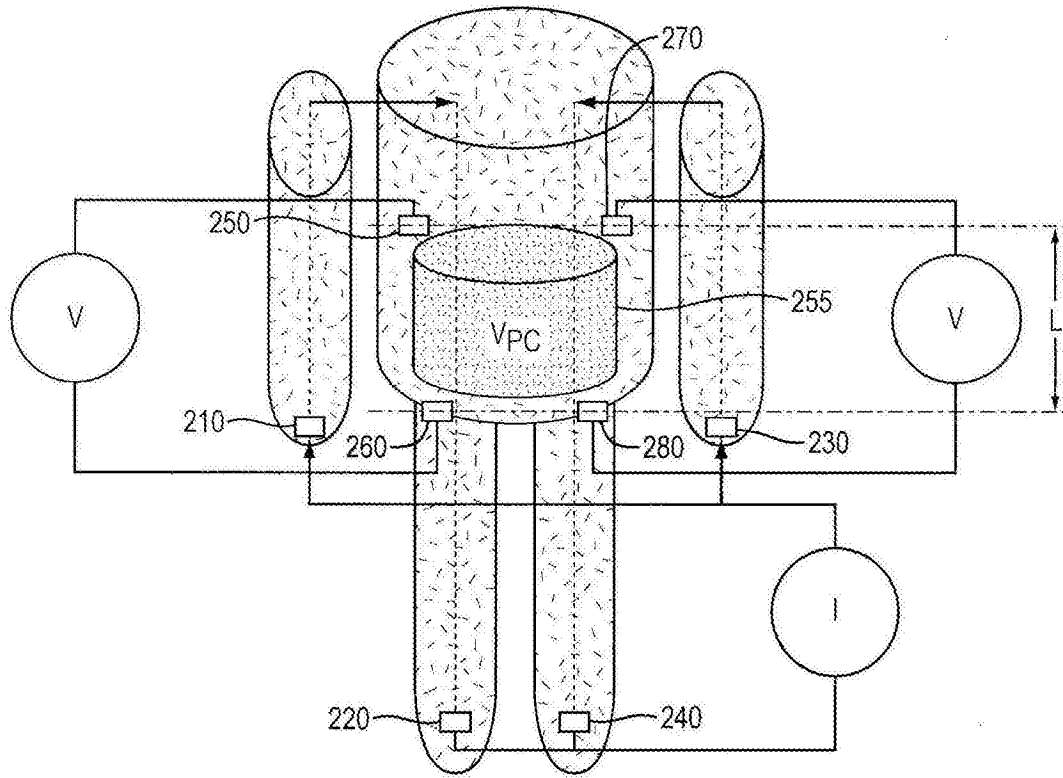


图2

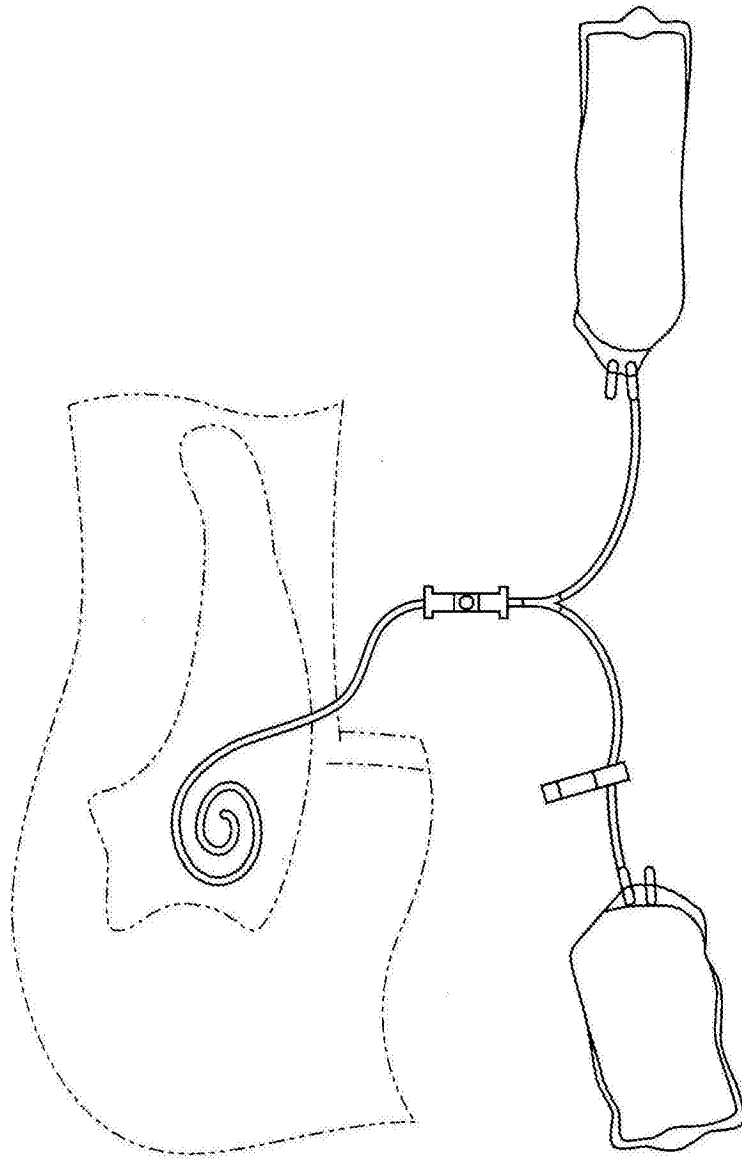


图3

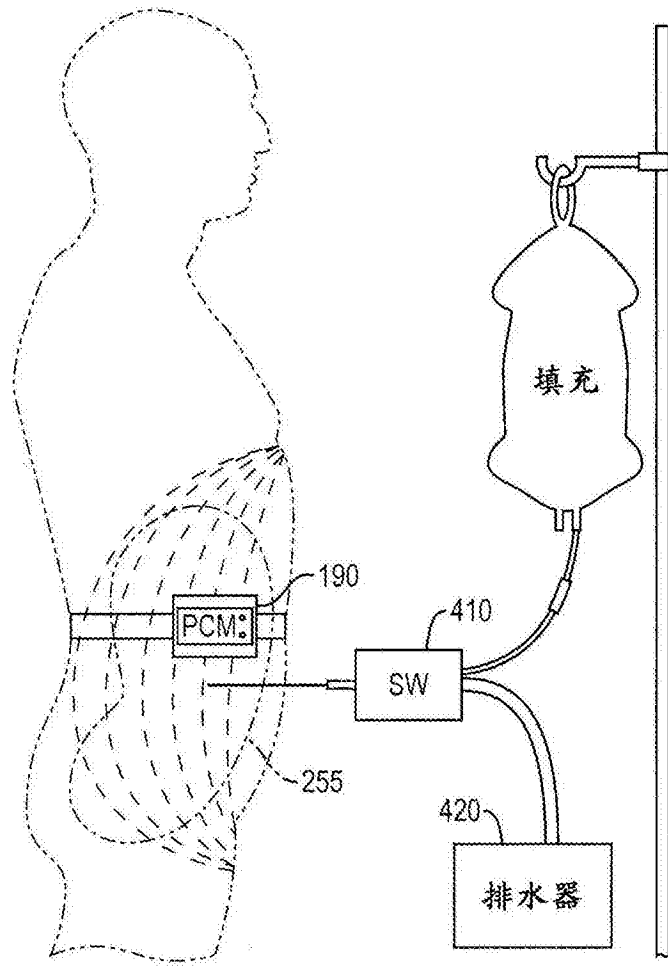


图4

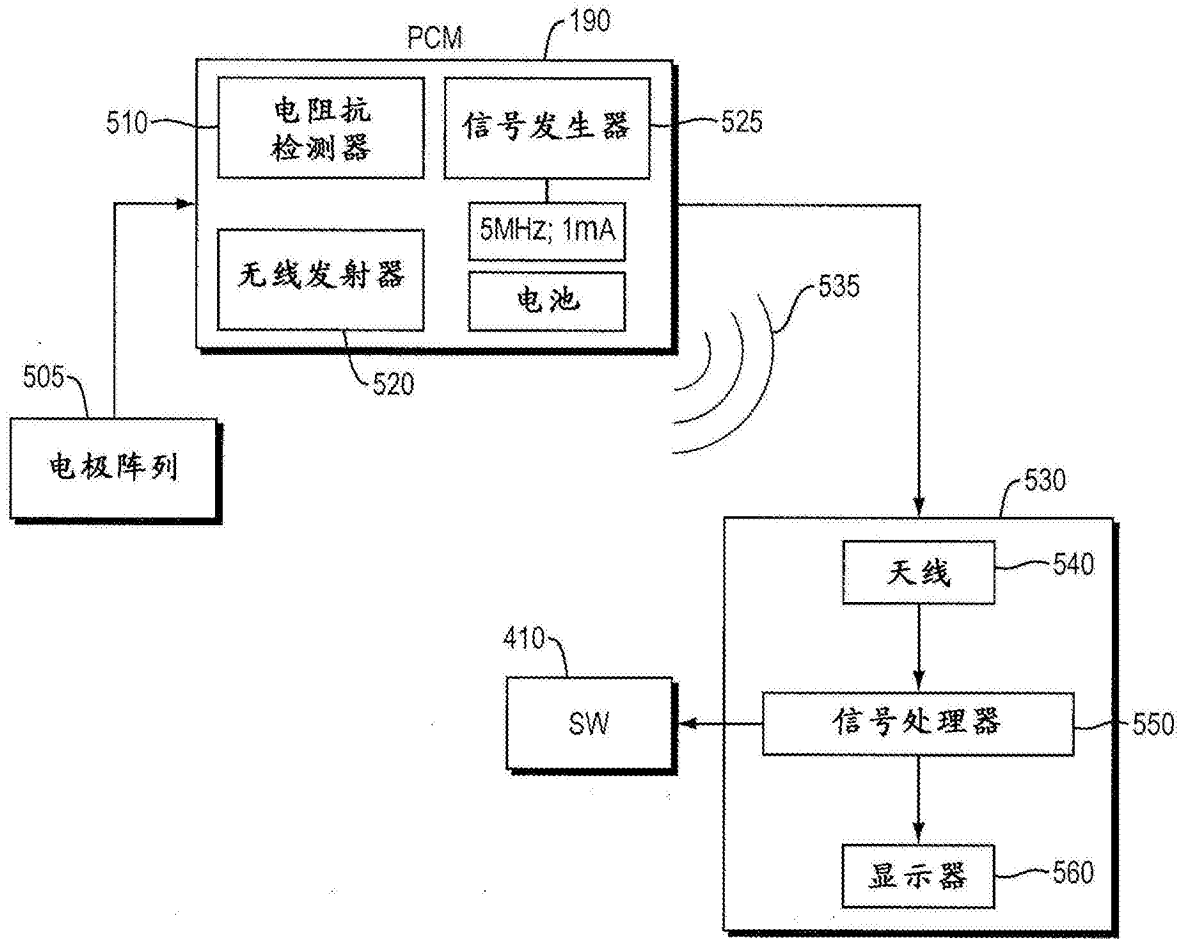


图5

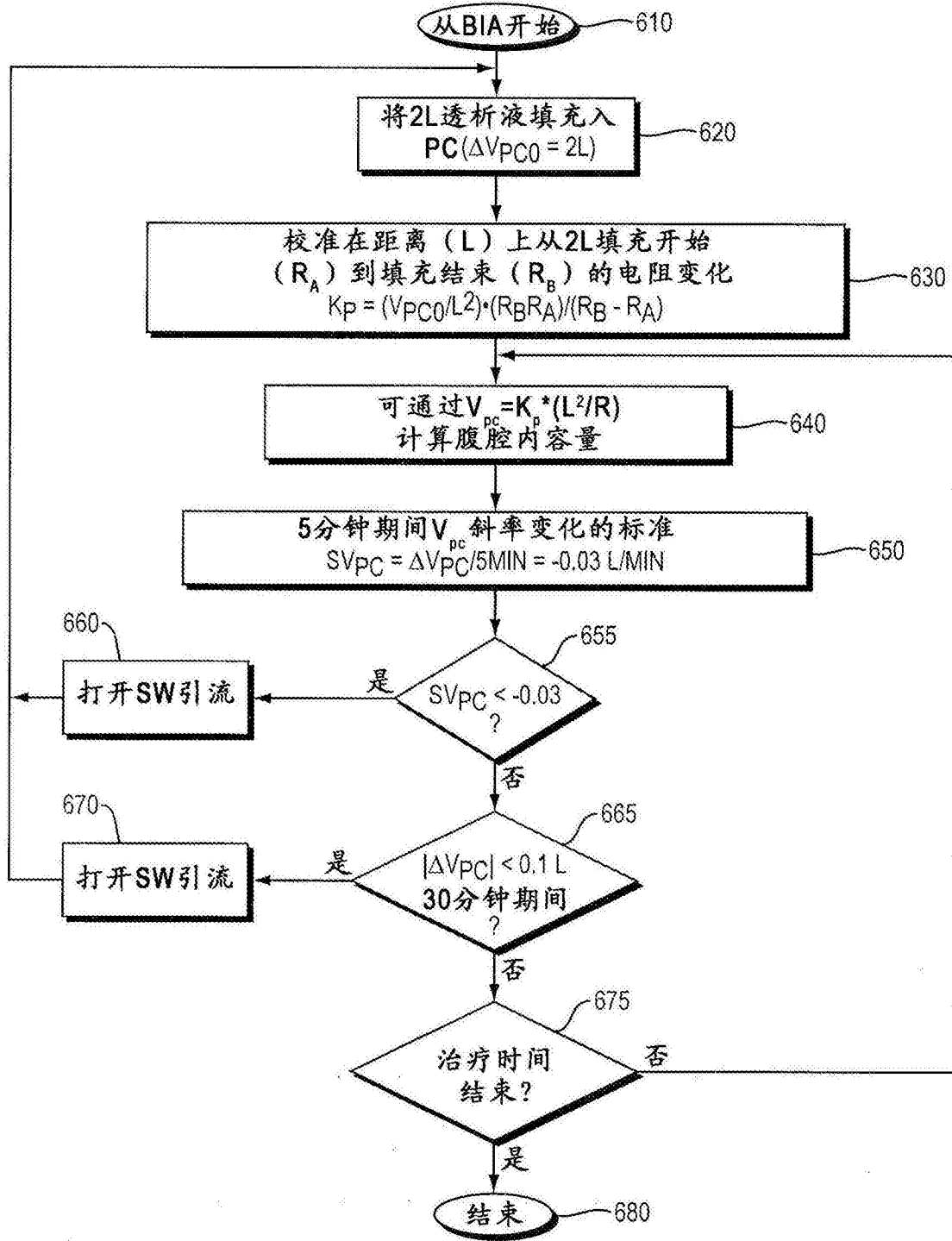


图6

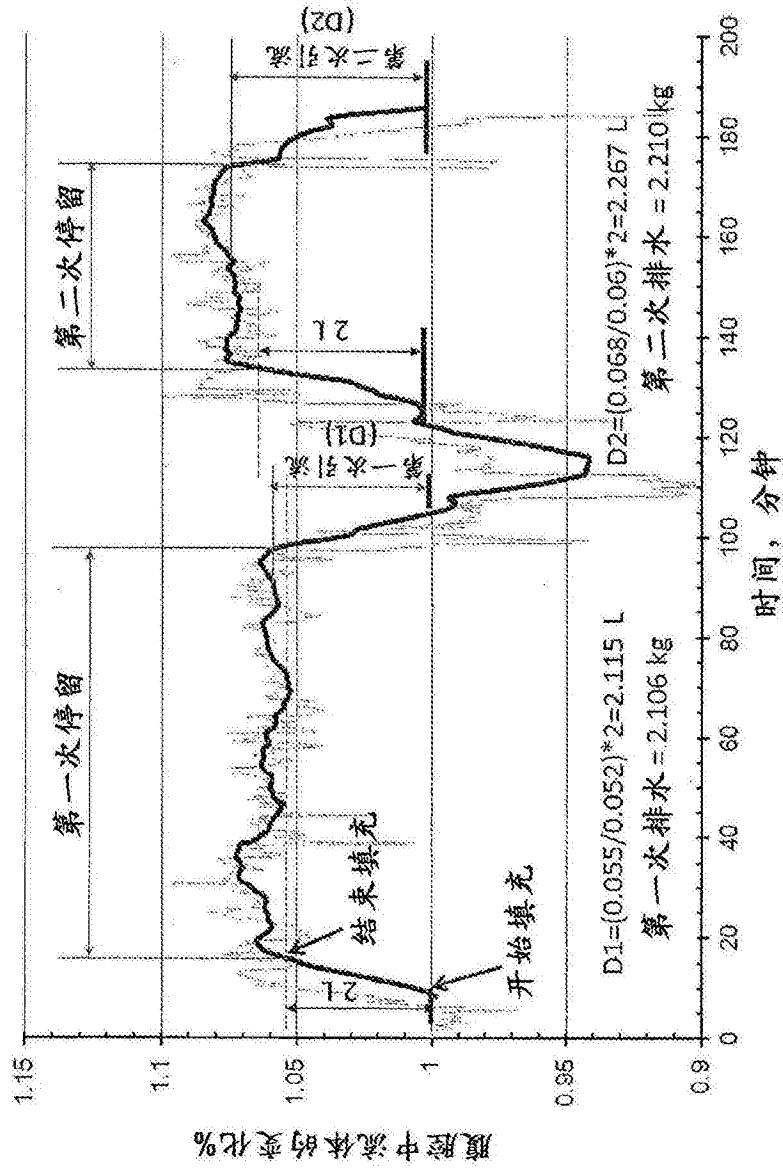


图7

专利名称(译)	在采用节段生物电阻抗的腹膜透析期间监测和控制超滤容量的系统和方法		
公开(公告)号	CN104411242B	公开(公告)日	2017-07-14
申请号	CN201380036151.6	申请日	2013-06-07
[标]申请(专利权)人(译)	费森尤斯医疗保健集团		
申请(专利权)人(译)	弗雷泽纽斯医疗保健控股有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	弗雷泽纽斯医疗保健控股有限公司		
[标]发明人	朱帆三 NW莱文		
发明人	朱帆三 N·W·莱文		
IPC分类号	A61B5/1455 A61B5/00 A61B5/05 A61B6/00 A61M1/14 A61M1/28 A61M5/142 G01N21/3577		
CPC分类号	A61M1/28 A61B5/1451 A61B5/4848 A61B5/6866 A61M1/281 A61M1/282 A61M1/284 A61M2205/17 A61M2205/18 A61M2205/3317 A61M2205/3344 A61M2205/3379 A61M2205/3569 A61M2205/3592 A61M2210/1017 A61M2230/005		
代理人(译)	谢燕军		
审查员(译)	王传利		
优先权	61/657271 2012-06-08 US		
其他公开文献	CN104411242A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于将一定容量的腹腔透析(PD)液注入患者腹腔从而对患者进行腹腔透析的PD系统，包括腹腔监测器(PCM)，其通过节段生物电阻抗谱(SBIS)测量患者腹腔中流体的容量，从而测定患者腹腔中流体的超滤容量，和由PCM控制的开关，用于当超滤容量随着时间没有改变、明显降低或以显著速度降低时填充患者腹腔和引流患者腹腔。

