



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104837520 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 12

(21) 申请号 201380062985. 4

代理人 张国梁

(22) 申请日 2013. 09. 27

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/709, 806 2012. 10. 04 US

61/758, 125 2013. 01. 29 US

61/778, 090 2013. 03. 12 US

A61M 29/02(2006. 01)

A61B 1/00(2006. 01)

A61B 5/00(2006. 01)

A61B 7/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/062169 2013. 09. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/055348 EN 2014. 04. 10

(71) 申请人 凡塔里克斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 谢业方

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

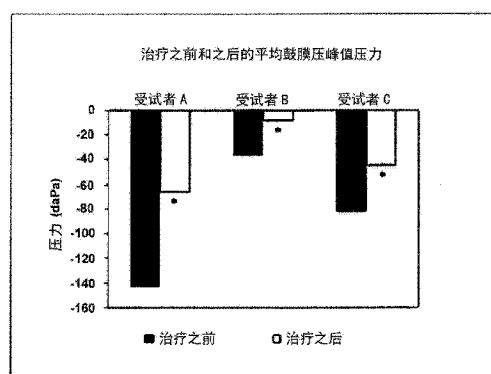
权利要求书2页 说明书23页 附图10页

(54) 发明名称

用于增加黏膜纤毛清除的方法和装置

(57) 摘要

本发明提供用于增加受试者的黏膜纤毛清除(MCC)从而预防、治疗或改善诸如咽鼓管功能障碍、中耳炎和上呼吸道和/或下呼吸道的疾病的病症中的MCC的非侵入性方法和装置。如本文所述,本发明的方法和装置通过向受试者施加非侵入性的外部运动/力而在所述受试者中产生内部机械振荡切应力而增加MCC,用于在有危险发生或患有上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管或中耳中由MCC系统的病损引起的病症的受试者中的预防性或治疗性应用。



治疗之前和之后的平均中耳压
*与各自的平均治疗之前压力相比,显著不同

1. 一种用于增加受试者的黏膜纤毛清除的方法,所述方法包括:
向在水平平面上仰卧体位的所述受试者提供振荡横向运动,其中所述振荡横向运动以约 60 至约 200 个循环 / 分钟的频率施加;和
提供所述振荡横向运动约 2- 约 60 分钟的时间期间。
2. 权利要求 1 的方法,其中所述方法清除至少一个选自由下述组成的组的成员中的粘液:咽鼓管、中耳、窦腔、鼻腔、气管、支气管和细支气管。
3. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动施加到所述受试者的每条腿的一部分。
4. 权利要求 3 的方法,其中所述振荡横向运动施加到所述受试者的每条腿的每个踝部。
5. 权利要求 3 的方法,其中所述振荡横向运动施加到所述受试者的每条腿的每个膝盖。
6. 权利要求 3 的方法,其中所述振荡横向运动施加到所述受试者的每条腿的每个腓部。
7. 权利要求 3 的方法,其中所述振荡横向运动施加到所述受试者的每条腿的每个股部。
8. 权利要求 3 的方法,其中所述振荡横向运动施加到所述受试者的每条腿的每个臀部。
9. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动施加到所述受试者的躯干。
10. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动的频率是约 90 至约 180 个循环 / 分钟。
11. 权利要求 10 的方法,其中所述振荡横向运动的频率是约 110 至约 160 个循环 / 分钟。
12. 权利要求 10 的方法,其中所述振荡横向运动的频率是约 130 至约 150 个循环 / 分钟。
13. 权利要求 10 的方法,其中所述振荡横向运动的频率是约 140 个循环 / 分钟。
14. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动施加约 10 至约 50 分钟的时间期间。
15. 权利要求 14 的方法,其中所述振荡横向运动施加约 20 至约 45 分钟的时间期间。
16. 权利要求 14 的方法,其中所述振荡横向运动施加约 25 至约 35 分钟的时间期间。
17. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动对所述受试者的臀部提供一侧到另一侧的扭转运动。
18. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动对所述受试者的躯干提供一侧到另一侧的扭转运动。
19. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动对所述受试者的头部提供一侧到另一侧的扭转运动。
20. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动转换成所述受试者前额约 5mm 至约 20mm 的横向位移。
21. 权利要求 20 的方法,其中所述振荡横向运动转换成所述受试者前额约 8mm 至约 14mm 的横向位移。
22. 权利要求 1 的方法,其中所述振荡横向运动转换成所述受试者前额约 0.5mm 至约 5mm 的纵向位移。

23. 权利要求 22 的方法, 其中所述振荡横向运动转换成所述受试者前额约 1mm 至约 2mm 的纵向位移。

24. 权利要求 1 的方法, 其中所述方法还包括保健提供者在所述时间期间终了后进行黏膜纤毛清除量的评估。

25. 权利要求 1 的方法, 其中所述振荡横向运动在所述受试者的呼吸系统中产生振荡切应力。

26. 权利要求 25 的方法, 其中所述振荡横向运动产生约 0.01 至约 10 达因 / cm^2 范围内的振荡切应力。

27. 权利要求 25 的方法, 其中所述振荡横向运动产生约 0.1 至约 5 达因 / cm^2 范围内的振荡切应力。

用于增加黏膜纤毛清除的方法和装置

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2012 年 10 月 4 日提交的美国临时专利申请号 61/709,806、2013 年 1 月 29 日提交的美国临时专利申请号 61/758,125 和 2013 年 3 月 12 日提交的美国临时专利申请号 61/778,090 的优先权,它们的公开内容通过引用结合在本文中用于所有目的。

发明领域

[0003] 本发明涉及增加黏膜纤毛清除以治疗咽鼓管机能障碍 (Eustachian tube dysfunction)、中耳炎 (otitis media) 和上呼吸道和 / 或下呼吸道的疾病的技术领域。

[0004] 发明背景

[0005] 由上呼吸系统和下呼吸系统组成的呼吸系统供应带氧血,并且从机体去除二氧化碳。由于空气是通过鼻子吸入的,在流入气管并且向下进入到支气管和细支气管并最终进入肺的肺泡(在肺泡中发生空气与血液之间的气体交换)之前,空气被鼻子和鼻窦温暖。与上呼吸系统相连,咽鼓管提供中耳经由鼻咽到外部气体的通路。咽鼓管通常是关闭的,以保护中耳免受声波和污染物,但是其间歇地开放以允许中耳压力与大气压相等,并且提供排出中耳中分泌的粘液的路径。

[0006] 黏膜纤毛清除 (Mucociliary clearance, MCC) 是保护呼吸系统、咽鼓管和中耳免受吸入的微生物病原体和生化与环境污染物质的先天性防御机制。MCC 机制由三种主要成分组成:(1) 黏蛋白,其是由作为粘液的主要成分的杯形细胞分泌的糖蛋白;(2) 离子转运机制,其保持纤毛周液 (periciliary liquid) 和黏膜层 (统称气道表面液) 的水合;(3) 内衬黏膜的纤毛,其以协调的方式跳动。呼吸道、咽鼓管和中耳内衬有散布着杯状细胞的纤毛上皮细胞。纤毛浸泡在一层水样纤毛周液中。位于所述纤毛周液上的是粘弹性黏膜层,其截留吸入的污染物。所述纤毛周液防止纤毛上的黏膜层的侵入,并且提供纤毛以协调方式和以最佳跳动频率跳动所需要的波动。跳动的纤毛将截留的污染物推到咽部以被吞咽到胃肠道中或通过嘴排出。

[0007] 理解 MCC 机制的病损是多种上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管和 / 或中耳的疾病和病症的基础。MCC 系统的病损通常起始于促使过量的粘液分泌的炎症。这引起气道表面液的脱水,然后这引起纤毛塌陷,这导致粘液累积和最终的感染。如果 MCC 没有得到恢复,其导致炎症复发和恶化发作的恶性循环、粘液累积和感染,这可以导致永久性的细胞损伤。在破坏性的呼吸疾病,如慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease) (包括慢性支气管炎 (chronic bronchitis) 和肺气肿 (emphysema))、哮喘、囊性纤维化 (cystic fibrosis) 和原发性纤毛运动障碍 (primary cilia dyskinesia) 中,发现病损的 MCC。其还在显著影响生命质量的上呼吸道病症 (如慢性鼻窦炎 (chronic sinusitis)、过敏性和非过敏性鼻炎、咽鼓管机能障碍和中耳炎) 中发现。尽管存在治疗这些疾病和病症的装置和方法,但是它们通常带有缺点,并且不是直接恢复 MCC,大部分当前的治疗仅仅治疗症状。

[0008] 例如,治疗剂和药物,包括,抗炎剂,粘液溶解药,支气管扩张剂,抗生素等,通常开

处方和 / 或不需处方就可得到,用来治疗呼吸道疾病和病症。然而,这些治疗剂和药物设计用来治疗症状。这些治疗剂无一直接恢复 MCC,并且因此,在防止严重的呼吸道疾病的进展方面不是完全有效的。对于呼吸道清洗存在有限的装置选择,并且现有的靶向下呼吸系统的装置限于少数患者群体使用。因此,需要没有通常伴随现有的治疗的不需要的副作用和低效率的通过改善 MCC 治疗上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管和中耳的疾病和病症的非侵入性的方法。本发明满足这一需求并且还提供了相关的优点。

[0009] 发明简述

[0010] 本发明提供用于增加受试者的黏膜纤毛清除 (MCC) 从而预防、治疗或改善诸如咽鼓管机能障碍、中耳炎和上呼吸道和 / 或下呼吸道的疾病的病症中的 MCC 的非侵入性方法和装置。如本文所述,本发明的方法和装置通过向受试者施加非侵入性的外部运动 / 力而在所述受试者中产生内部机械振荡切应力而增加 MCC,用于在有危险发生或患有上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管或中耳中由 MCC 系统的病损引起的病症的受试者中的预防性或治疗性应用。

[0011] 在一个方面中,本发明提供用于增加受试者的黏膜纤毛清除的方法,所述方法包括:

[0012] 向在水平平面上仰卧体位的受试者提供振荡横向运动,其中所述振荡横向运动以约 60 至约 200 个循环 / 分钟的频率施加;和

[0013] 提供所述振荡横向运动约 2- 约 60 分钟的时间期间。

[0014] 在一些实施方案中,本发明的方法清除选自由下述组成的组的至少一个成员中的黏膜:咽鼓管,中耳,窦腔,鼻腔,气管,支气管,细支气管以及它们的组合。

[0015] 在其他实施方案中,所述振荡横向运动施加到受试者的每条腿的一部分。在某些情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的每个臀部、大腿、股 (thigh)、膝盖、小腿、腓、踝和 / 或足部。

[0016] 在一些实施方案中,所述振荡横向运动以约 90- 约 180 个循环 / 分钟 (CPM) 的频率施加,例如,以约 110- 约 160 CPM,约 130- 约 150 CPM 或约 140 CPM 的频率施加。在其他实施方案中,所述振荡横向运动施加约 10- 约 50 分钟,例如,约 20- 约 45 分钟或约 25- 约 35 分钟的时间期间。

[0017] 在某些实施方案中,所述振荡横向运动向受试者的臀部、躯干和 / 或头部提供从一侧到另一侧的扭转运动。在其他实施方案中,所述振荡横向运动转换为受试者前额约 5mm 至约 20mm (例如,约 8mm 至约 14mm) 的横向位移。在其他实施方案中,所述振荡横向运动转换为受试者前额约 0.5mm 至约 5mm (例如,约 1mm 至约 2mm) 的纵向位移。

[0018] 在一些实施方案中,所述方法还包括保健提供者在时间期间终了后进行黏膜纤毛清除量的评估。在某些情形中,用鼓室计评估黏膜纤毛清除量。

[0019] 在某些实施方案中,所述振荡横向运动在受试者的呼吸系统中产生振荡切应力。在具体的实施方案中,施加到受试者的腿部和 / 或躯干的振荡横向运动传到上身,这在下呼吸道和上呼吸道、中耳和咽鼓管的上皮表面中产生振荡切应力。在一些情形中,所述振荡横向运动产生约 0.01 至约 10 达因 / cm^2 ,例如,约 0.1 至约 5 达因 / cm^2 范围内的切应力。

[0020] 在另一个方面中,本发明提供提供一种用于预防或治疗上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管或中耳的病症的非侵入性的方法。病症的非限制性的实例包括咽鼓管机能障碍;

中耳炎；原发性纤毛运动异常 (primary ciliary dyskinesia)；囊性纤维化；上呼吸道病症，如，例如，过敏性鼻炎 (allergic rhinitis)，非过敏性鼻炎 (non-allergic rhinitis)，和鼻窦炎 (sinusitis)；下呼吸道病症，如，例如，慢性支气管炎 (chronic bronchitis)，肺气肿 (emphysema)，和哮喘 (asthma)；以及它们的组合。

[0021] 本发明的方法可以用本文所述的装置或用能够向在水平平面上仰卧体位的受试者以约 60 至约 200 个循环 / 分钟的频率提供约 2 至约 60 分钟时间期间的振荡横向运动的任意装置或设备进行。

[0022] 从下述详细描述和附图中，本领域技术人员将清楚本发明的其他目的、特征和优点。

[0023] 附图简述

[0024] 图 1 是人体运动方向的图示。

[0025] 图 2 是中耳和咽鼓管的解剖图示。

[0026] 图 3 是呼吸道上皮和形成黏膜纤毛清除系统的细胞的图示。

[0027] 图 4 是按照本发明的实施方案所述的示例性的装置的图示。

[0028] 图 5A-C 示例本发明的示例性装置的其他实施方案。

[0029] 图 6A 示例与虚假培养物相比，在切应力之前和由 28、70 和 140 个循环 / 分钟的频率的切应力立即去除培养物后的切应力后培养物之间气道表面液 (ASL) 高度的变化。

[0030] 图 6B 示例与虚假培养物相比，在培养物以 28、70 和 140 CPM 的振荡切应力去除后随时间过去的培养物中气道表面液 (ASL) 高度。

[0031] 图 7 示例与虚假培养物相比，经受 28、70 和 140 CPM 的频率的切应力的培养物的气道表面液 (ASL) 中稳态 ATP 浓度的比较。

[0032] 图 8A 示例与虚假培养物相比，在切应力之前和由 28、70 和 140 CPM 的频率的切应力立即去除培养物后的切应力后培养物之间的纤毛跳动频率 (CBF) 的变化。

[0033] 图 8B 示例与虚假培养物相比，由 28、70 和 140 CPM 的振荡切应力去除培养物后随时间过去的纤毛跳动频率 (CBF)。

[0034] 图 9 示例对受试者 A 以 140 CPM 治疗 30 分钟之前和之后右耳的中耳压力。

[0035] 图 10 示例对受试者 B 以 140 CPM 治疗 30 分钟之前和之后 (A) 左耳和 (B) 右耳的中耳压力。

[0036] 图 11 示例对受试者 C 以 140 CPM 治疗 15 分钟之前和之后 (A) 左耳和 (B) 右耳的中耳压力。

[0037] 图 12 示例受试者 A、B 和 C 治疗之前和之后的平均中耳压力。

[0038] 图 13 示例用本文所述的装置沿着呼吸道产生振荡运动个体的前额随时间的位移。图 13A 示例从一侧到另一侧的方向的前额位移 (横向位移)。图 13B 示例头到脚趾方向的前额位移 (纵向位移)。

[0039] 发明详述

[0040] I. 介绍

[0041] 本发明提供用于增加受试者的黏膜纤毛清除 (MCC) 的非侵入性的方法和装置。在一些方面中，本发明可用于预防、治疗或改善诸如咽鼓管机能障碍、中耳炎和上呼吸道和 / 或下呼吸道的疾病的病症中的 MCC。

[0042] MCC 是保护肺免受吸入的病原体和污染物质的先天性防御机制。MCC 机制由三种成分组成：杯形细胞的黏蛋白分泌；保持气道表面液 (ASL) 充分水合的离子转运机制；和内衬气道表面的纤毛，所述纤毛同步跳动将粘液推往咽部，使其被吞咽或咳出。MCC 系统由上皮提供，所述上皮由散布有内衬中耳、咽鼓管、鼻和窦腔、气管、支气管和细支气管的杯形细胞的纤毛化的细胞组成。在诸如囊性纤维化 (CF)、慢性阻塞性肺梗阻 (chronic obstructive pulmonary obstruction, COPD)、慢性鼻炎 (chronic rhinitis) 和中耳炎的疾病中，MCC 受到损害。

[0043] 当前的粘液清除装置使用 8-30Hz 的非常高的频率的振荡切应力。这些装置中的大部分旨在产生足以松懈任何黏附的粘弹性粘液的高切应力，然后，被松懈的粘液通过咳嗽被移出。幼儿或因呼吸道疾病虚弱的个体不能耐受这些高频装置中的一些，由此使得其不适合需要改善的 MCC 的一些个体使用。本发明的方法和装置克服了这些局限，并且还通过使用约 1-3Hz，例如，约 60-200 个循环 / 分钟 (CPM) 的频率低得多的振荡切应力增加 MCC 提供另外的优点，所述低得多的频率被所有个体充分耐受。例如，提供约 60-200 CPM (例如，约 140 CPM) 的低得多的频率的振荡切应力的示例性的装置足以使得患有中耳炎的受试者的咽鼓管间歇性地打开，并且允许中耳压力和 / 或排出的平衡。

[0044] 由此，本发明部分是基于下述令人惊讶的发现：当通过本文所述的方法和装置产生的约 60 和约 200 CPM (例如，约 140 CPM) 的频率的机械振荡切应力刺激内衬受试者的呼吸道和咽鼓管的粘液的上皮细胞中的细胞外三磷酸腺苷 (ATP) 释放时，MCC 增加。这种细胞外 ATP 中的增加增加内衬粘液的纤毛的跳动频率，增加离子转运 (这增加气道表面液的水合)，并且增加黏蛋白的分泌，这共同增强 MCC 系统向咽部推动含有截留的污染物的粘弹性粘液的能力，使其被吞咽到胃肠道中和 / 或通过嘴巴排出。本发明的方法和装置由此通过向整个呼吸系统机械递送振荡切应力而刺激 MCC 系统的全部三种成分。

[0045] II. 定义

[0046] 术语“清除咽鼓管”用在本文中是指短暂打开咽鼓管，以允许中耳中的气压与外部大气的气压平衡和流体从中耳中排出。

[0047] 当用于本文时，术语“每条腿的部分”或“腿的一部分”是指受试者腿的单独的部分。所述部分包括臀部、大腿或股部、膝盖、小腿或腓部、踝部和脚部。

[0048] 术语“横向运动”是指在人体的冠状面或额状面内的运动。图 1 提供了表示用于确定人体运动的各种平面的示意图，包括冠状面 (“plano coronal”)。本领域普通技术人员容易将冠状面或额状面理解为从后面向前面纵向分割身体的平面。当身体被冠状面分割时，面部与头的后部、胸与背部、手掌与手背以及胫部与腓部是分开的。当用于本文时，向受试者的腿的一部分的横向运动是指该部分腿在冠状面或额状面内的从一侧到另一侧的运动。作为非限制性的实例，受试者踝部的横向运动是指该踝部的从一侧到另一侧的运动，并且受试者膝盖的横向运动是指膝盖的从一侧到另一侧的运动。

[0049] 当用于本文时，术语“从一侧到另一侧的扭转运动”是指在受试者的臀部、胸部、颈部和头部区域产生的运动，其中前述解剖部分在冠状面或额状面上经历从一侧到另一侧的运动，该从一侧到另一侧的运动与在冠状面和横切面上的扭转运动同时发生并且组合发生。如图 1 所示，横切面 (“plano transversal”) 还称为水平面、轴向面或经轴面，其容易被本领域普通技术人员理解为将身体分割为上部和下部部分的想象的平面。所述横切面与

冠状面和矢状面是垂直的。如本文所述,“扭转运动”是指受试者的臀部、胸部、颈部和头部区域在横切面和冠状面上的略微的翻转。

[0050] 当用于本文时,术语“横向位移”是指身体的解剖部分从其初始静止位在冠状面或额状面内的侧向方向上的空间位移。因此,受试者身体部分的一部分(如腿或前额)的“横向位移”是指冠状面或额状面内身体部分的所引用部分移动的距离。作为非限制性的实例,这一距离可以从身体部分一部分的外表面上的点的开始位置到由该身体部分的横向位置导致的该点的最远的向外位置进行测量。如本文所述,按照本发明的方法和装置施加给受试者的振荡横向运动转化为受试者前额的给定距离的横向位移。

[0051] 术语“纵向位移”用在本文中是指在头部-到-脚趾方向上身体的解剖部分从其初始的静止位的空间位移。由此,受试者身体部分(如腿或前额)的一部分的“纵向位移”是指在头部-到-脚趾方面内该身体部分的所引用部分移动的距离。作为非限制性的实例,这一距离可以从受试者身体部分的一部分的外表面上的点的开始位置到由该身体部分的纵向位移导致的该点的最远向外位置进行测量。如本文所述,按照本发明的方法和装置施加给受试者的振荡横向运动转化为所述受试者的前额的给定距离的纵向位移。

[0052] 术语“受试者”、“患者”或“个体”典型地是指人,但是也指其他动物,包括,例如,其他灵长类(例如,猴子)、啮齿类(例如,大鼠、小鼠)、犬类(例如,狗)、猫科(例如,猫)、马科(例如,马)、绵羊科、猪类动物等。

[0053] III. 实施方案描述

[0054] 本发明提供用于增加受试者的黏膜纤毛清除(MCC)的非侵入性方法和装置,所述方法或装置用于预防、治疗或改善诸如咽鼓管机能障碍、中耳炎和上呼吸道和/或下呼吸道的疾病的病症中的MCC。不限于任何具体的理论,本发明是基于这样的发现:由本文所述的方法和装置产生的机械振动切应力刺激内衬受试者的呼吸道和咽鼓管的粘液的上皮细胞中细胞外ATP的释放。这种细胞外ATP水平的提高提高内衬粘液的纤毛的跳动频率,增加离子转运(这增加气道表面液的水合),并且增加黏蛋白的分泌,这些共同提高MCC系统向咽部推动含有截留的污染物的粘弹性粘液的能力,使其被吞咽到胃肠道中和/或通过嘴巴排出。由此,本发明的方法和装置通过向受试者施加非侵入性外部运动和/或力而在受试者内产生内部机械振荡切应力而增加MCC,用于有危险发生或患有由MCC系统的病损引起的上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管或中耳病症的受试者中的预防性或治疗性应用。

[0055] 在一个方面中,本发明提供用于增加受试者的黏膜纤毛清除(MCC)的方法,所述方法包括:

[0056] 向在水平平面上仰卧体位的受试者提供振荡横向运动,其中所述振荡横向运动以约60至约200个循环/分钟的频率施加;和

[0057] 提供所述振荡横向运动约2-约60分钟的时间期间。

[0058] 在一些实施方案中,本发明的方法清除至少一个选自由下述组成的组的成员中的粘液:咽鼓管、中耳、窦腔、鼻腔、气管、支气管、细支气管以及它们的组合。

[0059] 在其他实施方案中,所述振荡横向运动施加到受试者的每条腿的一部分。在某些情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的每条腿的每个踝部。在其他情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的每条腿的每个膝盖上。在其他情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的每条腿的每个腓部。在另一些情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的每条腿的

每个股部。在其他情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的臀部。在其他情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的躯干上。在一些情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的每条腿的一个或多个部分上(例如,臀部、大腿、股、膝盖、小腿、腓、踝和/或足部)。在其他情形中,所述振荡横向运动施加在受试者的每条腿和躯干的部分上。在优选的实施方案中,所述受试者是人(例如,儿童或成年人)。

[0060] 在一些实施方案中,所述振荡横向运动以约 90–约 180 个循环/分钟(CPM)的频率施加,例如,以约 110–约 160 CPM,约 120–约 160 CPM,约 130–约 150 CPM 或约 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190 或 200 CPM 的频率施加。在其他实施方案中,所述振荡横向运动施加约 10–约 50 分钟,例如,约 20–约 45 分钟或约 25–约 35 分钟或约 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 或 60 分钟的时间期间。

[0061] 在某些实施方案中,所述振荡横向运动向受试者的臀部、躯干和/或头部提供从一侧到另一侧的扭转运动。在其他实施方案中,所述振荡横向运动转换为受试者前额约 5mm 至约 20mm(例如,约 7.5mm 至约 15mm,约 8mm 至约 14mm,约 8mm 至约 12mm,约 9mm 至约 10mm,或约 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 或 20mm)的横向位移。在其他实施方案中,所述振荡横向运动转换为受试者前额约 0.5mm 至约 5mm(例如,约 0.5mm 至约 3mm,约 0.5mm 至约 2mm,约 1mm 至约 2mm,或约 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 或 5mm)的纵向位移。

[0062] 在一些实施方案中,所述方法还包括保健提供者在时间期间终了后进行黏膜纤毛清除量的评估。在某些情形中,用鼓室计评估黏膜纤毛清除量。

[0063] 在其他实施方案中,所述水平表面包括地板、床垫、衬垫(pad)、桌面、护垫、地毯等。

[0064] 在某些实施方案中,所述振荡横向运动在受试者的呼吸系统中产生振荡切应力。在具体的实施方案中,施加到受试者的腿部和/或躯干的振荡横向运动传到上身,这在下呼吸道和上呼吸道、中耳和咽鼓管的上皮表面中产生振荡切应力。如上所述,该机械振荡切应力刺激上皮细胞中的细胞外 ATP 释放,这增加粘液纤毛的跳动频率、气道表面液的水合和黏蛋白的分泌,它们共同恢复黏膜纤毛清除系统的功能。在一些情形中,所述振荡横向运动产生约 0.01 至约 10 达因/cm²范围内的切应力,例如,约 0.05 至约 8 达因/cm²,约 0.05 至约 5 达因/cm²,约 0.1 至约 5 达因/cm²,约 0.5 至约 5 达因/cm²,约 0.05 至约 2 达因/cm²,或约 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 达因/cm²。

[0065] 在另一个方面中,本发明提供提供一种用于预防或治疗上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管或中耳的病症的非侵入性的方法。病症的非限制性的实例包括咽鼓管机能障碍;中耳炎;原发性纤毛运动异常;囊性纤维化;上呼吸道病症,如,例如,过敏性鼻炎,非过敏性鼻炎,和鼻窦炎;下呼吸道病症,如,例如,慢性支气管炎,肺气肿,和哮喘;以及它们的组合。

[0066] 本发明的方法可以用本文所述的装置或用能够向在水平平面上仰卧体位的受试者以约 60 至约 200 个循环/分钟提供约 2 至约 60 分钟时间期间的振荡横向运动的任意装置或设备进行。

[0067] 在相关的方面中,本发明的方法和装置适于在非人受试者中的兽医应用,所述非人受试者如狗或猫,例如,用于增加所述非人受试者的 MCC 以预防或治疗呼吸问题。

[0068] 在这样的方面中,本发明提供用于增加非人受试者的黏膜纤毛清除 (MCC) 的方法,所述方法包括:

[0069] 向在水平平面上仰卧体位的非人受试者提供振荡横向运动,其中所述振荡横向运动以约 60 至约 200 个循环 / 分钟的频率施加;和

[0070] 提供所述振荡横向运动约 2- 约 60 分钟的时间期间。

[0071] 在某些实施方案中,所述振荡横向运动施加到所述非人受试者的躯干或身躯上。作为非限制性的实例,所述非人受试者,如狗或猫,以其俯卧或侧卧在水平表面上。在其他实施方案中,所述振荡横向运动以上文所述的一定范围内的频率和时间期间施加。

[0072] 在另一个相关方面中,本发明的方法和装置用于治疗受试者中的干眼症 (即,干燥性角结膜炎 (keratoconjunctivitis sicca)),所述方法包括:

[0073] 向在水平平面上仰卧体位的受试者提供振荡横向运动,其中所述振荡横向运动以约 60 至约 200 个循环 / 分钟的频率施加;和

[0074] 提供所述振荡横向运动约 2- 约 60 分钟的时间期间。

[0075] 在某些实施方案中,当所述受试者如上文所述躺在水平表面上时,所述振荡横向运动施加在受试者的每条腿和 / 或躯干的一部分上。在其他实施方案中,所述振荡横向运动以上文所述的一定范围内的频率和时间期间施加。在具体的实施方案中,本文所述的方法和装置刺激或增加受试者眼中泪液的产生,以致在所述时间期间具有增加的泪液产生。

[0076] IV. 黏膜纤毛清除系统

[0077] 黏膜纤毛清除 (MCC) 是保护呼吸系统、咽鼓管和中耳免受吸入的微生物病原体和生化与环境污染物质的先天性防御机制。MCC 机制由三种主要成分组成:(1) 黏蛋白,其是由作为粘液的主要成分的杯形细胞分泌的糖蛋白;(2) 离子转运机制,其保持纤毛周液和黏膜层 (统称气道表面液) 的水合;(3) 内衬黏膜的纤毛,其以协调的方式跳动。呼吸道、咽鼓管和中耳内衬有散布着杯状细胞的纤毛上皮细胞。纤毛浸泡在一层水样纤毛周液中。位于所述纤毛周液上的是粘弹性黏膜层,其截留吸入的污染物。所述纤毛周液防止纤毛上的黏膜层的侵入,并且提供纤毛以协调方式和以最佳跳动频率跳动所需要的波动。跳动的纤毛将包含截留的污染物的粘液推到咽部以被吞咽到胃肠道中或通过嘴排出。

[0078] 呼吸系统包括鼻、嘴、咽、喉、气管、支气管、细支气管和肺。这些器官参与气体交换。上呼吸道包括鼻、鼻腔、鼻旁窦和咽。鼻旁窦是头骨中空腔的联系系统。窦腔包括上颌窦 (在颊骨中)、额窦 (在前额中)、筛窦 (在两眼之间) 和蝶窦 (在鼻腔后)。下呼吸道包括喉、气管、支气管、细支气管和肺泡。咽鼓管连接中耳与鼻咽 (即咽部的最上部分)。图 2 示例中耳和咽鼓管的解剖图。

[0079] 呼吸系统的功能是向血供应氧气并去除二氧化碳。当通过鼻子吸入空气时,空气在流入气管和向下流到支气管并最终达到发生空气与血液之间的气体交换的肺泡中之前被鼻腔和窦腔温暖。呼吸系统也是排出二氧化碳的途径。血液携带的废物副产物,即,二氧化碳释放到肺泡中。咽鼓管的作用是提供中和与外部大气的通路,由此允许中耳的气压与大气压相等;以提供在中耳中累积的流体的排出;并且保护中耳免受声波和污染物质。

[0080] 如在图 3 中所示,由散布有分泌糖蛋白 (330) (如黏蛋白) 的杯形细胞 (320) 的纤毛化细胞 (310) 组成的上皮 (300) 形成中耳、咽鼓管和上呼吸道和下呼吸道 (包括气管、支气管、细支气管、鼻腔和窦腔) 的内衬。吸入的颗粒和污染物质 (340) 被截留在呼吸道的粘

性粘液层 (350) 中。浸泡在一层纤毛周液 (370) 中的跳动的纤毛 (360) 将包含截留的污染物质的粘弹性粘性粘液推向眼部以被吞咽到胃肠道中或通过嘴排出。

[0081] MCC 系统在下呼吸系统和上呼吸系统、中耳和咽鼓管的正确行使功能中起至关重要的作用。MCC 的病损可能是由于环境损害、慢性炎症或感染或引起 MCC 机制的一种或多种成分不能正确行使功能的遗传性的基因突变引起。例如,暴露于职业的或环境的刺激物,诸如臭氧、二氧化氮、化学制剂的烟雾(例如,二氧化硫、硫化氢、溴、氯、强酸、氨水)、某些有机溶剂和粉尘(例如,煤炭粉尘和细粒粉尘)可能损害或削弱纤维化的上皮细胞,导致发生或加重肺病和其他疾病状态或病况。

[0082] 细胞外核苷酸,三磷酸腺苷(ATP)和三磷酸尿苷(UTP),由于它们刺激流体分泌、粘液水合和纤毛跳动频率的能力,它们是粘液清除的重要的调节剂(B. Button 等, *RespPhysiolNeurobiol.* (呼吸生理学和神经科学),163(1-3),189-201(2008))。纤毛周液和粘液层的高度由细胞外 ATP 调节(Tarran 等, *J Biol Chem.* (生物化学杂志),280(42),35751-59,2005)。纤毛周液层防止纤毛上粘液层的侵入,并且为纤毛维持正常的纤毛跳动频率所需要的润滑。粘液层的脱水和纤毛周液层高度的消耗可以引起纤毛坍塌、病损的 MCC 和感染(Davis 和 Lazarowski, *RespirPhysiolNeurobiol.* (呼吸生理学和神经科学),163(1-3),208-213(2008))。

[0083] ATP 增加的刺激对切应力非常敏感。如在 Tarran 等, *Annu Rev Physiol.* (生理学年度综述),68,543-61(2006) 中所述,机械振荡切应力或压应力刺激上皮细胞培养物中的 ATP 释放。在用培养的上皮细胞进行的实验中,表明相切应力(phasic shear)0.01 达因/cm² 的小增加导致 ATP 水平~100 倍的增加。相切应力从 0.01 至 6 达因/cm² 的进一步的增加引起 ATP 水平再增加 6 倍。为了比较,正常的呼吸在气道壁中产生约 0.4-2 达因/cm² 的切应力(Tarran 等, *J Biol Chem.* (生物化学杂志),280(42),35751-59,2005),在鼻腔中产生 3 达因/cm² 的切应力(Elad, *J Appl Physiol.* (应用生理学杂志),100,1003-1010(2006),而咳嗽理论上可以产生多至 1700 达因/cm² (Basser 等, *J Biomech Eng.* (生物医学工程杂志),111(4),288-97(1989))。

[0084] 细胞外 ATP 的增加还增加离子转运,其增加气道表面液的水合和黏蛋白的分泌。当正常的和囊性纤维化的上皮细胞培养物进行振荡力时,纤毛周液和粘液层的组合高度显著高于没有进行振荡力的对照细胞的高度。类似地,纤毛跳动频率也显著更高(Button 等, *J Physiol.* (生理学杂志),580.2,577-592(2007))。由此,当呼吸道中的纤毛化的上皮进行机械振荡切应力时,所述细胞通过刺激分泌、增加水平和增加纤毛跳动频率而响应。纤毛跳动频率、水合和黏蛋白分泌的这些增加共同提高 MCC 系统将含有截留的污染物质的粘弹性粘液推到咽部的能力,使其被吞咽到胃肠道中或通过嘴排出。

[0085] 理解 MCC 机制的病损是多种上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管和/或中耳的疾病和病症的基础。MCC 系统的病损通常起始于促使过量的粘液分泌的炎症。这引起气道表面液的脱水,然后这引起纤毛塌陷,这导致粘液累积和最终的感染。如果 MCC 没有得到恢复,其导致炎症复发和恶化发作的恶性循环、粘液累积和感染,这可以导致永久性的细胞损伤。在破坏性的呼吸疾病,如慢性阻塞性肺疾病(包括慢性支气管炎和肺气肿)、哮喘、囊性纤维化和原发性纤毛运动障碍中,发现病损的 MCC。其还在显著影响生命质量的上呼吸道病症(如慢性鼻窦炎、过敏性和非过敏性鼻炎、咽鼓管机能障碍和中耳炎)中发现。尽管存在治

疗这些疾病和病症的装置和方法,但是它们通常带有缺点,并且不是直接恢复 MCC,大部分当前的治疗仅仅治疗症状。

[0086] 鼻炎和鼻窦炎是鼻和鼻窦黏膜的炎症,其使得个体通过嘴呼吸。当空气通过鼻子流动时,显著部分的吸入的污染物质在鼻和窦中去除。嘴呼吸绕过这一滤过机制,导致更多的污染物质到达下呼吸道。存在两种类型的鼻炎:过敏性鼻炎和非过敏性鼻炎。当机体对变应原(如花粉,霉菌,粉尘螨和动物皮屑)过度反应产生抗体(主要是免疫球蛋白 E(IgE))时,发生过敏性鼻炎。当 IgE 与肥大细胞相互作用时,释放一些化学物质,包括组胺。组胺引起典型的鼻炎症状-喷嚏,眼睛发痒/流泪,鼻子流鼻水/发痒/充血。非过敏性鼻炎不涉及免疫系统,并且不存在 IgE。症状与过敏性鼻炎类似,但是病因是未知的。空气中的刺激物,某些气味,天气变化和某些食物是非过敏性鼻炎的一些引发因素。鼻窦炎中炎症的病因还没有被完全理解。

[0087] 盐水冲洗和药物,诸如抗组胺和解充血药帮助管理鼻炎和鼻窦炎的症状。这些药物对于完全减轻所有症状、尤其是当引发剂水平高时没有效果。一些鼻用解充血药喷雾剂的长期使用加重鼻炎,并且导致鼻通路的脱水。对于患有这些病症的个体通常推荐避免引发剂,这通常意味着限制户外活动或在发现引发剂的地区的活动。在患有鼻炎鼻窦炎(rhinosinusitis)的个体的鼻通路中发现降低的 MCC。如果在这些个体中可以增加 MCC,则可能利用机体的先天性系统来防止变应原和刺激性污染物质到达鼻和鼻窦通路上皮细胞。

[0088] 慢性呼吸疾病,如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD),其包括慢性支气管炎和/或肺气肿,每年在世界范围内杀死四百万多人,并且影响数亿更多人。已知吸烟是 COPD 的主要原因。慢性支气管炎是肺气道(支气管)的内衬不断被刺激并且发炎的慢性病症。内衬中的炎症引起过量的粘液分泌,并且导致持续的咳嗽。慢性支气管炎是长期的呼吸疾病,并且在临床上定义为连续两年内每年至少三个月产生痰和粘液的持续性咳嗽。患有这些破坏性下呼吸道疾病和罕见疾病(如囊性纤维化和原发性纤毛运动障碍)的人由于慢性炎症而具有降低的黏膜纤毛清除,并且,由于气道中的粘液累积和复发的感染,通常呼吸困难。抗炎剂、支气管舒张剂、粘液溶解药和抗生素形成为患有这些破坏性疾病的个体开出的治疗方案,以帮助保持他们的气道清洁。这些治疗剂可用于治疗疾病的症状,但是在恢复黏膜纤毛清除方面不是完全有效的。如 COPD 和囊性纤维化的疾病的进展特征在于肺的进展性损伤,导致呼吸短促和增加的咳嗽。

[0089] 除了药物之外,气道清除装置,如高频胸壁振荡(HFCWO)马甲和正压呼气(PEP)装置,如 Flutter®和 Acapella®阀,有时在患有囊性纤维化或 COPD 的个体中用作日常气道清除途径的一部分。HFCWO 马甲利用空气的快速爆发,从而以高频将搏动的挤压力递送至胸部。PEP 装置是患者向内吹气以产生引起气道振动的反压的装置。HFCWO 马甲和 PEP 装置产生 8-30Hz 的频率。这些类型的装置的操作频率旨在在下呼吸道中产生切应力,以使任何粘附在上皮上的粘液松懈;然后利用咳嗽将变松懈的粘液移动至咽部,在咽部其可以作为痰被排出或通过吸取被去除。这些高频装置中的一些不能被幼儿或因疾病虚弱的个体所耐受。

[0090] 囊性纤维化(CF)和原发性纤毛运动障碍(PCD)是遗传病,其导致上呼吸道和下呼吸道以及中耳和咽鼓管中黏膜纤毛清除的病损。CF 中的遗传突变导致上皮细胞中异常的氯离子转运。这引起呼吸道上皮中的纤毛周和粘液层的脱水,导致纤毛周流体层高度的减少

和在肺中建立厚的粘液。纤毛功能也受到影响,导致差的 MCC,这导致慢性炎症和复发的感染。由于鼻腔和窦腔中的粘液累积,患有囊性纤维化的人还患有慢性鼻炎。PCD 是纤毛超结构和功能的遗传性紊乱。患有 PCD 的人缺少行使功能的 MCC 系统,在肺、中耳和窦中就有持久性的感染,并且在一段时间内维持对他们的肺、中耳和窦的持久性损伤,而没有积极的治疗。

[0091] 与病损的 MCC 相关的疾病状态和 / 或病症的其他实例是涉及窦和咽鼓管的那些。窦是位于颊骨、前额、位于眼睛之间和在鼻腔后的连接的空腔。当正常行使功能时, MCC 保持窦的粘液清除。鼻窦炎是窦的炎症,其可能是由于感染、鼻炎、PCD、囊性纤维化或偏离的隔膜引起。当窦发炎时, MCC 被削弱,并且用于粘液排出的通道被阻塞,引起粘液累积在窦腔中。截留的粘液为细菌生长提供了丰富的环境,导致窦的感染。鼻窦炎的征状包括头疼、面部疼痛、发烧、疲劳和降低的嗅觉感应。鼻窦炎可以是急性的,持续少于四周,或者是慢性的,此时持续长于四周。在美国约三千万人被诊断患有鼻窦炎。对鼻窦炎的治疗包括使用用于感染的抗生素,盐水鼻洗液和使用药物,诸如皮质类固醇、粘液溶解药和解充血药。鼻窦炎和鼻炎通常导致咽鼓管中的炎症,这导致咽鼓管机能障碍 (ETD)。

[0092] 咽鼓管为中耳提供了唯一可到达外部大气的通路。如果受试者患有 ETD, 则中耳不能充分使其气压与外部大气的气压平衡。在 ETD 中, 咽鼓管中的炎症使其不能充分打开, 这可以导致中耳中的负压、粘液滞留和感染。ETD 是可能引起受试者轻微不适到极端疼痛的疾病, 这取决于病症的严重性。如果不进行治疗, 长期的 ETD 可能导致中耳中的流体和粘液的累积, 这提供了培育细菌感染的培养基。可能导致中耳炎, 即, 中耳中的感染。这可以导致组织损伤和听力丧失或减弱。在美国有六百万人患有中耳炎。

[0093] 咽鼓管 (Eustachian tube) (还称为咽鼓管 (pharyngotympanic tube)) 连接中耳与鼻咽。咽鼓管具有三种主要功能: 其提供中耳到外部大气的通路, 由此允许中耳使其气压与大气压平衡; 其提供在中耳中累积的流体的排出; 并且体保护中耳免受声波和污染物质。

[0094] 咽鼓管通常是关闭的, 这防止鼻咽中的流体和分泌污染中耳。当正确行使功能时, 咽鼓管通过肌肉作用, 如打呵欠、吞咽、打喷嚏或咀嚼而打开。咽鼓管的这种间歇性的打开允许空气从鼻咽进入中耳, 这使得中耳中的压力与大气压平衡。咽鼓管的打开还允许流体和粘液从中耳中排出。如果这些物质没有被规律性地排出, 它们在中耳中累积, 并且它们可能导致耳朵感染。黏膜纤毛清除通过将中耳中流体和粘液推到咽鼓管而帮助排出。

[0095] 由感染或免疫反应导致的炎症, 如过敏性反应或物理学阻塞 (例如, 增殖腺肿大 (enlarged adenoids) 或肿瘤), 可能引起咽鼓管打开的频率和持续时间不足以中耳的通风和排出。类似地, 过量粘液的累积可能阻塞咽鼓管, 并且防止其正常行使功能。另外, 中耳中的粘液累积和炎症可能降低黏膜纤毛清除活性。ETD 中咽鼓管的这种功能性的阻塞在中耳中导致相对于大气压是负压的压力。

[0096] 由于中耳与大气压之间的压力差阻碍耳鼓膜响应声波自由振动, 因此, 患有 ETD 的受试者可能经历听力减弱。患有 ETD 的受试者可能经历耳朵充满或疼痛、耳鸣、头晕和听力丧失。患有 ETD 的受试者可能经历耳中爆炸的感觉。随着 ETD 变得更严重, 咽鼓管打开的频率和持续时间减少至咽鼓管不能打开甚至在大气压中有显著变化的点。在这一点上, 由于在上升和下降过程中中耳压不能平衡, 因此, 受试者在乘坐飞机旅行时可能感到疼痛。

如果压力差显著大,则耳鼓膜可能破裂。

[0097] 有多种人工方法可以用于试图清除阻塞的咽鼓管。简单的技术是伸屈咽鼓管周围的肌肉,例如,通过吞咽、打呵欠或咀嚼。备选地,涉及在深呼吸时夹闭一个人的鼻子并且当嘴巴闭合时吹气的人工堵鼻鼓气法 (Valsalva maneuver) 可以用来暂时打开咽鼓管。然而,这些方法的效果通常取决于病症的严重性,并且可能依赖于个体之间的解剖学差异。通常经受闭塞的咽鼓管的幼儿一般难以进行一些这样的动作。

[0098] 已经描述了尝试解决阻塞的咽鼓管的清除的装置,例如,在人工技术无效的情形中。例如,美国专利号 5,885,242 公开了用于使中耳中的压力相等的装置,其包括用于以预定的速率提供持续的空气流动的手持气源,和逐渐变细的密封用鼻塞。所述逐渐变细的密封用鼻塞具有通道,通过该通道递送连续的气流。受试者用所述逐渐变细的密封用鼻塞堵住一个鼻孔,用手堵住另一个鼻孔,激活该装置,并且吞咽。吞咽与连续的气流的组合理论上使中耳中的压力平衡。然而,通过鼻咽通道流入压缩气流有被吹入到中耳中的充满细菌的鼻腔和口腔流体和粘液感染的危险。

[0099] 还描述了试图解决阻塞的咽鼓管的清除的用于递送振动的装置和方法。例如,美国专利公开号 2003/0172939 公开了用于减轻由邻近至少一个硬组织区的体腔内的充血引起的不适的装置和方法,所述方法通过使用振动发生器进行,所述振动发生器产生亚声速频率的机械振动。使所述振动发生器与硬组织非侵入性机械接合,以通过所述硬组织向体腔的至少一部分传递振动。然而,该装置和方法的效果取决于充血的严重性,和使用者放置和振动适当的硬组织区域的能力。由此,这种装置和方法的效果是变化的。

[0100] 尽管这些方法可能通过暂时平衡中耳压与大气压而暂时减轻与 ETD 相关的不适,但是它们对于从中耳中排出滞留的分泌物是非常无效的。通常开出治疗性的抗炎药或抗组胺药剂试图治疗中耳炎或者防止咽鼓管的阻塞或炎症。然而,这些药剂通常没有效果,并且一些困难具有不需要的副作用,如嗜睡或疲劳以及上皮的脱水。

[0101] 当上述方法不能充分使中耳通风时,困难导致复发的耳朵感染或中耳炎。在这些情形中,可能进行称作鼓膜切开术的手术。鼓膜切开术是美国最常进行的门诊患者手术之一。其由下述组成:在耳鼓膜上切开一个切口,插入压力均等管,以帮助中耳通过耳鼓膜通风。一旦插入,在游泳或洗澡时必须小心,确保水不进入该管中并且污染中耳。这些均等管最后将掉出或者必须在 6-12 个月取出。如果受试者由于持续的咽鼓管阻塞而患有复发性耳朵感染,则必须重复该手术。在耳鼓膜中重复切口有时可能导致瘢痕。另外,耳鼓膜中的洞可能在取出管后不愈合,这需要另外的手术来修复该洞。

[0102] 尽管上呼吸道病症不是威胁生命的,但是慢性鼻窦炎、鼻炎、ETD 和中耳炎显著影响生命质量。另外,在鼻腔和窦腔中的上部感染可能导致肺感染。类似地,对于哮喘,如果上呼吸道中的 MCC 被削弱,更多吸入的颗粒将进入下呼吸道,并且成为炎症的引发剂,并引起肺的收缩。诸如 HFCWO 马甲和 PEP 装置的装置设计仅作用在下呼吸系统内的粘液清除。还没有用于直接改善上呼吸系统内的 MCC 的装置或靶向上呼吸系统和下呼吸系统的装置。

[0103] 治疗剂和药物,包括抗炎剂,粘液溶解剂,支气管扩张剂,抗生素等,通常开出和/或可从柜台购得用于治疗呼吸疾病和相关的病症,如咽鼓管功能障碍和中耳炎。然而,这些治疗剂和药物设计仅用来治疗症状。它们无一这届恢复 MCC,并且,因此,在防止严重呼吸疾病的进展方面不是完全有效的。对于气道清除存在有限的装置选择,并且现有的靶向下呼

吸系统的装置限于被少量患者群体使用。

[0104] 因此,本发明提供增加受试者中的 MCC 的方法和装置,以解决 ETD 的问题,以及治疗上呼吸道和下呼吸道的多种病症和疾病,而没有上文讨论的缺点和不需要的副作用。

[0105] 刺激眼结膜组织中的离子转运的受体激动剂与在呼吸道上皮中发现的那些相似。表明结膜组织中增加的 ATP 水平也刺激离子转运,这导致增加的泪液分泌(参见, Murakami 等, Current Eye Res. (当代眼研究), 21(4), 782-7 (2000))。因此,所述方法和装置可以用来刺激结膜中的 ATP 分泌,从而治疗干眼综合征(即,干燥性角结膜炎(keratoconjunctivis sicca))。

[0106] V. 装置

[0107] 本发明的方法可以用本文所述的装置或用能够向在水平平面上仰卧体位的受试者以约 60 至约 200 个循环/分钟的频率提供约 2 至约 60 分钟时间期间的振荡横向运动的任意装置或设备进行。

[0108] 在特定方面中,本发明提供用于增加受试者的黏膜纤毛清除(MCC)的装置(或设备),其包括:

[0109] 支持物,其用于接纳所述受试者的每条腿的一部分(或其他身体部分,如躯干);

[0110] 垂直高度调节机制,其用于沿着地面的垂直轴调节所述支持物的高度,所述高度具有约 100mm 至约 500mm 的测量;

[0111] 运动发生器,其与所述支持物接合,并且设置为以往复运动以约 60 至约 200 个循环/分钟的频率横向往复移动所述支持物,所述往复运动具有约 20mm 至约 100mm 的横向位移。

[0112] 图 4 示例一种示例性的装置(400),其中所述受试者(410)仰卧体位躺在装置上,所述装置包括用于接纳所述受试者的每条腿的一部分的支持物(420)、用于沿着地面的垂直轴调节所述支持物的高度的垂直高度调节机制(430)和运动发生器(440),所述运动发生器任选地包封在箱子中,与支持物接合。

[0113] 图 5A-C 示例本发明是示例性装置的其他实施方案。图 5A 示例该示例性装置的侧视图,其中受试者(500)仰卧体位躺在装置上,所述装置包括用于接纳所述受试者的每条腿的一部分的支持物(510)、用于沿着地面的垂直轴调节所述支持物的高度(即,“高度控制”)的垂直高度调节机制(520)和运动发生器(530),所述运动发生器任选地包封在箱子中,与支持物接合。图 5B 示例示例性的装置的三维视图,其中箭头表示振荡横向运动的方向。图 5C 示例该示例性装置的视图,其显示容纳受试者的每条腿的一部分的支持物的马鞍型结构,其中箭头表示振荡横向运动的方向。

[0114] 在具体的实施方案中,所述往复运动包括以约 60 至约 200 个循环/分钟(CPM),例如,约 90 至约 180 CPM,约 110 至约 160 CPM,约 120 至约 160 CPM,约 130 至约 150 CPM,或约 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190 或 200 CPM 的频率施加的振荡横向运动。在其他实施方案中,横向位移为约 20mm 至约 80mm,约 20mm 至约 50mm,约 25mm 至约 75mm,约 30mm 至约 70mm,约 50mm 至约 100mm,或约 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 或 100mm。

[0115] 在其他实施方案中,所述支持物沿着地面的垂直轴的高度具有约 150mm 至约 450mm,约 200mm 至约 500mm,约 200mm 至约 400mm,约 100mm 至约 300mm,约 300mm 至约 500mm,

或约 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 或 500mm 的测量。

[0116] 在一些实施方案中,所述运动发生器包括:

[0117] 发动机;

[0118] 与所述发动机连接的减速齿轮;

[0119] 与所述减速齿轮连接的曲柄臂;

[0120] 与所述曲柄臂连接的滑动构件;和

[0121] 与所述滑动构件连接的支持物。

[0122] 在其他实施方案中,所述装置还包括斜度调节机制,其用于相对于水平面调节所述支持物的角度。

[0123] 在具体的实施方案中,所述装置增加受试者的咽鼓管、中耳和 / 或呼吸道 (例如,上呼吸道和 / 或下呼吸道) 中的 MCC。

[0124] 在某些实施方案中,所述受试者的每条腿的部分选自臀部、大腿、股部、膝盖、小腿、腓部、踝部、足部以及它们的组合。在某些其他实施方案中,所述往复运动包括选自三角形、锯齿形、方形、正弦和它们的任意组成的一种或多种波形。

[0125] 在一些实施方案中,所述装置还包括:

[0126] 远端控制模块,其设置为进行选自由下述组成的组的一个或多个功能:打开装置,关闭装置,调节往复运动的频率,调节往复运动的横向位移,调节往复运动的波形,调节往复运动的持续时间,调节支持物的垂直高度,调节支持物相对于水平面的角度,以及它们的任意组合。

[0127] 在其他实施方案中,所述装置还包括:

[0128] 微处理器,其设置为进行选自由下述组成的组的一个或多个功能:打开装置,关闭装置,调节往复运动的频率,调节往复运动的横向位移,调节往复运动的波形,调节往复运动的持续时间,调节支持物的垂直高度,调节支持物相对于水平面的角度,接收与受试者相关的物理和生理学信息,存储与受试者相关的物理和生理学信息,检索与受试者相关的物理和生理学信息,以及它们的任意组合。

[0129] 在其他实施方案中,所述装置还包括这样的微处理器,所述微处理器设置为至少部分基于与受试者相关的一个或多个物理和生理学参数调节所述装置的一个或多个操作变量。

[0130] 在某些情形中,所述装置的一个或多个操作变量选自由下述组成的组:往复运动的频率,往复运动的横向位移,往复运动的波形,往复运动的持续时间,支持物的高度,支持物相对于水平面的角度,以及它们的任意组合。

[0131] 在某些其他情形中,所述与受试者相关的一个或多个生理学参数选自由下述组成的组:受试者的呼吸速率,受试者的心率,受试者的血氧水平,以及它们的任意组合。

[0132] 在其他情形中,所述微处理器存储并且检索选自由下述组成的组的信息:往复运动的频率,往复运动的横向位移,往复运动的波形,往复运动的持续时间,支持物的垂直高度,支持物相对于水平面的角度,受试者的呼吸速率,受试者的心率,受试者的血氧水平,以及它们的任意组合。

[0133] 在一个具体的示例性的实施方案中,本发明提供用于增加受试者的咽鼓管、中耳、窦和鼻腔、气管、支气管和细支气管中的 MCC 的装置,所述装置包括:用于接纳受试者的每

条腿的一部分的支持物,所述支持物具有垂直高度调节机制和斜度调节机制;运动发生器,其具有发动机、与所述发动机连接的减速齿轮和与所述减速齿轮连接的曲柄臂,并且具有与所述曲柄臂连接的支持物,所述曲柄臂以往复运动横向推动所述支持物;箱子,所述运动发生器安装在所述箱子中;并且,所述支持物以高于所述箱子的基座约 100 至约 500mm 的高度放置,并且以约 20mm 至约 100mm 的横向位移和以约 60 至约 200 个循环/分钟的频率往复运动。

[0134] 本发明还提供用于治疗下述的非侵入性的装置:ETD;原发性纤毛运动异常(PCD);囊性纤维化;上呼吸道病症,如过敏性鼻炎,非过敏性鼻炎,鼻窦炎;下呼吸道病症,如慢性支气管炎,肺气肿和哮喘。在一个实施方案中,需要用于上述一种或多种的治疗的受试者可以通过仰卧躺在水平表面(例如,地板、床垫、衬垫、桌面等)上并且使用能够在受试者的上呼吸道和下呼吸道、中耳和咽鼓管中诱导振荡切应力的装置而使用所述方法。所述装置放置在受试者腿的一部分(例如,踝部、股部、腓部或膝盖背面)下并且将每条腿的部分递送振荡横向运动,其传送到上身。

[0135] 在某些实施方案中,对受试者的每条腿的所述部分的横向运动持续约 2 至约 60 分钟,例如,约 10 至约 50 分钟,约 20 至约 45 分钟,约 25 至约 35 分钟或约 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 或 60 分钟的时期。

[0136] 在其他实施方案中,对受试者的每条腿的所述部分的横向运动对受试者的臀部、躯干和/或头部提供约 60 至约 200 个循环/分钟的频率的从一侧到另一侧的扭转运动。在一些实施方案中,所述腿的部分包括臀部、大腿、股部、膝盖、小腿、腓部、踝部和/或足部。

[0137] 在某些实施方案中,所述装置向受试者提供振荡横向运动,所述装置包括,例如,支持物,其用于接纳受试者腿的一部分,垂直和斜度调节机制,其设置为升高、降低所述支持物和使所述支持物倾斜到令人舒适和有效的高度和角度,和运动发生器,其设置为以往复运动横向往复移动所述支持物。

[0138] 在某些实施方案中,所述装置向在水平表面上仰卧体位的受试者的每条腿的一部分提供振荡横向运动。所述横向运动导致受试者的身体中正弦曲线波形式的运动,所述运动从与所述装置接触的腿的所述部分传播至受试者的头部。当正弦曲线波到达受试者的臀部时,由于受试者的体重以臀部为中心,所述波沿着脊柱赋予受试者的身体从一侧到另一侧的扭转运动,并且在头部的背侧,防止身体的横向运动。所述从一侧到另一侧的扭转运动从臀部持续到胸部到受试者的头部。这种胸部的从一侧到另一侧的扭转运动当持续适于受试者的时间时期和频率时沿着气管、支气管和细支气管的内衬产生振荡切应力,其增加下呼吸道中的 MCC。在受试者头部的从一侧到另一侧的扭转运动当持续适于受试者的时间时期和频率时还沿着中耳、咽鼓管、窦和鼻腔的内衬产生振荡切应力,其增加上呼吸道中的 MCC。在本发明的一个方面中,所述振荡横向运动产生约 0.01 至约 10 达因/cm²,例如,约 0.1 至约 5 达因/cm²或约 0.2 至约 2 达因/cm²范围内的切应力。

[0139] 所述从一侧到另一侧的扭转运动的频率和幅度通过从所述装置的支持物赋予受试者腿的部分的横向位移的频率和幅度来调节。在一些实施方案中,所述振荡横向运动转换为受试者前额约 5mm 至约 20mm(例如,约 8mm 至约 14mm)的横向位移。在其他实施方案中,所述振荡横向运动转换为受试者前额约 0.5mm 至约 5mm(例如,约 1mm 至约 2mm)的纵向位移。

[0140] 赋予受试者的头部的侧向扭转运动应该足以产生清除咽鼓管、中耳、鼻窦和鼻腔的理想的结果,但不是像引起受试者的不适或损伤那样剧烈。通过运动发生器产生的振荡横向运动的波形可以是三角形、锯齿形、方形、正弦或它们的任意组合。

[0141] 在一些实施方案中,所述装置包括运动发生器,其包括这样的组合件:所述组合件包括发动机,减速齿轮,曲柄臂和滑动构件。发动机与减速齿轮连接,并且减速齿轮与曲柄臂连接,所述曲柄臂与滑动构件连接。当滑动构件与所述支持物接合时,所述运动发生器对所述支持物产生振荡横向运动。

[0142] 在其他实施方案中,所述装置包括垂直高度调节机制,其允许所述装置的支持物的垂直高度被升高或降低。所述垂直高度调节机制可以是手动操作的机械器件,如例如,从装置的支持物的外侧可及的、受试者可以转动的旋钮或曲柄。所述旋钮或曲柄可以固定在齿轮的螺纹上,所述螺纹与至少另一组齿轮啮合,这将齿轮螺纹的旋转运动转换到垂直方向朝向的啮合的螺纹上,它们的啮合导致所述支持物的垂直高度的增加或减少。备选地,所述垂直高度调节机制可以是电动操纵的器件,诸如例如,能够被受试者操纵的伺服系统(servo)或发动机。在另一个实施方案中,所述高度机制可以由一组内衬所述支持物的气球提供,所述气球在膨胀时紧紧夹持腿的部分并且还提供需要的高度调节。在另一个实施方案中,所述高度机制可以通过设置递送不同高度的可移动的附加装置来调节。

[0143] 在一些实施方案中,装置的腿转导模块包括斜度调节机制,其运行在纵向方向上调节所述装置的支持物的角度。如同所述垂直高度调节机制,所述斜度调节机制可以手动或电动操纵。在某些实施方案中,旋钮或曲柄固定在齿轮螺纹上,所述齿轮螺纹与至少另一组齿轮啮合。这些齿轮将齿轮螺纹的旋转运动转换到水平方向朝向的啮合的螺纹上,它们的啮合导致支持物在纵向方向上相对于水平面的斜度的增加或减少。通过旋转所述旋钮或曲柄,受试者可以调节支持物的斜度。在备选的实施方案中,斜度调节机制可以是电动操纵的器件,诸如,例如,能够被受试者操纵的伺服系统或发动机。在另一个实施方案中,所述斜度机制可以由一组气球提供,所述气球在膨胀时紧紧夹持腿的部分并且还提供需要的斜度调节。在另一个实施方案中,所述斜度机制可以通过设置具有不同的角度的可移动的附加装置来调节。

[0144] 在其他实施方案中,所述装置包括任选的远端控制单元,其电动开关机器并且调节往复运动的频率和横向位移。在这一实施方案中,所述远端控制单元还可以调节往复运动的波形。在另一个实施方案中,所述装置包括电动调节治疗时间的持续时间、支持物的垂直高度和支持物的倾斜角的远端控制单元。

[0145] 在其他实施方案中,所述装置包括微处理器,其监测受试者的多种物理和生理学参数,并基于所监测的受试者的参数调节多种装置操纵变量,如往复运动的频率、波形、横向位移和持续时间。所述装置可以配备传感器,来监测受试者的呼吸速率、血氧水平和脉搏以及频率、横向位移、持续时间、时间进展和它们的任意组合。来自这些传感器的信号可以反馈到微处理器中,其调节装置的往复运动的频率、波形和持续时间,以优化受试者的治疗效果和舒适性。在另一个实施方案中,所述微处理器存储并访问存储的不同受试者的记录,以对给定的受试者自动调节并设置装置,诸如支持物的垂直高度,支持物的倾斜角,和往复运动的持续时间、频率、波形和横向位移。

[0146] 在具体的方面中,在本发明的方法中所用的装置和设备是能够产生约 60-200

CPM(例如,约 90-150 CPM) 频率的振荡运动的可商购的治疗按摩器或有氧训练器。这些类型的装置和设备典型地由用于踝部的升高的支架组成,并且由躺下的受试者使用。所述支架侧向振荡,产生正弦曲线波,所述波从踝部传播到头部,在呼吸道中提供轻微的切应力。治疗按摩器和有氧训练器的非限制性的实例包括 HsinTen 销售的 ‘Chi Machine’、US Jaclean 销售的 ‘Chi Vitalizer’、美国专利号 5,107,822 中所述的设备等。

[0147] VI. 实施例

[0148] 下述实施例进一步举例说明本发明,但是不应该被解释为以任何方式限制其范围。

[0149] 实施例 1

[0150] 之前的体外研究已经证明通过正常呼吸诱导的对气道上皮的振荡机械切应力显著增加腔 ATP 释放、气道表面高度和纤毛跳动频率。正常呼吸具有约 28 个循环 / 分钟 (CPM) 的频率,即,14 次吸入和 14 次呼出。存在一些现有的设备,其利用显著高于呼吸的频率的振荡切应力,即,8-30Hz 或 480-1800 CPM,来促进粘液清除。本研究按照本发明的方法进行,其中将频率为 70 和 140 CPM 的振荡切应力给人气道培养物。本研究与 28 CPM(即,呼吸速率) 比较评价对 ATP、气道表面液高度和纤毛跳动频率的影响。发现与 28 CPM 的频率相比,当细胞进行 70 和 140 CPM 频率的切应力时,ATP 浓度、气道表面液高度和纤毛跳动频率都显著更高。由于这三种因子的增加是增加黏膜纤毛清除的关键,所以,该研究证明本发明的方法特别可用于提供以约 60 至约 200 CPM(例如,70-140 CPM) 的频率机械产生的振荡,以提高黏膜纤毛清除。

[0151] 控制内衬呼吸道的液体体积对于肺防御是极其重要的。正常的气道上皮“自动调节”气道表面液 (ASL) 至有效用于粘液转运的高度。最近的研究表明,在正常气道中调节 ASL 至生理学适当的高度与相对离子转运系统的平衡相关,即,Na⁺ 吸收与 Cl⁻ 分泌的平衡。然而,在诸如囊性纤维化 (CF) 和 COPD 的疾病中,粘液产生和浓度的增加导致气道中减少的粘液清除和持久的细菌感染。协调离子转运净速率(即,盐吸收或分泌)的关键信号传导分子是 ASL 中包含的嘌呤核苷酸和核苷,如三磷酸腺苷 (ATP)。气道细胞持续释放 ATP 到腔中,其与其代谢物以自分泌 / 旁分泌方式作用,以激活腔 P2⁻ 和 P1⁻ 嘌呤受体,调节 Na⁺ 和 Cl⁻ 转运,并且因此刺激 ASL 高度和黏膜纤毛清除。之前的研究已经表明通过模拟 28CPM 的呼吸的振荡机械力机械刺激气道细胞刺激 ATP 向气道腔内的释放,足以将 ASL 高度恢复至足以正确的 MCC 的水平,并且增加纤毛跳动频率 (CBF) (Tarran 等, J BiolChem(生物化学杂志) 280(42),35751-59,2005 ;Button 等,Resp Physiol Neurobiol.(呼吸生理学神经生物学) 163(1-3),189-201,2008)。

[0152] 该实施例证明了本发明的方法可以使用机械产生约 60-200 CPM 的振荡的装置进行,以通过增加 ATP 释放,由此增加 ASL 高度和 CBF 来提高患者的黏膜纤毛清除。使用充分分化的人气道培养物模型系统设计体外研究来评估 28、70 和 140 CPM 的振荡切应力对 ATP 释放、气道表面水合与 CBF 的影响。按照本发明的方法选择 70 和 140 CPM 的频率模拟气道的振荡运动,而 28 CPM 表示正常呼吸的振荡运动。

[0153] 方法

[0154] 培养人气道细胞培养物:本研究利用培养的原代人支气管上皮 (HBE) 细胞。这些细胞获自北卡罗来纳大学 (UNC) CF 组织培养物中心(在其机构检查会 (IRB) 核准的协议的

支持下),其来自肺移植时得到的捐献者肺的多余的组织和切除的接受体肺。通过充分建立的流程利用蛋白酶消化从切除的支气管样本分离细胞。对于这些研究,将第2代细胞以 10^6 个细胞/ cm^2 接种在12-mm预先用人胎盘胶原包被的渗透性支持物(Transwell-Clear; Costar)上。将细胞维持在气液条件下,每48-72h冲洗,以去除累积的粘液,并且研究完全分化的培养物(3-4周的培养物,具有 $> 200 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 的经上皮位阻)。所有的温育在充分湿润($> 95\%$)的组织培养箱(5% CO₂)中在37℃进行。

[0155] 施加振荡切应力:Button等,J. Physiol. (生理学杂志)580(2),577-592(2007)中所述的系统用于对受试者气道培养物产生充分定义的切应力。该系统利用振荡性启动-停止运动,其被编程以激发需要的频率、加速/减速速率和最大位移。在取出用于后续研究之前,充分分化的气道培养物进行0.2-0.6达因/ cm^2 的切应力30分钟。虚假对照的培养物放置在相似的支持物上,但是没有进行切应力。

[0156] 腔ATP测量:在进行振荡切应力之前立即向HBE培养物的腔表面上加入20 μl 盐水。在从切应力装置移开后立即仔细取出10 μl 的整分试样。将该整分试样的2-5 μl 样品加入到试管中,并且用HPLC-等级的水调节体积至300 μl 。向该样品中加入100 μl 荧光素-荧光素酶反应混合物(300 μM 荧光素,5 $\mu\text{g/ml}$ 荧光素酶,6.25mM MgCl₂,0.63mM EDTA,75mM 二硫苏糖醇,1mg/ml 牛血清白蛋白,25mM HEPES, pH 7.8)。通过光电倍增管检测发光,并且集成超过10秒。从每份样品记录的任意计数一式两份计数,并且针对平行进行的ATP标准曲线进行比较。发光在0.1至1000nM ATP是线性的。

[0157] 测量气道表面水合动力学:通过暴露于10 μM 钙黄绿素-AM 15分钟对刚冲洗的细胞进行预染,以显现气道上皮细胞。为了显现气道表面液(ASL),将含有0.2% vol/vol 德克萨斯红-葡聚糖(70kDa, Invitrogen)的等渗盐水暂时喷雾到培养物腔上。该盐水体积仅导致ASL高度 $\sim 3 \mu\text{m}$ 的微小增加,整个研究之前的厚度为 $\sim 10 \mu\text{m}$ 。30分钟振荡力(或虚假对照)后,通过激光-扫描共聚焦显微镜(Model SP5;Leica)使用适当的滤光片(对于德克萨斯红和钙黄绿素分别为540nm激发/630发射和488激发/530nm发射)每30秒捕获细胞和ASL层的连续图片。每30分钟获取突变直至从切应力装置取出后2小时。

[0158] 纤毛跳动频率(CBF)测量:在实验步骤开始之前,将刚冲洗的培养物在显微镜台上温度平衡至37℃10分钟。在倒置相差显微镜(TE 2000;Nikon)上使用20X物镜记录纤毛的图像。用8-bit b/w照相机(GS-310 Turbo, Megaplus)捕获高速(125Hz)录像图片。通过模拟物-到-数字转换器板(A/D;National Instruments.)将模拟信号数字化。利用数字计算机化的CBF分析系统使用基于Sisson-Ammons录像分析(Ammons Engineering)的专门的软件来分析捕获的录像图片。实时获得CBF测量,以提供在从切应力装置上取下培养物之前和之后的不同时间点至60分钟的CBF的时程。

[0159] 统计学分析:对由所有的研究,以单向ANOVA,然后使用Holm-Sidak法的配对多重比较对得到的数据进行评估。

[0160] 结果

[0161] 对气道水合的影响:与虚假组相比较,所有接受振荡切引力的组均具有ASL高度的显著变化。图6A显示切应力之前与从切应力装置上取下后立即之间的ASL高度的绝对差异($\Delta \mu\text{m}$)。尽管在虚假组(没有力)中观察到ASL高度的略微减少,但是对于统计学不同于单独的呼吸(即28 CPM)的70与140 CPM组,ASL高度显著增加,这取决于振荡力的

频率。ASL 高度变化的幅度取决于切应力的频率（图 6A）。140 CPM 与 70 CPM 组的 ASL 高度的增加分别比在 28 CPM（正常呼吸）组观察到的高 3 倍和 2 倍。去除切应力后，由于过量流体的重吸收，ASL 高度在 120 分钟内缓慢恢复到基线（图 6B）。

[0162] 对 ATP 浓度的影响：ATP 的释放依赖于切应力的频率（图 7）。以 140CPM 施加的切应力产生比 70 CPM 高约 50% 的稳态 ATP 浓度增加。70 CPM 组 ATP 的释放比 28 CPM（正常呼吸）组高 100%，其统计学高于虚假培养物。

[0163] 对纤毛跳动频率的影响：如图 8A 所示，与虚假组相比，所有三种频率的振荡切应力导致 CBF 比切应力之前值的显著增加。在 140 CPM 组中，CBF 变化的幅度是最高的，并且与 28 CPM（正常呼吸）组中的变化相比，大约是 2 倍。70 CPM 组中的 CBF 变化比 28 CPM 组中的变化高 1.6 倍。如图 8B 所示，到去除切应力后 60 分钟，28 和 70 CPM 的升高的 CBF 降至基线。然而，在 60 分钟时，140 CPM 组的 CBF 保持高于基线。

[0164] 总之，本实施例证明，与进行 28 CPM 正常呼吸特有的力的细胞相比，使气道上皮经受 70-140 CPM 范围内的振荡切应力导致 ATP 释放、ASL 高度和 CBF 的显著增加。由于 ATP、ASL 高度和 CBF 中的增加是增强粘液清除的主要因素，因此，能够在气道上皮中产生该频率范围内的振荡切应力的设备可用于本发明的方法中，用于预防或治疗其中黏膜纤毛清除被消弱的咽鼓管或中耳以及上呼吸道和下呼吸道疾病的病症。

[0165] 统计学分析

[0166] ASL 数据的统计学分析

[0167] 单向方差分析

[0168] ASL 高度从基线 / 切应力之前的变化

[0169]

组名称	N	缺少	平均值	标准偏差	SEM
虚假组	9	0	-1.848	1.073	0.358
28-CPM	3	0	4.370	1.081	0.624
70-CPM	9	0	8.553	1.417	0.472
140-CPM	9	0	13.836	4.327	1.442

[0170]

变化来源	DF	SS	MS	F	P
组间	3	1162.767	387.589	56.807	<0.001
残留的	26	177.395	6.823		
总计	29	1340.162			

[0171] 用 α 进行的检验的效能 = 0.050 : 1.000

[0172] 所有的配对多重比较步骤 (Holm-Sidak 法) :

[0173] 整体显著性水平 = 0.05

[0174] 因子比较 :

[0175]

比较	平均值差异	t	未调整的 P	临界水平	显著的?
140-CPM 相对 虚假组	15.684	12.737	<0.001	0.009	是
70-CPM 相对 虚假组	10.401	8.447	<0.001	0.010	是
140-CPM 相对 28-	9.466	5.436	<0.001	0.013	是
[0176]					
140-CPM 相对 70-	5.283	4.290	<0.001	0.017	是
28-CPM 相对 虚假组	6.218	3.571	0.001	0.025	是
70-CPM 相对 28-CPM	4.183	2.402	0.024	0.050	是

[0177] ATP 数据的统计学分析

[0178] 单向方差分析

[0179]

组名称	N	缺少	平均值	标准偏差	SEM
虚假组	9	0	1.043	0.723	0.241
28-CPM	9	0	18.950	4.076	1.359
70-CPM	9	0	39.558	10.118	3.373
140-CPM	9	0	60.758	22.210	7.403

[0180]

变化来源	DF	SS	MS	F	P
组间	3	17981.633	5993.878	39.125	<0.001
残留的	32	4902.343	153.198		
总计	35	22883.976			

[0181] 用 α 进行的检验的效能 = 0.050 : 1.000

[0182] 所有的配对多重比较步骤 (Holm-Sidak 法) :

[0183] 整体显著性水平 = 0.05

[0184] 因子比较 :

[0185]

比较	平均值差异	t	未调整的 P	临界水平	显著的?
140-CPM 相对 虚假组	59.714	10.234	<0.001	0.009	是
140-CPM 相对 28-	41.808	7.165	<0.001	0.010	是

[0186]

70-CPM 相对 虚假组	38.514	6.601	<0.001	0.013	是
140-CPM 相对 70-	21.200	3.633	<0.001	0.017	是
70-CPM 相对 28-CPM	20.608	3.532	0.001	0.025	是
28-CPM 相对 虚假组	17.907	3.069	0.004	0.050	是

[0187] 纤毛跳动频率数据的统计学分析

[0188] 单向方差分析

[0189] CBF 从基线 / 切应力之前的变化

[0190]

组名称	N	缺少	平均值	标准偏差	SEM
虚假组	9	0	0.0111	0.0983	0.0328
28-CPM	6	0	2.120	0.223	0.0908
70-CPM	9	0	3.490	0.852	0.284
140-CPM	9	0	4.588	0.885	0.295

[0191]

变化来源	DF	SS	MS	F	P
组间	3	104.390	34.797	81.478	<0.001
残留的	29	12.385	0.427		
总计	32	116.775			

[0192] 用 α 进行的检验的效能 = 0.050 : 1.000

[0193] 所有的配对多重比较步骤 (Holm-Sidak 法) :

[0194] 整体显著性水平 = 0.05

[0195] 因子比较 :

[0196]

比较	平均值差异	t	未调整的 P	临界水平	显著的?
140-CPM 相对 虚假组	4.577	14.856	<0.001	0.009	是
70-CPM 相对 虚假组	3.479	11.294	<0.001	0.010	是

[0197]

140-CPM 相对 28-CPM	2.467	7.164	<0.001	0.013	是
28-CPM 相对 虚假组	2.109	6.124	<0.001	0.017	是
70-CPM 相对 28-CPM	1.370	3.978	<0.001	0.025	是
140-CPM 相对 70-CPM	1.097	3.562	0.001	0.050	是

[0198] 实施例 2

[0199] 黏膜纤毛清除系统由三种成分组成：黏蛋白分泌；维持气道水合的离子转运机制；和同步的纤毛活动。体外研究已经表明，对气道上皮的振荡切应力刺激腔三磷酸腺苷的释放，其通过嘌呤受体诱导气道水合与纤毛跳动频率的增加。当前的粘液清除装置利用 8-30Hz 的非常高频率的振荡切应力。该实施例证明，使用约 1-3Hz（例如，60-200 CPM）的低得多频率的振荡运动有效提高黏膜纤毛清除。当将示例性的装置用于施加外部振荡运动在患有中耳炎的个体的上呼吸道中诱导振荡切应力时，这得到证实。以约 60-200 CPM 的低得多的频率的振荡切应力增加 MCC，足以引起咽鼓管间歇性打开，并且允许中耳压的平衡。

[0200] 黏膜纤毛清除（MCC）是保护肺免受吸入的病原体和污染物的先天性防御机制。MCC 机制由三种成分组成：杯形细胞的黏蛋白分泌，保持气道表面液（ASL）充分水合的离子转运机制，和内衬气道表面的纤毛，所述纤毛同步跳动以将粘液推向咽部，从而被吞咽或咳出。内衬中耳、咽鼓管、鼻腔和窦腔、气管、支气管和细支气管的由纤毛化和杯形细胞组成的上皮形成 MCC 系统。在诸如囊性纤维化（CF）、慢性阻塞性肺梗阻（COPD）、慢性鼻炎和中耳炎的疾病中，MCC 受到损害。

[0201] 之前的研究已经证明，通过模拟 28 个循环 / 分钟（CPM）的呼吸的振荡性机械力机械刺激气道细胞通过增加腔三磷酸腺苷 ATP 的释放而增加 MCC（Tarran 等，J Biol Chem（生物化学杂志）280（42），35751-59，2005；Button 等，Resp Physiol Neurobiol.（呼吸生理学神经生物学）163（1-3），189-201，2008）。腔 ATP 增加诱导 ASL 高度和纤毛跳动频率（CBF）的增加，这导致增强的粘液清除。本研究证明了本发明的方法可以在受试者的上呼吸道和下呼吸道中产生频率略高于正常呼吸的振荡切应力，以使粘液清除提高优于正常的呼吸。与已有的设备（如在 8-30Hz 操纵的高频胸壁振荡马甲和正压呼气装置）不同，本发明提供在约 1-3Hz、例如约 60-200 CPM 操纵的方法和设备。另外，与仅直接在下呼吸系统的现有方法和设备不同，本发明提供设计同时在上呼吸道和下呼吸道作用的方法和设备。

[0202] 患有中耳炎的受试者具有负的中耳压，这是由于通常由炎症引起的阻塞的或部分阻塞的咽鼓管导致的。本研究证明，本发明的方法增加中耳和咽鼓管中的 MCC，足以允许咽鼓管打开，由此允许中耳压与环境压力平衡，导致通过鼓膜测量术确定的中耳压的可检测的增加。在具有初始负的中耳压的受试者中在使用示例性的设备（如治疗按摩器）治疗之前和之后测量中耳压，并且中耳压的改善反映在治疗过程中自上皮暴露于相同的振荡切应力条件下呼吸道中改善的 MCC。

[0203] 方法

[0204] 用治疗按摩器来治疗三名具有负耳压的受试者。受试者 A 和 B 用 HsinTen 销售的

Sun Ancon ‘Chi Machine’ 治疗,受试者 C 用 US Jaclean 销售的 ‘Chi Vitalizer’ USJ106 治疗。设置两种机器以 140 CPM 振荡,并且具有相似的位移。在治疗之前和之后,使用 Micro Audiometrics Corp 公司制造的 Earscan 声阻抗仪器测量用鼓膜压测量峰值压力 (TPP) 表示的中耳压。对于三名受试者,多日内收集数据。

[0205] 第一名受试者 (受试者 A) 49 岁,男性,5 英尺 11 英寸高,重 220 磅,在其右耳中患有慢性中耳炎。该受试者患有中耳炎,左耳中有溢出物,因此左耳没有记录到任何鼓膜压测量压力读数。在 7 天的时期中的 5 天测量右耳的 TPP。在这 5 天的每一天中,受试者 A 在设置为 140 CPM 的治疗按摩器上治疗 30 分钟。

[0206] 第二名受试者 (受试者 B) 49 岁,女性,5 英尺 3 英寸高,重 125 磅,患有慢性鼻炎和双耳中耳炎。在 8 天的时期中的 4 天测量 TPP 数据。在这 4 天的每一天中,受试者 B 在设置为 140 CPM 的治疗按摩器上治疗 30 分钟。

[0207] 第三名受试者 (受试者 C) 53 岁,女性,5 英尺高,重 125 磅,其由于感冒而经历暂时阻塞的鼻窦与双耳中耳炎。在 8 天的时期内的 4 天中测量 TPP。在这 4 天的每一天,受试者 C 在设置为 140 CPM 的治疗按摩器上治疗 15 分钟。

[0208] 每名受试者的中耳压使用配对 t- 检验进行分析。

[0209] 为了评估上呼吸道中运动的典型程度,在使用 ‘Chi Vitalizer’ 治疗按摩器时,对第四名受试者录像,然后,录像被数字化,以显示前额越过和沿着冠状面的身体的位移。该第四名受试者 5 英尺 6 英寸高,并且重约 110 磅。

[0210] 结果

[0211] 如图 9-11 中所述,由 TPP 所示的中耳压在所有 3 名受试者的治疗后增加。对于受试者 A、B 和 C,治疗后的中耳压显著高于治疗前的值,p 值分别为 0.007,0.007 和 0.001。关于个体受试者的平均治疗前和治疗后 TPP 显示在图 12 中。在所有情形中,考虑在治疗过程中和在一些情形中在治疗结束后数小时和数天报道在他们的耳朵中感觉 ‘弹出’ 或 ‘略微运动’ 的受试者。

[0212] 治疗后 TPP 的增加证明在上呼吸区产生的轻微振荡切应力增加 MCC,使其足以引起咽鼓管间歇性地打开。由于整个呼吸上皮进行相同的振荡切应力,因此,中耳中 MCC 的改善反映沿着整个呼吸道增强的 MCC。

[0213] 图 13 显示通过向躺下的受试者的身体的下肢施加振荡运动,振荡运动被传播到头部,由此沿着整个呼吸道产生振荡切应力。在这一情形中,在两个沿着冠状面的方向上观察到通过在该受试者上的示例性的装置或设备 (如 ‘Chi Vitalizer’) 产生的位移。例如,在侧向,即,耳朵 - 到 - 耳朵方向上观察到约 9-10mm 的位移,在纵向,即头 - 到 - 头方向上观察到 1-2mm 的位移。因此,本文所述的方法和装置具有预防或治疗疾病的用途,所述疾病诸如 CF, COPD, 过敏性和非过敏性鼻炎,慢性鼻窦炎,中耳炎,和任意其他需要提高黏膜纤毛清除的病症。

[0214] 统计学分析

[0215] 鼓膜压测量峰值压力的统计学分析:

[0216] 受试者 A 的结果

[0217] 配对 T 检验与 CI :治疗后,治疗前

[0218] 关于治疗后 - 治疗前的配对 T

[0219]

	N	平均值	StDev	SE平均值
治疗后	5	-66.4	27.4	12.3
治疗前	5	-143.0	20.4	9.1
差异	5	76.6	34.2	15.3

[0220] 平均差异的 95% CI : (34. 1, 119. 1)

[0221] 平均差异的 T- 检验 = 0 (vs 否 = 0) : T- 值 = 5. 01 P- 值 = 0. 007

[0222] 受试者 B 的结果

[0223] 配对 T 检验与 CI : 治疗后, 治疗前

[0224] 关于治疗后 - 治疗前的配对 T

[0225]

	N	平均值	StDev	SE平均值
治疗后	8	-8.25	12.40	4.38
治疗前	8	-36.75	17.10	6.05
差异	8	28.50	21.21	7.50

[0226] 平均差异的 95% CI : (10. 77, 46. 23)

[0227] 平均差异的 T- 检验 = 0 (vs 否 = 0) : T- 值 = 3. 80 P- 值 = 0. 007

[0228] 受试者 C 的结果

[0229] 配对 T 检验与 CI : 治疗后, 治疗前

[0230] 关于治疗后 - 治疗前的配对 T

[0231]

	N	平均值	StDev	SE平均值
治疗后	8	-45.0	37.4	13.2
治疗前	8	-81.8	39.7	14.0
差异	8	36.75	18.27	6.46

[0232] 平均差异的 95% CI : (21. 48, 52. 02)

[0233] 平均差异的 T- 检验 = 0 (vs 否 = 0) : T- 值 = 5. 69 P- 值 = 0. 001

[0234] 尽管前述发明已经通过出于清楚理解的目的的举例说明和实施例的方式进行了详细的描述,但是,本领域技术人员应该理解可以在后附权利要求书的范围内进行某些改变和改进。另外,本文中提供的每篇参考文献通过引用以与如同每篇参考文献单独引用结合相同的程度完全结合在本文中。

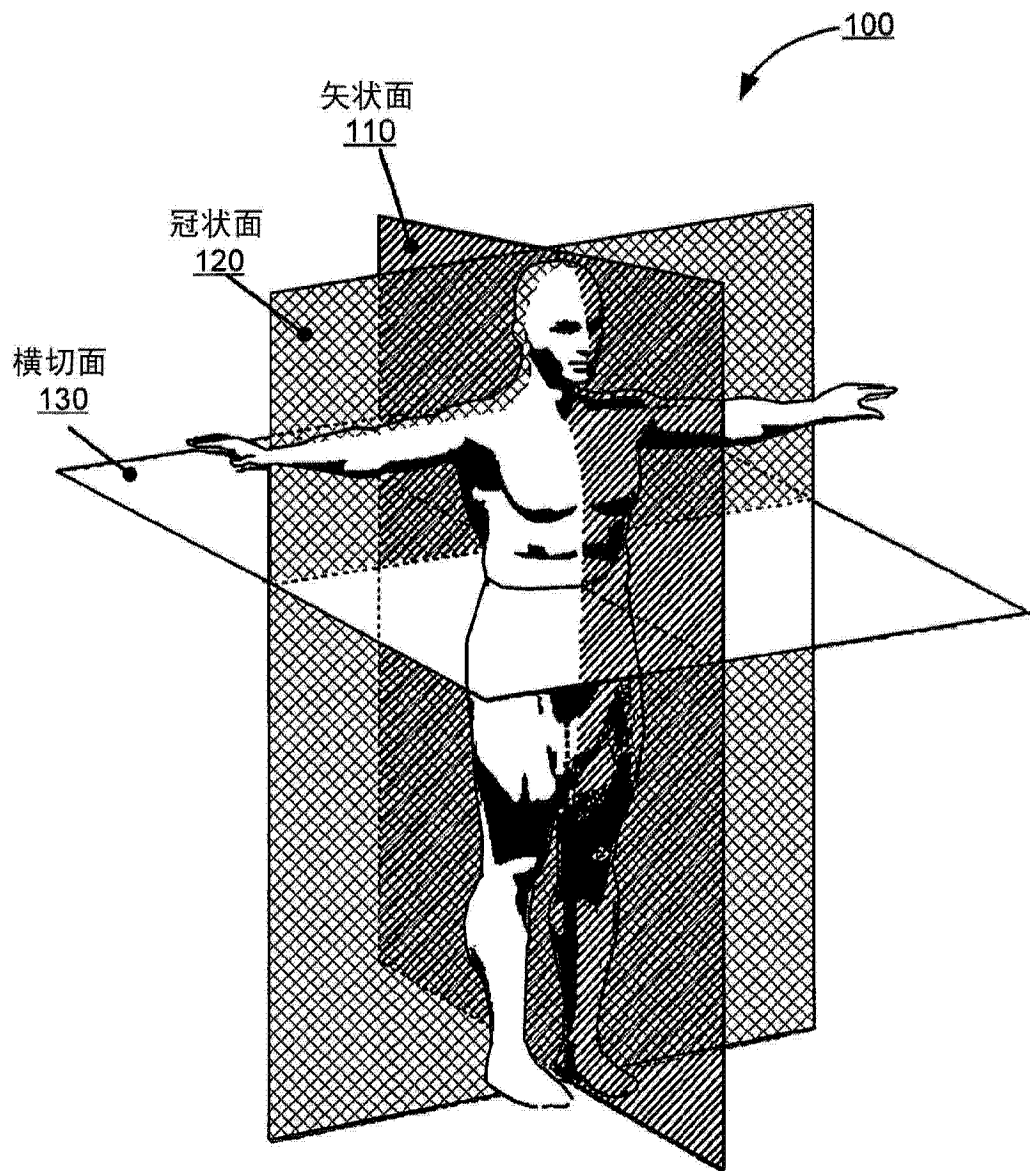


图 1

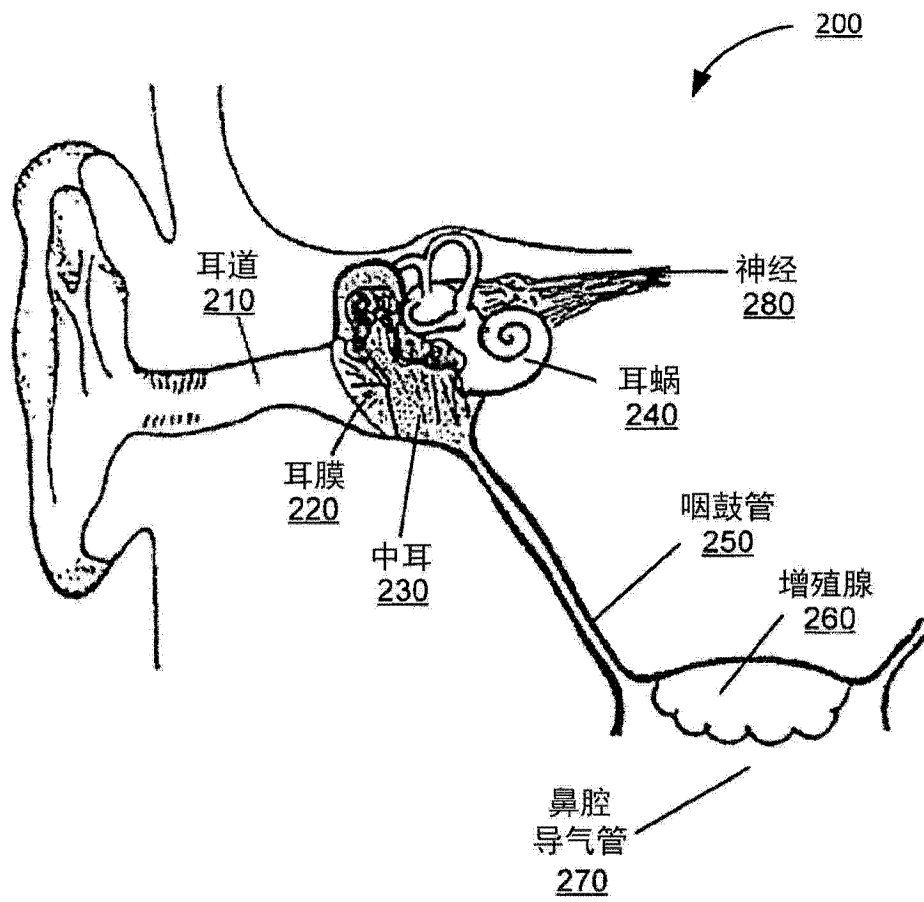


图 2

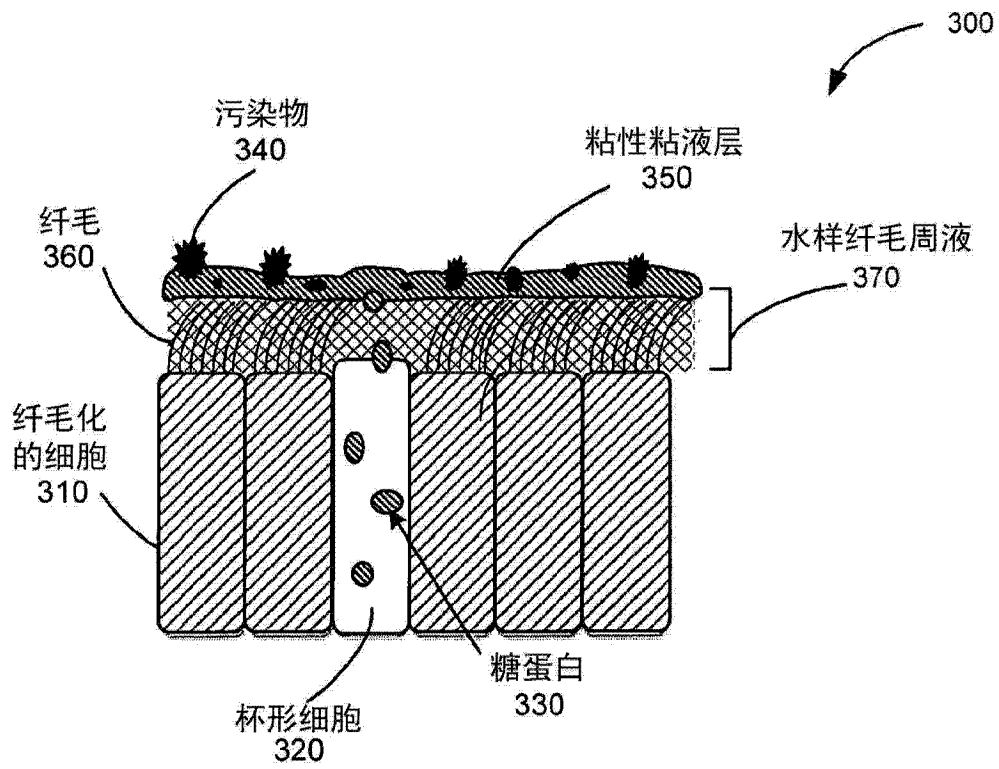


图 3

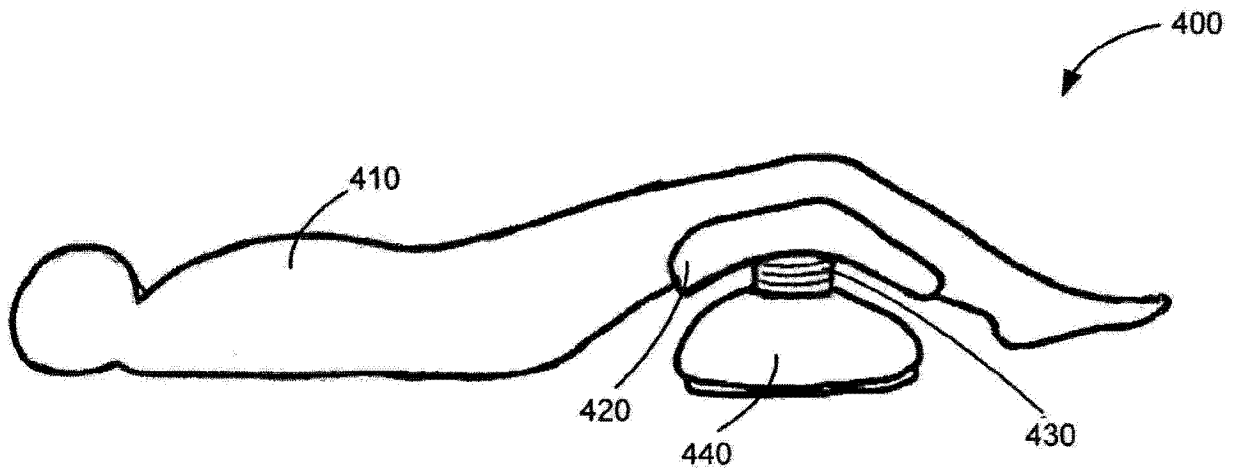


图 4

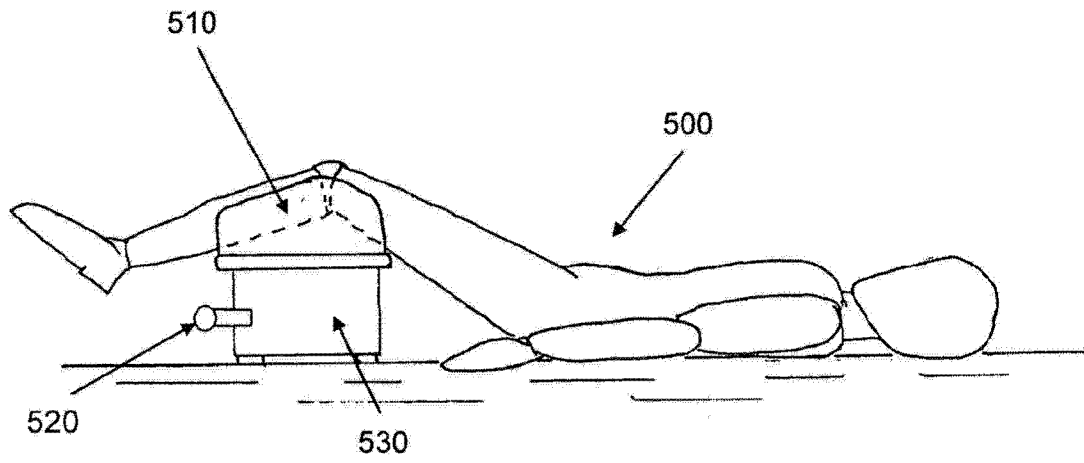


图 5A

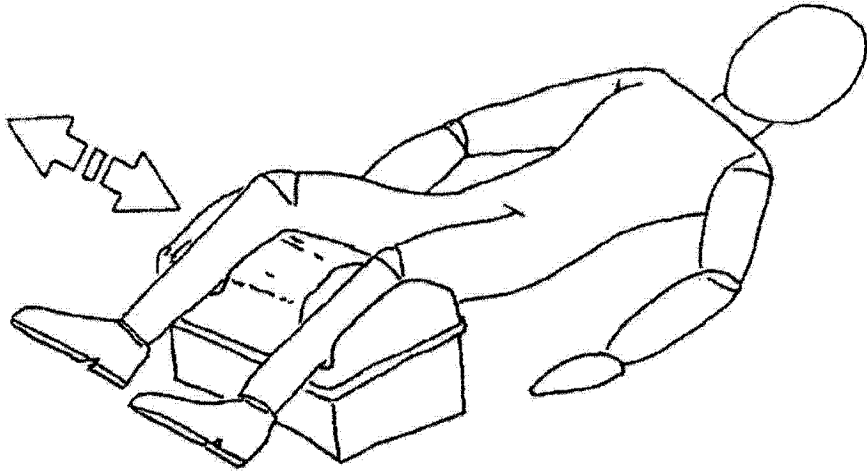


图 5B

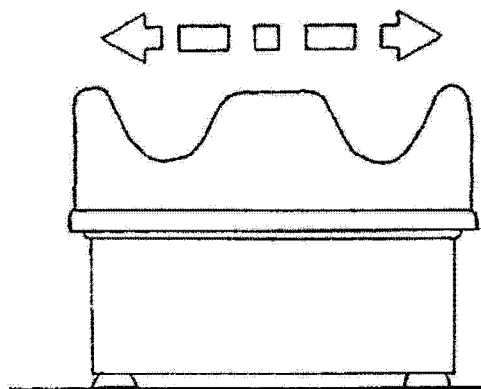
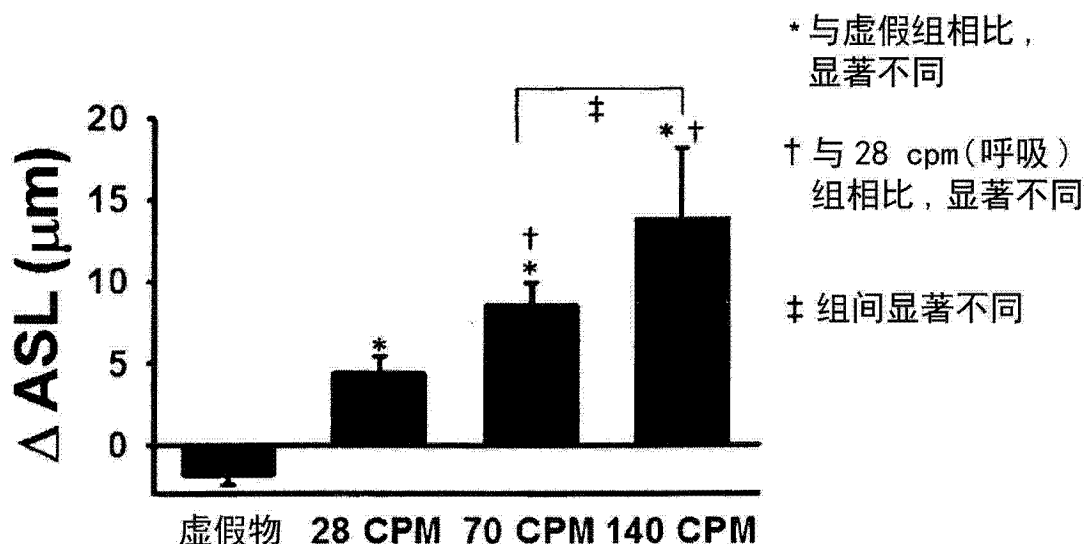
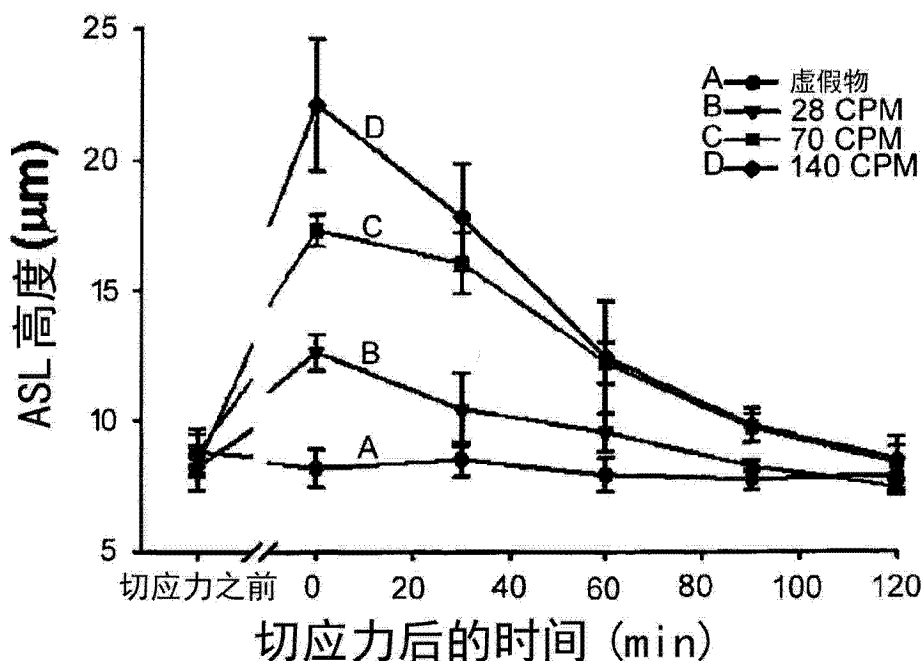


图 5C



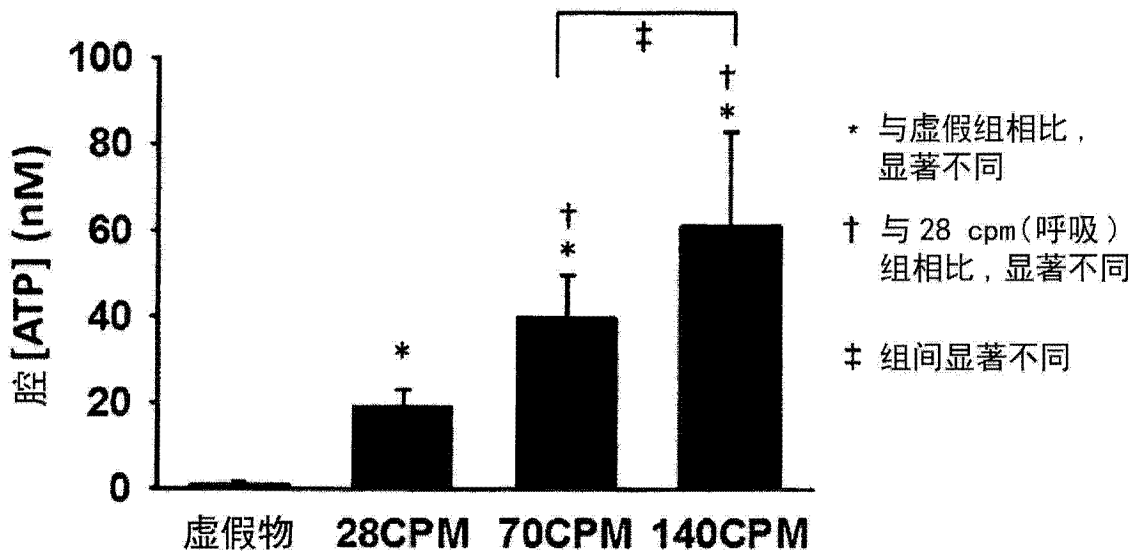
与虚假培养物（无切应力）相比，切应力之前和在将培养物从频率为 28、70 和 140 CPM 的切应力立即移开后之间的 ASL 高度的变化。

图 6A



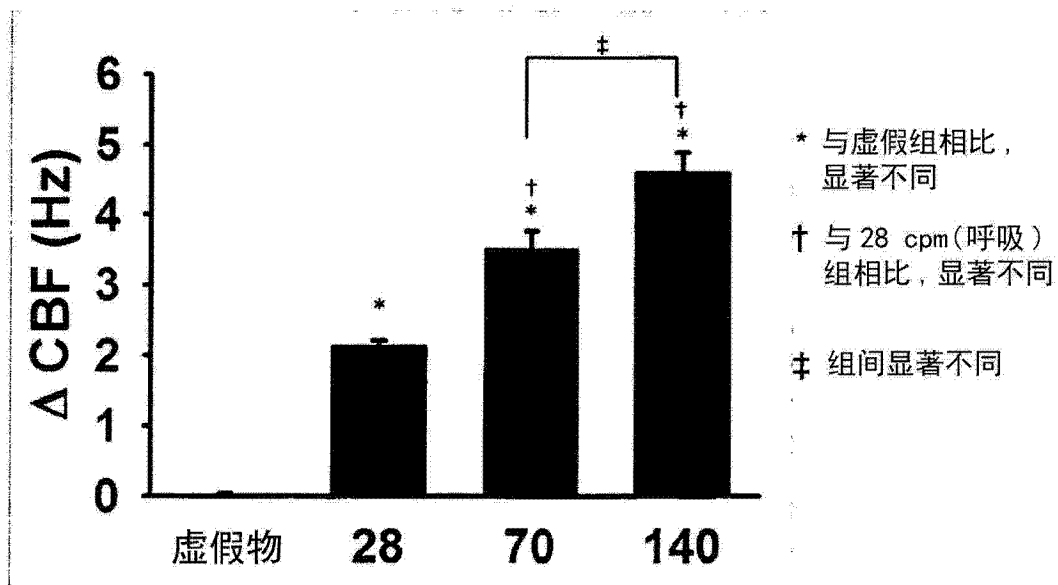
与虚假组（无应力）相比，将培养物从 28、70 和 140 CPM 的振荡切应力移开后，培养物中随时间的 ASL 高度

图 6B



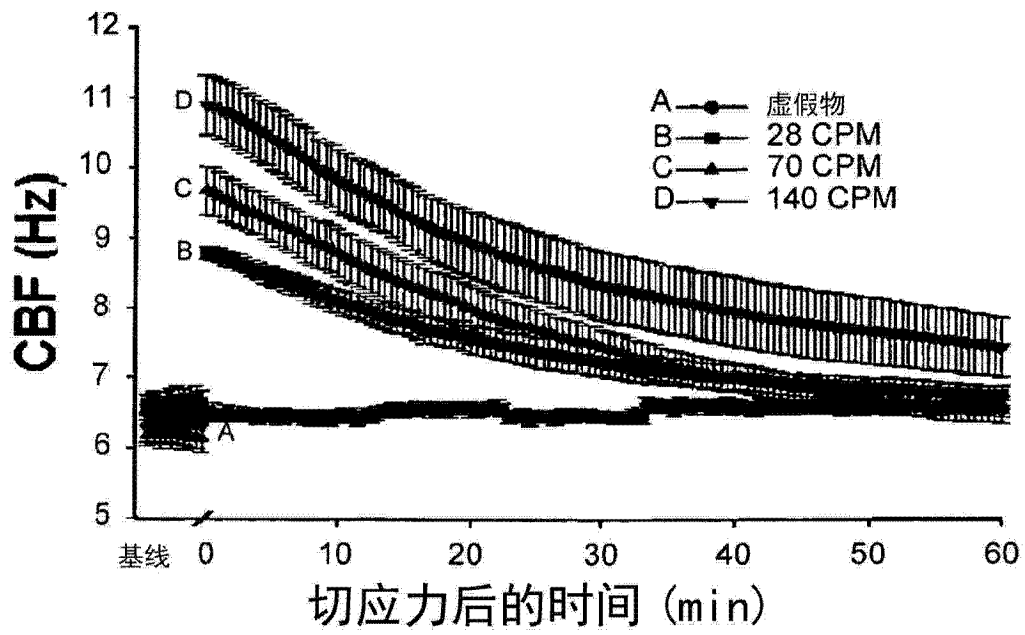
与虚假组（无应力）相比，比较进行了频率为 28、70 和 140 CPM 的切应力的培养物的 ASL 中稳态 ATP 浓度

图 7



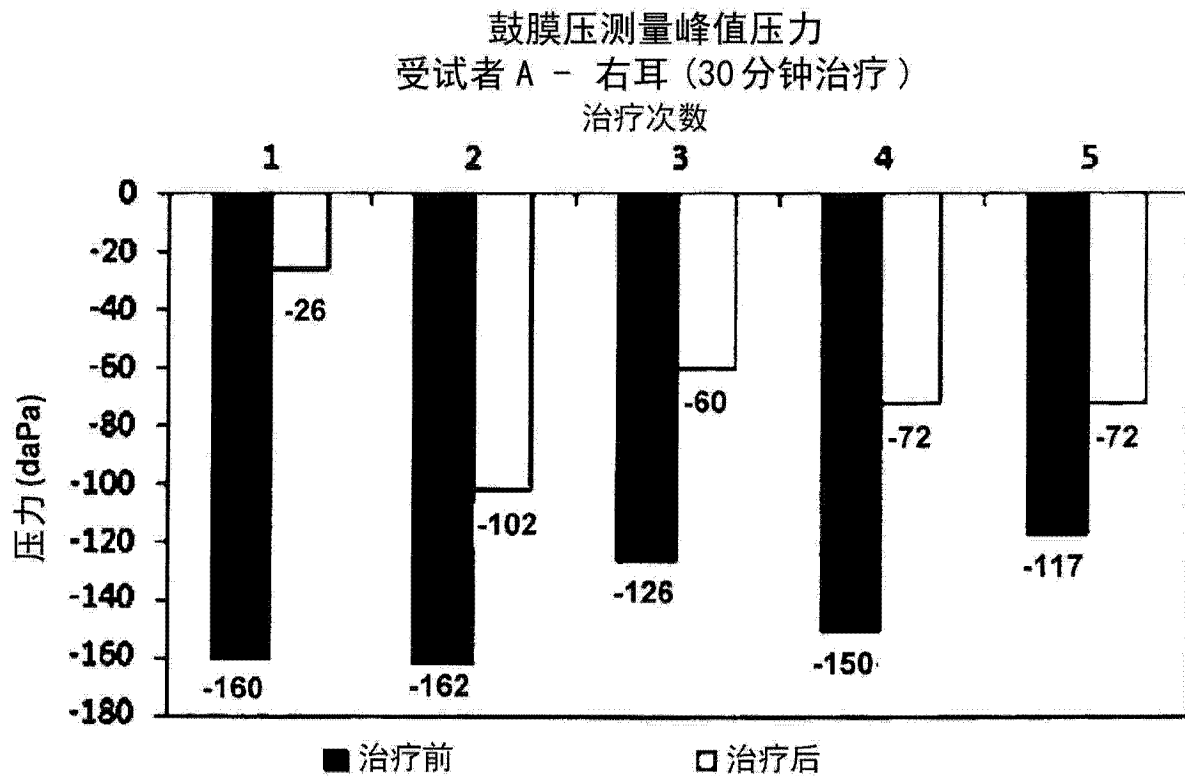
与虚假组（无切应力）相比，在切应力之前与从频率为 28、70 和 140 CPM 的切应力立即移开培养物后之间的 CBF 变化

图 8A



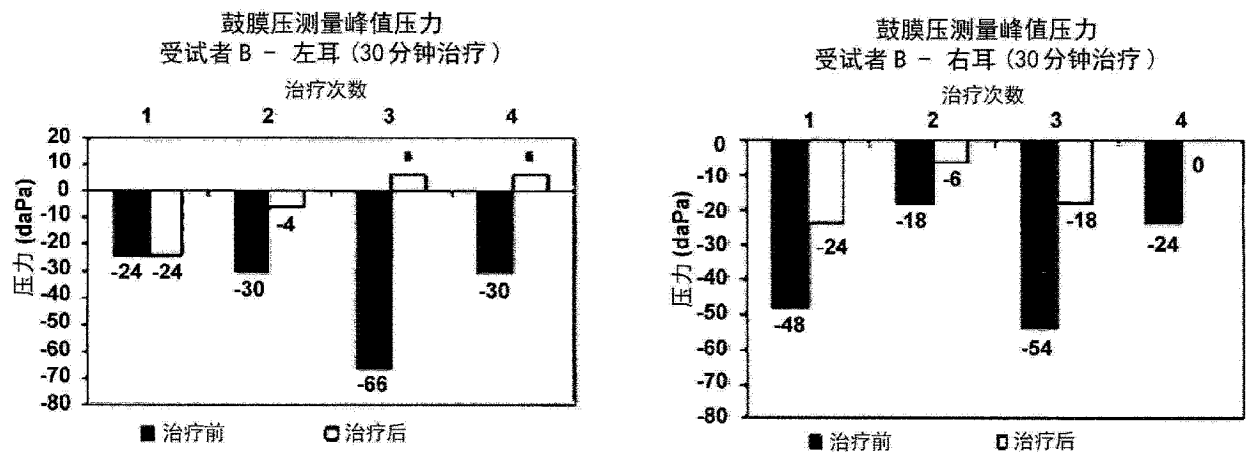
与虚假（无应力）培养物相比较，将培养物从 28、70 和 140 CPM 的振荡切应力移开后随时间的 CBF。基线是切应力之前的 CBF。

图 8B



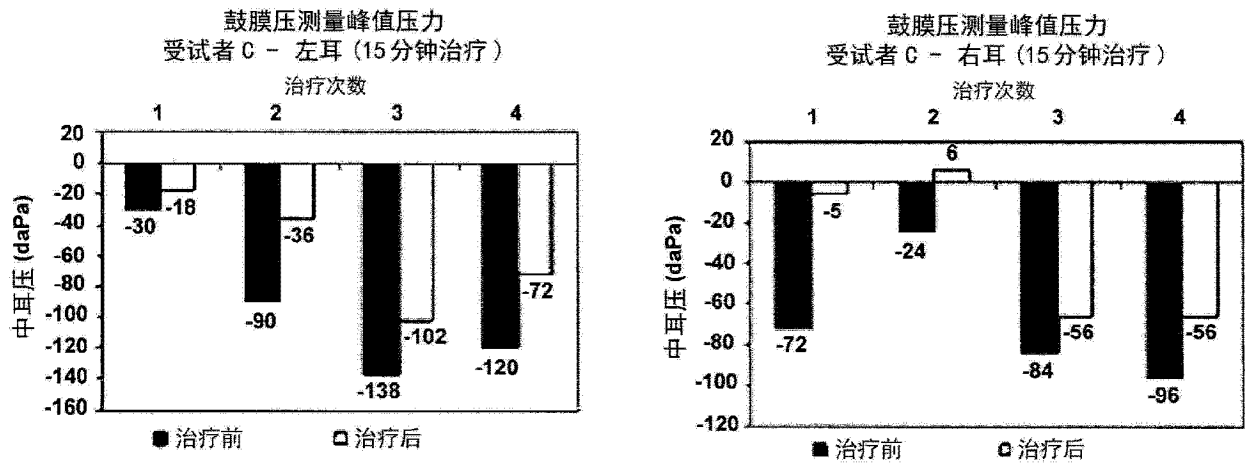
受试者 A 以 140 CPM 治疗 30 分钟之前和之后右耳的中耳压

图 9



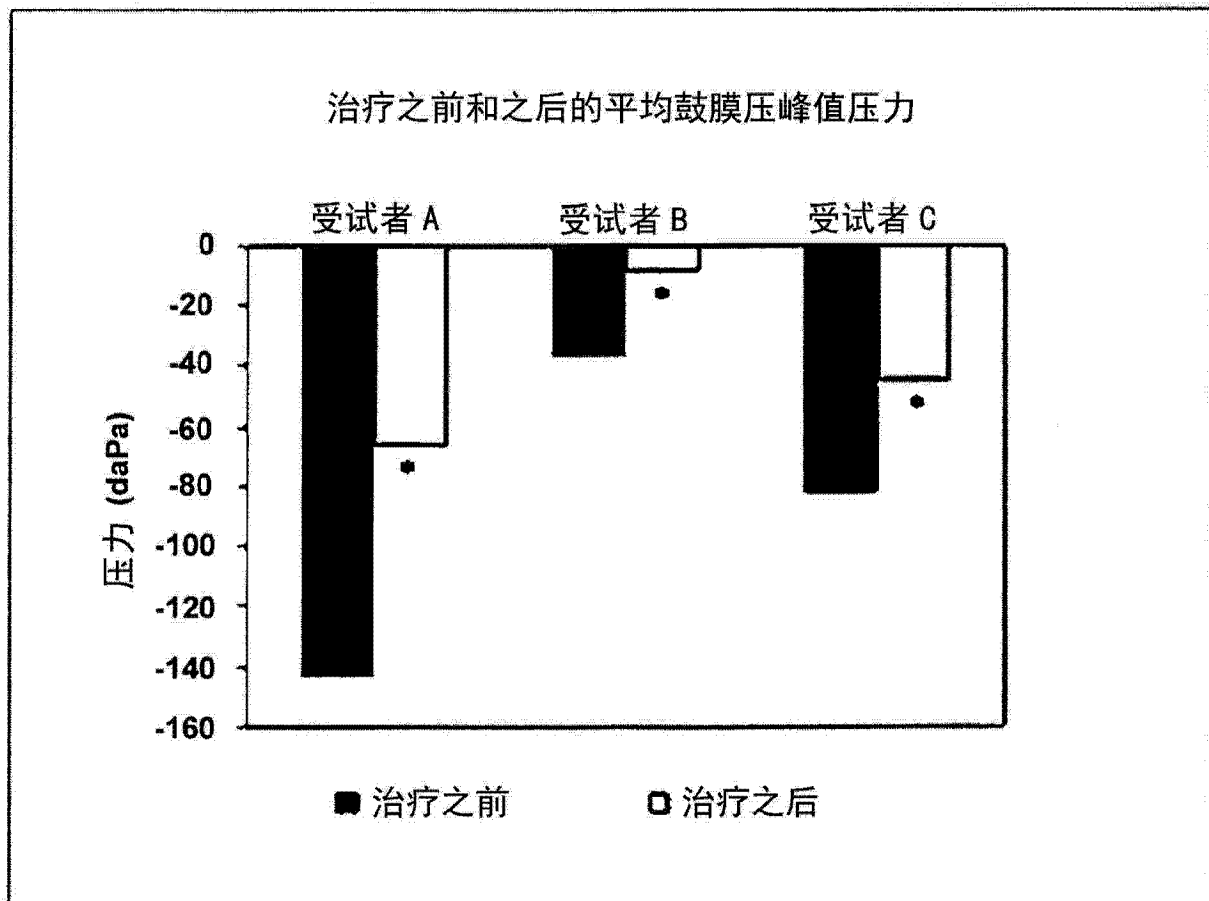
受试者 B 以 140 CPM 治疗 30 分钟之前和之后 (A) 左耳和 (B) 右耳的中耳压

图 10



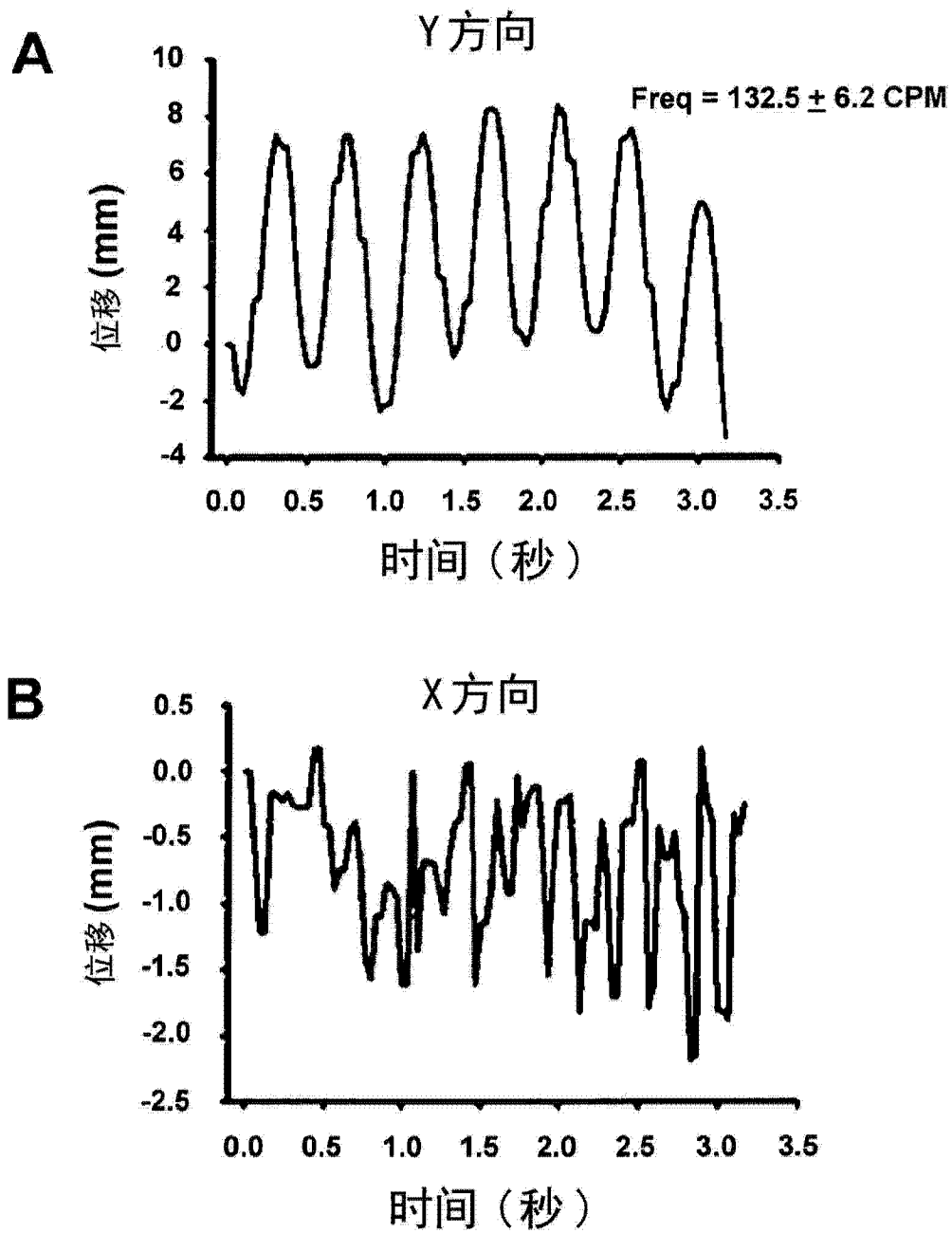
受试者 C 以 140 CPM 治疗 15 分钟之前和之后 (A) 左耳和 (B) 右耳的中耳压

图 11



治疗之前和之后的平均中耳压
* 与各自的平均治疗之前压力相比, 显著不同

图 12



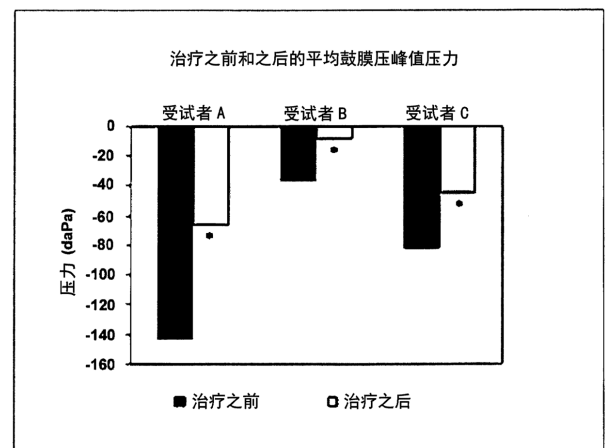
使用治疗按摩器沿着呼吸道产生振荡运动，个体前额随时间的位移。(A) 在侧向方向的前额位移。
(B) 在头-到-脚趾方向的前额位移。

图 13

专利名称(译)	用于增加黏膜纤毛清除的方法和装置		
公开(公告)号	CN104837520A	公开(公告)日	2015-08-12
申请号	CN201380062985.4	申请日	2013-09-27
[标]申请(专利权)人(译)	凡塔里克斯公司		
申请(专利权)人(译)	凡塔里克斯公司		
当前申请(专利权)人(译)	凡塔里克斯公司		
[标]发明人	谢业方		
发明人	谢业方		
IPC分类号	A61M29/02 A61B1/00 A61B5/00 A61B7/00		
CPC分类号	A61H2201/1436 A61H2201/0103 A61H2201/1215 A61H2001/0251 A61H2201/1664 A61H2230/065 A61H1/0237 A61H2230/208 A61H2205/10 A61B5/12 A61H2205/027 A61H2201/5097 A61H2230/425 A61H23/0254 A61H2201/5005 A61H2203/0456 A61H2201/5064 A61H2201/149 A61H2201/5058 A61H2201/1642 A61H1/005		
代理人(译)	张国梁		
优先权	61/778090 2013-03-12 US 61/758125 2013-01-29 US 61/709806 2012-10-04 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供用于增加受试者的黏膜纤毛清除(MCC)从而预防、治疗或改善诸如咽鼓管机能障碍、中耳炎和上呼吸道和/或下呼吸道的疾病的病症中的MCC的非侵入性方法和装置。如本文所述,本发明的方法和装置通过向受试者施加非侵入性的外部运动/力而在所述受试者中产生内部机械振荡切应力而增加MCC,用于在有危险发生或患有上呼吸系统和下呼吸系统、咽鼓管或中耳中由MCC系统的病损引起的病症的受试者中的预防性或治疗性应用。



治疗之前和之后的平均中耳压
*与各自的平均治疗之前压力相比, 显著不同