



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112041017 A

(43) 申请公布日 2020.12.04

(21) 申请号 201980016342.3

(22) 申请日 2019.01.14

(30) 优先权数据

15/871871 2018.01.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.08.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/013482 2019.01.14

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/140381 EN 2019.07.18

(71) 申请人 神火医药公司

地址 美国科罗拉多州

(72) 发明人 D·B·雅罗赫 J·E·乔马斯

B·平楚克 A·阿雷帕利

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 史婧 刘茜

(51) Int.Cl.

A61M 25/10 (2013.01)

A61M 5/14 (2006.01)

A61M 29/04 (2006.01)

A61B 17/12 (2006.01)

A61M 3/02 (2006.01)

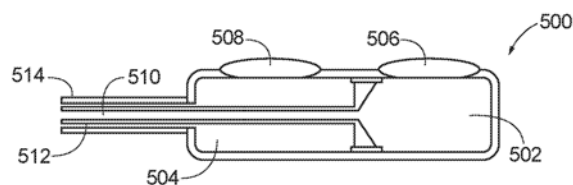
权利要求书2页 说明书20页 附图22页

(54) 发明名称

用于治疗性输送的注射端口

(57) 摘要

一种治疗系统包括引导护套和设置有压力控制元件的导管。压力控制元件优选地包括适于延伸跨过从脾静脉分支的小供给血管的扩张结构。压力控制元件与供给血管定位在一起,并且治疗剂在压力下被直接输送到供给血管中,在供给血管中治疗剂被迫使深入组织中。还提供了用于监测血管内压力的压力响应元件,以对治疗剂的输送进行定时,从而使目标器官最大限度地摄取治疗剂。提供了经由血管路径来治疗组织和器官的方法。



1. 一种用于将治疗剂输注到患者血管中的可植入装置,包括:

a) 导管,其具有近端、远端、在所述近端和远端之间延伸并具有远侧孔口的第一内腔;

b) 在所述孔口近侧位于所述远端处的第一封堵元件,所述第一封堵元件具有扩张构型和塌缩构型,所述扩张构型适于延伸跨过一根血管并阻挡通过该血管的流动,所述塌缩构型适于允许流体流经所述第一封堵元件;以及

c) 位于所述导管近端处的可植入注射端口,所述端口包括具有第一腔室的壳体,所述第一腔室可通过第一针可穿刺隔膜接近,所述第一腔室通过所述第一内腔与所述远侧孔口流体连通。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中:

所述端口还包括可通过第二针可穿刺隔膜接近的第二腔室,所述第二腔室与所述第一封堵元件流体连通,使得当流体在压力下被注射到所述第二腔室中时,所述第一封堵元件扩张成扩张构型,所述第一腔室处于与所述第一腔室的流体连通之外。

3. 根据权利要求2所述的装置,其中:

第一封堵元件是球囊。

4. 根据权利要求2所述的装置,其中:

第一封堵元件是玛莱考特(malecot)。

5. 根据权利要求2所述的装置,进一步包括:

位于第一封堵元件远侧的第二封堵元件,当治疗剂在压力下通过所述第一针可穿刺隔膜并被注射到所述第一腔室中时,所述第二封堵元件适于自动扩张跨过血管壁。

6. 根据权利要求2所述的装置,其中:当所述流体在压力下被注射到所述第二腔室中时,所述第二腔室的容积增加。

7. 根据权利要求6所述的装置,其中:

所述第二腔室包括弹簧,所述弹簧将第二腔室朝向减小的容积偏压。

8. 根据权利要求2所述的装置,其中:

所述导管包括具有第一内腔和孔口的第一导管和具有第二内腔的第二导管,所述第一导管延伸穿过所述第二内腔,所述第一封堵器耦合到所述第一和第二导管两者的远端,并且

当所述第二腔室的容积改变时,所述第一导管和第二导管相对于彼此纵向移位,以致所述第一封堵元件在所述塌缩和扩张构型之间的移动。

9. 根据权利要求2所述的装置,其中:

所述第二腔室是封闭的空间,并设置有可变形的壁,其中当所述壁变形时,所述第一封堵元件从所述塌缩构型朝向所述扩张构型移动。

10. 根据权利要求9所述的装置,其中:

所述可变形壁位于第一和第二导管的离轴位置。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中:

所述第二腔室是封闭的空间,并且设置有可在活塞上移动的壁,其中,当所述壁移动时,所述第一封堵元件从所述塌缩构型朝向所述扩张构型移动。

12. 根据权利要求1所述的装置,进一步包括:

位于所述壳体内部的第一磁体,其中,当所述壳体外部的第二磁体磁耦合到所述第一

磁体时,所述第一封堵元件从所述塌缩构型朝向所述扩张构型移动。

13. 根据权利要求12所述的装置,其中:

所述第一磁体耦合到所述第一导管的近侧部分。

14. 根据权利要求1所述的装置,进一步包括:

马达;

旋转地耦合到所述马达的杆;和

耦合到所述轴的臂,其中,当所述马达被致动以旋转所述杆时,所述臂相对于所述杆纵向移位,并且所述臂的纵向移位导致所述第一封堵元件在所述塌缩构型和所述扩张构型之间的移动。

15. 一种用于将治疗剂输注到患者血管中的系统,包括:

a) 导管,其具有近端、远端和在所述近端和远端之间延伸的内腔;

b) 相对于所述导管的远端耦合的压力检测元件,其用于感测血管中的压力;和

c) 输注系统,其被构造成当感测到血管中确定的流体压力时,自动地输注一部分剂量的治疗剂。

16. 根据权利要求15所述的系统,其中,所述导管包括耦合到所述导管外部的至少一个可扩张血管封堵器。

17. 根据权利要求16所述的系统,其中,所述导管包括耦合到所述导管外部的至多一个可扩张血管封堵器。

18. 根据权利要求16所述的系统,其中,所述可扩张血管封堵器是动态封堵器,其适于响应于所述动态封堵器的近侧和远侧表面处的相对流体压力而打开和关闭。

19. 根据权利要求16所述的系统,其中,所述可扩张血管封堵器是静态封堵器。

20. 根据权利要求15所述的系统,其中,所述输注系统适于在所述血管中产生大于血管中所确定的流体压力的压力。

21. 根据权利要求20所述的系统,其中,所述输注系统适于在所述血管中产生比所确定的所述血管中的流体压力高10 mmHg至200 mmHg的压力。

22. 根据权利要求15所述的系统,还包括耦合所述压力检测元件和所述输注系统的定时系统,所述定时系统被构造成在压力检测元件感测到所述预定流体压力之后将所述输注系统的激活延迟设定的时间。

23. 根据权利要求15所述的系统,还包括位于所述导管近端处的可植入注射端口,所述端口包括具有第一腔室的壳体,所述第一腔室可通过第一针可穿刺隔膜接近,所述第一腔室与所述第一内腔流体连通。

## 用于治疗性输送的注射端口

### 技术领域

[0001] 本文描述的医疗装置和方法通常涉及用于通过血管向目标组织输注治疗以用于治疗癌症或其他疾病的医疗装置和方法。

### 背景技术

[0002] 在一些情况下,系统治疗被用于治疗患者体内的疾病。一些这样的系统治疗的有效性会至少部分由于治疗(例如,放射栓塞剂、生物剂和/或其他治疗制剂)没有到达目标组织而变化。例如,在一些疾病(诸如胰腺癌和/或糖尿病)的治疗中,可能期望的是将生物细胞输送至可以实现高效且安全的植入的胰腺,尤其是至例如胰腺尾部,其中存在大量内源性胰岛细胞。具体地,在一些情况下,影响身体产生和/或调节胰岛素的能力的一些糖尿病系统治疗已经尝试将产生胰岛素的 $\beta$ 细胞移植到胰腺组织中,然而,由于缺乏供应和长期需要免疫抑制而成功受限。在其他形式的糖尿病治疗中,自体干细胞(间充质、骨髓和其他)的移植可以增加和/或替代胰岛素的供应,尤其是在针对这些细胞的自身免疫反应似乎有限的II型糖尿病中。在这样的治疗中,已经使用了各种方法,诸如,例如,通过外科手术将细胞移植到肾、肝中的囊下空间,以及静脉内和动脉内两者的非选择性系统性注射,其希望将这些细胞“归巢”到胰腺组织以允许植入,然而,移植的最佳模式尚未建立。

[0003] 在某些情况下,治疗可以包括将这样的细胞移植到胰腺本身。例如,一种治疗已经包括将这些细胞亚选择性血管内注射到胰腺组织的动脉供应中。然而,这种方法会受到实际引入胰腺的细胞数量变化的影响(相对于同一血管床中的其他器官,包括脾、肝和/或胃)。此外,无意中将其他非目标器官暴露于这样的细胞会给患者带来健康风险。

[0004] 针对胰腺癌的治疗可能同样无效。例如,胰腺癌被认为是一种几乎具有化学抗性的肿瘤。系统性化疗的无效结果至少部分是由于肿瘤内的药物浓度不足,因为在骨髓和上皮组织中存在剂量受限的毒性。由于系统性化疗其效果有限,因此对于晚期胰腺癌患者来说,系统性化疗之外的治疗会是期望的。例如,一种这样的治疗可以包括局部动脉内输送化疗。动脉内输注允许更高的药物浓度到达肿瘤。此外,动脉内化疗还可以利用化疗药物的首过效应,从而在肿瘤细胞膜处产生更高水平的药物浓度,并且因此,与静脉输注相比,增强细胞药物摄取。最后,局部输送可以减少系统副作用。

[0005] 动脉内化疗治疗通常通过放置在腹腔/肝动脉或门静脉中的小导管来施用药物。导管定位中的问题是到与相邻器官交叠的胰腺的血液供应的冗余本质。此外,到胰腺的肝动脉和脾动脉的分支的小尺寸和解剖学可变性排除了经由介入技术的可重复插管。将治疗输送到正确位置需要了解患者的动脉解剖结构,优选地在治疗性输送治疗之前通过可视化技术获得。

[0006] 即使如此,标准导管允许对输注治疗进行有限的控制。治疗将从高压区域流向低压区域。考虑到心脏跳动时作用在血液上的循环压力,该治疗会回流到健康组织,在那里,其对健康组织将会有害而无害。

[0007] 为了缓解这些问题中的某些问题,Chomas的共同拥有的美国专利号8,696,698描

述了一种安装在导管远端处的呈微型阀形式的压力控制的治疗性输送装置。微型阀在血管内相对于周围血压动态地扩张和收缩。可以在显著的压力下通过导管来输注治疗。当输注治疗剂时,治疗下游(远侧)的血管中的压力总是高于治疗上游(近侧)的压力,从而导致微阀打开并阻挡治疗剂回流。

[0008] 使用Chomas压力控制的治疗性输送装置以用于将治疗剂输送到胰腺的一个问题是延伸穿过胰腺的门静脉通向脾。脾具有储存大量血液的能力。因此,注射到门静脉中的任何治疗剂将会行进到脾,而不是到门静脉外的较小的供给血管中。因此,在需要的地方,治疗剂在胰腺内深处可能达不到期望的治疗浓度。

[0009] Agah的美国公开号2016/0082178公开了一种使用血管内方法来隔离和可视化供给血管的装置和方法。该装置包括在伸缩装置中可纵向移位的外导管和内导管。封堵元件耦合到每个导管。外导管包括侧开口,并且药剂可以通过外导管输注并且输注到两个封堵元件之间的侧开口外。在使用中,该装置被推进到门静脉,并且导管被移位以将封堵器定位在供给血管的相对侧上。封堵器然后扩张以隔离包含供给血管的门静脉区域,从而导致隔离区域内的血流停止。然后,将造影剂通过外导管注射到侧开口外并且被注射到门静脉中,在门静脉中,造影剂仅在门静脉的隔离区域内行进,并离开到达门静脉的供给血管以使血管可视化。可以执行类似的后续步骤来将治疗剂注射到门静脉和供给血管中。

[0010] 这个系统有几个缺点。由于门静脉不具有显著的管状强度,并且在受到注射的治疗剂的增加压力时会扩张,因此治疗剂可能围绕封堵器流动并流出到预期不接收治疗剂的区域中。这将导致最需要治疗剂的供给血管中治疗剂浓度降低,并且还可能导致治疗剂行进到非预期组织并对其产生不利作用。另外,如果封堵器扩张到太大的尺寸而无法试图防止泄漏,则血管会受损。此外,治疗剂的释放进入门静脉中;然而,用于释放治疗剂的导管中的一个或多个开口的尺寸相对于门静脉的直径非常小,从而进一步防止了产生期望用治疗剂来浸透和穿透预期组织的压力。

## 发明内容

[0011] 提供了一种用血管输注的治疗剂来治疗器官的系统。在实施例中,该系统包括具有近端和远端的外引导护套、在外引导护套内可纵向移位并设置有一个远侧封堵装置的第一导管、以及在外引导护套内可纵向移位并设置有另一个远侧封堵装置的第二导管。

[0012] 在实施例中,第一和第二导管在引导护套内平行且不同轴地布置。

[0013] 在另一实施例中,第一和第二导管是同轴的。

[0014] 在另一个实施例中,第二导管在第一导管的一部分内平行且同轴地延伸,但是第一导管适于允许第二导管在第一远侧封堵装置的近侧位置处延伸到第一导管外部,使得远侧封堵装置在治疗构型中不同轴。

[0015] 在实施例中,一个远侧封堵装置具有扩张构型,其尺寸被设置成延伸跨过从较大血管分支的小供给血管,并且第一导管适于将治疗剂输送出位于第一导管远端处的孔口,以使其在封堵装置的远侧上离开。

[0016] 在实施例中,该系统仅限于第一封堵装置,而没有任何其他封堵装置。

[0017] 在实施例中,提供了第一和第二远侧封堵装置,并且第一封堵装置优选为静态装置(例如气囊),并且第二封堵装置是动态的。第一封堵装置优选地,至少在使用中并且任选

地在设计和结构上,比第二封堵装置扩张到更大的最大直径,因为其意图用于比第二封堵装置(例如,供给血管)所意图的更大的血管(例如,脾静脉)中,并且延伸跨过该血管并阻挡其内的流体流动。

[0018] 第二封堵装置被配置成允许在相对高的压力下注射输注物;即压力控制元件。压力控制元件可以是动态装置或静态装置。

[0019] 动态压力控制元件可以包括微型阀,当受到预定的流体压力条件时,该微型阀自动扩张到该微型阀在其中展开的血管的直径,而当受到相对较低的流体压力条件时,该微型阀收缩到较小的直径。适合于使用的微阀优选地包括微孔聚合物,该微孔聚合物有利地通过静电纺丝或在具有截头圆锥形部分的长丝状编织物上浸涂聚合物而形成。微孔聚合物允许在微型阀的一侧处产生流体压力,同时阻挡微型阀加压侧上超过5  $\mu\text{m}$ 的颗粒通过微型阀。

[0020] 一种静态压力控制元件包括流体可膨胀气囊、自扩张过滤器和机械可扩张玛莱考特(malecot)导管。这些元件通过充分扩张来阻挡静态压力控制元件周围的血管内的流动,从而导致血管封堵,并且鉴于血管内的局部流体压力条件,不会调节扩张。

[0021] 在实施例中,可植入注射端口设置在第一和第二导管的近端处,并且远侧封堵装置设置在第一和第二导管的远端处。注射端口包括第一腔室,治疗剂可以注射到该第一腔室中,并且该第一腔室与远侧孔口流体连通。在实施例中,注射端口可以能够操作以导致第一和第二导管的纵向位移,从而导致远侧封堵装置在塌缩直径和扩张直径之间的移动。导管的移位可以通过向注射端口施加机械能、电能或磁能来实现。在另一个实施例中,注射端口包括第二腔室,该第二腔室当在流体压力下扩张时导致远侧封堵装置扩张。注射端口由皮下植入时是生物相容的材料组成,并且其最小化血栓形成和组织封装。

[0022] 在实施例中,该系统还包括压力检测元件和/或输注定时元件,其适于基于局部压力或定时事件来允许输注物的注射。

[0023] 在实施例中,这种压力检测元件允许在预期血压、血压变化期间或者相对于心脏处或目标器官中的压力变化在规定时间内延迟处注射输注物。压力检测元件可以例如在舒张期期间允许或激活输注,并且在收缩期期间停止或停用输注;这增加了压差并使输注物的器官摄取最大化。举例来说,压力检测元件可包括压力传感器和任选的泵。

[0024] 在实施例中,输注定时元件适于允许在心率周期的一部分之后以在设定的时间偏移处注射输注物,其中这种延迟能够解决在心脏处压力变化之后目标器官中发生的随之产生的压力变化。举例来说,定时元件可包括到EKG或脉搏血氧仪以及任选的泵的连接。

[0025] 该系统还可包括设置有穿刺尖端和远侧开口的接入针。接入针可以是弯曲的。穿刺尖端可以呈可移除的闭塞器的形式,该可移除的闭塞器在被移除时暴露远侧开口。穿刺尖端被构造成且尺寸被设置成直接穿刺门静脉,并以将接入针的远侧开口与门静脉内部连通的方式进入到门静脉内部中。在实施例中,接入针包括内腔,该内腔的尺寸被设置成允许引导护套从其纵向穿过。该系统还可以包括交换装置,以便于接入针在引导护套上移位,特别是在引导护套已经插入到门静脉中之后。

[0026] 在使用的一个实施例中,接入针被直接展开到门静脉中,而不穿过其他血管内血管。这是通过借助超声可视化直接穿刺门静脉来实现的。在实施例中,引导导管然后被推进通过接入针并进入门静脉中。在实施例中,第一导管然后被推出引导导管,穿过门静脉并进

入到脾静脉中,从而穿过胰腺并朝向脾。优选地,在第一导管的端部处和邻近脾的脾静脉中提供静态封堵装置。封堵装置被扩张以封堵脾静脉。

[0027] 在实施例中,然后通过引导导管(围绕第一和第二导管,抑或在专用内腔内)输注造影剂,并将其输出到门静脉中和输出到脾静脉,从而提供脾静脉和从脾静脉延伸出来并深入胰腺中的供给血管的可视化。在实施例中,第一封堵装置然后可保持在扩张状态;替代地,它可塌缩以再次允许脾静脉内的血液流到门静脉。然后,导丝被推进通过第二导管,并在造影剂提供的成像的引导下被引导到从脾静脉延伸的第一供给血管中。

[0028] 在实施例中,第二导管然后在导丝上被推进,使得在其端部处的另一个封堵装置位于或超过第一供给血管的口。如果第二导管上的封堵装置是静态装置,则它然后扩张以阻挡第一供给血管内的通道。如果第二导管上的封堵装置是动态的,则不需要预扩张,因为该封堵装置将会在受到所注射的治疗剂的增加的流体压力时自动扩张。

[0029] 然后在压力下通过第二导管注射治疗剂并将其注射到供给血管中。当供给血管内的压力高于系统压力并且第二导管上的封堵器装置扩张打开至与血管壁无创接触时,治疗剂被防止流出供给血管区域,并迫使治疗剂深入胰腺组织中。此外,治疗剂被迫进入组织的缺氧区域中,该区域不被循环血流所服务;因此,治疗保留在该组织中,并且可以在相对长的时间段内有效。另一种增加压力的方法是通过提供第二导管,该第二导管的直径接近供给血管的尺寸,使得可以形成大的压头。实现这一点的另一种方式是通过调整第二封堵装置,使得其可以自动适应血管壁的尺寸,即使血管壁直径扩张也可以自动适应。这些方法可以单独地使用,或者也可以组合使用。

[0030] 在使用的实施例中,血压或血压的变化得到检测,并且治疗剂通过第二导管被注射,从而仅感测到目标器官中或心脏处的压力满足所感测的条件。一旦条件满足,系统就可允许手动注射或可包括自动注射治疗剂的泵。

[0031] 在使用的另一个实施例中,可与前述方法组合使用或不使用前述方法,在感测到的条件后的规定时间之后注射治疗剂。在所感测到条件后的规定时间处,该系统可允许手动注射,或者可包括自动注射治疗剂的泵。

[0032] 在实施例中,输注定时元件适于允许在心率周期的一部分后以设定的时间偏移注射输注物,通过这种延迟能够解决在心脏处压力变化之后在目标器官中发生的随之产生的压力变化。举例来说,定时元件可包括到EKG或脉搏血氧仪以及任选的泵的连接。

[0033] 还提供了使用该系统来治疗遍及人体的各种器官中的肿瘤的实施例。

## 附图说明

[0034] 图1是可以组装到用于执行压力控制的治疗性输送的治疗系统中的套件的示意性图示。

[0035] 图2是组装好的系统的实施例的示意性图示,其中第一和第二导管在引导导管内延伸。

[0036] 图3是跨图2中线3-3的横截面。

[0037] 图4是用于执行压力控制的治疗性输送的治疗系统的远端的一个实施例的示意性图示。

[0038] 图5是图4所示的治疗系统的动态封堵元件。

- [0039] 图6是用于执行压力控制的治疗性输送的治疗系统的另一个实施例的示意性图示。
- [0040] 图7是用于图6所示治疗系统的第一静态封堵元件。
- [0041] 图8是用于图6所示治疗系统的第一静态封堵元件。
- [0042] 图9是用于图6所示治疗系统的第一静态封堵元件。
- [0043] 图10是用于执行压力控制的治疗性输送的套件和系统的接入针的示意性图示。
- [0044] 图11至14图示了用于执行压力控制的治疗性输送的方法。
- [0045] 图15是示出在猪胰腺上通过压力控制的治疗性输送进行治疗的示例性结果的照片。
- [0046] 图16是系统的替代实施例的示意性图示,其中第一导管和第二导管在引导导管内延伸,其示出了第二导管在第一导管外部穿过。
- [0047] 图17是用于执行压力控制的治疗性输送的治疗系统的另一个实施例的示意性图示。
- [0048] 图18是使用本文描述的系统的的方法的流程图。
- [0049] 图19是使用本文描述的系统的的方法的另一个流程图。
- [0050] 图20是用于执行压力控制的治疗性输送的治疗系统的远端的又一实施例的示意性图示。
- [0051] 图21是用于执行压力控制的治疗性输送的治疗系统的远端的又一另外的实施例的示意性图示,其中第二封堵器被示为处于塌缩构型。
- [0052] 图22是图21的治疗系统的实施例的示意性图示,其中第二封堵器被示为处于展开构型。
- [0053] 图23至30B是可植入注射端口的各种实施例的示意性图示,所述可植入注射端口可以与用于执行压力控制的治疗性输送的治疗系统相关联地使用,其中以“A”标识的图示出了其中封堵器将塌缩的构型,以“B”标识的图示出了其中封堵器将被展开以通过导管输送治疗剂的构型。
- [0054] 图31、32和33是压力控制的治疗系统的替代实施例的示意性图示。
- [0055] 图34图示了使用图31、32和33中的压力控制的治疗系统的实施例来在脾静脉中执行静脉侧治疗程序的方法。

### 具体实施方式

- [0056] 参考下面的描述,术语“近侧”和“远侧”是参考本文描述的装置和系统的用户的手来定义的,其中,术语“近侧”更靠近用户的手,并且术语“远侧”更远离用户的手以便在使用期间经常在患者身体内位于更远处。
- [0057] 本文描述的设备和方法涉及使用一种系统将造影剂注射到主血管中,并使用由造影剂提供的可视化来识别从主血管引出且与例如肿瘤连通的供给血管,或者识别通向脉管出血部位的一个或多个供给血管。例如,要治疗的肿瘤可以是实体肿瘤。在一些情况下,肿瘤可以是癌性肿瘤,诸如特定于例如胰腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌或子宫癌的肿瘤。下面提供了各种示例。
- [0058] 如本文所述,治疗系统用于在例如实体肿瘤周围提供治疗剂,以允许通过治疗剂



对区域进行靶向治疗、将治疗剂隔离在目标区域内,所有这些都不需要在治疗过程期间从血流隔离出比所需更大的区域。在一些情况下,实体肿瘤与胰腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌或子宫癌相关联。在治疗系统就位的情况下,可以在压力下将治疗剂(例如,与造影剂结合的免疫治疗剂、化学栓塞剂、放射栓塞剂)注射到由一个或多个供给血管服务的器官区域或组织的其他限定区域中。这样,治疗系统被用于识别与肿瘤连接的小肿瘤供给血管,并在压力下选择性地治疗剂注射到小肿瘤供给血管中。

[0059] 在实施例中,该方法包括将治疗系统引入到患者体内的目标血管中,其中目标血管靠近肿瘤。目标血管可以是动脉或静脉。目标血管可在任何不同的器官内引导或延伸,所述器官包括但不限于胰腺、结肠、肝脏、肺、子宫、前列腺或大脑,以及与头颈部肿瘤连通的目标血管。在实施例中,治疗系统可以非血管内的方式被引入到目标血管中或邻近目标血管。在实施例中,治疗系统可通过接入针被引入到目标血管中或与目标血管直接连通的邻近血管中。

[0060] 现在参考图1、2和3,治疗系统10的实施例包括外引导护套12、以及第一导管14和第二导管16。引导护套12具有近端20和远端22、以及在其端部之间延伸的内腔18。第一和第二导管14、16平行布置。在实施例中,第一和第二导管14、16在引导护套12的内腔18内非同轴延伸,并且相对于引导护套可纵向移位,使得每个导管可延伸出远端22以及缩回到引导护套的内腔18中。

[0061] 第一导管14具有近端24和远端26,并且在其远端26处设置有第一远侧封堵装置28。第二导管16具有近端30和远端32,并且内腔34延伸穿过其中。远侧压力控制元件38安装在远端32处,并且内腔的远侧孔口36在压力控制元件38的远侧开放。远侧封堵装置28和压力控制元件38可以推进到相对于彼此分支的血管中;即,远侧封堵装置28可以定位在主血管内,而远侧压力控制元件38定位在其供给血管内,如下面详细讨论的。

[0062] 现在转到图16,示出了治疗系统110的替代实施例的远端(其中相同的部分具有增量为100的附图标记)。治疗系统包括外引导护套112、第一导管114和第二导管116。引导护套112具有内腔118,第一和第二导管112、114穿过内腔118被引入。第一导管包括延伸到远侧封堵装置(用于其膨胀)128的第一内腔170,以及在远侧封堵装置128近侧的位置处具有侧开口174的第二内腔172。第二导管116具有延伸穿过其安装在远端132处的远侧压力控制元件138的内腔134。第二内腔172和侧开口174的尺寸被设置成接收远侧压力控制元件138和穿过其中的第二导管116。第二导管可以移位通过第一导管114的第二内腔,并推进到侧开口174之外,使得远侧封堵装置128和压力控制元件138可以被推进到分开的且分支的血管中。以下对治疗系统10的描述同样适用于治疗系统110的该实施例。

[0063] 在实施例中,第一导管14上的封堵装置28优选为尺寸被设置成在肝脏和胰腺之间沿门静脉的一部分插入到门静脉中的球囊,并且具有扩张构型,在该构型中,其尺寸被设置成延伸跨过脾静脉以完全阻挡流体沿着脾静脉流向/流出脾。

[0064] 在实施例中,第二导管16上的压力控制元件38包括扩张构型,该扩张构型的尺寸被设置成延伸跨过从脾静脉分支的小供给血管(并且因此小于封堵装置28),并且第二导管16适于通过内腔34输送治疗剂并使其从孔口36出来,以在压力控制元件38的远侧上离开。压力控制元件38优选地至少在使用中以及任选地在设计和结构上扩张到比第一封堵装置28更小的最大直径,因为预期是它在比封堵装置28(脾静脉本身)所预期的更小的血管(脾

静脉的供给血管)内扩张。

[0065] 压力控制元件38可以是动态装置或静态装置。如图1至图5所示,动态压力控制元件的实施例包括微型阀38',该微型阀38'在受到预定的流体压力条件时自动扩张到微型阀在其中展开的血管的直径,并且在受到相对更低的流体压力条件时塌缩到更小的直径。因此,一旦微型阀38'在血管内展开,微型阀就根据过滤阀周围的局部流体压力可动态地移动(打开和关闭):当微型阀的近侧上的流体压力更高时,微型阀呈现其中第一直径小于血管直径的相对收缩的构型,使得允许流体围绕微型阀流动,并且当微型阀的远侧上的流体压力更高时,微型阀呈现其中第二直径相对大于第一直径的扩张构型,在这种构型中微型阀适于接触血管壁。第二导管16同轴地延伸到微型阀38'中或穿过微型阀38'。不透射线的标记44'可设置在导管或微型阀上,以提供对使用中的微型阀38'的荧光可视化。适合于使用的微型阀38'优选地包括涂覆有微孔聚合物42'的长丝状编织物40'。微孔聚合物42'允许在微型阀38'的一侧处产生流体压力,同时阻挡微型阀加压侧上超过5 μm的颗粒通过微型阀。编织物40'优选地扩张成截头圆锥形。

[0066] 编织物40'由金属长丝、聚合物长丝、陶瓷长丝、玻璃长丝、不透射线的氧化物或者金属与聚合物长丝的组合制成,当不受外力时,它们形成基本上截头圆锥形形状。在使用金属长丝的情况下,所述长丝优选为弹性或超弹性金属,诸如不锈钢或形状记忆镍钛合金(镍钛诺)。在利用聚合物长丝的情况下,所述长丝可由聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚萘二甲酸乙二醇酯(PEN)、液晶聚合物、氟化聚合物、尼龙、聚酰胺或任何其他合适的聚合物组成。聚合物长丝可浸渍有不透射线剂,诸如硫酸钡、碘化合物、不透射线的金属颗粒或其他造影剂,以便于在使用期间对过滤阀进行成像。碘化聚合材料也可以用作聚合物长丝。

[0067] 期望的是,编织物40'以预定的力被偏压成扩张构型。因此,当利用聚合物长丝时,一根或多根金属长丝可与聚合物长丝结合利用,以向编织物提供期望的扩张力。也可以选择一根、多根或全部长丝的直径来控制扩张力。另外,编织角可以更改,以改变扩张力。此外,如下所指示的,可以调节聚合物涂层的厚度以更改扩张力。

[0068] 编织物的径向扩张力由Jedwab和Clerc(Journal of Applied Biomaterials, 卷4, 77-85, 1993)描述并且后来由DeBulle(DeBulle等人,Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, 2005)更新为:

$$F = 2n \left[ \frac{GI_p}{K_3} \left( \frac{2 \sin \beta}{K_3} - K_1 \right) - \frac{EI \tan \beta}{K_3} \left( \frac{2 \cos \beta}{K_3} - K_2 \right) \right]$$

其中 $K_1, K_2, K_3$ 是常数,由以下给出:

$$K_1 = \frac{\sin 2\beta_0}{D_0} \quad K_2 = \frac{2 \cos^2 \beta_0}{D_0} \quad K_3 = \frac{D_0}{\cos \beta_0},$$

并且 $I$ 和 $I_p$ 是编织物长丝的表面惯性矩和极惯性矩, $E$ 是长丝的杨氏弹性模量,并且 $G$ 是长丝的剪切模量。这些材料性质以及初始编织角( $\beta_0$ )、最终编织角( $\beta$ )、支架直径( $D_0$ )和长丝的数量( $n$ )影响所编织的阀的径向力。

[0069] 编织物40'的长丝没有沿着它们的长度彼此结合,以允许元件38响应于动态流动条件而快速打开和关闭。(长丝可在它们的近端处以截头圆锥形构造耦合在一起,或者在它们的近端和远端处以管状形状耦合在一起。)

[0070] 如本领域技术人员将了解的,编织物几何形状和材料性质与阀的径向力和时间常数密切相关。因为阀在不同直径和流动条件的动脉血管中是有用的,所以每个实施方式可以有独特的优化。仅作为示例,在一个实施例中,该元件具有十根长丝,而在另一个实施例中,该元件具有四十根长丝。优选地,长丝直径在0.025 mm至0.127 mm的范围内选择,尽管也可利用其他直径。优选地,编织角(即,在完全打开位置(形状记忆位置)中由长丝呈现的交叉角)在 $100^{\circ}$ 至 $150^{\circ}$ 的范围内选择,不过也可使用其他编织角。优选地,长丝的杨氏模量至少为100 MPa,并且更优选至少为200 MPa。

[0071] 聚合物42' 可以通过若干种方法涂覆到编织物40' 上,包括通过喷涂、纺丝、静电纺丝、用粘合剂粘合、热熔合、机械捕获编织物、熔融结合、浸涂或任何其它期望的方法,以形成过滤器。过滤器可以是具有孔的材料(诸如ePTFE)、具有添加的孔的固体材料(诸如具有激光钻孔的聚氨酯),抑或过滤器可以是铺设到编织物上的非常细的长丝的网。

[0072] 在聚合物过滤器是细的长丝的网的情况下,过滤器的特征孔径可以通过尝试使不同直径的珠粒通过过滤器并找到哪些直径的珠粒能够大量通过过滤器来确定。根据美国专利4,738,740,在静电场的帮助下或者在没有静电场的情况下或在两者都有的情况下,可以将非常细的长丝纺到旋转的芯轴上。这样形成的过滤器可以用粘合剂粘附到编织物结构,或者编织物可以放置在芯轴上,并且在其上纺过滤器,或者在它下面纺过滤器,或者在编织物之上和之下纺过滤器,以基本上捕获它。过滤器可以具有由喷涂或静电纺丝形成的一些孔,然后是第二步骤,在第二步骤中,孔是激光钻孔或通过第二操作形成的孔。在一个实施例中,能够静电沉积或纺丝的材料用于在编织物上形成过滤器,其中,优选的材料能够自身结合。过滤器可由聚氨酯(pellethane)、聚乙烯、聚烯烃、聚酯、含氟聚合物、丙烯酸聚合物、丙烯酸酯、聚碳酸酯或其他合适的材料制成。聚合物以湿态被纺到编织物上,并且因此期望的是,聚合物可溶于溶剂中。在优选实施例中,过滤器由可溶于二甲基乙酰胺的聚氨酯形成。聚合物材料以液态纺丝到编织物上,对于静电纺丝工艺,其中优选浓度为5-10%固体,并且对于湿法纺丝工艺,优选浓度为15-25%固体。

[0073] 作为聚合物涂覆编织物的另一种替代构造,编织物可以被浸涂以使过滤器形成到编织物上。编织物安装在芯轴上,芯轴的外径与完全扩张的编织物的内径相同。芯轴优选为聚四氟乙烯(PTFE)涂层钢,其中PTFE作为释放表面。替代地,可使用未涂覆的芯轴。重要的是,当编织物安装在芯轴上时,编织物的内径和芯轴的外径不要彼此隔开。因此,它们优选地具有在 $\pm 0.065$  mm公差内的共同直径。保持整个内部编织物与芯轴接触允许长丝均匀地涂覆有聚合物(如随后所述),使得过滤器阀在聚合物干燥之后均匀地扩张。替代地,编织物可以安装在尺寸过大的芯轴上(大于编织物的内径),但是这样将会导致长丝的编织角增加,并由此重新设置过滤阀的尺寸并影响其扩张力。在另替代布置中,编织物可安装在管状芯轴内,该芯轴具有与编织物外径相同的尺寸,并设置有与上述相同的公差。作为又一种替代方案,编织物可以安装在尺寸过小的管状芯轴(其内径小于编织物的外径)内,但是这样将会导致长丝的编织角减小,并且由此也重新设置过滤阀的尺寸并影响其扩张力。芯轴的类型(实心或管状)以及编织物在其上的位置(外部或内部)将会影响聚合物在编织物上的定位(提供用于在外部安装在实心芯轴上的光滑内部涂覆的过滤阀,并提供用于在内部安装在管状芯轴内的光滑外部涂覆的过滤阀),并由此更改所得过滤阀的润滑区域。

[0074] 一旦编织物紧密地安装在芯轴上(或芯轴内),编织物就以受控的稳定速率浸涂到

聚合物溶液中。该溶液是溶解在溶剂系统中的弹性体热塑性聚合物，其蒸发点范围为从30-200°C以产生动态粘度范围为50-10000 cP的溶液。下降和加重(accent)的速率与溶液的粘度成反比，并且范围为从1-100 mm/秒。该速率对于在编织物上提供均匀的聚合物涂层，以允许甚至在编织物长丝与芯轴接触的位置处润湿编织物的所有表面以及将聚合物涂层随之芯吸到编织物中、特别是芯吸到与芯轴接触的表面以及释放在浸渍过程期间可能被截留的气泡是至关重要的。举例来说，在用于浸入聚氨酯溶液(溶于溶剂二甲基乙酰胺(DMA)和四氢呋喃(THF)中的聚氨酯)中的方法的一个实施例中，该速率使得135 mm(6英寸)编织物的停留时间为16秒。该速率还优选地使得在从溶液中取出编织物期间，聚合物沿着整个编织物的长度芯吸。编织物仅浸入溶液中一次，以限制涂层的厚度，并由此防止对编织物长丝的约束和/或控制聚合物涂层膜的光滑度。受控速率可通过将芯轴耦合到机械化设备来控制，该设备以稳定且受控的速率将芯轴上的编织物浸入到聚合物溶液中并提升出来。

[0075] 在从聚合物溶液中取出编织物之后，在相对于溶剂沸点的时间范围和对应于溶剂沸点的温度范围内蒸发溶剂，对于高蒸发点溶剂来说利用更高的温度和更长的持续时间。所有优选的聚合物溶液都使用一些DMA来控制涂层厚度的均匀性，并且可使用THF来控制溶剂蒸发的速率。高蒸发点溶剂(诸如DMA)与低蒸发点溶剂(诸如THF)的比率允许控制从较低粘度高溶剂含量聚合物溶液到高粘度低溶剂含量聚合物溶液到无固体溶剂材料的转变速率，从而影响聚合物膜的品质。在一种方法中，将溶剂在被加热到高于DMA沸点(165°C)的烘箱中释放，以便快速释DMA。在该温度下加热的优选时间为5分钟，这足以释放DMA。应了解的是，THF具有相当低的沸点(66°C)，并且在没有这种充分加热的情况下会迅速蒸发。替代地，可以在低于DMA沸点的温度下(例如80°C-100°C下)对聚合物涂覆的编织物进行烘箱加热，这将使DMA从涂覆的编织物中释放出来，但速率比高于DMA沸点时更慢。这一温度快速驱散DMA，同时将涂层编织层安全地保持在编织层的熔点或软化点以下。在该温度下加热的优选时间是10分钟，这足以释放DMA。作为又一种替代方案，可以允许聚合物涂覆的编织物在环境室温下干燥，这导致以比上述每一者更慢的速率发生DMA释放。

[0076] 在溶剂已经从聚合物涂覆的编织物释放之后，涂覆的编织物被冷却到低于聚合物的玻璃化转变温度，以使编织物上的聚合物塑化。一旦被冷却，将被涂覆的编织物从芯轴上释放。如果芯轴涂覆有PTFE，则编织物可从芯轴上自释放或者可容易地释放。如果芯轴未经涂覆，可使用诸如异丙醇(IPA)的脱模剂来便于被涂覆的编织物从芯轴的移除。形成在编织物上的所得弹性体膜过滤器可以在100-1000%的伸长率范围上弹性变形。除了聚氨酯之外，该膜还可由但不限于其他热塑性弹性体形成，包括其他聚氨酯，诸如脂肪族聚醚基热塑性聚氨酯(TPU)和苯乙烯-异戊二烯-丁二烯-苯乙烯(SIBS)。这些聚合物可溶解在适当的溶剂中或者被加热到它们的熔点以形成流体。

[0077] 作为示例，在共有美国专利号8,696,698中以及共有美国公开号20150272716和20150306311公开了适合用作动态压力控制元件38'的微型阀的各种实施例，其全部内容通过引用并入本文。

[0078] 静态压力控制元件38"可以被致动以扩张或者可以是自扩张的。静态元件38"可以包括流体可膨胀气囊40"(图6和7)、自扩张(非动态)过滤器40""(图8)或机械可扩张装置40""，诸如玛莱考特(malecot)(图9)。这些静态元件38"中的每一者都可以通过充分扩张来阻挡血管内围绕静态压力控制元件的流动，并且鉴于血管内和元件38"周围的局部流体压

力条件而不会调节尺寸。类似地,静态元件38”还可以包括不透射线的标记44”,以通过荧光镜识别其在血管内的位置。

[0079] 参考图10,该系统还可以包括接入针50,该接入针50设置有近侧开口52、远侧开口54、其间的内腔56和穿刺尖端58。接入针50优选是弯曲的。穿刺尖端58可位于可移除闭塞器60的端部处,当移除封堵器60时,暴露远侧开口54。穿刺尖端56被构造造成且尺寸被设置成直接穿刺血管以及特别是门静脉,并以将接入针的远侧开口54与门静脉内部连通的方式进入门静脉内部中。在实施例中,接入针包括内腔,该内腔的尺寸被设置成允许引导护套12纵向穿过其中。该系统还可包括交换装置(未示出),以便于接入针50在引导护套12上的移位,特别是在引导护套已经插入门静脉中之后在引导护套上的移位,如下所述。

[0080] 参考图20,系统310的另一个实施例包括具有第一和第二内腔334、335的导管314。动态或静态第一封堵器338邻近导管的远端326提供给导管314。静态第二封堵器328相对于第一封堵器338向近侧移位地被提供给导管314。第一内腔334与导管远端326处的远侧孔口336流体连通,并且其通向第一封堵器338中,并且第二内腔335与第二封堵器328流体连通,并适于在足够体积的流体被注射到其中时导致第二封堵器328扩张。

[0081] 现在转到图21,在系统410的另一个实施例中,第一和第二导管414、416一者在另一者内同轴地延伸。动态封堵器438设置在第一导管414的端部处,并且第二封堵器428(示为处于塌缩构型)设置在第二导管416的端部处。第二封堵器428以可机械扩张的玛莱考特(malecot)的形式限定可径向扩张的多个翼片429a、429b(在该视图中示出了两个翼片,但是附加的翼片意图如图9所示),每个翼片可以在铰接点430a、430b处弯曲。第二导管416的远端相对于第一导管414固定,例如,用压接套环417固定。参考图22,当第一导管414相对于第二导管416缩回时,第二封堵器428扩张。

[0082] 现在转到图17,示出了系统210的另一个实施例。系统210包括在其远端处具有压力控制元件238的导管216。该系统还包括内部压力检测元件280和/或外部压力响应定时元件282,其适于基于局部压力或与压力相关的定时事件来允许注射输注物。压力检测元件280可以耦合到导管216的近端或远端,或者被提供作为用于与导管216共同输送的其他结构,或者到压力在其处被有利地感测的合适位置的分开的引导件。输注定时元件282可以直接或无线地耦合到系统。系统210还设置有外引导护套和接入针,如前面关于引导护套12和针50所述。系统210可任选地设置有具有另一个远侧封堵装置的另一个导管,如前面关于导管14和封堵装置28所述。

[0083] 压力检测元件280可以是压力传感器或检测心脏中或目标器官处压力的其他系统。压力检测元件280可在216的近端处耦合,例如在多端口毂284处耦合,但是与导管216的远端连通,并向用户识别其处的局部压力。该识别可以利用耦合到压力检测元件280的仪表或显示器286来进行。这允许在预期血压期间、血压变化、或者相对于心脏处或目标器官中的压力变化的规定时间延迟处注射输注物。压力检测元件280可以例如在舒张期允许或激活输注,以及在收缩期停止或停用输注;这增加了目标器官中的压差,并使输注物的器官摄取最大化。

[0084] 另外,压力检测元件280可以任选地耦合到泵288,一旦检测到压力条件,该泵288就通过多端口毂284自动注射治疗剂。由于压力事件可能快速循环,所以在所检测到压力条件时输注的自动化移除人的响应时间作为对检测到的压力条件快速响应的限制。此外,泵

288可以被操作来以闭环方式修改输注速率,以在治疗施用期间产生预期压力值。

[0085] 在实施例中,压力响应的输注定时元件282适于允许在心率周期的一部分之后的设定时间偏移处经由泵288注射输注物,这种延迟能够解决在心脏处压力变化之后在目标器官中发生的随之产生的压力变化。举例来说,定时元件可包括到EKG或脉搏血氧仪的连接。

[0086] 现在转到图11,在参考系统10描述的一种使用方法中(但是通常可适用于系统110和210),接入针50被展开到主血管中,供给血管从该主血管延伸或者延伸到邻近主血管且与主血管直接连通的血管中。举例来说,为了治疗从脾静脉(SV)延伸的供给血管,接入针50被直接插入到邻近的门静脉(PV)中,优选地不穿过其他血管内血管,这可以通过借助于超声可视化直接穿刺门静脉来实现。然后,如图12所示,引导护套通过接入针插入并插入到门静脉中,并且接入针被取出,从而将引导护套留在门静脉(PV)内的适当位置。替代地,交换装置(未示出)被用于用引导护套代替接入针。无论如何,引导护套12可被推进到门静脉(PV)中。第一和/或第二导管14、16可在引导护套12中被预加载,并且优选地朝向引导护套的远端22推进(如图2所示)。替代地,引导护套12可在没有第一和/或第二导管14、16的情况下被推进,其中这种导管随后一起推进或者根据需要单独推进。作为又另一种替代方案,引导护套12可在第一和/或第二导管14、16在引导护套内部分地推进的情况下被推进。根据使用第一和第二导管14、16两者的替代方案,在引导护套位于门静脉(PV)中之后,第一导管14被推进到引导护套的远端。

[0087] 参考图13,根据一种方法,在第一导管14远端处的第一静态封堵元件28然后被推出引导导管12,通过门静脉(PV)并穿过胰腺(P)进入脾静脉(SV)并到达脾(S)的起点。一旦静态封堵元件28位于脾静脉(SV)的邻近脾(S)的端部处,静态封堵装置28就例如经由沿着第一导管14的流体膨胀而扩张,以封堵进入脾中的门静脉流。

[0088] 然后将大团造影剂注射到门静脉(PV)中并通过脾静脉(SV)来对门静脉和脾静脉解剖结构进行成像。优选地,通过引导导管12注射造影剂(抑或通过图3所示的内腔18并围绕第一和第二导管,或者在其专用内腔内);不太优选地,可通过位于第一封堵元件近侧的第一导管中的孔注射造影剂,然而,容积和压力将不如通过较大直径的引导导管注射那样优选。造影剂被静态封堵元件28阻止进入脾,并且因此靶向脾静脉(SV)和从脾静脉(SV)延伸出来并深入到胰腺(P)中的供给血管(FV)。静态封堵元件28然后可保持在扩张状态下,或者任选地经由放气而收缩,以再次允许脾(S)和门静脉(PV)之间的血流。

[0089] 然后,在造影剂提供的可视化的引导下,导丝62被推进通过引导导管12,并被引导到从脾静脉延伸的第一供给血管中。导丝62是微丝,优选为0.014 - 0.020英寸。使用治疗系统10的第一实施例,导丝平行于第一导管且不与第一导管同轴地推进;使用治疗系统110的第二实施例,导丝被推进通过第一导管并离开其侧开口174(图16)。

[0090] 转到图14,然后第二导管16在导丝62上推进,使得第二封堵装置38位于或超过第一供给血管的口。如果第二封堵装置是静态装置38'、38''、38''' ,则它然后扩张以阻挡第一供给血管内的流体通道。如果第二封堵装置38'是动态的,则不需要供给血管壁预扩张,因为当受到注射的治疗剂的增加的流体压力时,第二封堵装置将会使其自动扩张。然后,在压力下通过第二导管16将治疗剂注射到第二封堵装置38远侧,并注射到供给血管中。治疗剂优选地与造影剂结合注射,以监测组织渗透的进展。利用这种压力,优选地,治疗剂被迫深

入到组织的缺氧区域中,缺氧区域不被循环血流所服务。因此,治疗可以到达其他治疗方法无法服务的组织,并且在相对长的时间段内在组织中保持有效。

[0091] 根据治疗剂的类型,优选地使用不同的输注程序。对于“重”输注物,诸如放射栓塞球,试剂通过第二导管16以相对高的压力(例如300 - 1200 psi)从体外输注,以便尽可能快地在第二导管16和血管内驱动球向前,使得球在到达目标组织(即肿瘤)之前不会从悬浮液中沉淀出来和输送。输注压力优选地在血管内产生比系统压力高10 mmHg至200 mmHg的流体压力净增加。如果通过传统的微导管输注,则“重”的输注物将基本上回流。第二导管16和第二封堵元件38能够支持在这种过程中所需的毫秒级的压力快速增加。这种输注过程可能导致高剪切速率条件的产生,这对于“重”输注物不是问题。

[0092] 对于各种生物输注物,特别是细胞(诸如CAR-T、CAR-NK、TCR-R、TCR-NK、和 $\beta$ 细胞或其组合),需要相对较低的剪切速率来防止对细胞的损伤和/或防止细胞的过早活化。因此,优选不同的方法。在相对低的压力下,例如低于300psi,通过第二导管16从患者体外输注细胞,并且在细胞离开第二导管并进入供给血管中(其中存在较低剪切速率)之后,盐水团以显著更高的压力(高于300psi)冲洗通过第二导管,以促进生物输注物向远侧流入肿瘤深处,并且支持输注物从供给血管向前流入肿瘤和/或组织的新开放的区域中。输注生物制剂以及然后冲洗的两个步骤可以重复。

[0093] 参考回到图6,在用于生物输注的一个实施例中,第二导管16的近端包括在双向旋塞阀96处耦合到第一端口92和第二端口94的毂90。第一端口92意图用于接收生物输注物,并且第二端口94旨在用于接收盐水。旋塞阀96首先被设置成将第一端口92与第二导管16连通,并且生物输注物在相对低的压力下被输注。然后,旋塞阀96被重新构造成将第二端口94与第二导管16连通,并且根据期望的压力和时间分布冲洗第二导管。例如,第二导管16可以在相对较低的压力下用2 mL冲洗,以从第二导管清除剩余的生物输注物,并且然后在相对较高的压力1200 psi下用20 mL冲洗;或者可在300至2000 psi之间上下循环;可以使用用于在相对不同的压力下输注生物输注物和盐水冲洗物的其他合适的分布。优选重复输注生物输注物然后输注盐水,以促进生物输注物深入组织中的深层渗透。通过第二导管的输注和冲洗可手动都或经由泵实现。

[0094] 任选地,可以在每次输注之后测量输注压力,以便监测相对于系统压力的输注压力。更特别地,标准血压计或其他血压监测器可用于测量全身患者血压。然后,利用耦合到第二导管毂的血压监测器来测量输注目标处的压力。输注治疗剂,直到输注目标测量到系统压力高于系统压力10 mmHg或高于系统压力200 mmHg。

[0095] 现在转到图31,示出了用于本文所述治疗的系统的另一个实施例。系统1300包括在其远端处具有静态封堵装置1328的第一导管1314,以及在其远端处具有动态封堵装置1338的第二导管1316。与先前的实施例不同,动态封堵装置1338的方向是反向的,使得其仅附接在第二导管1316上的相对远侧位置,并且在其附接的相对近侧位置处可向外扩张至更大的直径。另外,第二导管1339的远侧部分、动态封堵装置的近侧包括与第二导管的第一内腔连通的多个径向孔1340。第二导管的第一内腔具有封闭的远端1342。第二导管1339还可包括第二内腔,该第二内腔具有用于导丝1350通过的开放远端1344。当用作身体内的系统时,第二导管1316可相对于第一导管1314纵向移位,以限定静态封堵装置1328和动态封堵装置1338之间的可变距离,其中径向孔位于其间。第一和第二导管的近端耦合到毂1352。

[0096] 在实施例中,第一和第二导管可以相对于彼此纵向移位。在一个实施例中,第一和第二导管彼此分开,并且可以彼此平行延伸,如图31所示。在另一个实施例中,第二导管1316a可以延伸穿过第一导管1314a中的第三内腔1352a,如图32所示。

[0097] 在又一个实施例中,静态封堵装置1328b和动态封堵装置1338b沿着单个导管1314b固定在相对移位的位置中,其中,径向孔1340b在静态封堵装置1328b和动态封堵装置1338b之间设置导管1314b中。静态封堵装置1328b和动态封堵装置1338b的位置被设计成适应解剖学标志之间的固定距离,诸如肠系膜内静脉的分支和脾。该实施例也可以以不同的尺寸提供,以适应不同的解剖学距离,以及适应在不同器官、组织和血管中以及相对于不同器官、组织和血管实施的不同的程序。

[0098] 转到图34,在一种使用方法中,第一和第二导管1314、1316被推进通过门静脉(PV)并进入到脾静脉(SV)中,其中,静态封堵装置1328正好定位在肠系膜下静脉(IMV)的分支的远侧,并且动态封堵装置1338正好定位在脾的近侧。从脾静脉(SV)延伸的供给血管(FV)位于两个封堵装置1328、1338之间。诸如盐水的膨胀介质然后被注射通过第一导管1314并被注射到静态封堵装置1328中,以充分扩张静态封堵装置,从而阻挡在血管内经过静态封堵装置1328的流动。然后,治疗剂在压力下通过第二导管1316的第一内腔被注射,并在两个封堵装置1328、1338之间从孔1340中出来进入到脾静脉(SV)中。当治疗剂离开孔1340时,脾静脉(SV)内的压力增加到超过自然血压,使得动态封堵装置1338的近侧(面向供给血管(FV))上的压力高于动态封堵装置的远侧(面向脾)。这导致反向定向的动态封堵装置1338在增加的压力下扩张,并阻挡治疗剂流向动态封堵装置1338远侧流动并朝向脾流动。

[0099] 因此,治疗剂在压力下被迫进入供给血管(FV)中。一旦完成了治疗剂的输注,动态封堵装置1338的近侧和远侧上的压力就平衡,并且动态封堵装置1338至少部分地再次自动塌缩,由此允许流动。类似的过程可以用图33所示的单导管实施例来完成。

[0100] 现在参考图18,根据用于输注治疗剂的另一种方法,可以根据图17的系统210提供一种系统,并将其推进到患者体内。系统210可以包括内部压力检测元件280和外部压力响应定时元件282两者,或者具有压力检测元件而不具有定时元件。在该过程中的适当点处,在300处操作压力检测元件280,以检测用于输注的目标位置处的压力条件或患者体内的另一局部条件,例如心脏处的压力条件。在302处,该系统针对这种条件进行持续监测,直到在304处出现这种条件。在304处,当检测到该压力条件时,系统在306处确定是否已经设置时间偏移,以在检测到压力事件之后将治疗剂的注射延迟预设的时间段。如果在306处已经设置了时间偏移,则系统在308处等待该时间偏移。然后,在308处的延迟之后,在310处,激活泵,以在312处将确定量的治疗剂输注患者体内。如果在306没有设置偏移,则系统在310处立即激活泵。该方法包括在312处输注全部剂量的治疗剂,或者替代地输注部分剂量的治疗剂。在满足若干个压力条件中的每一个条件期间,可以输注剂量的限定部分。例如,对于100 mL的治疗剂量,可输注四个部分剂量,每个部分剂量25 mL,可在检测到预设压力条件时输注每个部分剂量。

[0101] 现在参考图19,根据用于输注治疗剂的另一种压力响应方法,可根据图17的系统210提供一种系统,并将其推进到患者体内。该系统可以包括血管内压力检测元件280和定时元件282,或者包括定时元件282而不包括血管内压力检测元件。在程序中的适当点处,操作300定时元件282来测量患者的生命体征。这种生命体征可在患者体外测量,并且不需要



直接监测患者系统内的压力。然而,测量的生命体征与患者的脉搏相关,并且因此可靠地指示患者血管系统内发生的压力事件。举例来说,脉搏血氧计或EKG可以用作定时元件。在402处,该系统针对定时条件持续进行监测,直到在404处检测到合适的定时条件。当在404处检测到定时事件时,该系统在406处确定是否已经设置时间偏移以在检测到定时事件之后将治疗剂的注射延迟预设时间段。如果在406处已经设置了时间偏移,则系统在408处等待该时间偏移。然后,在408处的延迟之后,在410处激活泵,以在412处将确定量的治疗剂输注到患者体内。如果在406处还没有设置偏移,则系统在310处立即激活泵。该方法包括在412处输注全部剂量的治疗剂,或者替代地输注部分剂量的治疗剂。应当了解,即使该系统测量血管系统外部的生命体征,但它也适于对血管内压力作出压力响应。

[0102] 关于图18和19描述的方法可以单独使用或者可以组合使用,其中压力检测元件和定时元件两者都被并入系统中。

[0103] 不管采用何种方法,输注优选持续进行,直到或者输注了目标剂量,通过可视化实现下游非目标副血管的增强,抑或达到了目标压力。

[0104] 在通过供给血管内的第二导管16输注结束时,第二封堵元件38、138塌缩(或者,根据替代实施例,唯一的封堵元件238塌缩)。作为选项,当第二封堵元件38、138、238在供给血管内展开时并在它塌缩之前,血管被缓慢抽吸以释放压力并防止输注物回流。一旦第二封堵元件塌缩,治疗剂就可开始行进穿过脾静脉并进入门静脉。因此,当治疗剂开始系统循环时,通过第二导管和引导导管中的至少一者再次进一步输注盐水以稀释治疗剂。

[0105] 然后,可以通过将导丝62推进到不同的第二供给血管中,将导丝上的第二导管推进到第二供给血管中,并在压力下向第二供给血管中提供治疗剂剂量的附加部分,来继续治疗。可以重复该过程,直到已经通过所述一个或多个供给血管将适当的剂量输注到选定的目标组织。在输注完成之后,第一和第二导管以及引导导管然后被从门静脉取出并离开患者。转到图15,示出了根据所述方法输注的猪胰腺,其中突出显示的区域图示了使用本文所述方法通过输注物获得的穿透深度。

[0106] 如上所指示的,该系统可以在没有第一导管和封堵元件28的情况下使用;输注仅通过第二导管的远侧孔口以及离开该远侧孔口实现。压力检测元件和/或输注定时元件因此耦合到第二导管。

[0107] 本文所述的系统和过程提供了优于现有技术的若干优点。相对于包括两个同轴球囊(或两个过滤器)的系统,本文所述的系统和方法提供了治疗剂的精确、靶向输注。另外,该治疗系统和方法允许高压输注,从而允许治疗剂更深入地延伸到目标组织中,并且甚至打开原本可能对治疗封闭的血管。这至少部分是因为输注在系统的端部处进行,并且因为该方法中使用的系统允许压力控制。应当理解,鉴于现有装置中使用的导管的尺寸,在诸如门静脉或脾静脉的大横截面血管中产生显著的压力来克服肿瘤压力是不可行的。为了实现在第二导管的毂处测量的显著注射压力,导管内径与血管直径的优选且合适的比率是1:8;即0.021英寸内径的导管非常适合于0.168英寸的血管。另外,随着压力增加,动态第二封堵元件38”自动扩大;这允许响应于由治疗剂输注引起的局部压力条件而例如相对于初始直径自动增加到高达三倍的直径。此外,动态第二封堵元件38”既是过滤器又是阀。过滤器允许血浆和造影剂的流动,以向介入医生提供对局部流动条件的指示。阀在展开期间基本上立即动态扩张,以截留反向流动的血液,并迅速达到动脉系统平均压力。该阀操作以封堵供

给血管,并且当压力增加且血管试图扩张时,该阀增加封堵。不同的是,随着压力增加和血管扩张,球囊变得不那么封堵。

[0108] 虽然已经特别针对胰腺的治疗描述上述系统和方法,但是这些系统和方法显然可以以类似的方式用于提供对其他器官和组织的治疗。

[0109] 举例来说,该系统和方法可用于治疗前列腺癌。前列腺可以从动脉抑或静脉通路接近。在动脉途径中,可以从股动脉抑或桡动脉接近前列腺。在股动脉途径中,使用标准方法从股动脉接近髂动脉。带有封堵器的导管然后被追踪到髂内动脉,并且然后到膀胱动脉,并且然后到前列腺动脉。在桡动脉途径中,使用标准方法接近桡动脉。带有封堵器的导管然后通过桡动脉、到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉、到主动脉弓,并且然后到达降主动脉。从那里,追踪持续到髂动脉、到髂内动脉、到膀胱动脉,并且然后到前列腺动脉。在静脉途径中,先接近股静脉,然后选择性穿刺置管(cannulation)骨盆的髂内静脉和前列腺静脉。不管采用何种途径,一旦封堵器被定位在与前列腺紧密流体连通的血管中,至少一个封堵器在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,该压力产生治疗剂对前列腺血管的深度渗透。

[0110] 通过另一个示例,该系统和方法可以用于治疗甲状腺癌。甲状腺可以从动脉通路抑或静脉通路接近。在动脉通路中,至少可以从股动脉或桡动脉接近甲状腺。在股动脉途径中,使用标准方法进入髂动脉。带有封堵器的导管然后被追踪到主动脉,并且然后到主动脉弓。从那里,甲状腺下动脉从锁骨下动脉的甲状腺颈干分支发出,并且甲状腺上动脉从颈外动脉发出。在桡动脉途径中,使用标准方法接近桡动脉。带有封堵器的导管然后被追踪通过桡动脉、到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉,并且然后到达甲状腺下动脉。在又一种动脉途径中,导管被追踪通过桡动脉到达肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉、到头臂干、到颈动脉,并且然后到达甲状腺上动脉。在一种静脉途径中,导管和封堵器被追踪通过上腔静脉、到头臂静脉、到甲状腺下静脉。在另一种静脉途径中,导管和封堵器被追踪通过上腔静脉、到头臂静脉、到颈内静脉和甲状腺上静脉。不论哪种途径,一旦封堵器被定位在与甲状腺紧密流体连通的血管中,至少一个封堵器在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,该压力产生治疗剂对甲状腺血管的深度渗透。

[0111] 通过另一个示例,该系统和方法可以用于治疗头颈部癌症,其可以从动脉通路抑或静脉通路接近。在动脉通路中,至少可以从股动脉或桡动脉接近头颈部。在股动脉途径中,使用标准方法接近髂动脉。带有封堵器的导管随后被追踪到主动脉,并且然后到主动脉弓。从那里可以接近头臂干,并且导管推进到颈总动脉,并且然后到喉上动脉。替代地,使用标准方法接近髂动脉。然后导管被追踪到主动脉,并且然后到主动脉弓。从那里接近头臂干,并且导管被推进穿过颈总动脉,并且然后穿过颈外动脉。然后,可以根据肿瘤位置选择面动脉、牙槽动脉或上颌动脉。在桡动脉途径中,使用标准方法接近桡动脉。带有封堵器的导管然后被追踪通过桡动脉、到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉,并且然后到达头臂干。然后,导管推进至颈总动脉和颈外动脉。从那里,可以根据肿瘤位置选择面动脉、齿槽动脉或上颌动脉。在桡动脉途径中,使用标准程序接近桡动脉,并且然后导管被追踪通过桡动脉、到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉、到头臂干、到颈总动脉,并且然后到达喉上动脉。在一种静脉途径中,导管和封堵器被追踪通过上腔静脉、到头臂静脉、到锁骨下静脉、到颈外静脉以及到颈前静脉。在另一种静脉途径中,导管和封堵器被追踪通过上腔静脉、到头臂静

脉、到颈内静脉、到甲状腺上静脉以及到喉静脉。在又另一静脉途径中,导管和封堵器被追踪通过上腔静脉、到头臂静脉、到颈内静脉以及到面静脉、齿槽静脉或上颌静脉中的一者。不论途径如何,一旦封堵器定位在与需要治疗的头部或颈部的目标组织紧密流体连通的血管中,至少一个封堵器在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,该压力产生治疗剂对目标组织的血管的深度渗透。

[0112] 通过另一个示例,该系统和方法可以用于治疗脑癌,其可以从动脉通路、静脉通路或心室通路接近。在动脉通路中,至少可以从股动脉或桡动脉接近大脑。在股动脉途径中,使用标准方法接近髂动脉。带有封堵器的导管然后被追踪到主动脉,并且然后到主动脉弓。从那里可以接近头臂干,并且导管推进到颈总动脉,并且然后到颈内动脉,并且到Willis环。从那里可以接近左侧和右侧大脑中动脉或大脑前动脉。替代地,可以接近头臂干,并且导管推进到椎动脉、到基底动脉并且到Willis环。从那里可以接近左侧和右侧大脑中动脉或大脑前动脉。在桡动脉途径中,使用标准方法接近桡动脉。带有封堵器的导管然后被追踪通过桡动脉、到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉,并且然后到达头臂干。然后,将导管推进到颈总动脉、颈内动脉和Willis环。从那里,可以根据肿瘤位置选择左侧和右侧大脑中动脉或大脑前动脉接近。在替代桡动脉途径中,导管通过桡动脉推进到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉,到并且然后到头臂干。然后,导管推进到椎动脉、到基底动脉和Willis环。从那里,可以根据肿瘤的位置选择左侧和右侧大脑中动脉或大脑前动脉接近。在一种静脉途径中,使用标准程序接近颈静脉,并且将导管和封堵器推进到乙状窦,并且然后到横窦。从横窦,可以到达各种接近点。例如,横窦可用于将导管推进到岩上窦、到海绵窦、到眼静脉、到蝶顶窦或到后中间窦。此外,从横窦可以接近Labbe静脉和Trolard静脉。此外,从横窦,可以提供到直窦以及下矢状窦、大脑内静脉抑或罗森塔尔基底静脉的通路。此外,从横窦可以提供到上矢状窦以及然后到皮质静脉抑或trolard静脉的通路。在心室途径中,在头皮上开小切口,并且然后在颅骨上开小孔。一旦在头骨上开了孔,大脑的保护层就会开小开口。切口、孔和开口容纳侧脑室中的导管放置。然后该装置被追踪到室间孔、第三脑室、中脑导水管或第四脑室中的目标位置。不管途径如何,一旦封堵器被定位在与需要治疗的脑的目标组织紧密流体连通的血管或心室中,至少一个封堵器在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,该压力产生治疗剂对目标组织的血管和/或心室的深度穿透。

[0113] 通过另一个示例,该系统和方法可以用于治疗心脏癌症,其可以从动脉通路抑或静脉通路接近。在动脉通路中,至少可以从股动脉抑或桡动脉接近心脏。在股动脉途径中,使用标准方法接近髂动脉。带有封堵器的导管然后被追踪到主动脉,并且然后到主动脉弓。从那里,导管被推进到左冠状动脉到左前方室间降冠状动脉抑或到左回旋冠状动脉。替代地,使用标准方法接近髂动脉。然后导管被追踪到主动脉,并且然后到主动脉弓。从那里,导管被推进到右冠状动脉,到右后室间动脉抑或边缘动脉。在桡动脉途径中,使用标准程序接近桡动脉,并且然后追踪导管通过桡动脉到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉、到头臂干,并且然后至主动脉弓。然后导管推进到左冠状动脉,到左前室间降冠状动脉抑或左回旋冠状动脉。替代地,使用标准程序接近桡动脉。然后导管通过桡动脉推进到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉、到头臂干,并且然后到主动脉弓。然后,导管途径到右冠状动脉,并且然后到右后室间动脉抑或边缘动脉。在静脉途径中,使用标准程序接近颈静脉。然后导管

被追踪通过头臂静脉至上腔静脉。然后,导管被追踪到冠状窦并推进到大心脏静脉、前心脏静脉、中间心脏静脉或小心脏静脉。不论途径如何,一旦封堵器定位在与需要治疗的心脏的目标组织紧密流体连通的血管中,至少一个封堵器在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,该压力产生治疗剂对目标组织的血管的深度穿透。

[0114] 作为另一个示例,该系统和方法可以用于治疗子宫癌和宫颈癌,其可以从股动脉抑或桡动脉的动脉通路接近。在股动脉途径中,使用标准方法接近髂动脉。带有封堵器的导管然后被追踪到髂内动脉,然后是阴道动脉,并且然后是阴道动脉丛。替代地,从髂动脉,该装置可以被追踪到髂内动脉,然后是子宫动脉,并且然后是子宫动脉丛。在桡动脉途径中,使用标准程序接近桡动脉,并且然后追踪导管通过桡动脉到肱动脉、到腋动脉、到锁骨下动脉、到头臂干、到主动脉弓,并且然后到降主动脉。然后该装置被进一步追踪到髂动脉,并且进一步进入髂内动脉中,然后阴道动脉,并且然后阴道动脉丛。替代地,从锁骨下动脉开始,导管被追踪通过主动脉弓,并且然后到达降主动脉。然后追踪继续通过髂动脉、到髂内动脉、然后子宫动脉、到子宫动脉丛、到主动脉弓、并且然后到降主动脉。跟踪进一步继续到髂动脉,接着到髂内动脉,到子宫动脉,并且然后到子宫动脉丛。不论途径如何,一旦封堵器定位在与子宫或子宫颈的目标组织紧密流体连通的血管中,至少一个封堵器在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,该压力产生治疗剂对目标组织的血管的深度穿透。

[0115] 通过另一个示例,该系统和方法可以用于治疗卵巢肿瘤,其可从动脉或静脉通路接近。动脉通路途径可以包括股动脉抑或桡动脉通路,通过主动脉到从主动脉分支的卵巢动脉。静脉通路可以包括追踪通过股静脉到髂外静脉、到髂内静脉、到下腔静脉、到卵巢静脉。不管途径如何,一旦封堵器定位在与卵巢的目标组织紧密流体连通的血管中,至少一个封堵器就在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,该压力产生治疗剂对目标组织的血管的深度穿透。

[0116] 通过另一个示例,该系统和方法可以用于治疗肺癌,其可以从动脉抑或静脉通路接近。在动脉途径中,肺可以从股动脉抑或桡动脉接近。该装置从股动脉或桡动脉被追踪到主动脉,并且然后到主动脉外的支气管动脉。在静脉途径中,肺可以从股静脉到下腔静脉、到心脏的右心房、到心脏的右心室、并且然后进入肺动脉中而被接近。不论途径如何,一旦封堵器定位在与目标肺组织紧密流体连通的血管中,至少一个封堵器就在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,该压力产生治疗剂对目标组织血管的深度穿透。

[0117] 作为另一个示例,该系统和方法可用于治疗肾脏,包括肾细胞癌。肾脏可以从动脉抑或静脉侧接近。在动脉途径中,肾脏可以从股动脉抑或桡动脉接近。该装置从股动脉或桡动脉被追踪到主动脉,并且然后到主动脉外的肾动脉。在静脉途径中,肺可以从股静脉、到下腔静脉、到从下腔静脉分支的肾静脉而被接近。不管途径如何,一旦封堵器定位在与肾脏紧密流体连通的血管中,至少一个封堵器就在输注治疗剂之前和/或基本上同时扩张,以约束治疗剂的流动,并产生封堵器的升高的下游压力,这产生了治疗剂对目标组织的血管的深度穿透。

[0118] 在任何前述实施例和治疗中,注射端口可以在导管的近端处耦合。虽然注射端口

可以被耦合用于设置有两个封堵装置的实施例,但是可以预期,对于由单个封堵装置组成的系统的长期植入来说,其可具有最大的优势,其中任何前述系统可以被如此修改与注射端口一起使用。注射端口可以在患者体外使用,或者可以植入,优选皮下植入。举例来说,参考图23,注射端口500包括第一腔室502和第二腔室504,每个腔室具有相应的针可穿刺隔膜506、508。隔膜506、508适于充分自愈,使得流体在它们已被针刺之后不会通过隔膜泄漏。第一腔室502通过具有远侧孔口的第一导管512的第一内腔510流体连通。当第二腔室504被填充时,其导致耦合到第二导管514远端的静态封堵器扩张。这可以以多种方式实现。

[0119] 在第一示例中,静态封堵器是流体可膨胀的,诸如弹性或非弹性球囊(例如,球囊328,如图20所示),并且第二腔室504与静态封堵器的内部流体连通。在压力下将扩张流体(例如盐水)注射到第二腔室504中导致静态封堵器充分扩张,以延伸跨过血管壁并在其处封堵血管。在压力下将治疗剂或另一种流体(例如盐水)注射到第一腔室502中导致治疗剂离开远侧孔口,在扩张的静态封堵器的远侧血管中产生比系统压力更高的压力,并且会任选地导致动态封堵器(位于第一封堵器的远侧)跨过血管壁基本上同时自动扩张。

[0120] 参考图24A,在可植入端口600的第二个示例中,静态封堵器是玛莱考特(malecot)型装置,其中静态封堵器通过其近侧和远侧部分的相对纵向位移而扩张。在所示的示例中,第一内导管612延伸穿过并任选地超过第二外导管614。静态封堵器设置在第二外导管614远端的近侧。第一腔室602与第一导管612的近端616流体连通。第二腔室604是封闭的;然而,第二腔室604包括可弹性变形的壁618,第一导管612的近端616附接到该壁。如图24B所示,将流体注射到第二腔室604导致第二腔室变形成扩张容积。随着第二腔室扩张,第一导管612相对于第二导管614被向近侧拉动,以扩张静态封堵器。然后,在压力下将治疗剂或另一种流体注射到第一腔室602中导致治疗剂离开远侧孔口,并在扩张的静态封堵器的远侧上的血管中产生比系统压力更高的压力。通过用注射器或经由释放阀将流体抽出第二腔室604,变形的壁618被允许改变其形状,并且静态封堵器的直径由此减小或塌缩。

[0121] 转到图25A,在基本上类似于图24A所示的第二示例的可植入端口700的第三示例中,在第一导管的近端上设置有张力弹簧720,以使壁718变形,并且由此将第二腔室704朝向减小的容积偏压,并且将第一导管712偏压到相对远侧的位置中,在该位置中,静态封堵器塌缩。如图25B所示,将流体注射到第二腔室704中导致第二腔室抵抗弹簧720的偏压而变形成扩张容积。随着第二腔室704扩张,第一导管712相对于第二导管714被向近侧拉动,以使静态封堵器扩张。然后,在压力下将治疗剂或另一种流体注射到第一腔室702中导致治疗剂离开远侧孔口,并在扩张的静态封堵器的远侧的血管中产生比系统压力更高的压力。通过用注射器通过第二隔膜708或经由释放阀将流体抽出第二腔室704,弹簧720被允许将壁718拉回到其先前的形状,并且静态封堵器由此直径减小或塌缩。

[0122] 参考图26A,在基本上类似于图25A所示示例的可植入端口800的第四示例中,静态封堵器是玛莱考特(malecot)型装置,其中静态封堵器通过其近侧和远侧部分的相对纵向位移而扩张。第一腔室802与第一导管812的近端816流体连通。第二腔室804与导管隔离,并且包括作为纵向可移动活塞822的一部分的可移动壁818,第一导管812的近端816附接到该活塞822。设置有张力弹簧820以将活塞822朝向减小的腔室容积偏压。如图26B所示,流体通过第二隔膜808注射到第二腔室804中导致壁818在活塞822上移位,并克服弹簧820的偏压而使第二腔室804的容积扩张。随着第二腔室804扩张,第一导管812相对于第二导管814向

近侧拉动,以使静态封堵器扩张。然后,在压力下通过第一隔膜806将治疗剂或另一种流体注射到第一腔室802中导致治疗剂离开第一导管端部处的远侧孔口,并在扩张的静态封堵器的远侧上的血管中产生比系统压力更高的压力。通过用注射器或经由释放阀将流体抽出第二腔室804,活塞822被允许根据弹簧820的偏压向远侧移位,并且静态封堵器由此的直径减小或塌缩。

[0123] 参考图27A,在可植入注射端口900的第五示例中,静态封堵器是玛莱考特(malecot)型装置,其中静态封堵器通过其近侧和远侧部分的相对纵向位移而扩张。第一腔室902与第一导管912的近端916流体连通。第二腔室904是封闭的,并且包括可变形壁918,该可变形壁918在外部延伸但邻近第一导管912的近端916。可变形壁918定位成使得第一导管的轴线不与可变形壁918相交。这样,第二腔室904与第一导管902分开。转向图27B,将流体注射到第二腔室904中导致可变形壁918膨胀,并接触和移位第一导管912的近端916。这种移位导致第一导管912相对于第二导管914向近侧移位,并使静态封堵器扩张。然后,在压力下将治疗剂或另一种流体注射到第一腔室902中导致治疗剂离开远侧孔口,并在扩张的静态封堵器的远侧上的血管中产生比系统压力更高的压力。通过用注射器或经由释放阀将流体抽出第二腔室904,可变形壁918从与第一导管912的可移位接触中释放,并且第一导管相对于第二导管914向远侧移位,以允许静态封堵器在直径上塌缩。

[0124] 参考图28A,在注射端口1000的第六示例中,静态封堵器是玛莱考特(malecot)型装置,其中第二封堵器通过其近侧和远侧部分的相对纵向位移而扩张。注射端口1000包括单个流体腔室1002,其与第一导管1012的近端1016流体连通。注射端口的第二部分1005是壳体,第一导管的近端延伸穿过该壳体。第一导管1012的近侧部分1016设置有第一磁体1024。转到图28B,当在壳体1005外部的且具有相反面对极性的第二磁体1026与第一磁体1024磁性关联时,第一磁体1024被朝向第二磁体1026拉动。这导致第一导管1012的近侧部分1016在壳体1005内变形,并导致第一导管1012相对于第二导管1014的纵向位移,这使静态封堵器扩张。然后,在压力下将治疗剂或另一种流体注射到第一腔室1002中导致治疗剂离开第一导管的远侧孔口,并且在扩张的静态封堵器的远侧上的血管中产生比系统压力更高的压力。通过将第二磁体1026从其与第一磁体1024的磁性关联中移除,从而允许第一导管1012的近侧部分1016从其变形中释放,可以减小静态封堵器的直径。

[0125] 参考图29A,在注射端口1100的基本上类似于第六示例第七示例中,第一导管1112的近侧部分1116可形成有一个或多个枢转接头1128、1130。弹簧1120可以与第一磁体1124相对地耦合到第一导管1112的近侧部分1116,以将第一导管1112的近侧部分1116偏压成相对笔直的构型。转到图29B,当第二磁体1126与第一磁体1124磁性关联时,第一磁体1124被朝向第二磁体1126拉动,从而克服弹簧1120的偏压拖动第一导管的近侧部分1116,并在枢转接头1128处使导管轴向变形。当第二磁体1126被移除时,弹簧1120有助于矫直近侧部分1116,以进而使静态封堵器塌缩。

[0126] 参考图30A,在注射端口1200的第八个示例中,静态封堵器是玛莱考特(malecot)型装置,其中,静态封堵器通过其近侧和远侧部分的相对纵向位移而扩张。第一导管1212的近侧部分1216耦合到相对于第二导管1214可纵向移位的活塞1222。第一腔室1202与第一导管1212的近端1216流体连通。电动马达1230设置在壳体1205中。马达1230使螺纹杆1232旋转。具有螺纹孔1236的臂1234在螺纹杆1232上延伸,并被固定到第一导管1212的近侧部分

1216。转到图30B,当马达1230被致动时,螺纹杆1232旋转,从而导致臂1234以及因此第一导管1212相对于第二导管1214纵向移位。马达1230被激活以打开静态封堵器。然后,在压力下通过隔膜1206将治疗剂或另一种流体注射到第一腔室1202中,以导致治疗剂离开第一导管1212的远侧孔口,从而在扩张的静态封堵器的远侧上的血管中产生比系统压力更高的压力。通过反向致动马达1230,可以减小静态封堵器的直径。

[0127] 在每个注射端口实施例中,任选地,动态封堵器可以设置在静态封堵器的远侧,并且在输注治疗剂时在静态封堵器远侧产生的血管压力增加时自动扩张。此外,在第一导管的近端处设置有注射端口的实施例可以用于需要在延长的时间段内局部动脉内输注以便控制疾病状态的情况。在这种情况下,输注泵或所述注射端口或另一个注射端口被用于在延长的时间段内施用治疗。将封堵装置推进到目标脉管系统,并且将近侧注射端口植入患者体内,优选地皮下植入,但易于带针的注射器接近。然后,在规定的施用时间段处,注射端口可以用于将流体团输送到端口的第二腔室中,以导致静态封堵装置的扩张,以及将分开的药物团输送到端口的第一腔室中,以将药物输送出远端孔口。这一切都是在不需医生重新接近目标脉管系统的情况下完成的。此外,第一腔室中的药物团可以在相对更高的压力下用盐水团跟进,以在比最初输注的压力相对较高的压力下推进治疗剂流进入目标血管中;即,在药物通过导管时为药物提供减小的应力,同时提供可重复插管到目标器官和组织中,以及药物向目标血管中的深度渗透。

[0128] 本文已经描述和图示了用于压力控制的治疗性输送的治疗系统和方法的实施例。虽然已经描述了本发明的特定实施例,但意图并非是本发明局限于此,因为意图是本发明在本领域所允许的范围内是广泛的,并且说明书也应同样阅读。因此,虽然特定实施例包括相对于胰腺周围中的特定血管的封堵元件的优选尺寸,但是应当了解,该系统可以适于通过其他器官中和周围的血管提供的治疗,并且封堵元件同样可以适于完全延伸跨过这样的其他器官的相关血管。此外,尽管该系统主要适于人类的治疗性治疗,但它已在猪组织和器官上得到证明,并且通常可以用于哺乳动物的治疗。就本申请的目的而言,人类和动物两者都应被视为“患者”。此外,虽然已经针对经由门静脉治疗的系统进行了描述,但是该系统和压力响应使用方法也可用于在动脉侧输注期间输注治疗剂。此外,虽然已经公开了各种示例性治疗,但是该系统和方法不限于任何特定的治疗剂。作为进一步的示例,但并非限于此,检查点抑制剂和溶瘤病毒也可以用作治疗剂。此外,可以输注治疗剂的组合。虽然已经公开了特定的尺寸和比率,但是应当理解,本发明不限于此。

[0129] 此外,虽然关于本文公开的装置已经参考了术语“第一”和“第二”提及具体的导管、封堵器,但是相对于这样的元件,术语“第一”和“第二”并不只是一个主要的或更重要的,或者要求提供第一个以便具有第二个。此外,术语“第一”和“第二”可以相对于这样描述的部件互换使用,因为导管抑或封堵器可能已经被指定为“第一”或“第二”。虽然示出并描述了不同实施例的各种示例性特征,但是使用本文描述的各种相容和/或可适应特征的实施例完全在本文阐述的教导范围内,也在所述发明的明确范围内。因此,本领域技术人员将会了解,在不脱离所要求保护的的范围的情况下,可以对所提供的发明进行其他修改。

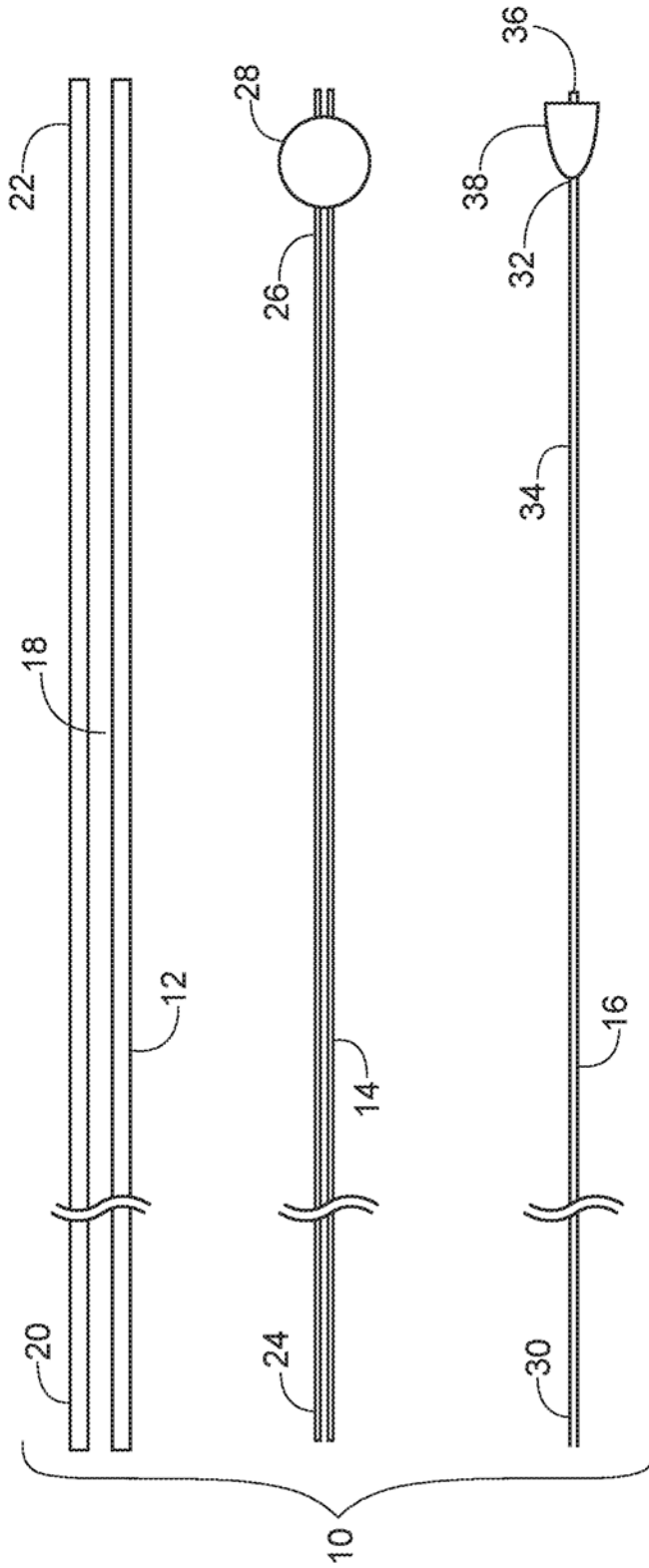


图 1



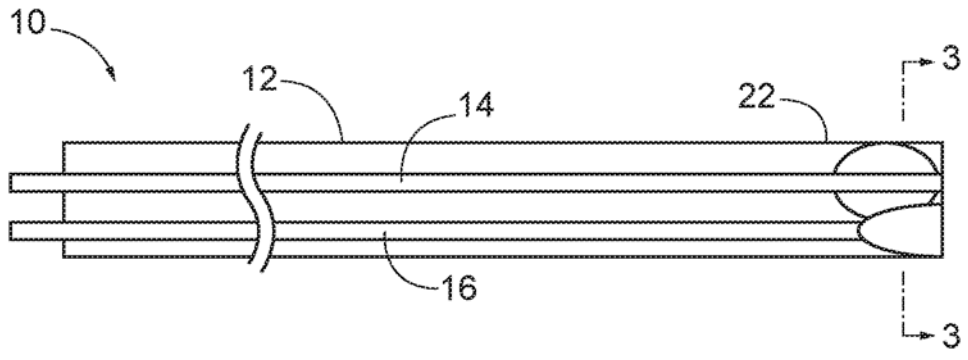


图 2

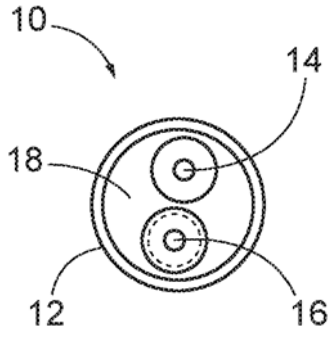


图 3

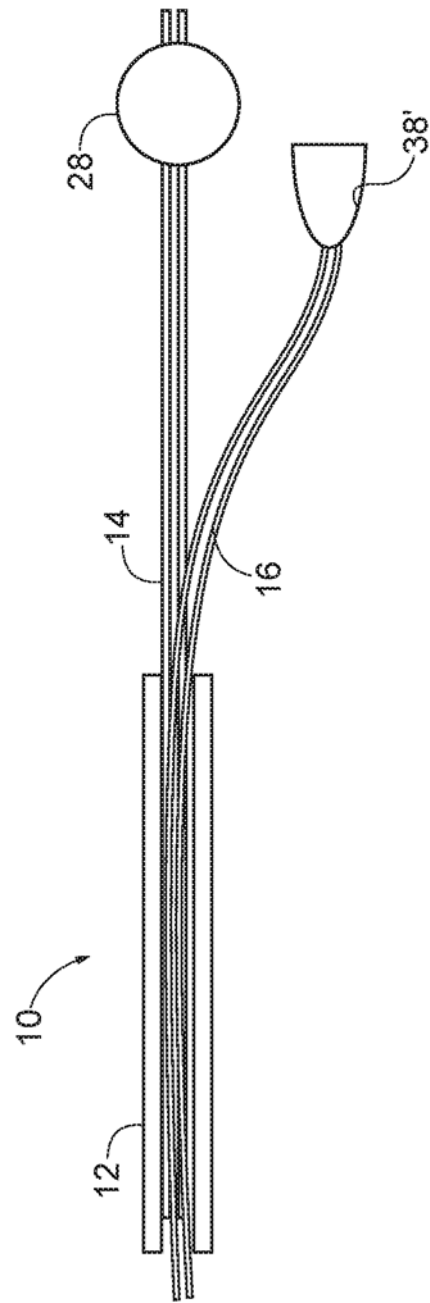


图 4

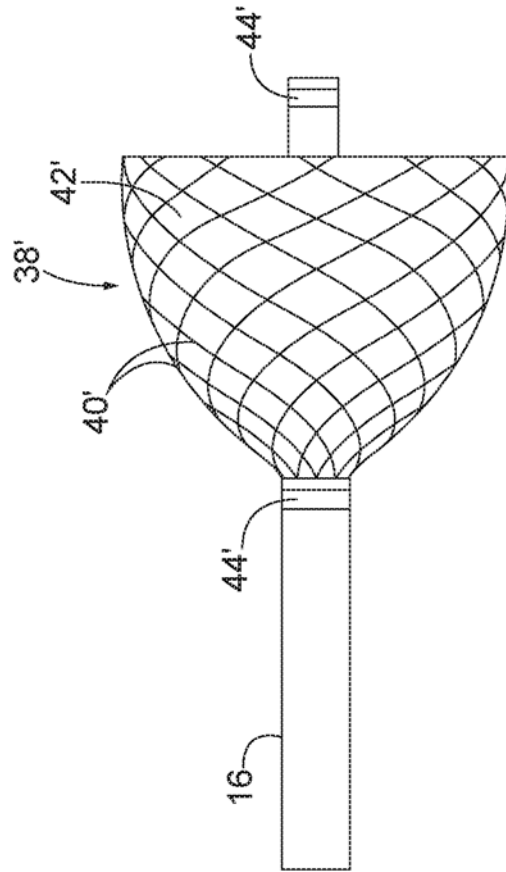


图 5

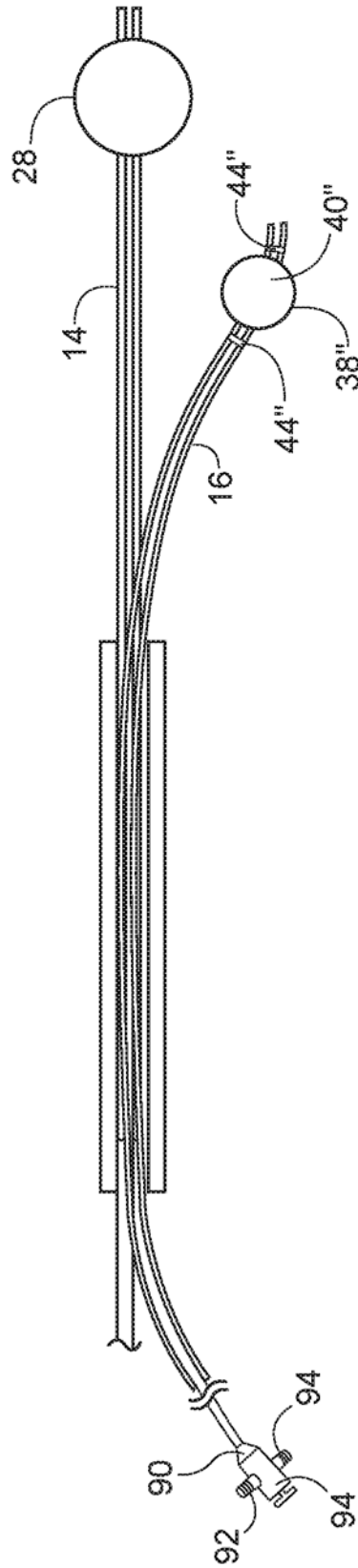


图 6

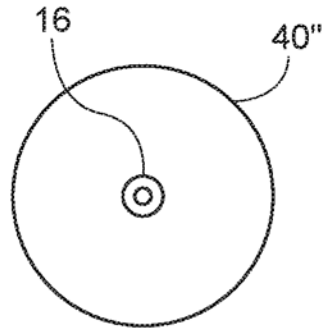


图 7

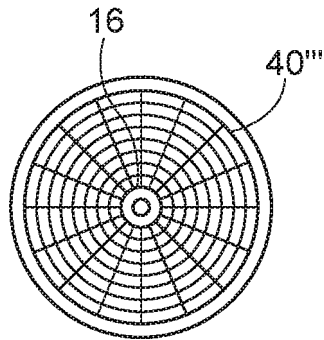


图 8

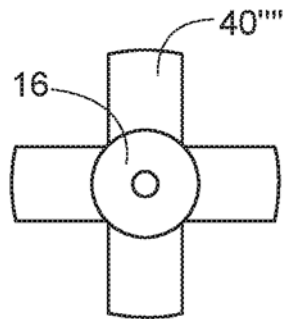


图 9

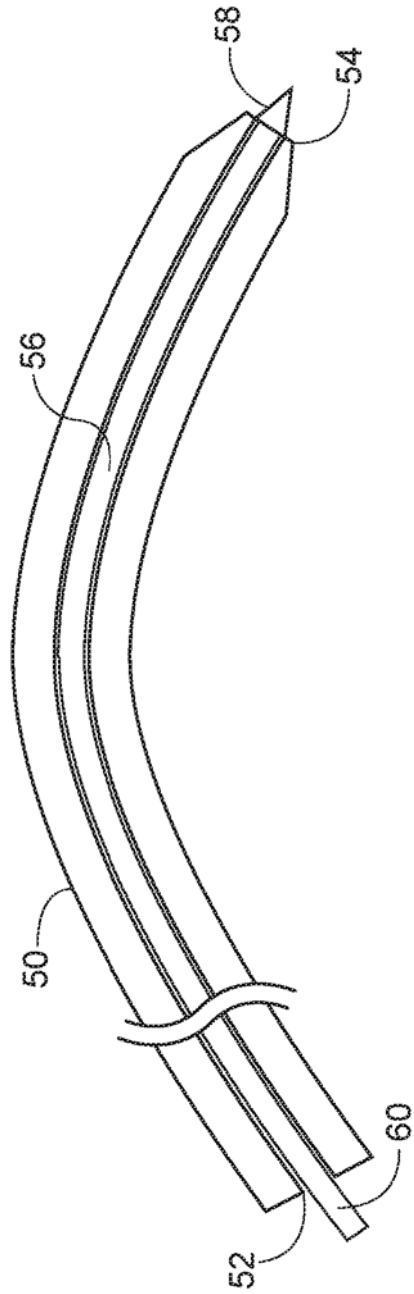


图 10

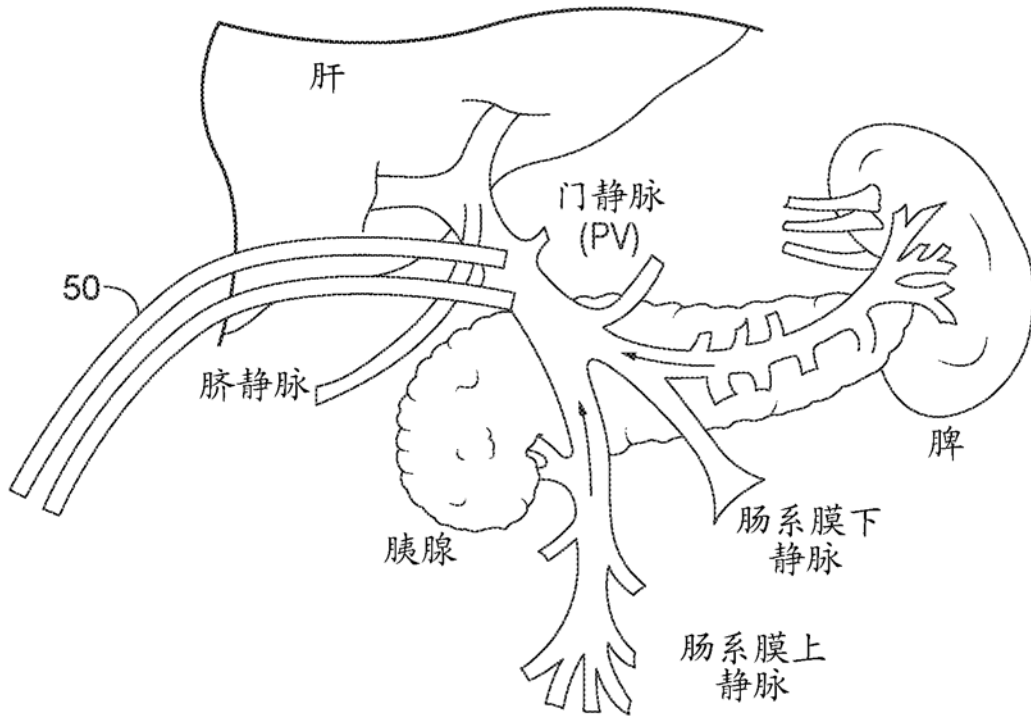


图 11

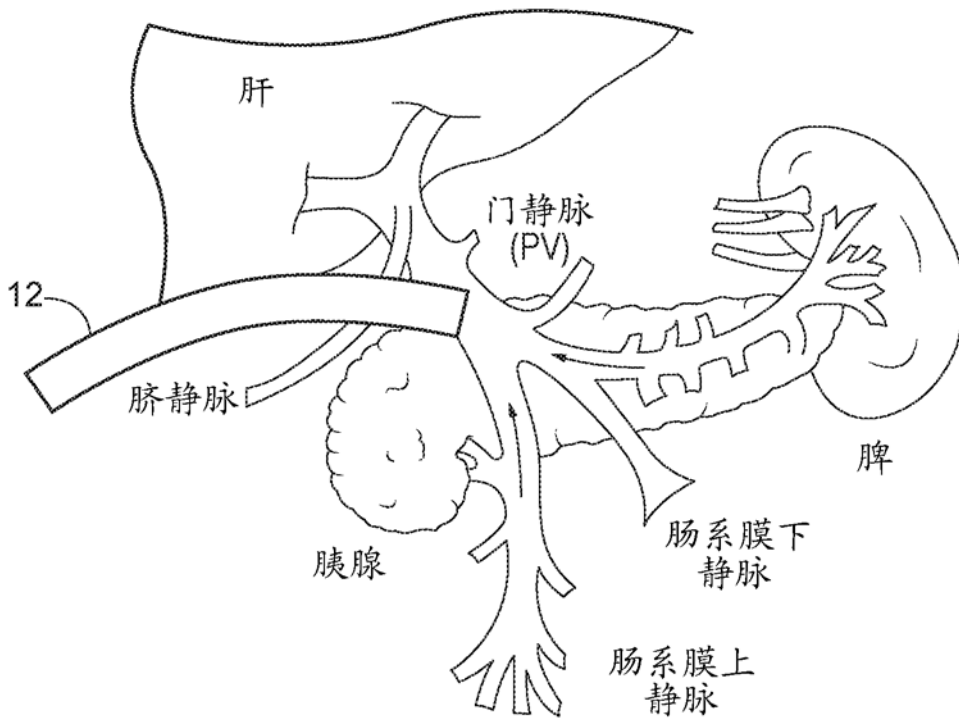


图 12

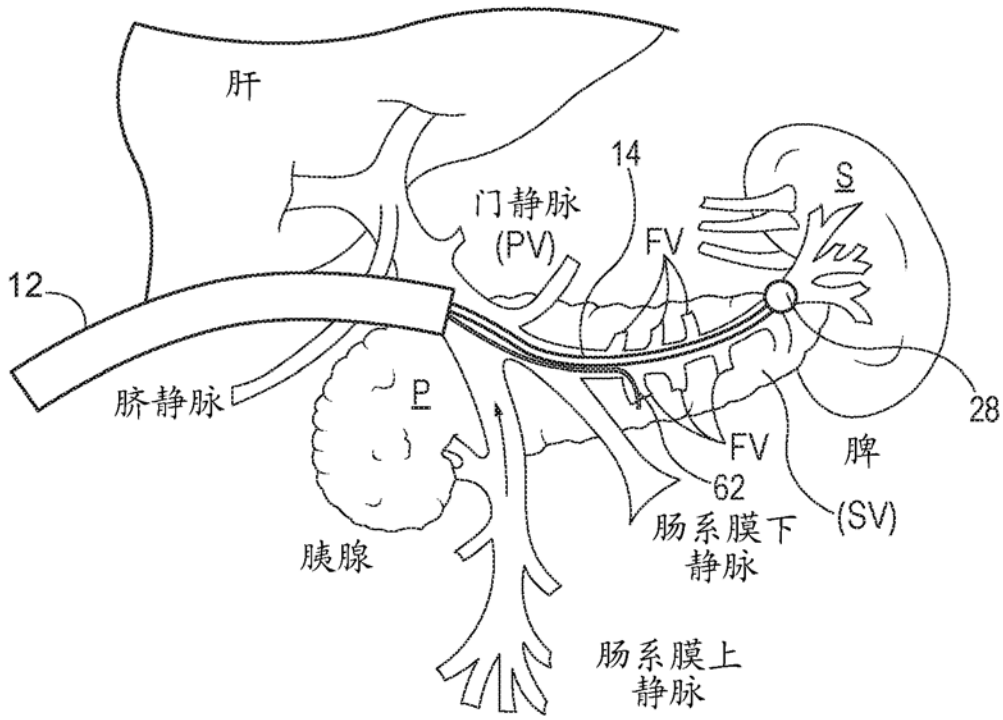


图 13

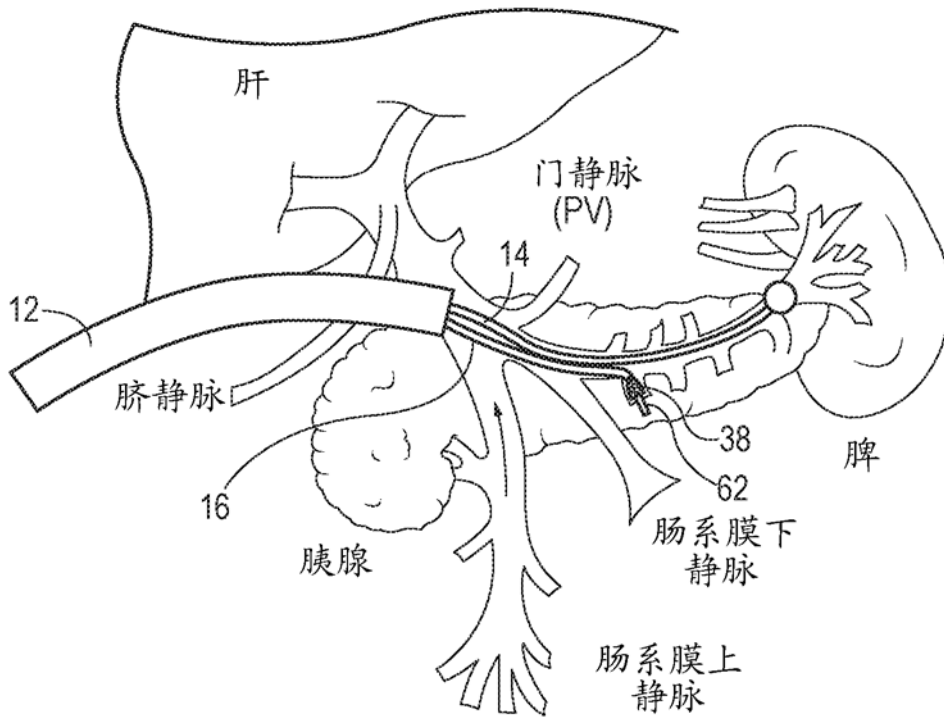


图 14



猪胰腺的治疗后的显微ct图像

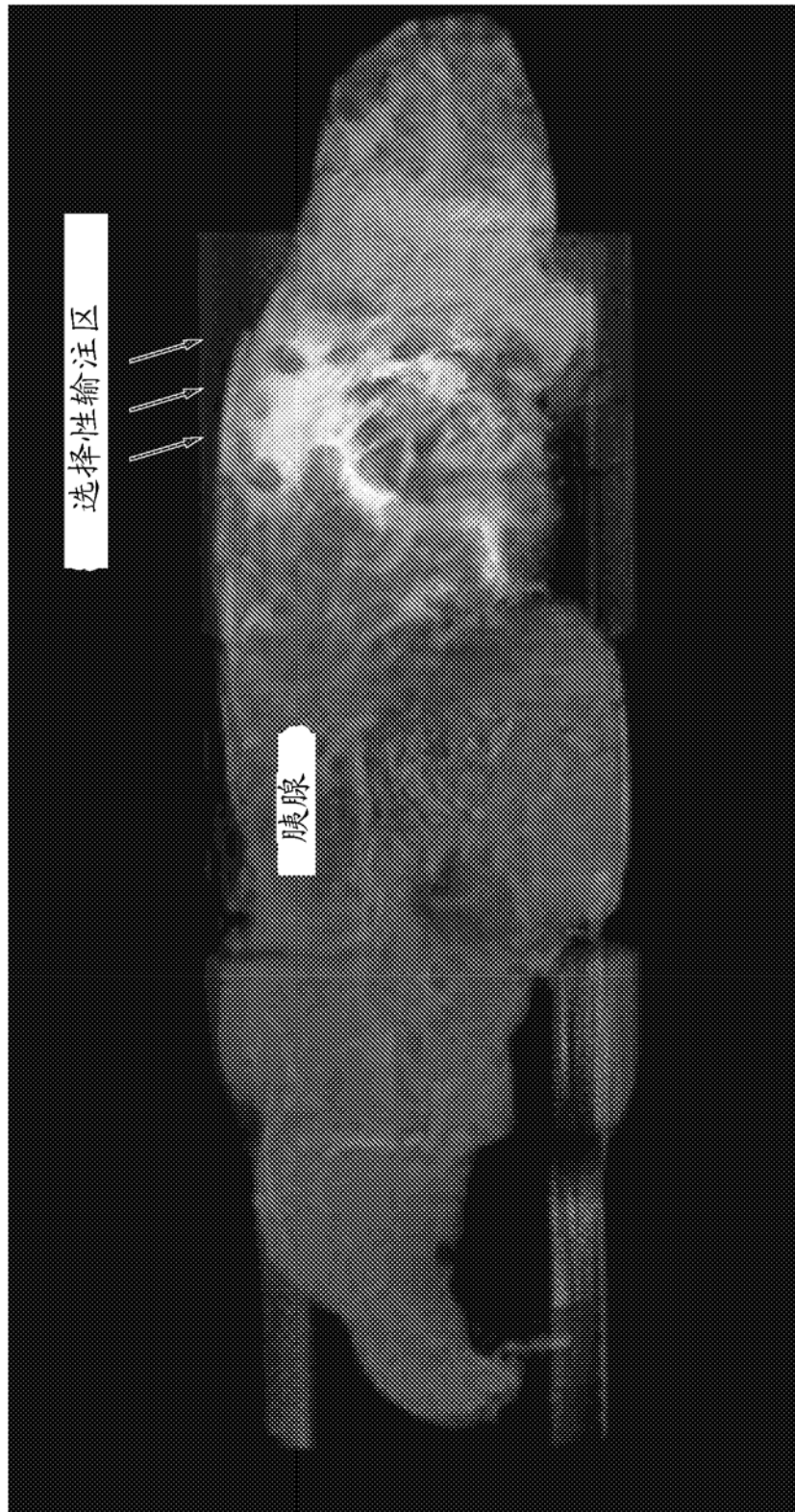


图 15

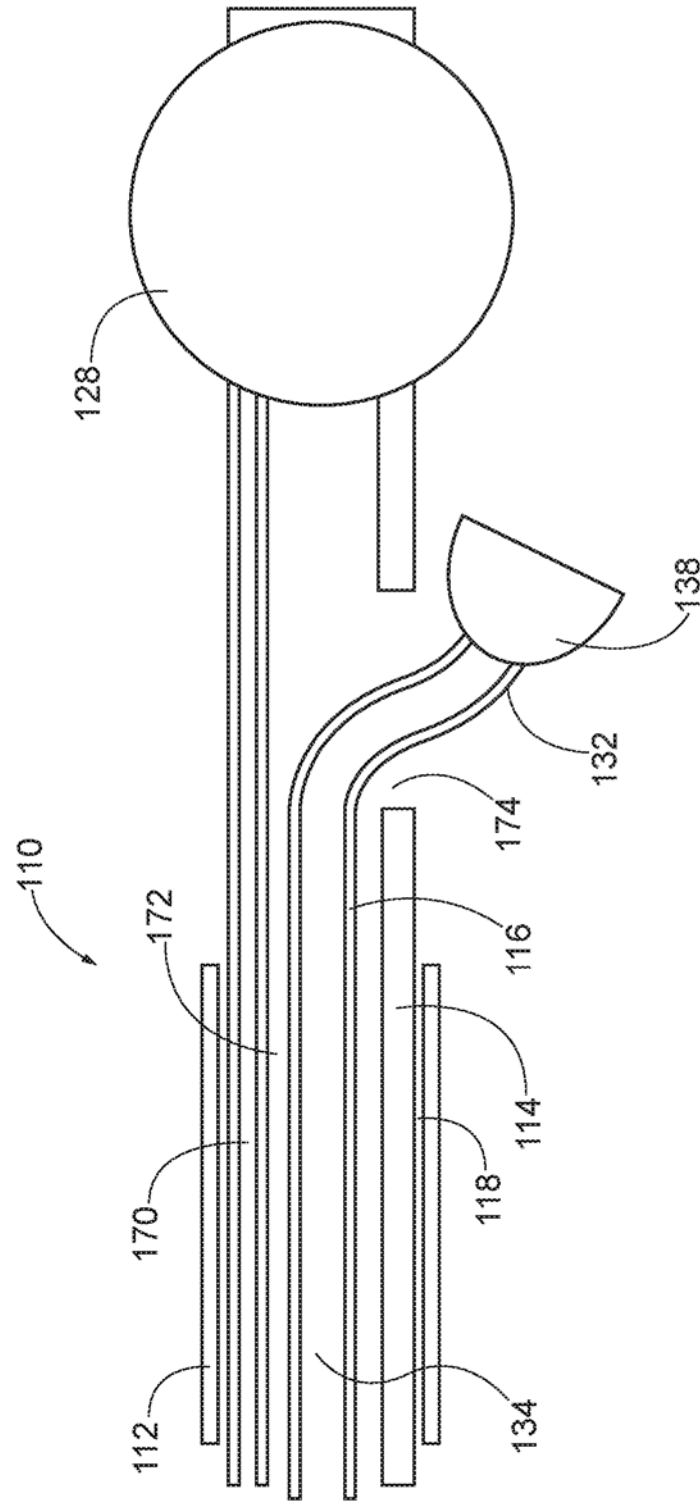


图 16

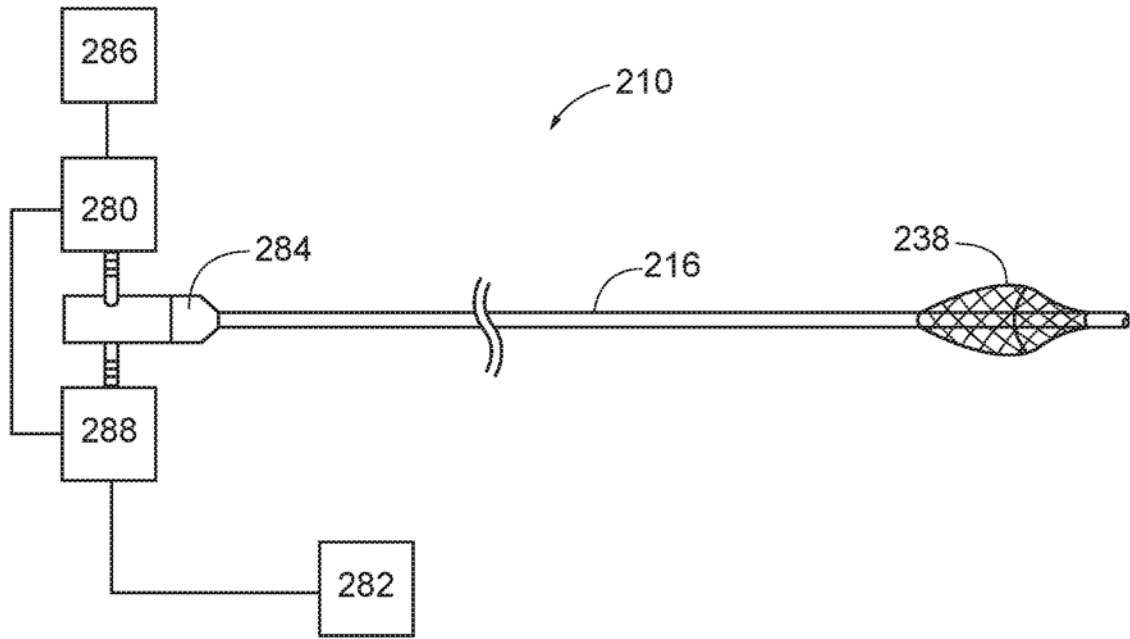


图 17

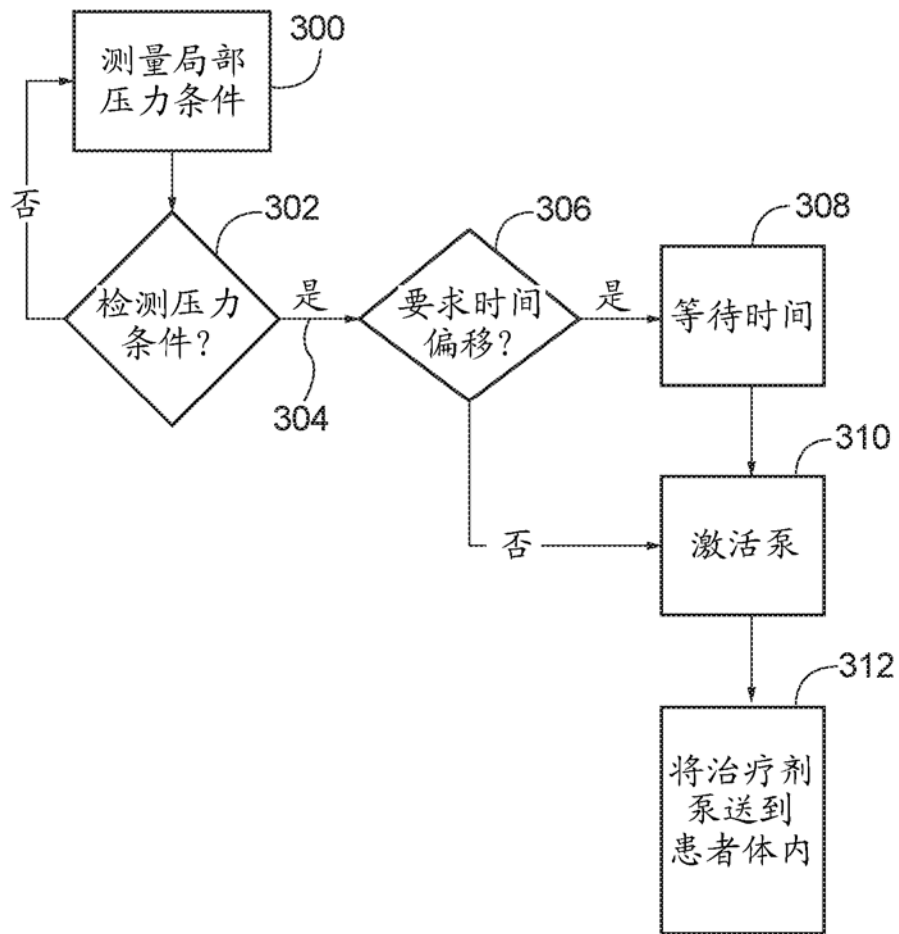


图 18

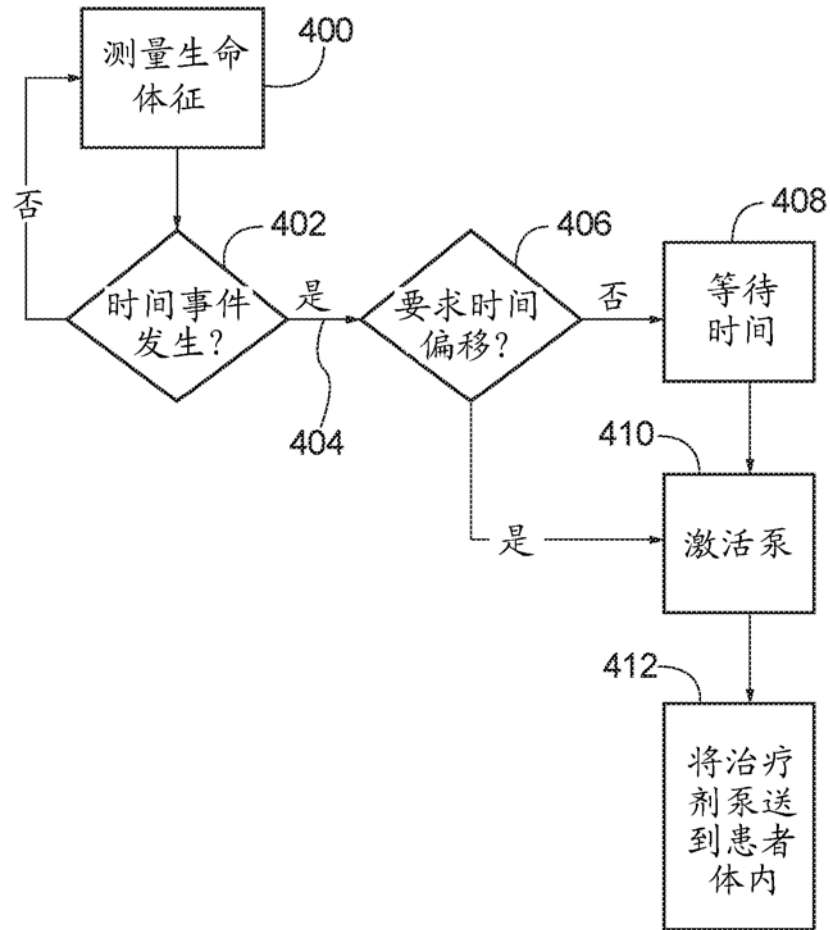


图 19

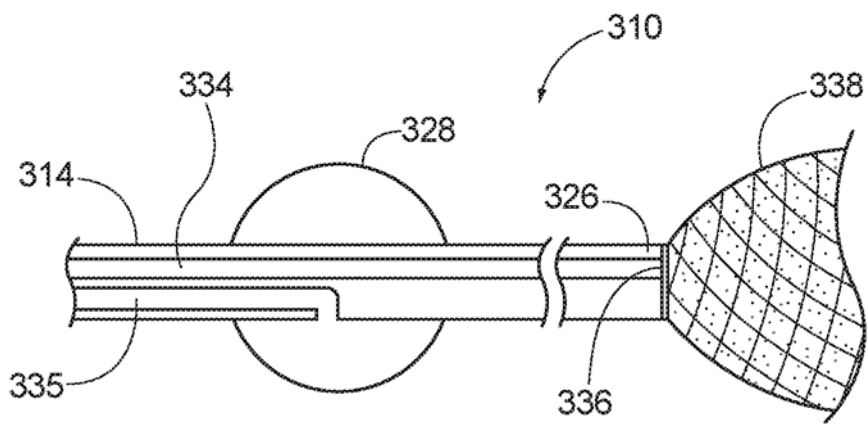


图 20

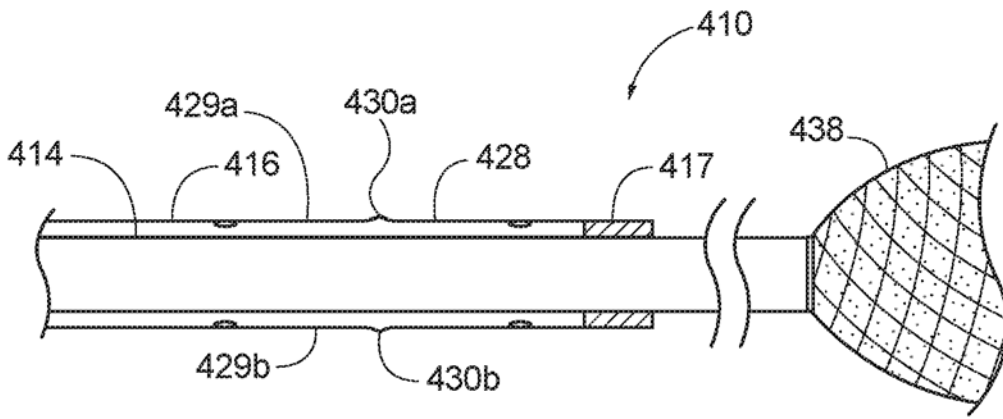


图 21

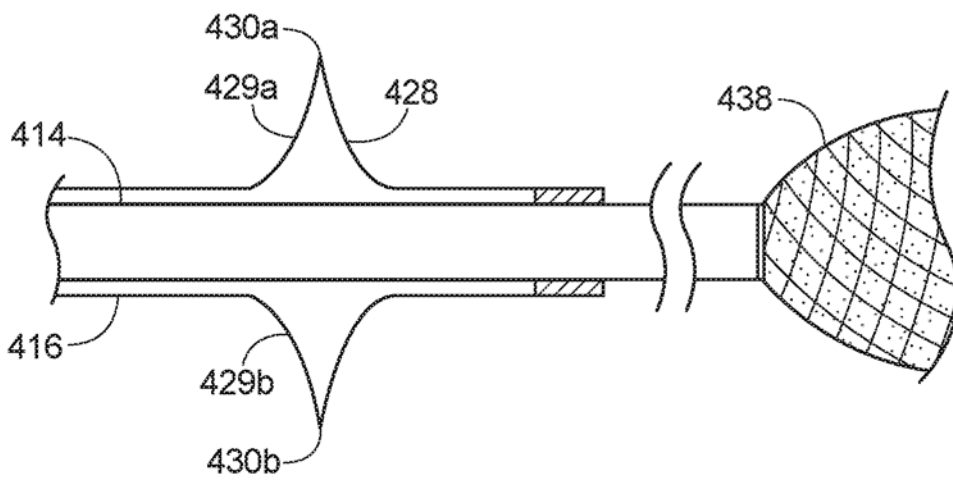


图 22

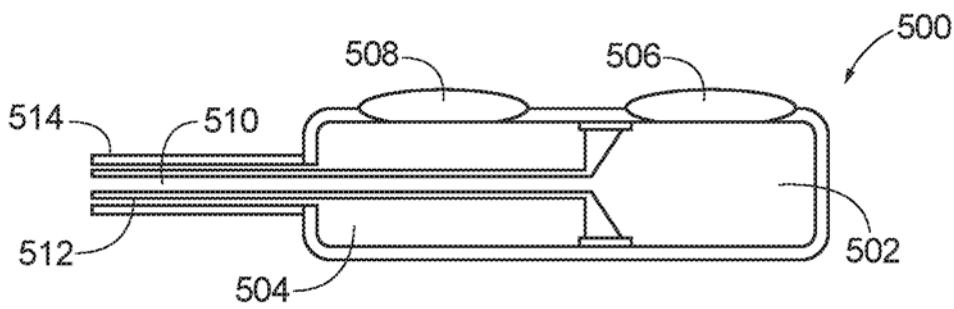


图 23

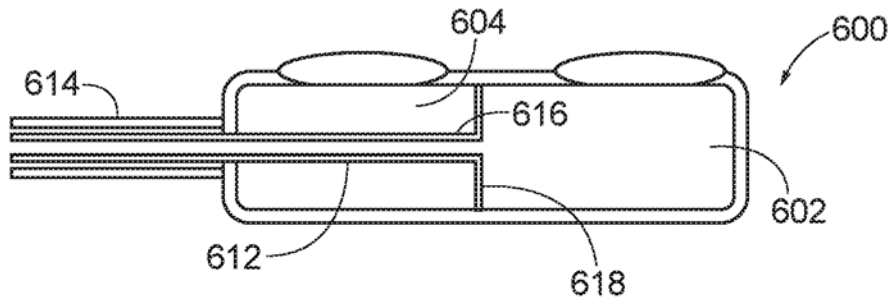


图 24A

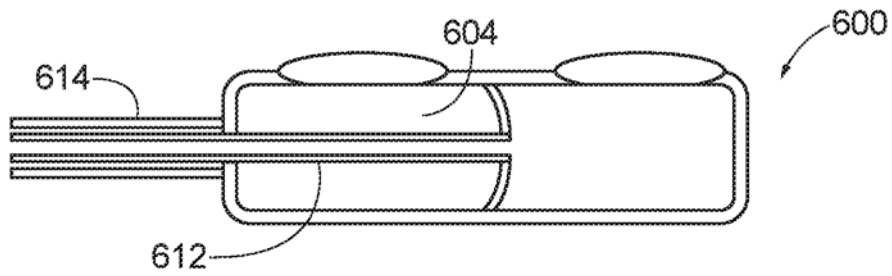


图 24B

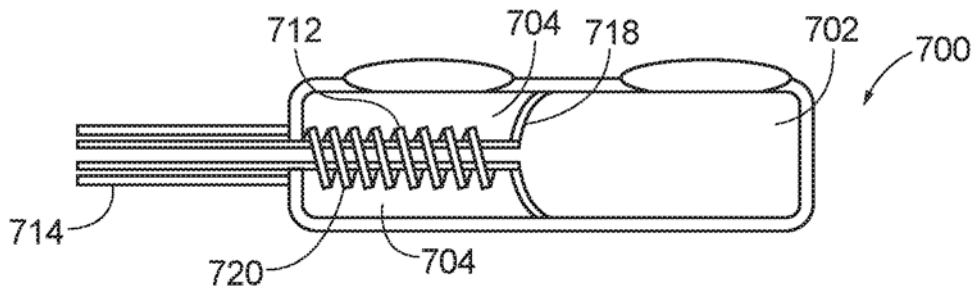


图 25A

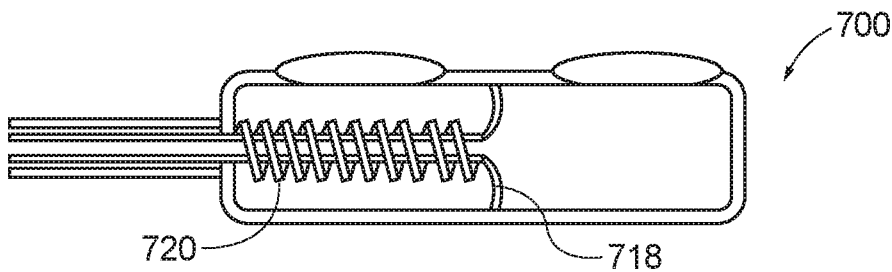


图 25B

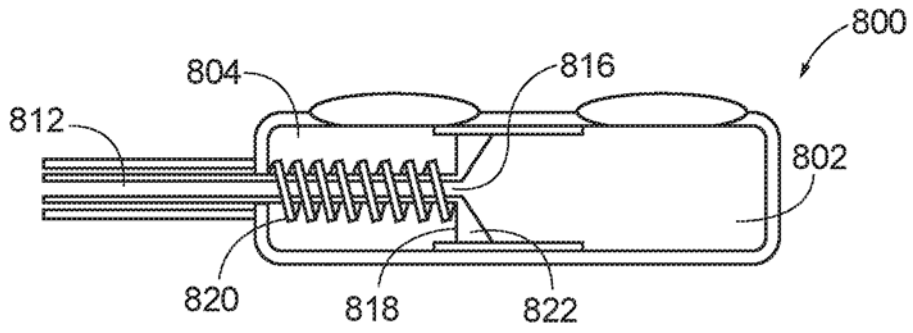


图 26A

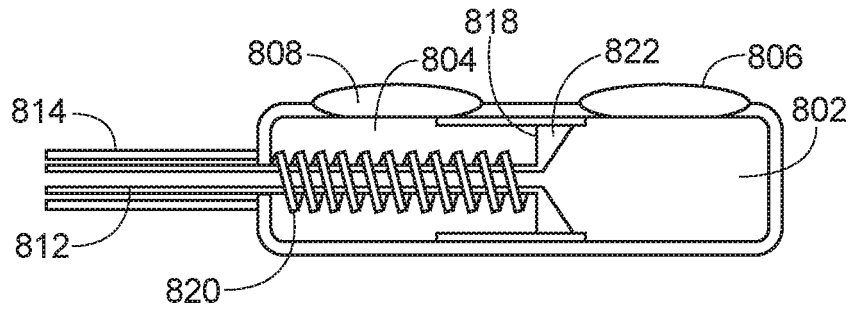


图 26B

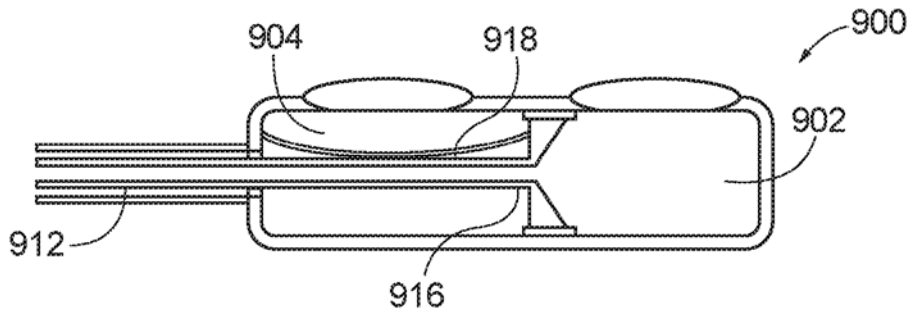


图 27A

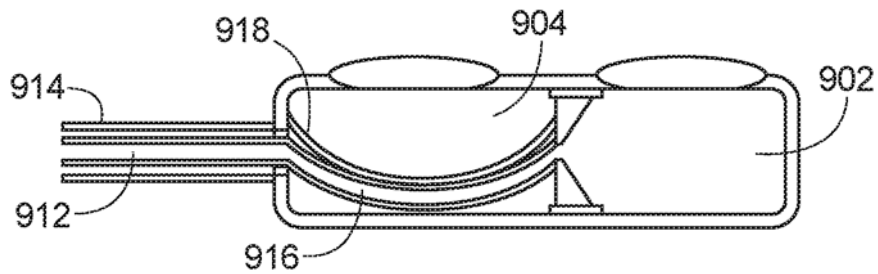


图 27B

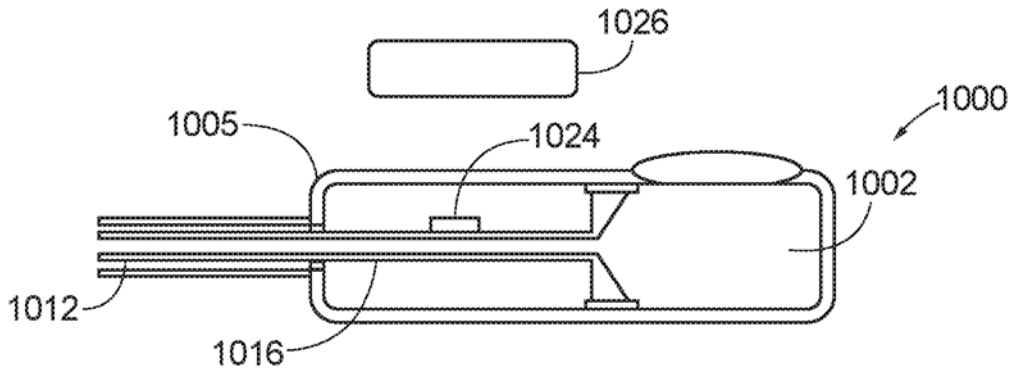


图 28A

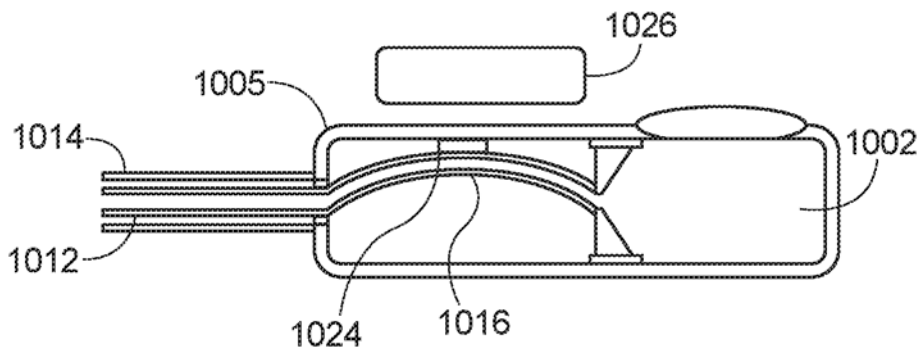


图 28B

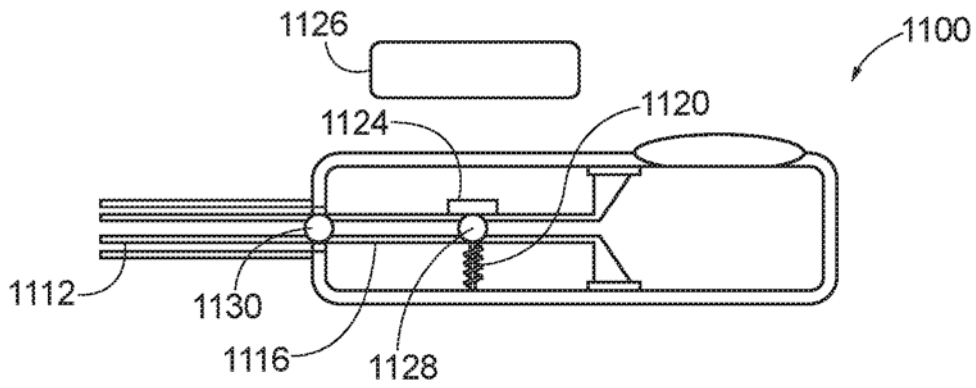


图 29A



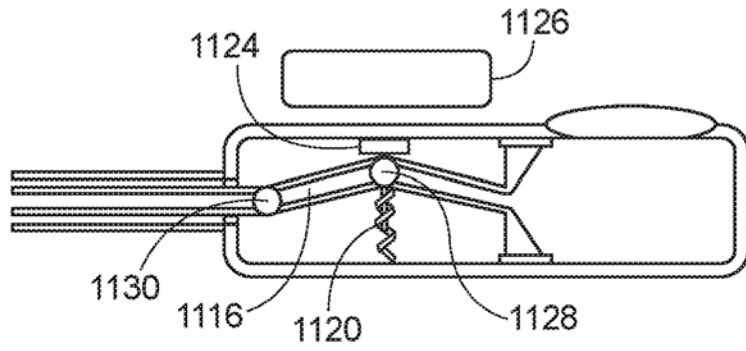


图 29B

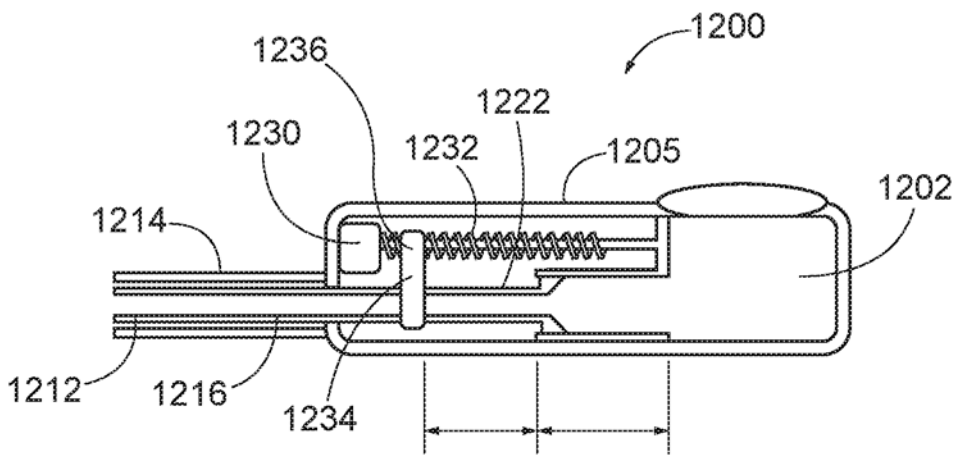


图 30A

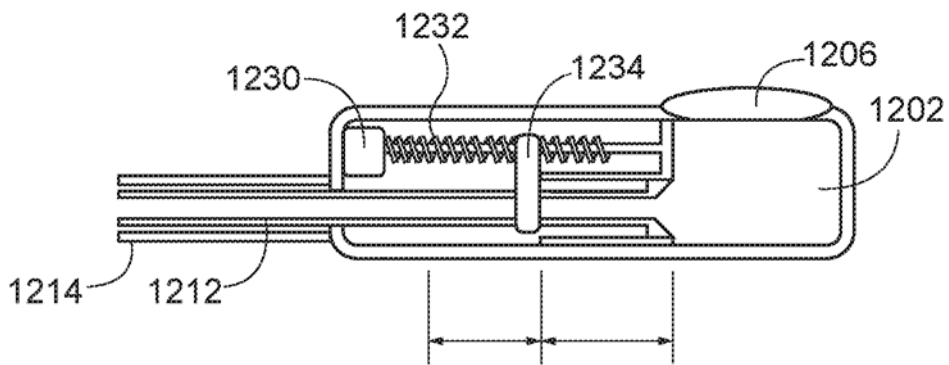


图 30B

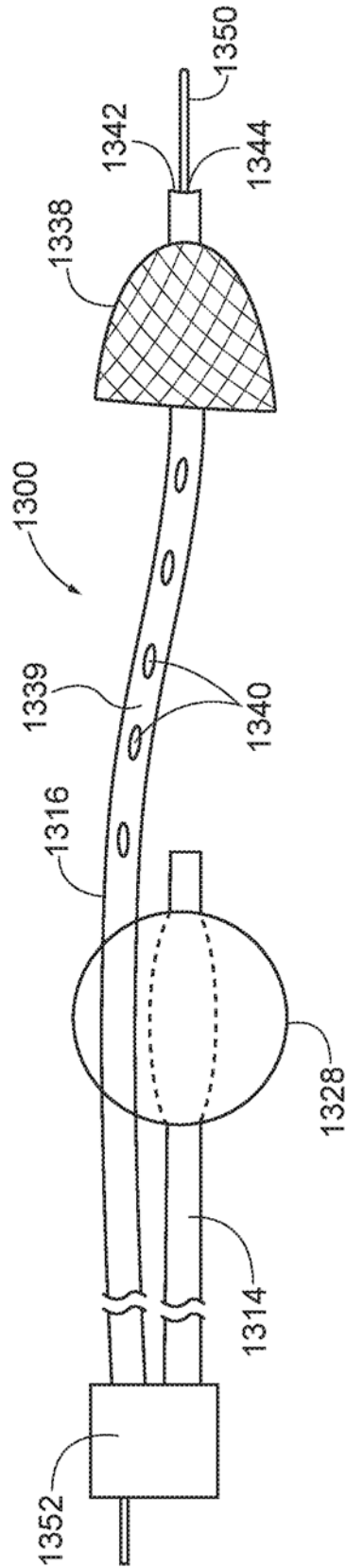


图 31

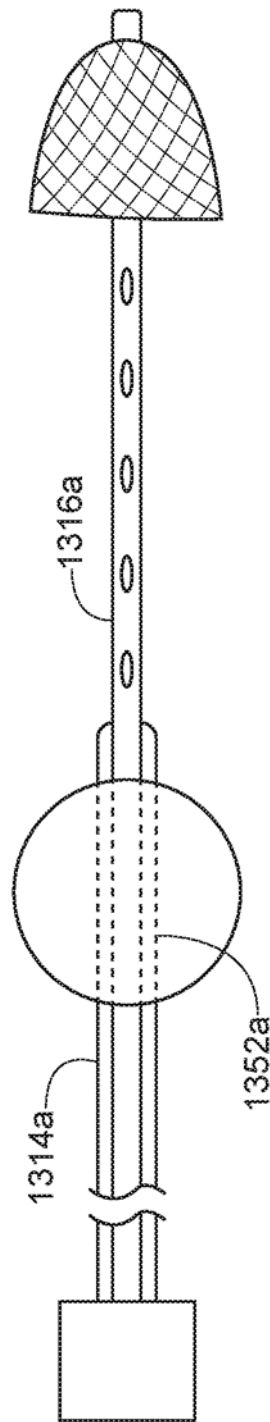


图 32

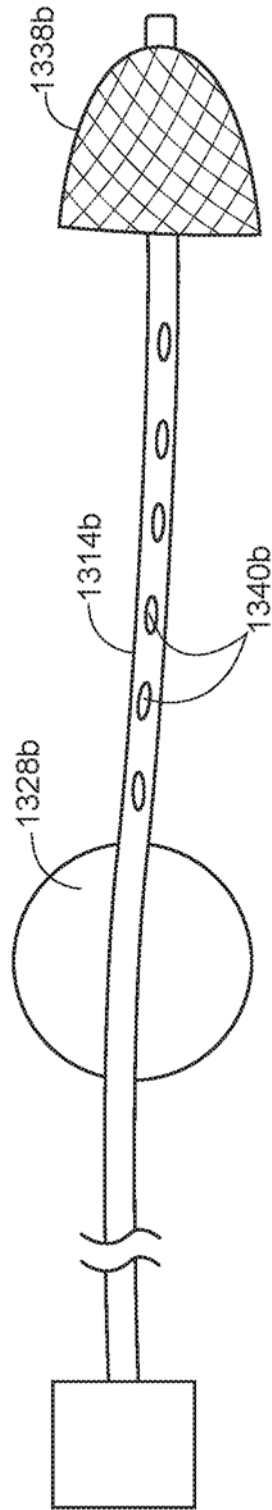


图 33



图 34