



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107205768 B

(45)授权公告日 2020.06.16

(21)申请号 201580074189.1

B·W·L·马戈利斯 D·B·常

(22)申请日 2015.11.16

(74)专利代理机构 深圳市百瑞专利商标事务所
(普通合伙) 44240

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107205768 A

代理人 金辉

(43)申请公布日 2017.09.26

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

14/607,959 2015.01.28 US

A61B 18/04(2006.01)

62/153,616 2015.04.28 US

A61B 18/20(2006.01)

14/922,885 2015.10.26 US

A61N 2/02(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.07.21

(56)对比文件

US 2014074191 A1, 2014.03.13, 说明书第
68-120段.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/060893 2015.11.16

US 2010100162 A1, 2010.04.22, 说明书第
1-109段.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/122752 EN 2016.08.04

W0 2009088550 A2, 2009.07.16, 说明书第
17-303段.

(73)专利权人 奥海视网膜科技有限公司

地址 美国加利福尼亚州

US 2014121631 A1, 2014.05.01, 说明书第
51-96段.

审查员 吴培

(72)发明人 J·K·卢特鲁尔

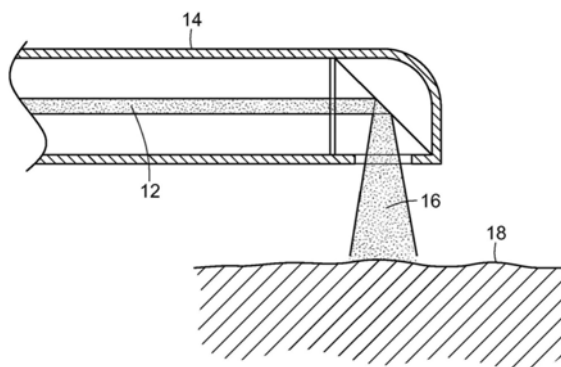
权利要求书2页 说明书13页 附图11页

(54)发明名称

用于刺激靶向热休克蛋白以及促进蛋白质
修复的脉冲电磁和超声疗法

(57)摘要

本发明公开了一种用于在细胞和组织中刺激热休克蛋白的活化和促进蛋白质修复的系统和方法,以利用增加了的热休克蛋白的活化或产生以及细胞修补的促进的重新介导和恢复性质,而不损坏细胞和组织。这是通过脉冲且施加到或聚焦到一个或多个小的区域的超声波源或电磁辐射源来治疗指定的目标区域,以实现必要的温度的升高或者实现充分地应激细胞和组织,以刺激热休克蛋白的产生或活化以及促进蛋白质修复,同时允许温度足够快地衰减以免损害或破坏待治疗的组织。



1. 一种适用于可控制地在组织中刺激热休克蛋白的激活的系统,其特征是:

脉冲激光的源,激光具有包括530nm至1300nm之间的波长、功率、500ms或更短的脉冲长度和小于10%的占空比预定能量参数,至少在将脉冲激光施加到目标组织的过程中,将目标组织温度瞬时升高10摄氏度,而在几分钟内升高只有或低于1摄氏度以产生热时间进程,以便刺激目标组织的细胞来激活热休克蛋白而不会损伤目标组织。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中多个激光束同时施加到目标组织上。

3. 根据权利要求1所述的系统,包括可插入身体腔室中的装置,以将脉冲激光施加到目标组织。

4. 根据权利要求3所述的系统,其中所述装置包括内窥镜。

5. 一种适用于可控制在组织中刺激热休克蛋白的激活的系统,包括:

用于产生激光束的激光控制台,

激光投影光学器件,

投影仪装置,以及

显示监视器,其特征是:

激光束具有在530nm至1300nm之间的波长、小于10%的占空比和500毫秒或更短的脉冲长度来产生热时间进程来短暂地提升目标组织温度至少10摄氏度,而在几分钟内只升高1摄氏度或更少,而不会损害目标组织。

6. 根据权利要求5所述的系统,其中多个激光束同时施加到目标组织上。

7. 根据权利要求5所述的系统,包括可插入身体腔室中的装置,以将激光束施加到目标组织,其中所述可插入身体腔室中的装置包括内窥镜。

8. 一种适用于可控制地在组织中刺激热休克蛋白的激活的系统,其特征是:一种具有包括波长或频率、功率、总脉冲序列持续时间和占空比的预定能量参数的脉冲超声源,至少在将脉冲超声施加到目标组织的过程中,使目标组织温度瞬时升高约10摄氏度,而在几分钟内升高只有或低于1摄氏度以产生热时间进程,以便刺激目标组织的细胞来激活热休克蛋白而不会损伤目标组织;

其中超声波具有5.8-17瓦的功率、0.5秒的脉冲时间、5秒的脉冲间隔时间以及50秒的总脉冲序列持续时间的脉冲总数量为10。

9. 一种适用于可控制地在组织中刺激热休克蛋白的激活的系统,包括:

用于产生激光束的多个激光控制台,

激光投影仪光学器件,

光纤耦合器,

投影仪装置,以及

显示监视器,其特征是:

激光束的波长在530nm到1300nm之间、占空比小于10%,和脉冲长度为500毫秒或更短,以产生热时间进程,从而将目标组织温度瞬时升高至少10摄氏度,而几分钟内升高只有或低于1摄氏度,而不会损伤目标组织。

10. 根据权利要求9所述的系统,其中多个激光束同时施加到目标组织上。

11. 根据权利要求9所述的系统,其中包括一种装置,所述一种装置可插入人身体的腔室中以将激光束施加到目标组织,其中所述一种装置包括内窥镜。

12. 一种适用于可控制地在组织中刺激热休克蛋白的激活的系统,包括:
用于产生激光束的多个激光控制台,
与激光控制台关联的激光投影仪光学器件,
激光分束器,
投影仪装置,以及
显示监视器,其特征是:

激光束的波长在530nm到1300nm之间、占空比小于10%,和脉冲长度为500毫秒或更短,以产生热时间进程,从而将目标组织温度瞬时升高至少10摄氏度,而几分钟内升高只有或低于1摄氏度,而不会损伤目标组织。

13. 根据权利要求12所述的系统,其中多个激光束同时施加到目标组织上。

14. 根据权利要求12所述的系统,其中包括一种装置,所述一种装置可插入人身体的腔室中以将激光束施加到目标组织,其中所述一种装置包括内窥镜。

用于刺激靶向热休克蛋白以及促进蛋白质修复的脉冲电磁和超声疗法

背景技术

[0001] 本发明整体上涉及热休克蛋白的活化以及蛋白质修复的促进。更具体地,本发明涉及利用脉冲电磁能源或超声能源、选择性地刺激靶向热休克蛋白的活化或产生以及促进蛋白质修复的系统和方法。

[0002] 热休克蛋白 (HSP) 是由细胞响应暴露在应激条件下而产生的蛋白质家族。热休克蛋白的高水平产生可以由暴露在不同类型环境的应激条件触发,例如感染、发炎、运动、细胞暴露于毒素、饥饿、低氧或脱水。

[0003] 已知热休克蛋白在响应身体组织中大量异常情况中起作用,包括病毒感染、发炎、恶性转化、暴露于氧化剂、毒素和缺氧。数种热休克蛋白起到其他蛋白质的细胞内分子伴侣的作用,且大量HSP家族的成员由于它们在蛋白质维持中和甚至在非应激条件下简单地监测细胞蛋白质中的重要作用,而在低至中等水平来表达或活化。这些活动是细胞自我修复系统的一部分,称为细胞应激反应或热休克反应。

[0004] 热休克蛋白通常根据它们的分子量来命名。例如,Hsp60、Hsp70和Hsp80按数量级分别指大小为60、70和80千道尔顿 (kilodalton) 的热休克蛋白家族。它们以许多不同的方式起作用。例如Hsp70具有在展开和组装能力状态中稳定蛋白质结构的肽结合和ATP酶结构域。线粒体的Hsp60形成环状结构,以促进蛋白质的组装进入天然的状态。Hsp90通过与细胞酪氨酸激酶、转录因子和糖皮质激素受体结合发挥抑制调节作用。Hsp27抑制蛋白质聚集。

[0005] Hsp70热休克蛋白是细胞外的和膜结合的热休克蛋白的成员,且Hsp70参与结合抗原并将抗原呈递给免疫系统。已发现Hsp70抑制甲型流感病毒核糖核蛋白的活跃并阻断病毒的复制。衍生自肿瘤的热休克蛋白会引起特异性保护性免疫。实验和临床观察已表明热休克蛋白参与自身免疫性关节炎、1型糖尿病、麻疹、动脉硬化、多发性硬化症和其他自身免疫反应的调节。

[0006] 据此,人们认为,能够选择性地诱导热休克反应以增加身体组织中的热休克蛋白的数量或活动来响应感染或其他异常是有利的。然而,这必须以受控的方式进行,以免损害或破坏所治疗的身体的组织或区域。本发明满足了这些需求,并带来了其他相关的益处。

发明内容

[0007] 本发明涉及用于在组织中刺激的热休克蛋白的活化而不损害目标组织的方法。该方法包括提供脉冲超声波源或电磁能量源的步骤。电磁能量可以包括预定波长的紫外波、微波、射频波或激光。激光可以具有在530nm至1300nm之间的波长,少于10%的占空比和500毫秒或更短的脉冲长度。

[0008] 脉冲超声波或电磁辐射能量施加到目标组织,以产生刺激目标组织的细胞的热时间进程,来激活热休克蛋白而不损害目标组织。这包括把目标组织的温度短暂地提升到至少10°C,且在数分钟内仅提升1°C或更少。

[0009] 在一个实施例中,将多个激光光斑同时施加到目标组织。在另一实施例中,将多个

超声波束聚焦在目标组织上。

[0010] 可以将装置插入身体的腔室中,以将脉冲超声波或电磁辐射能量施加到组织。该装置可以包括内窥镜。

[0011] 脉冲超声波或电磁辐射能量可以施加到身体的外部区域,该身体的外部区域邻近目标组织、或者具有靠近身体外部区域表面的血液供应。例如,身体区域可以包括耳垂,而脉冲电磁辐射能量施加到流经耳垂的血液。

[0012] 结合以举例方式来示例本发明的原理的附图,本发明的其他特征和益处在下方的更详细的描述中更明显。

附图说明

[0013] 附图例示了本发明。在这些附图中:

[0014] 图1是本发明的产生定时脉冲序列的发光单元的示意图,其具有从其延伸的光管;

[0015] 图2是本发明的向目标组织输送电磁能量的光刺激输送装置的剖视图;

[0016] 图3是例示了本发明的用于产生激光束的系统的示意图;

[0017] 图4是本发明的用于产生激光几何图案的光学器件的示意图;

[0018] 图5是例示了本发明的用于产生治疗组织的激光束的系统的替代实施例的示意图;

[0019] 图6是例示了本发明的用于产生治疗组织的激光束的系统的另一实施例的示意图;

[0020] 图7是本发明的插入到鼻腔中并治疗鼻腔内的组织的内窥镜的端部的剖面示意图;

[0021] 图8是本发明的延伸穿过气管并进入肺部支气管并对肺提供治疗的支气管镜的局部剖视示意图;

[0022] 图9是本发明的向身体的肠或结肠区域提供光刺激的结肠镜的示意图;

[0023] 图10是本发明的插入到胃中并对胃提供治疗的内窥镜的示意图;

[0024] 图11是本发明中使用的胶囊型内窥镜的局部剖视立体图;

[0025] 图12是本发明的用于治疗身体内部组织的脉冲高强度聚焦超声波的示意图;

[0026] 图13是本发明的通过耳垂为患者的血流进行治疗的示意图;和

[0027] 图14是本发明的在通过耳垂向血液输送光刺激中使用的刺激治疗装置的剖视图。

具体实施方式

[0028] 如附图所示和本文中更充分的描述,本发明涉及一种用于传送诸如激光、超声波、紫外线射频、微波射频和其他类似的能量,以在组织中产生刺激热休克蛋白的活化或产生以及促进蛋白质修复,而不引起任何损害的脉冲热时间进程的系统和方法。

[0029] 本发明的发明人已发现以不破坏或损伤视网膜组织的方式,将以多种波长激光形式的电磁辐射施加到视网膜组织,对眼睛疾病取得了有益的效果。据信这可能是至少部分地由于视网膜组织中的热休克蛋白的刺激和活化以及蛋白质修复的促进。这由在2015年1月28日申请的美国专利申请序列号14/607,959、在2013年3月13日申请的美国专利申请序列号13/798,523和在2012年5月25日申请的美国专利申请序列号13/481,124的内容公开,

这些内容通过引用等同于全部列出一样并入本文。

[0030] 本发明人已发现可以产生对视网膜组织的细胞有治疗但亚致死的激光束,因此避免在视网膜组织中损伤对眼睛的视网膜组织提供预防性和保护性治疗的光凝。本发明人已发现产生在预定强度或功率和预定脉冲长度或曝光时间下、具有大于532nm的波长和少于10%的占空比的亚阈值亚致死微脉冲激光束,会产生期望的视网膜光刺激,而没有任何可见的灼伤区域或组织破坏。更具体地,具有在550nm-1300nm、在特别优选的实施例中为810nm的波长,约为5%或更小的占空比和预定强度或功率(例如在视网膜上每平方厘米100-590瓦或在视网膜上的每一个治疗点的每个激光光斑大约1瓦特)和预定脉冲长度或曝光时间(例如50毫秒或更短)的激光束,会产生亚致死、“真正亚阈值”视网膜光刺激,其中曝光于激光照射的视网膜色素上皮细胞的所有区域在该视网膜光刺激中被保留并可用于治疗。换句话说,本发明人已发现将视网膜组织提高到至少治疗水平但低于细胞或组织致死水平,会重现了现有技术方法的晕轮效应的益处,而不会破坏、灼伤或以其他方式损害视网膜组织。这里称为亚阈值二极管微脉冲激光治疗(SDM)。

[0031] SDM由于不产生激光诱导的视网膜损害(光凝),并且没有已知的不良治疗效果,并且已报道为有效治疗许多视网膜病变(包括糖尿病黄斑水肿(DME)、增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)、由于视网膜分支静脉阻塞(BRVO)引起的黄斑水肿、中枢性浆液性脉络膜视网膜病变(CSR)、逆转耐药性以及例如干性老年性黄斑变性、斯塔格特氏(Stargardts')病、视椎营养不良和色素性视网膜炎的进展性退行性视网膜病变。SDM的安全性可以实现在视敏度为20/20的眼睛内跨中心凹(transfoveally)使用,以减少由于早期涉及中心凹的DME而引起的视力丧失的风险。

[0032] SDM起作用的原理是热休克蛋白(HSP)的产生或激活。尽管可能的细胞异常接近无限多种类型,但是所有类型的细胞都具有共同和高度保留的修复机制:热休克蛋白(HSP)。HSP几乎可以由几乎任何类型的细胞的应激或损伤立即、在数秒至数分钟之内引发。在没有致死细胞损伤的情况下,HSP在修复和恢复活细胞到更正常功能的状态上极其有效。虽然HSP是短暂的,一般在数小时内达到峰值并持续几天,但HSP的效果可以持续很长时间。HSP减少许多治病中的常见因素的炎症。

[0033] 激光治疗可以诱导HSP的产生或活化以及改变细胞因子的表达。非致死细胞应激(例如激光照射)越突然和严重,HSP的活化就越快速和稳定。因此,由每次SDM曝光产生的、变化率非常大(每100 μ s微脉冲上升 $\sim 7^{\circ}\text{C}$ 或70,000 $^{\circ}\text{C}/\text{秒}$)的重复性低温热峰的爆发在刺激HSP的活化上特别有效,尤其对比用连续波激光进行亚阈值治疗的非致死曝光,非致死曝光仅可以加倍低平均组织温度的上升。

[0034] 550nm以下的激光波长产生越来越多的细胞毒性光化学作用。SDM在810nm时产生光热的而不是光化学的细胞应激。因此,SDM能够影响而不损害组织。SDM的临床益处因此主要由亚病态光热细胞HSP的活化而产生。在功能障碍的细胞中,由SDM实现的HSP的刺激导致标准化的细胞因子表达,并从而改善结构和功能。“低强度”激光/组织相互作用的治疗效果随后由“高密度”激光的应用来放大,通过密集/汇合地治疗包括所有病理区域在内的大的组织的区域,以复原在靶向组织区域中所有功能障碍细胞,从而最大化治疗效果。这些原理定义了本文描述的SDM的治疗策略。

[0035] 因为正常功能细胞不需要修复,正常细胞中的HSP刺激将倾向于没有显著的临床

效果。影响病态细胞但不影响正常细胞的例如SDM的近红外激光效应的“病理选择性”，对各种细胞类型的影响与SDM的临床观察一致。根据报道，SDM具有广泛的临床治疗范围，在视网膜激光模式中是独一无二的，符合美国国家标准学会“最大允许曝光”的预测。虽然SDM可能引起直接的光热效应，例如熵蛋白解折叠和解聚，但SDM呈现出优化临床安全和HSP介导修复的有效刺激。

[0036] 如上所述，虽然HSP的SDM刺激对疾病过程是非特异性的，但HSP介导的修复的结果是由其针对功能障碍状态的特性来实现。HSP倾向于修复错误，无论是什么样的错误。因此，SDM在视网膜状态下观察到的效果与BRVO、DME、PDR、CSR、老年性和遗传性视网膜病变和耐药NAMD有非常大的不同。从概念上说，这个设备可以认为是SDM动作的一种“重置为默认”模式。由于细胞功能在大范围的疾病中是至关重要的，SDM通过经由HSP介导的细胞修复来触发“重置”（至“出厂默认设置”）使细胞功能正常化。

[0037] 本发明人已发现患有增龄性黄斑变性（AMD）的患者的SDM治疗可以减缓进程或者甚至阻止AMD的发展。大多数患者在SDM治疗后，在动态功能的对数视力（logMAR）的中间视敏度和中间对比度视敏度上有非常明显的改善。相信SDM通过靶向、保存和“正常化”（朝正常方向发展）视网膜色素上皮细胞（RPE）的功能起作用。

[0038] 尽管存在全身性糖尿病，SDM也已显示了能阻止或逆转糖尿病性视网膜病变的临床表现，而没有与治疗相关的损害或不良反应。在此基础上，假设SDM可以通过在受糖尿病影响的RPE细胞中诱导恢复更正常的细胞功能和细胞因子表达来起作用，类同于点击电子装置的“重置”按钮来恢复出厂默认设置。基于上述信息和研究，SDM治疗可以通过靶向组织中的热休克蛋白（HSP）的活化直接影响细胞因子的表达。

[0039] 由于热休克蛋白在响应身体组织中除眼组织以外大量异常状况中起作用，相信相似系统和方法可以有益地用于治疗这些异常状况、感染等。因此，本发明涉及超声波或电磁辐射的受控应用，以治疗包括通过内窥镜或表面探针的光纤以及聚焦的电磁/声波来获知的炎症、自身免疫状况和癌症。例如，具有最大转移风险的前列腺的表面的癌症可以通过直肠镜中的光纤来获知。结肠肿瘤可以由如结肠镜检查用的光纤系统来获知。

[0040] 如上所述，亚阈值二极管微脉冲激光（SDM）的光刺激有效地刺激眼组织中轻微错误折叠的蛋白质进行直接修复。除了HSP活化外，还可能发生的另一种方式的原因是以热时间进程形式的微脉冲引起的温度峰值允许水扩散到蛋白质内部，且这样可以防止蛋白质恢复其自然状态的肽-肽氢键断裂。水扩散进蛋白质中导致抑制氢键的数量以接近1000的数量级增加。因此，相信该过程也可以有益地应用于其他疾病。

[0041] 根据本发明的光刺激可以利用内窥镜有效地传递到身体的内表面区域或组织，内窥镜例如为支气管镜、直肠镜、结肠镜或类似物。每一内窥镜基本上由自身包含一个或多个内管的柔性管组成。通常，某一内管包括光管或多模光纤，将光传递到窥镜以照射目标区域，并使医生能够看到在被照亮的一端上的东西。另一内管可以由携带电流的电线组成，以使医生能够烧灼被照射的组织。另一内管可以由能够让医生剪断并紧握任何被照射的组织的活检工具组成。

[0042] 在本发明中，其中一内管用作电磁辐射管，例如多模光纤，以最终将SDM或其他电磁辐射脉冲传送注入到医生紧握的窥镜内。现参见图1，使用发光单元10，例如具有期望的波长和/或频率的激光器以受控且脉冲的方式来产生电磁辐射，例如激光，且电磁辐射通过

光管或管12传送到窥镜14的远端,如图2所示,窥镜14插入到身体内且激光或其他辐射16输送到待治疗的目标组织18。

[0043] 现参见图3,示出了用于产生电磁能辐射,例如激光的系统的示意图,激光包括SDM。该系统总体由标记20表示,包括激光控制台22,例如在优选实施例中为810nm近红外微脉冲二极管激光器。激光器产生激光束,且根据需要,激光束穿过例如光学透镜或掩模的光学器件或者穿过多个光学透镜和/或掩模24的光学器件。激光投影光学器件24将成型的光束传递到输送装置26,例如内窥镜,以将激光束投影到患者的目标组织上。应当理解,标记为26的盒子可以表示激光束投影仪或输送装置以及监控系统/照相机,例如内窥镜或包括使用中的两个不同的部件。监控系统/照相机26向显示监视器28提供反馈,显示监视器28还可以包括必要的计算机硬件、数据输入和控制等,用于操控激光器22、光学器件24和/或投影/监控部件26。

[0044] 现参见图4,在一实施例中,激光束30可以穿过准直仪透镜32然后穿过掩模34。在特别优选的实施例中,掩模34包括衍射光栅。掩模/衍射光栅34产生几何对象,或者更典型地产生同时产生多个激光光斑或其他几何对象的几何图案。这由标记数字为36的多个激光束代表。替代地,多个激光光斑可以由多个光纤波导产生。产生激光光斑的任何一种方法实现了在非常宽的治疗视野上同时产生非常大量激光光斑。事实上,可以同时产生数量非常多、可能高达数百甚至数千或更多的激光光斑,来覆盖目标组织的指定区域,或可能甚至是整个目标组织。同时应用的小的分离激光光斑的一系列应用可能是合适的,以此避免已知的与大的激光光斑应用相关的某些缺点和治疗风险。

[0045] 利用具有与施加的激光的波长同等特征尺寸的光学特征,例如利用衍射光栅,使得利用量子力学效应成为可能,该量子力学效应允许大量激光光斑同时施加到非常大的目标区域上。由这些衍射光栅产生的每个光斑均为与输入光束相似的光学几何形状,且每个光斑的功率变量均最小。结果就是具有足够辐射度的多个激光光斑同时在大的目标区域上发挥无害且有效的治疗应用。本发明还预期使用由其他衍射光学元件产生的其他几何对象和图案。

[0046] 激光穿过掩模34衍射,并产生距离掩模34一些距离的周期性图案,如图4中由36标记的激光束所示。单个激光束30因此形成数百或甚至数千个单独激光束36,以便产生期望的光斑或其他几何对象的图案。这些激光束36可以穿过附加的透镜38、准直仪40等,以传送激光束并形成期望的图案。这些附加的透镜38、准直仪40等可以根据需要进一步转换和改变激光束36的方向。

[0047] 通过控制光学掩模34的形状、间隔和图案可以构造任意图案。图案和曝光光斑可以由光学工程领域的专家根据应用的需求来随意创建和修改。光刻技术,特别是在半导体制造领域中开发的光刻技术,可以用来创建光斑或其他对象的的同时的几何图案。

[0048] 图5示例了耦合多个光源到上述的图案生成的光学子组件中的系统。具体地,该系统20'与上述图3描述的系统20相似。替代系统20'和较早前描述的系统20之间的主要区别是包括多个激光控制台,激光控制台的输出分别馈送入光纤耦合器42。如较前系统中描述,光纤耦合器产生传送到激光投影仪光学器件24中的单个输出。如本领域已知的那样,用光纤耦合器42实现多个激光控制台22耦合成单个光纤。使用其他已知的机构来结合多个光源是可行,且可以用来替代此处描述的光纤耦合器。

[0049] 在该系统20'中,多个光源22遵循与较前的系统20中描述的相似的途径,例如准直、衍射、重新准直并引导到投影仪装置和/或组织。在该替换系统20'中,衍射元件必须依据通过的光的波长以与之前描述不同的途径来运行,这导致图案的轻微变化。这些变化与被衍射的光源的波长呈线性关系。通常,衍射角度的差异足够小到不同的重叠的图案可以沿着相同光路通过投影装置26引导到组织来进行治疗。

[0050] 由于所得的图案对于每个波长将略有变化,实现完全覆盖的连续偏移对于每个波长将会不同。该连续偏移可以在两种模式中完成。在第一种模式中,同时应用光的所有波长而不具有相同的覆盖范围。使用了为实现多个波长中一个波长的完全覆盖的偏移转向模式。因此,当选定波长的光实现完全覆盖组织时,其他波长的应用实现不完全或重叠覆盖组织。第二种模式针对该特定波长,继续以合适的转向模式应用变化的波长来实现完全覆盖组织。该模式排除了使用多个波长同时治疗的可能性,但是允许光学方法来实现每个波长的相同的覆盖范围。这避免任何光波长的不完全或重叠的覆盖范围。

[0051] 这些模式也可以混合和匹配。例如,可以同时应用两个波长,随后按顺序应用第三个波长,其中两个波长中一个波长实现完全覆盖而另一波长实现不完全或重叠覆盖,第三个波长实现完全覆盖。

[0052] 图6示例了创新性的系统20''的又一替代实施例。该系统20''总体配置成与图3中所示的系统20相同。主要的区别在于包括多个图案生成子组件信道调整到光源的特定波长。多个激光控制台22相互平行,且每个激光控制台直接通入它自身的激光投影仪光学器件24中。每个信道44a、44b、44c的激光投影光学器件包括准直仪32、掩模或衍射光栅34以及再准直仪38、40,如上面结合图4中的描述——整套光学器件针对由相应的激光控制台22产生的特定波长来调谐。然后将每一套光学器件24的输出引导至与其他波长组合的分束器46。本领域技术人员已知反向使用的分束器可以用于组合多个光束成单个输出。

[0053] 然后将来自最终分束器46c的组合的信道输出引导通过投影仪装置26。

[0054] 在该系统20''中,调谐每个信道的光学元件以产生针对该信道的波长的具体指定的图案。因此,当所有信道组合并适当地对准时,可以使用单个转向模式来实现针对所有波长的完全覆盖组织。

[0055] 系统20''可以使用与治疗中使用的光的波长一样多的信道44a、44b、44c等以及分束器46a、46b、46c等。

[0056] 系统20''的实现可以利用不同的对称性来减少对准约束的数量。例如,所提的网格图案是二维周期性的,且在二维中转向以实现完全覆盖。结果,如果每个信道的图案与指定的相同,则每个信道的实际图案不需要针对相同的转向图案对准,以实现所有波长的完全覆盖。每个信道将仅需要光学对准来实现有效的组合。

[0057] 在系统20''中,每个信道以光源22开始,光源22可以来自光纤,如图案生成子组件的其他实施例。光源22引导到用于准直、衍射、重新准直的光学组件24,并引导到信道与主要输出组合的分束器中。

[0058] 应理解,如图3-6所示的激光发生系统为示例性。可以利用其他装置和系统来产生SDM激光的光源,且SDM激光的光源典型地以具有光管或光管相似物的内窥镜的形式、切实可行地通过到投影仪装置。还可以产生并使用其他形式的电磁辐射,包括预定波长的紫外波、微波、其他射频波和激光。此外,还可以产生并使用超声波来在目标组织中产生足够的

热时间进程温度峰值,以在目标组织的细胞中激活或产生热休克蛋白,而不损害目标组织本身。为实现这一点,典型地,提供超声波源或电磁辐射能量源,并以瞬时提升目标组织温度的形式施加到目标组织,例如提升到至少10℃,且长期仅提高1℃或低于1℃,例如持续几分钟,例如2分钟或更久。

[0059] 对于不接近内部孔窍的深部组织,光管不是传递脉冲能量的有效方法。在这种情况下,可以使用脉冲低频电磁能量或优选脉冲超声波来引起目标组织中一系列的温度峰值。

[0060] 因此,根据本发明,将脉冲超声波源或电磁辐射源施加到目标组织以刺激HSP的产生或活化以及促进活体动物组织中的蛋白质修复。一般来说,电磁辐射可以是预定波长的紫外波、微波、其他射频波、激光等。另一方面,如果电磁能量是用于远离天然孔窍的深部组织目标,吸收长度则根据目标组织的深度将波长限制在微波或射频波的波长。然而,如稍后解释的那样,针对远离天然孔窍的深部组织目标的超声波优选波长长的电磁辐射。

[0061] 超声波或电磁辐射为脉冲的,以在组织中产生刺激HSP产生或活化以及促进蛋白质修复的热时间进程,而不引起对细胞和待治疗组织的损害。治疗后的组织的面积和/或体积也受控和最小化,以在保持温度长期提升少于FDA规定的1℃限额时,使温度峰值大约为几度的数量级,例如大约10℃。已知如果治疗太大面积或体积的组织,组织升高的温度不能充分快速地扩散来满足FDA的需求。然而,限制受治疗的组织的面积和/或体积以及产生脉冲的能量源,实现了本发明通过加热或以其他方式应激细胞和组织来刺激HSP的活化或产生,同时允许受治疗的细胞和组织将所生成的任何多余的热散热在可接受限度内。

[0062] 相信可以在治疗各种组织异常、失调以及甚至感染中有效地利用依据本发明的刺激HSP的产生。例如,引起感冒的病毒主要影响鼻道和鼻咽中呼吸上皮的小口。类似于视网膜,呼吸上皮是一个薄而清澈的组织。参见图7,示出了人头部48的剖视图,其中内窥镜14插入到鼻腔50,且例如激光或激光类似物的能量16引导到鼻腔50内的待治疗的组织18。该待治疗的组织18可以在鼻腔50内,包括鼻腔和鼻咽。

[0063] 为确保激光能量或其他能量源的吸收,可以将波长调节为水的红外(IR)吸收峰或者可以使用用作光敏剂的辅助染料。在这种情况下,后面的治疗将包括饮用或局部施用佐剂,等待几分钟以便佐剂渗透表面组织,然后例如通过如图7示例的内窥镜14将激光或其他能量源16施加到目标组织18上几秒钟。为提高患者的舒适度,可以在施用局部麻醉剂后插入内窥镜14。如有必要,该程序可以定期重复,例如一天左右。

[0064] 如上面所讨论的,治疗将刺激热休克蛋白的活化或产生并促进蛋白修复而不损害待治疗的细胞和组织。如上面所讨论的,已发现某些热休克蛋白在免疫反应以及目标细胞和组织的健康中起重要作用。能量源可以是例如波长810nm的单色激光,单色激光以类似前述专利申请中描述的方式施用,不过通过如图7所示的内窥镜或类似物施用。辅助染料的选择是为增加激光的吸收。虽然这包括了实施本发明的特定优选的方法和实施例,但应当理解根据本发明,其他类型的能量和输送装置可以用来实现同样的目的。

[0065] 现在参见图8,流感病毒也存在类似的情况,其中主要目标是上呼吸道树的上皮,直径大于约3.3mm的部分,即上呼吸道树的较高的六代。一层薄的粘液将目标上皮细胞与气管腔分离,并且在该粘液层中发生抗原-抗体相互作用而导致病毒的失活。

[0066] 继续参见图8,支气管镜14的柔性光管12通过患者的口52穿过喉咙和气管54并插

入到呼吸树的支气管56中。施用激光或其他能量源16并传送到最顶部的该区域中的组织，以与上述图7描述相同的方式来治疗组织和区域。预期可以选择激光或其他能量的波长以匹配留在粘液中水的IR吸收峰，以加热组织并刺激HSP的活化或产生以及促进蛋白质的修复，并伴随有附加的益处。

[0067] 现参见图9，结肠镜14可以将其中的柔性光学管12插入到肛门和直肠58并进入大肠60或小肠62中，以将所选的激光或其他能量源16输送到待治疗的区域和组织，如图所示。这可以用于协助治疗结肠癌以及其他胃肠道问题。

[0068] 典型地，该过程的执行可以与结肠镜检查类似，结肠镜检查中肠子要清理所有的粪便，且患者侧躺且医生将结肠镜14的长细的光管部分12插入到直肠并移动结肠镜14的长细的光管部分12进入结肠、大肠60或小肠64的区域到达待治疗的区域。医生可以通过监视器监视插入的柔性构件12的路径，甚至在肠内观察结肠镜14的尖端处的组织，以便观察待治疗的区域。利用其他光纤或光管中的一条，引导窥镜的尖端64到待治疗的组织，且激光源或其他辐射16源将通过结肠镜14的一个光管进行输送，以治疗待治疗组织的区域，如上所述，以刺激该组织18中HSP的活化或产生。

[0069] 现参见图10，可以方便地使用本发明的另一实例是经常被称为“肠漏症”综合征，以炎症和其他代谢功能障碍为标志的胃肠(GI)道的病症。由于GI道易受类似视网膜的代谢功能障碍影响，因此预期其对本发明的治疗反应良好。这可以通过如上所述的亚阈值、二极管微脉冲激光(SDM)治疗或者本文中所讨论且本领域内已知的其他能源和装置来完成。

[0070] 继续参见图10，内窥镜或类似物的柔性光管12通过患者的口52穿过喉咙和气管区域54并进入到胃部66，其中其尖端或端部64指向待治疗的组织18，且激光或其他能量源16指向组织18。本领域技术人员应理解，也可以使用结肠镜并将其插入穿过直肠58并进入胃部66或胃与直肠之间的任何组织。

[0071] 如果需要，发色团颜料可以通过口服输送到GI组织以实现吸收辐射。例如，如果使用源自激光二极管或LED的未聚焦的810nm辐射，颜料在810nm处或附近具有吸收峰。替代地，可以在水吸收峰处将能量源的波长调节成稍长的波长，从而不需要外部施加的发色团。

[0072] 由本发明可以预期，如图11所示的胶囊型内窥镜68可以根据本发明用于施用辐射和能量源。这种胶囊的尺寸相对较小，例如长度大约为一英寸，以便患者吞咽。随着胶囊或药丸68被吞咽并进入胃病通过胃肠道，当在适当位置时，胶囊或药丸68可以接受功率和信号，例如通过天线70，以便激活能量源72，例如激光二极管和相关电路，以合适的透镜74将所产生的激光或辐射聚焦穿过不阻挡辐射的封皮76并聚焦到待治疗组织上。应当理解，胶囊型内窥镜68的位置可以由各种方法来确定，例如外部成像、信号跟踪或甚至通过具有灯的微型照相机，医生通过微型照相机的灯可以观看药丸或胶囊68通过胃肠道时的图像。胶囊或药丸68可以由其自身的电源供电，例如借助于电池或者通过天线从外部供电，以使激光二极管72或其他能量发生源产生所需的波长和脉冲的能量源来治疗待治疗的组织和区域。

[0073] 如前面的申请中治疗视网膜一样，辐射将被脉冲化，以利用微脉冲温度峰值和相关安全性能，且可以调节功率(power)以使治疗对组织完全无害。这可能涉及调整峰值功率、脉冲时间和重复频率，来使峰值温度上升幅度在10℃左右，同时保持温度的长期升高小于FDA的1℃的限额。如果使用输送的药丸形式68，则该装置可以由小型可充电电池或通过

无线感应激励或相似物来供电。加热的/应激的组织将刺激HSP的活化或产生并促进蛋白质修复以及其附加的益处。

[0074] 从前述的实例中,本发明的技术限于近体表面或通过光纤或其他光学传送装置容易到达的内表面的病症的治疗。SDM在激活HSP的活化的应用上限于身体近表面或光学上可到达的区域的原因是体内IR或可见辐射的吸收长度时非常短的。然而,细胞或人体内更深的病症可以从本发明获益。因此,本发明预期在身体组织中使用超声波和/或射频(RF)甚至波长较短的电磁(EM)辐射,且该电磁辐射具有相对较长的吸收长度。如同在下方更充分的描述一样,脉冲超声波的使用优于RF电磁辐射来激活在异常组织中的补救性HSP的活化,且表面SDM或相似物不能到达该异常组织。脉冲超声波源还可以用于表面或表面附近的异常。

[0075] 现参见图12,利用超声波,身体深处的特定区域可以由均聚焦到目标位点上的一个或多个光束针对性瞄准。然后脉冲加热将仅主要在光束聚焦和重叠的目标区域中。

[0076] 如图12所示,超声波换能器78或类似物产生多个通过声阻抗匹配凝胶耦合到皮肤的超声波束80,超声波束80穿过皮肤82和穿过位于光束80聚焦的前方的未受损组织到达例如所示的肝脏的目标器官84,更具体地到达超声波束80聚焦的待治疗的目标组织86。如上所述,脉冲加热将仅在聚焦光束80重叠的目标聚焦区域86处。聚焦区域86前方和后方的组织将不会被明显地加热或影响。

[0077] 产生大于1的期望的HSP活化阿伦尼乌斯积分(Arrhenius integral)、且小于1的损害的阿伦尼乌斯积分的参数的实例是总的超声波功率在5.8-17瓦之间,脉冲持续时间为0.5秒,脉冲之间的间隔为5秒,在共50秒的脉冲流时间内的脉冲总数量为10。目标治疗体积在一侧约为1mm。可以通过类似激光衍射光学系统(在45段中描述)的超声波系统施加同时应用的多发超声波到相邻但隔开并排列好的列上,来实现更大的治疗体积。如上所述,多个聚焦的超声波束汇聚在体内非常小的治疗目标上,该汇聚实现了除了在目标上重叠的光束加热最少。该区域将被加热且通过短暂的高温峰值来刺激HSP的激活并促进蛋白质修复。然而,鉴于本发明的脉冲方面和在任何给定时间的相对较小的待治疗区域,治疗符合FDA/FCC在长期(数分钟)平均温度上升<1K的要求。本发明与现有的疼痛和肌肉劳损的临床加热治疗的重要区别是,现有技术中没有高T峰值,而有效激活HSP和促进蛋白质修复来在细胞层面上提供愈合需要高T峰值。

[0078] 只要涉及到补救性HSP的激活和蛋白质的修复,能量传递的脉冲序列模式对比单个脉冲或渐进模式的能量传递具有明显的优势。构成优势有两个考虑因素:

[0079] 第一,在SDM能量传递模式中HSP的激活和蛋白质的修复的一大优势来自产生大约10°C的峰值温度。这种大的温度上升对阿伦尼乌斯积分有很大的影响,阿伦尼乌斯积分定量描述激活的HSP的数量和促进蛋白质修复的水扩散进蛋白质的速率。这是因为温度构成了具有放大效应的指数。

[0080] 重要的是温度上升不能长时间保持在高值(10+度),因为这样会违反FDA和FCC在几分钟内平均温度升高必须小于1°C的要求。

[0081] 能量传递的SDM模式通过明智选择功率、脉冲时间、脉冲间隔和待治疗目标区域的体积以独特地满足上述考量。治疗区域的体积作为考量是因为温度必须从其大约10°C的高值相当快速地衰减,以使长期平均温度升高不超过1°C的长期FDA/FCC限额。

[0082] 对于线性尺寸L的区域,峰值温度在组织中e倍化(e-fold)花费的时间大致为 $L^2/$

16D, 其中 $D=0.00143\text{cm}^2/\text{秒}$ 为典型的热扩散系数。例如, 如果 $L=1\text{mm}$, 衰减时间大致为0.4秒。因此, 对于一侧为1mm的区域, 由每个脉冲的持续时间为0.5秒、以5秒为脉冲间隔的10个脉冲组成的系列可以实现期望的瞬间温度上升同时仍不超过 1°C 的平均长期温度的上升。这在下面进一步论证。

[0083] 加热的体积的限制是因为RF电磁辐射对身体深处区域的SDM型治疗不是好的选择。沿着皮肤深度的长的皮肤深度(穿透距离)和电阻加热导致大的加热体积, 加热体积的热惯性既不允许达到激活HSP以及促进蛋白质修复的高峰值温度, 也不允许满足长期FDA和FCC在平均温度升高的限制的快速温度衰减。

[0084] 超声波已用于治疗性地加热身体的区域, 以缓解疼痛和肌肉劳损。然而, 加热没有遵循SDM型协议且没有造成HSP激励的温度峰值。

[0085] 然后考虑一组聚焦的超声波束, 其引导到体内深处的目标区域。为简化数学运算, 假定束由单个球形表面形状的源替代, 该束聚焦在球体的中心。超声波的吸收长度可以相当长。下表1显示了1MHz超声波的典型吸收系数。吸收系数大致与频率成比例。

[0086] 表1. 身体组织中1MHz超声波的典型吸收系数:

[0087] 身体组织1MHz (cm^{-1}) 衰减系数

水 0.00046

血 0.0415

脂肪 0.145

[0088] 肝脏 0.115-0.217

肾脏 0.23

肌肉 0.3-0.76

骨骼 1.15

[0089] 假设由于聚焦引起的入射辐射的几何变化主导由于衰减引起的任何变化, 与焦点距离 r 的入射超声波的强度可以大致写为:

[0090] $I(r) = P / (4\pi r^2)$ [1]

[0091] 其中 P 表示总超声波功率。

[0092] 那么在距离 r 和在短的脉冲持续时间 t_p 结束时的温度上升为

[0093] $dT(t_p) = \alpha t_p / (4\pi C_v r^2)$ [2]

[0094] 其中 α 是吸收系数, C_v 是为定容比热容。该公式实现的条件只有 r 达到 t_p 的热扩散长度与 r 相差无几的距离, 或者聚焦的光束达到衍射极限。对于较小的 r , 温度上升基本上与 r 无关。作为示例, 假设衍射极限达到小于由热扩散决定的辐射距。那么

[0095] $r_{\text{dif}} = (4Dt_p)^{1/2}$ [3]

[0096] 其中 D 是热扩散系数, 且对于 $r < r_{\text{dif}}$ 时, 在 t_p 的温度上升为

[0097] $dT(r_{\text{dif}}, t_p) = 3\alpha / (8\pi C_v D)$ 当 $r < r_{\text{dif}}$ 时 [4]

[0098] 因此, 在脉冲结束时, 我们可以写入温度的升高:

[0099] $dT_p(r) = \{ \alpha t_p / (4\pi C_v) \} [(6/r_{\text{dif}}^2) U\{r_{\text{dif}} - r\} + (1/r^2) U(r - r_{\text{dif}})]$ [5]

[0100] 针对热扩散方程式, 在将格林函数 (Green's function),

[0101] $G(r, t) = (4 \Omega Dt)^{-3/2} \exp[-r^2/(4Dt)]$ [6]

[0102] 应用到初始温度分布时, 我们发现在时间点 t 的焦点 $r=0$ 的温度 $dT(t)$ 为

[0103] $dT(t) = [dT_0 / \{ (1/2) + (\pi^{1/2}/6) \}] [(1/2) (t_p/t)^{3/2} + (\pi^{1/2}/6) (t_p/t)]$ [7]

[0104] 且

[0105] $dT_0 = 3Pa / (8\pi C_V D)$ [8]

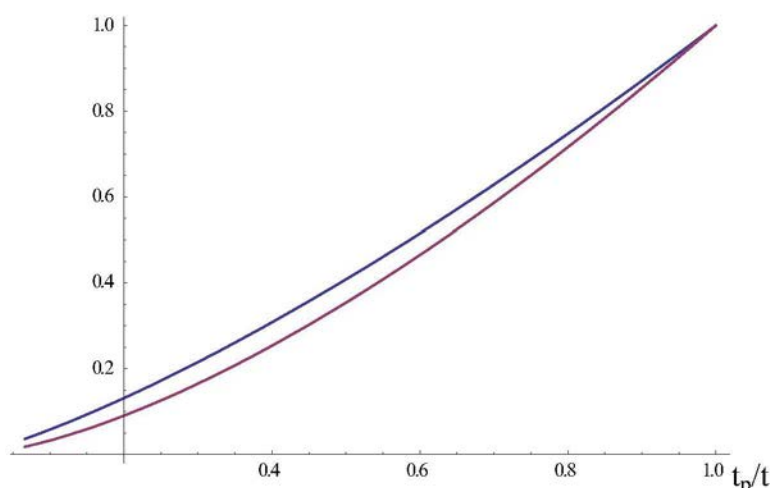
[0106] 方程式[7]的一个好的近似值由下方公式提供:

[0107] $dT(t) \approx dT_0 (t_p/t)^{3/2}$ [9]

[0108] 如下面的曲线图1所示。

$dT(t)/dT_0$

[0109]



[0110] 曲线图1. 在目标治疗区域的方程式[7]与[9]的比较 $dT(t)/dT_0$ 。底部曲线是方程式[9]的近似表达式。针对N脉冲序列的阿仑尼乌斯积分 (Arrhenius integral) 现在可以用方程式[9]得到的温度上升来评估。在该表达式中,

[0111] $dT_N(t) = \sum dT(t - nt_I)$ [11]

[0112] 其中 $dT(t - nt_I)$ 是方程式[9]用 $t - nt_I$ 替代 t 的表达且 t_I 指定脉冲之间的间隔。

[0113] 阿仑尼乌斯积分可以通过将积分区间划分成发生温度峰值的部分和不存在温度峰值的部分, 来近似地评估。温度峰值贡献的总和可以通过将拉普拉斯 (Laplace) 的终点公式应用到温度峰值上积分来简化。此外, 不存在峰值部分的积分可以通过注意非峰值温度上升非常快地到达渐近值来简化, 从而通过用渐近值代入变化的时间上升来获得良好的近似值。当获得这些近似值后, 方程式[10]变成:

[0114] $\Omega = AN [\{ t_p (2k_B T_0^2 / (3EdT_0)) \} \exp [- (E/k_B) 1 / (T_0 + dT_0 + dT_N(Nt_I))]$

[0115] $+ \exp [- (E/k_B) 1 / (T_0 + dT_N(Nt_I))]]$ [12]

[0116] 其中

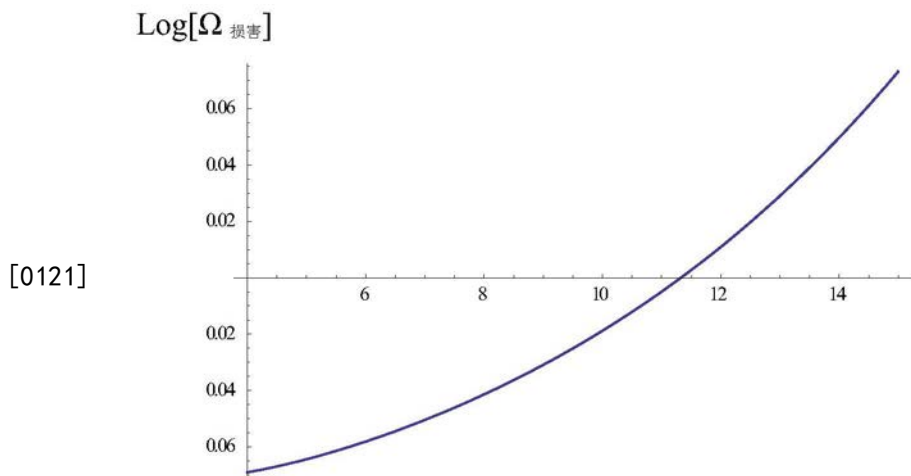
[0117] $dT_N(Nt_I) \approx 2.5 dT_0 (t_p/t_I)^{3/2}$ [13]

[0118] (方程式[13]中的2.5来自 $(N-n)^{-3/2}$ 的 n 的总和, 并且是针对典型的所涉及 N 的谐波数 $(N, 3/2)$ 的量级)。

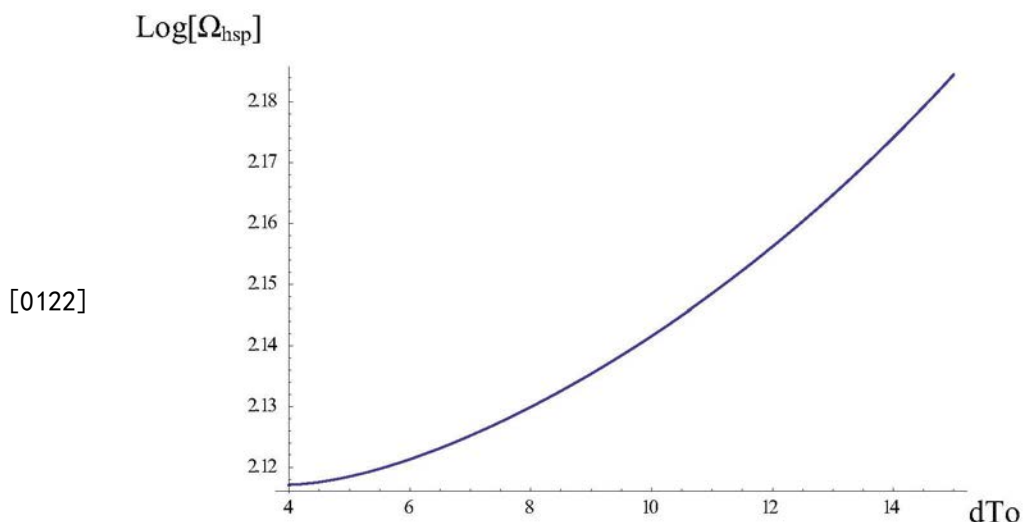
[0119] 对比该表达式与针对应用到视网膜的SDM的表达式非常有意义。除了在3D聚合光束情形下有效峰值间隔减少了3倍外, 第一期间非常类似于视网膜病例中的峰值贡献的期间。涉及 $dT_N(Nt_I)$ 的第二期间比视网膜病例中的期间小得多。背景温度的上升与峰值温度的

上升相当。但是在聚合光束的情形下,背景温度的上升率 $(t_p/t_I)^{3/2}$ 要小一些。这指出了峰值对HSP的活化或产生以及蛋白质修补的促进的贡献的重要性,由于背景温度的升高与连续超声加热情况中的上升相似,背景温度的升高与峰值贡献相比是微不足道的。在脉冲序列结束时,即使该低背景温度的上升也通过热扩散快速地消失。

[0120] 下方曲线图2显示了针对损害的阿仑尼乌斯积分的对数的量级和针对HSP活化或产生的量级作为dTo的函数,且dTo针对的脉冲持续时间 $t_p=0.5$ 秒,脉冲间隔 $t_I=10$ 秒,脉冲总数 $N=10$ 。



曲线图 2a.损害积分



曲线图 2b.HSP 激活积分

[0123] 曲线图2.针对损害和针对HSP激活的阿仑尼乌斯积分的对数[方程式12]作为温度在开氏度数(degree Kelvin)中从单个脉冲dTo上升的函数,对于脉冲持续时间 $t_p=0.5$ 秒,脉冲间隔 $t_I=10$ 秒,且超声脉冲总数 $N=10$ 。曲线图2a以阿仑尼乌斯常量(Arrhenius constants) $A=8.71 \times 10^{33} \text{秒}^{-1}$ 和 $E=3.55 \times 10^{-12}$ 尔格示出了损害积分的对数。曲线图2b以阿仑尼乌斯常量(Arrhenius constants) $A=1.24 \times 10^{27} \text{sec}^{-1}$ 和 $E=2.66 \times 10^{-12}$ 尔格示出了HSP激活积分的对数。曲线图示出了修复细胞而不损害细胞所需的条件, $\Omega_{\text{损害}}$ 在dTo超过11.3k之前不超过1,而 Ω_{HSP} 在整个所示的间隔内大于1。

[0124] 方程式[8]示出了当 $\alpha=0.1 \text{cm}^{-1}$ 时,可以用5.8瓦的总超声功率来实现11.5k的dTo。

这很容易实现。如果 α 增加2或3倍,所得的功率仍然容易实现。温度上升的区域的体积为恒定的0.00064cc (例如对应的 $r=r_d=(4Dt_p)^{1/2}$ 体积)。这对应于一侧为0.86mm的立方体。

[0125] 这个简单的实例证明了聚焦的超声波可以通过易于获得的设备用于刺激修复的HSP的深度:

总超声功率: 5.8 瓦 – 17 瓦

脉冲时间 0.5 秒

[0126]

脉冲间隔 5 秒

总脉冲序列时间 (N=10)50 秒

[0127] 为加快较大内部体积的治疗,可以使用SAPRA系统。

[0128] 本发明不仅考虑例如使用激光或类似物治疗表面或近表面组织、使用例如聚焦的超声波束或类似物治疗深层组织,还考虑例如败血症的血液疾病的治疗。如上指出的,聚焦的超声波束可以用于表面也可用于深部身体组织,并且也可以应用到治疗血液的病例中。然而,还考虑到通常限制于上皮细胞和类似物的表面或近表面治疗的SDM和类似的治疗选项用于在通过组织相对薄层处可介入的区域,诸如耳垂,治疗血液疾病。

[0129] 现参见图13和14,血液障碍的治疗简单地需要将SDM或其他电磁辐射或超声脉冲传输到耳垂88,其中SDM或其他辐射能量源可以穿过耳垂组织并进入到流经耳垂的血液中。应当理解该方法可以在人体的其他的血流量相对高和/或接近组织表面的区域进行,例如指尖、嘴或喉咙等的内部。

[0130] 现参见图13和14,耳垂88示出为邻近配置为传送SDM辐射或类似物的夹紧装置90。这可以是例如通过一个或多个激光二极管92可以将期望的脉冲和脉冲序列上的期望频率传输到耳垂88。功率可以由例如灯驱动器94。替代地,灯驱动器94可以是激光的实际源,其将通过适当的光学器件和电子器件传输到耳垂88。夹紧装置90将仅仅用于夹紧患者的耳垂并使辐射约束到患者的耳垂88。这可以通过镜子、反射物、漫射器等实现。这可以由控制计算机96控制,控制计算机将由键盘98或类似物操作。如果需要,系统还可以包括显示器和扬声器100,例如,假设由操作员在距离患者一些距离处执行该过程。

[0131] 推荐的使用一系列电磁或超声波脉冲的治疗对比早前包括耽搁短暂或持续(长)脉冲的治疗具有两大主要优点。首先,系列中短(最好是亚秒)的单个脉冲激活细胞重置机制,细胞重置机制诸如是具有比在较长(分钟或小时)时间尺度中运作的反应速率常量大的反应速率常量的HSP的激活。第二,治疗中的重复脉冲提供大的热峰值(大约10,000),且该热峰值允许细胞修复系统更快速地克服将功能障碍的细胞状态与期望的功能状态分离的活化能垒(activation energy barrier)。从这个意义来讲最终结果是“较低的治疗阈值”,即较低的应用的平均功率和总应用的能量可以用于实现期望的治疗目标。

[0132] 虽然为了示例的目的详细描述了几个实施例,但在不脱离本发明的范围和精神的情况下可以进行各种修改。因此,除了所附的权利要求外,本发明不限于此。

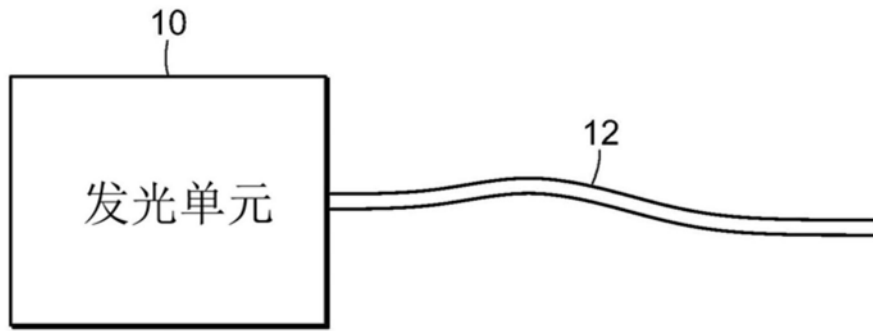


图1

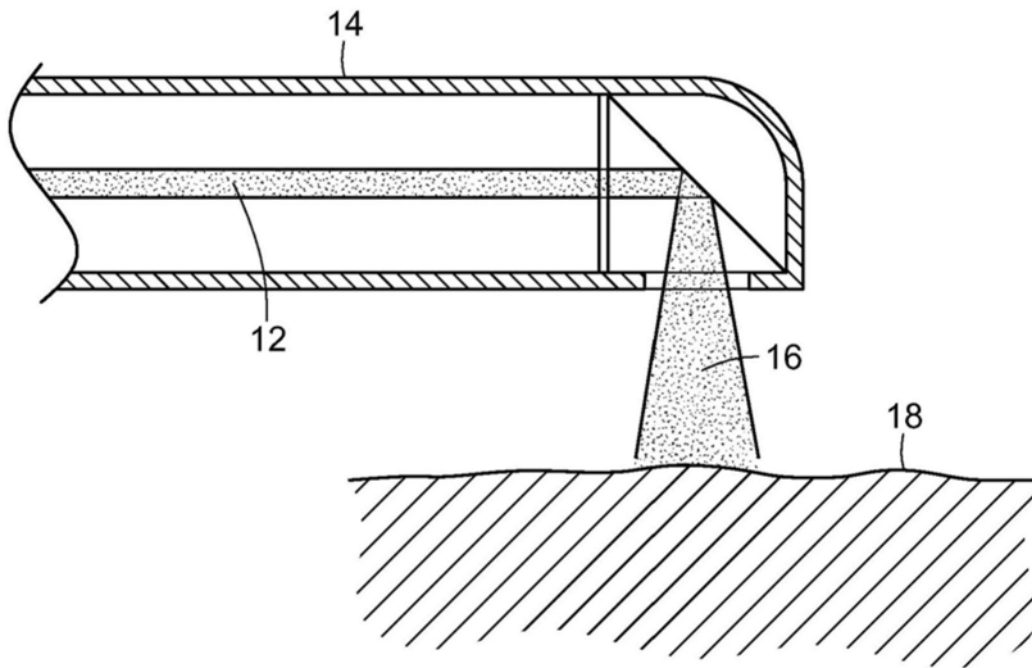


图2

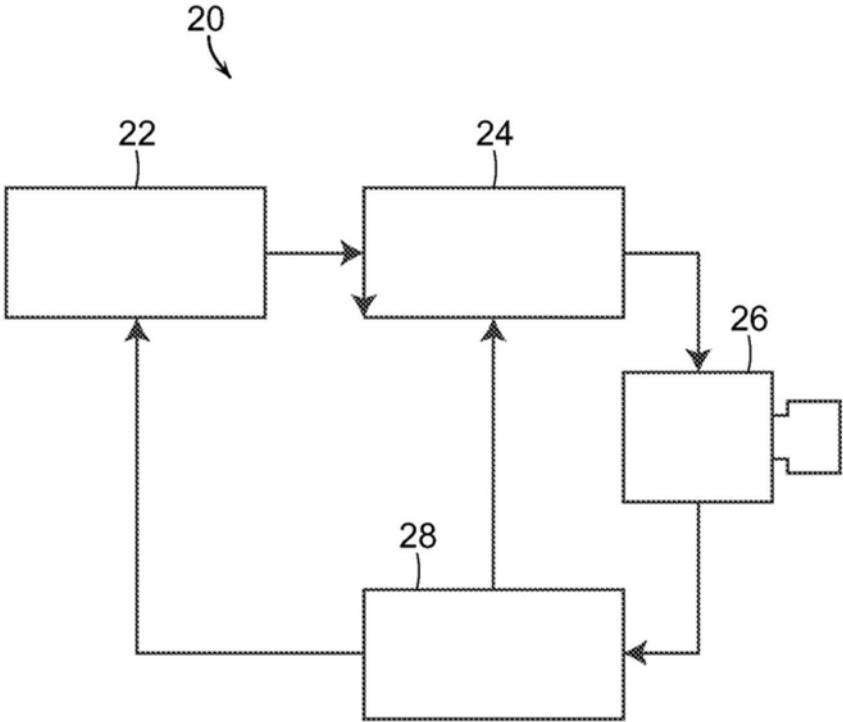


图3

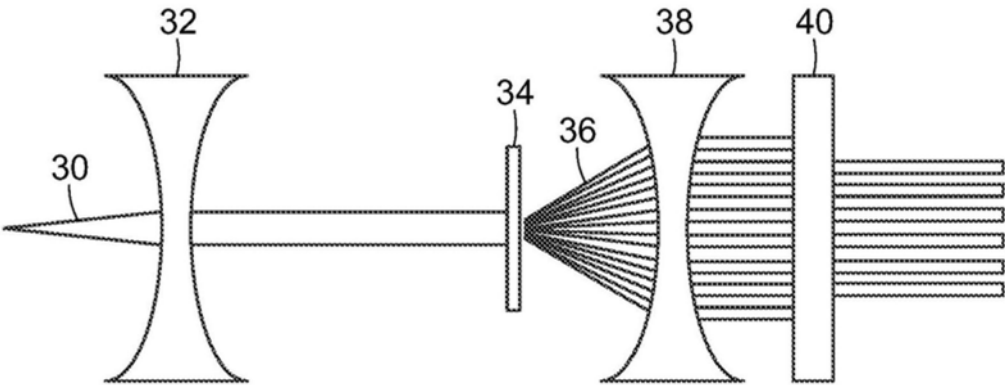


图4

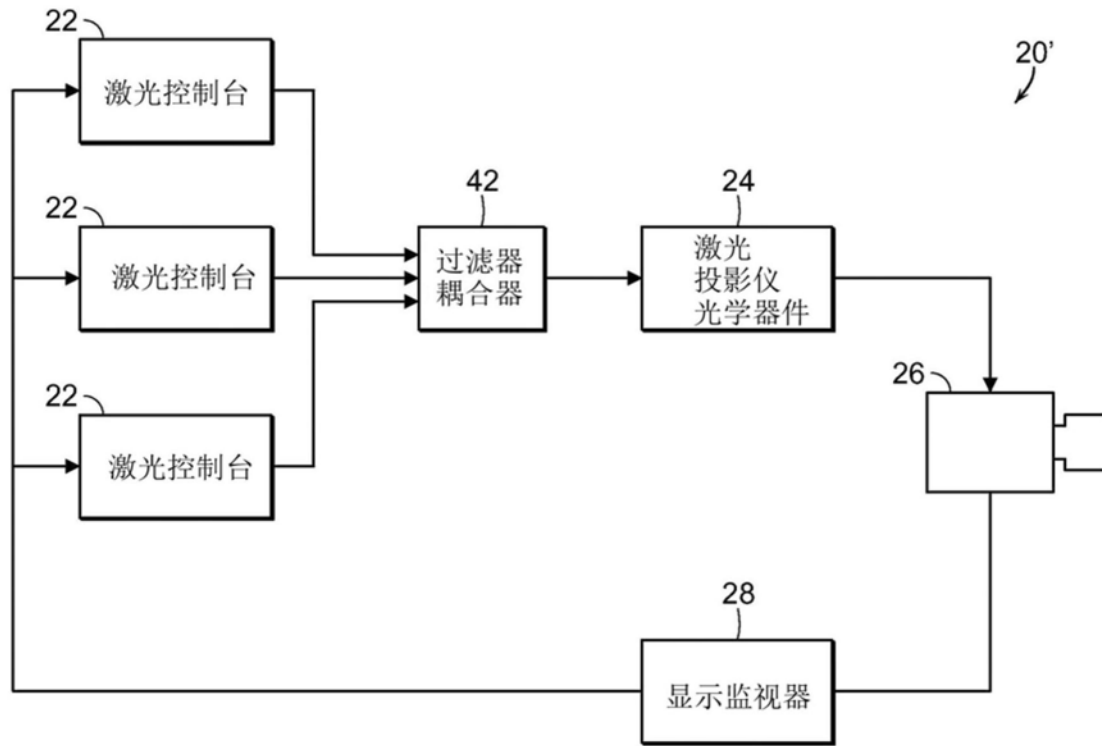


图5

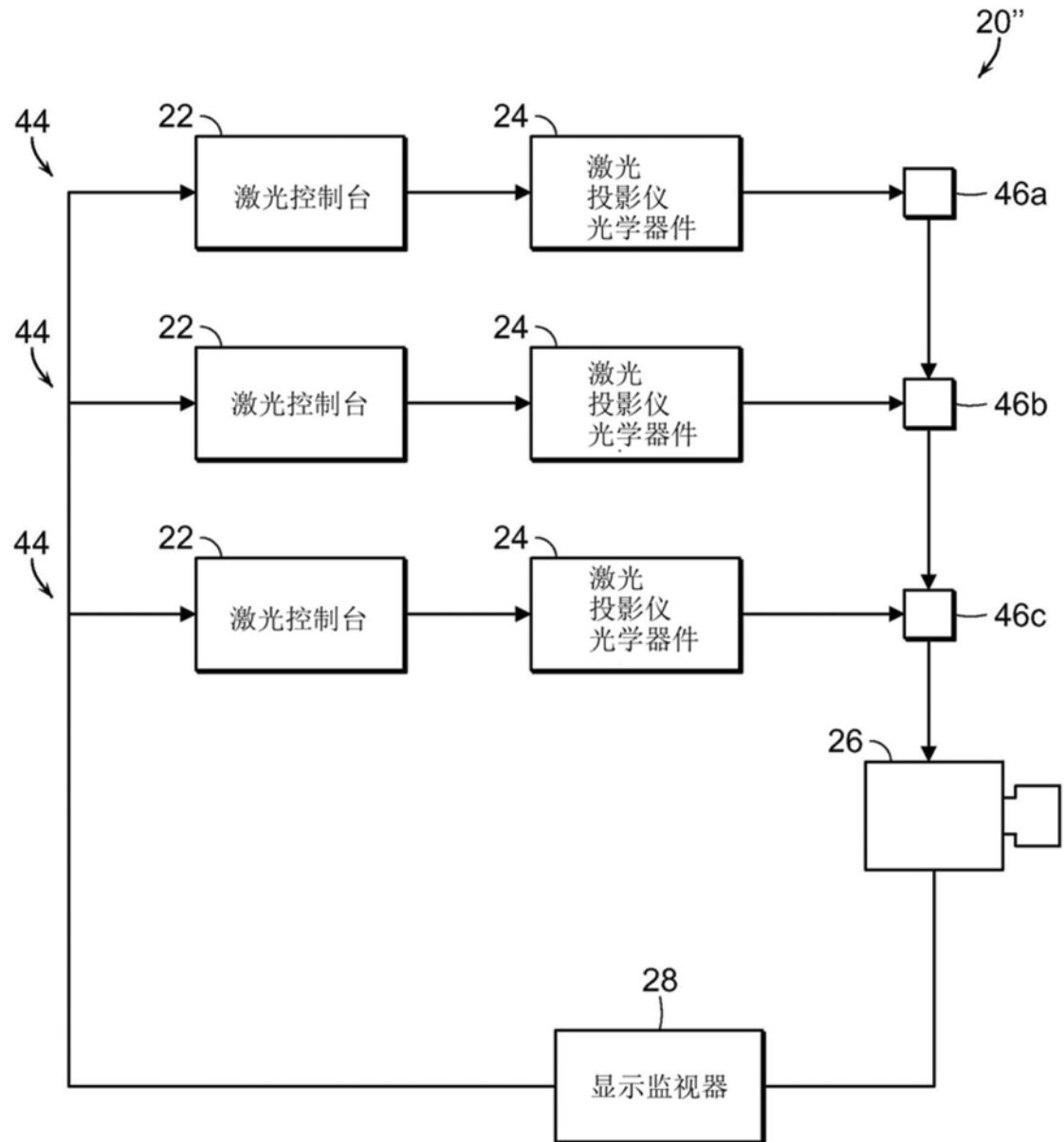


图6

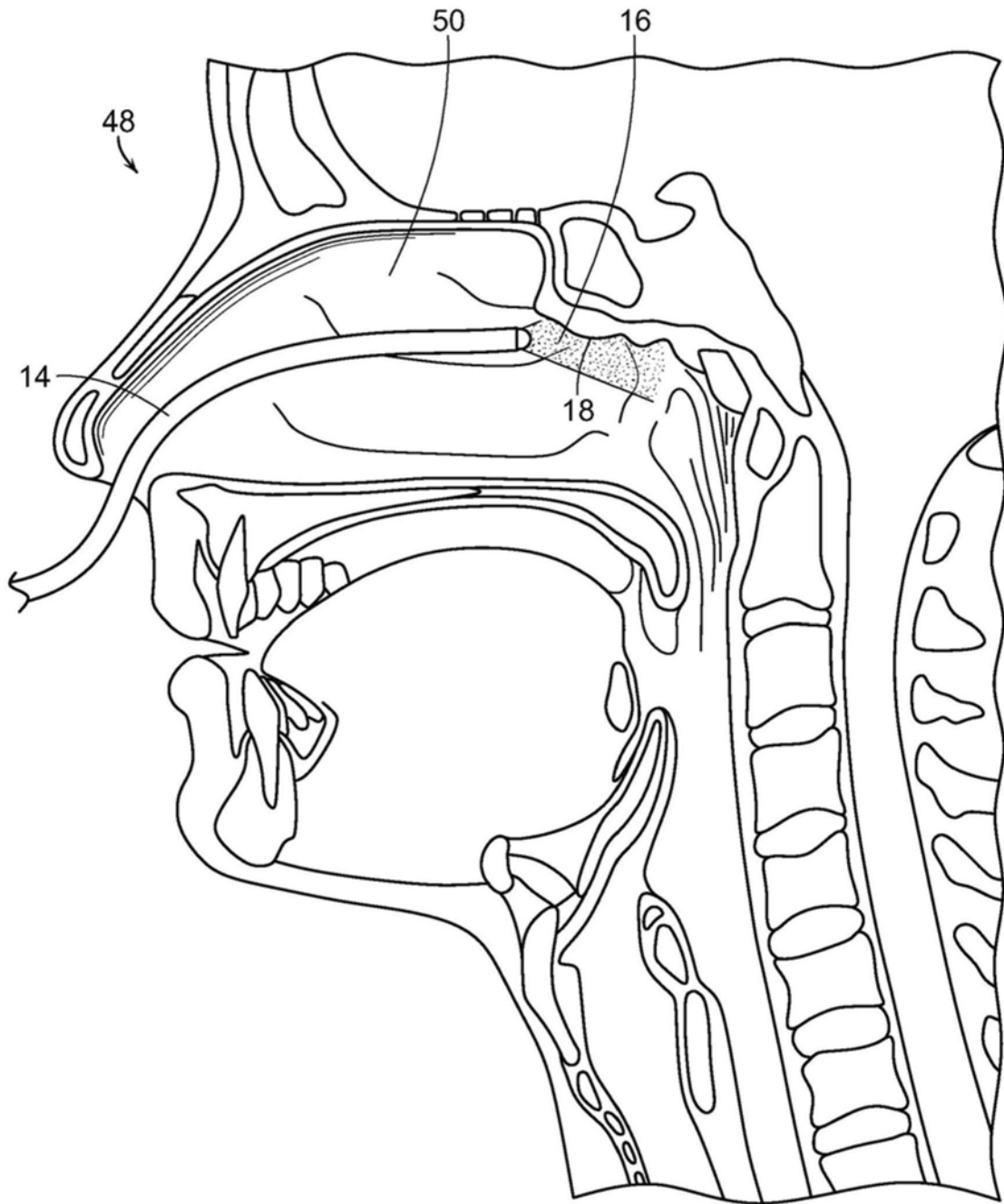


图7

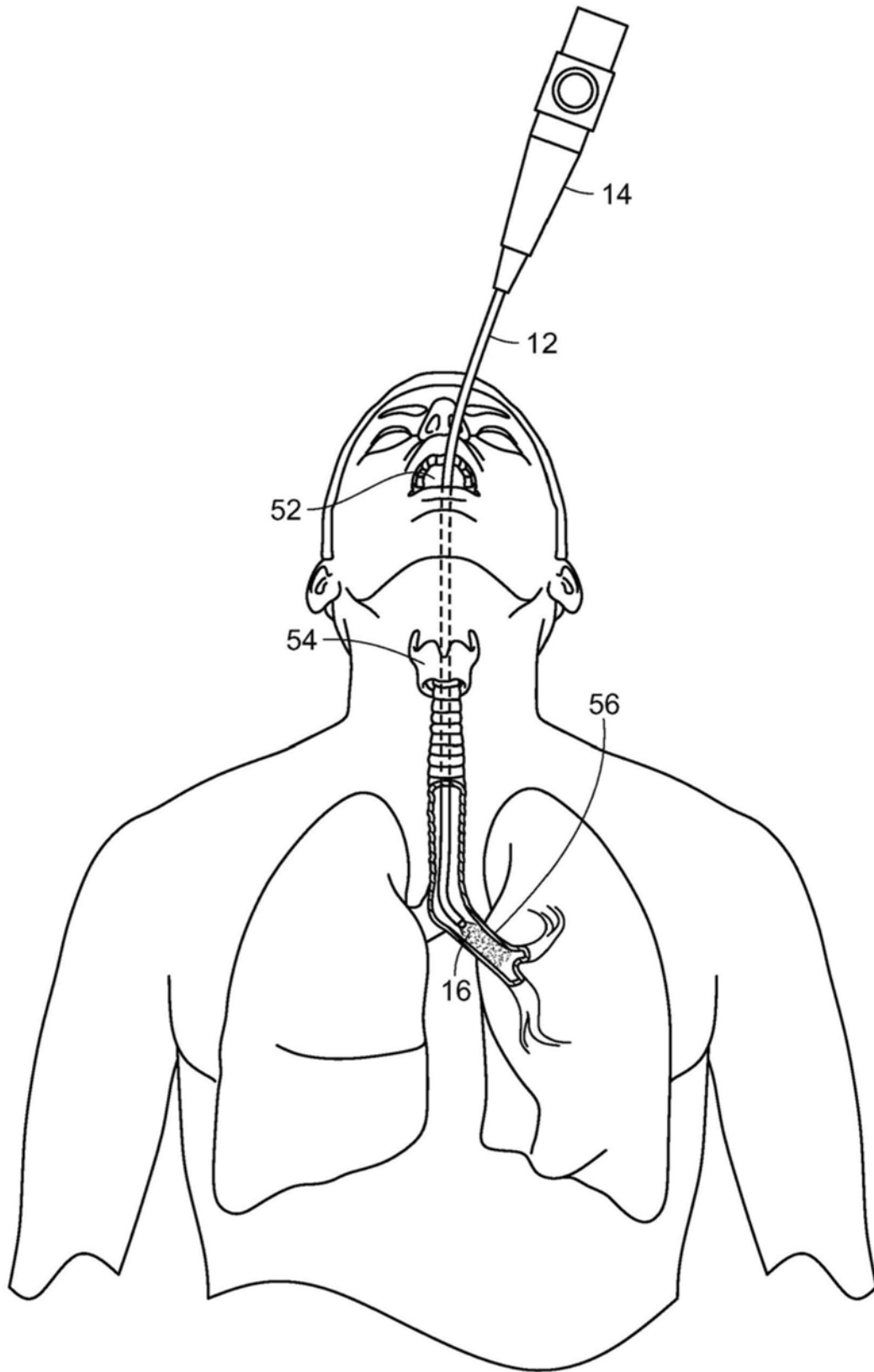


图8

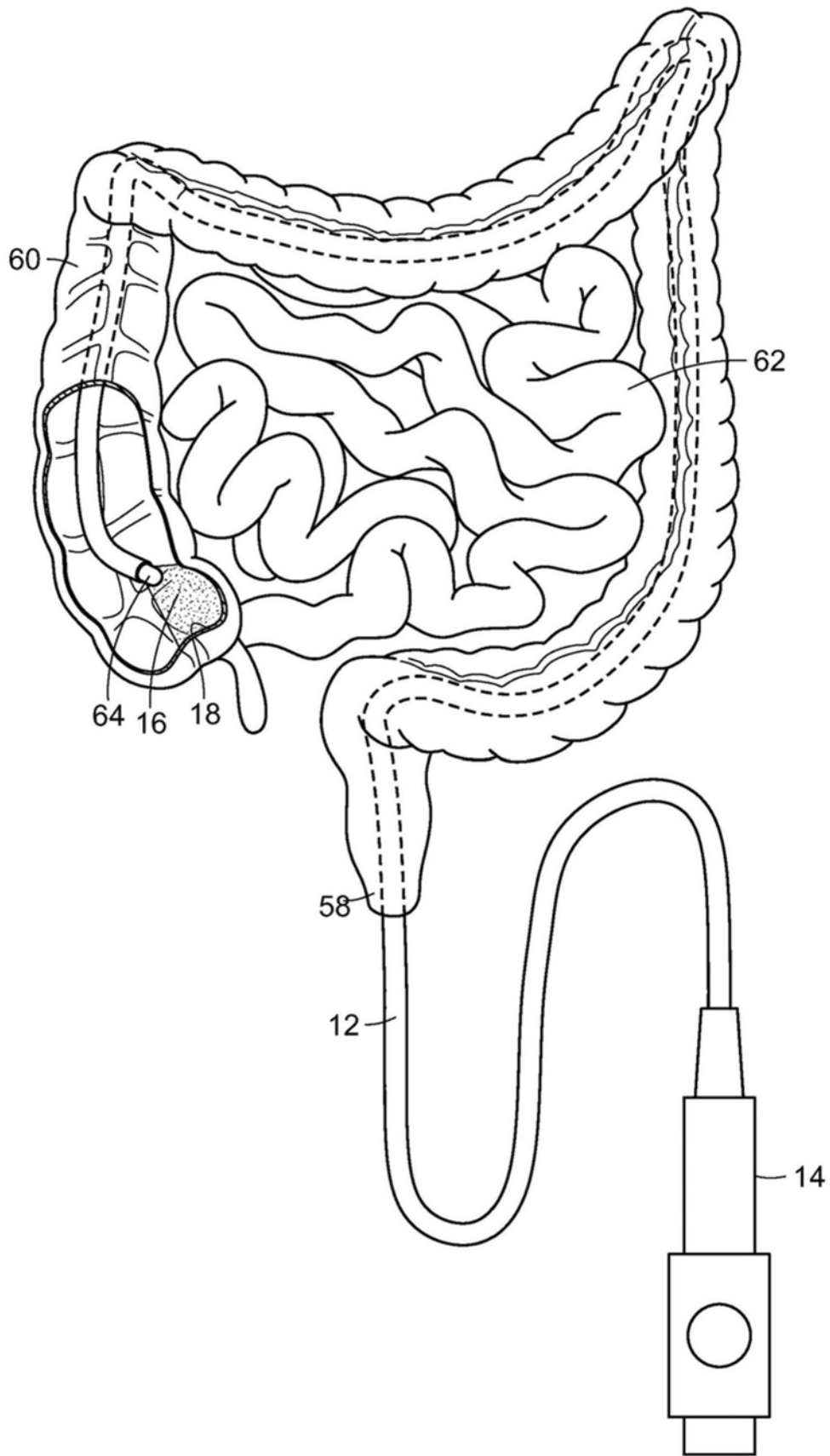


图9

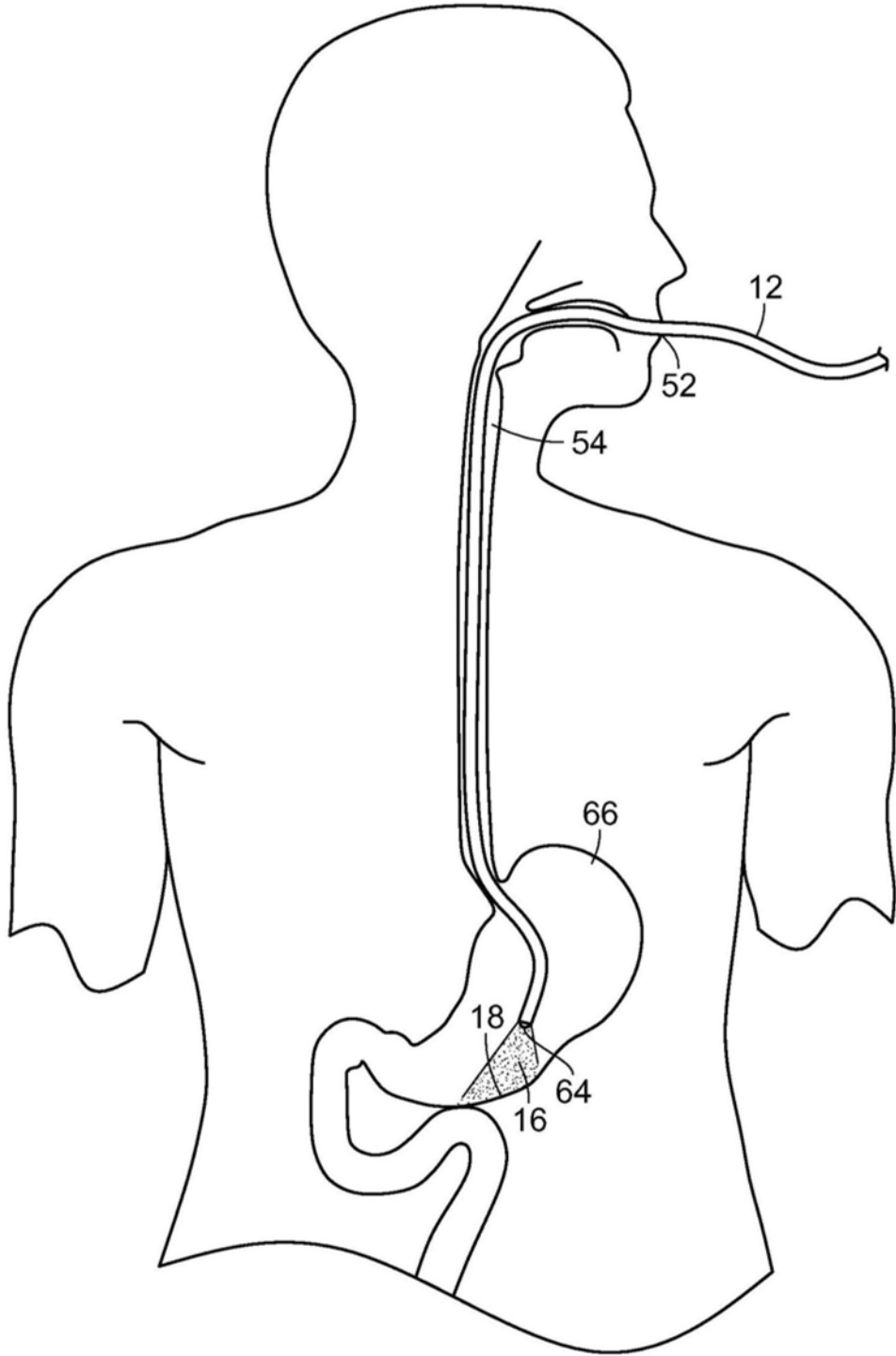


图10

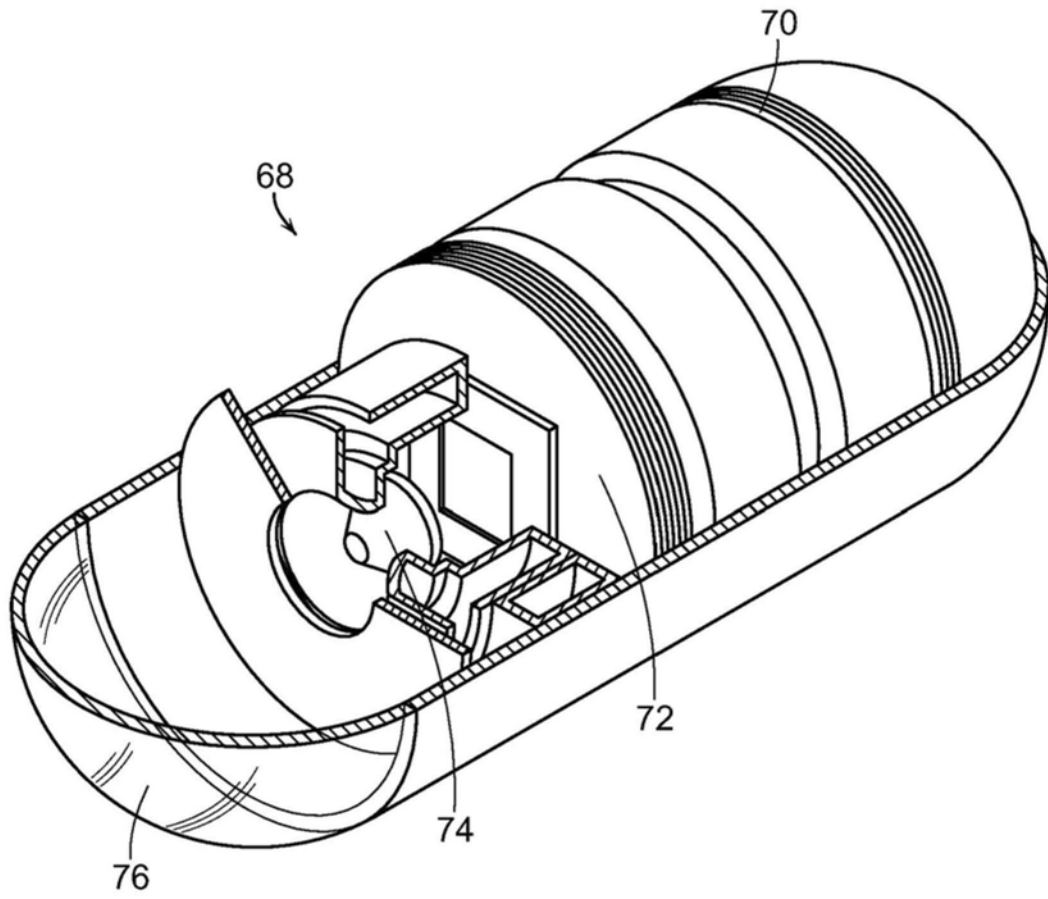


图11

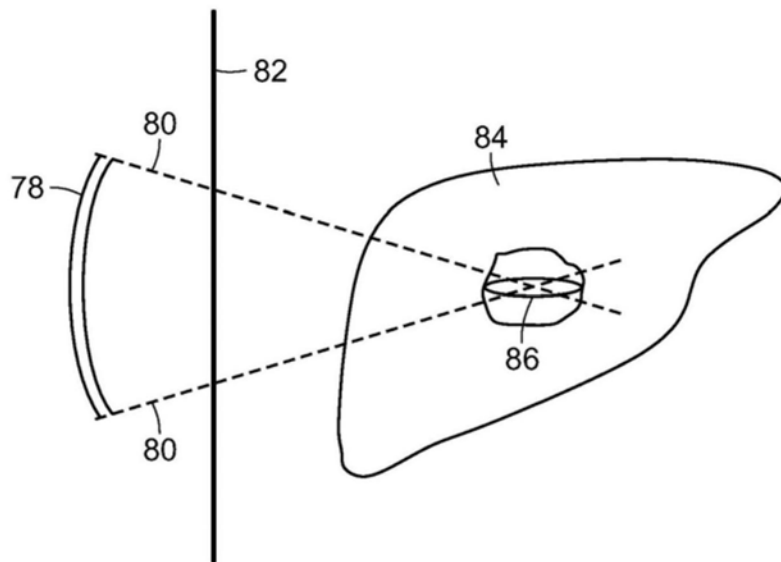


图12

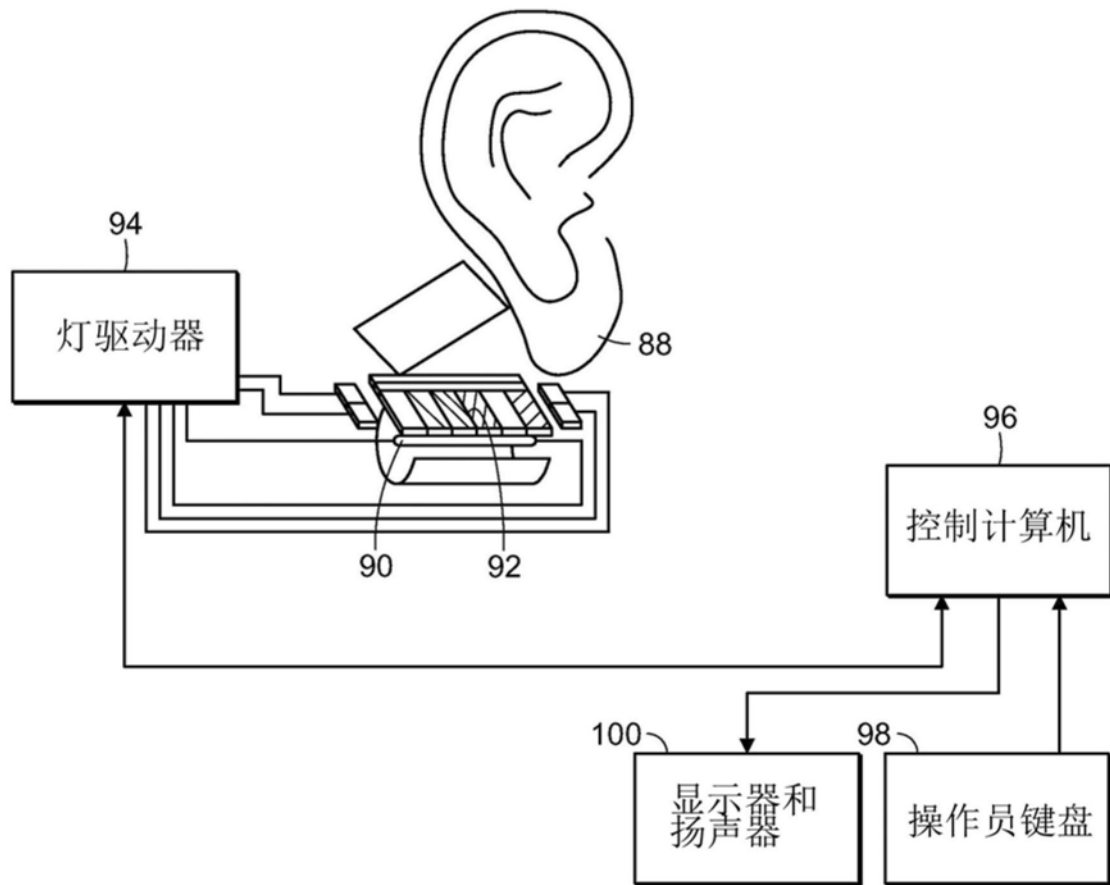


图13

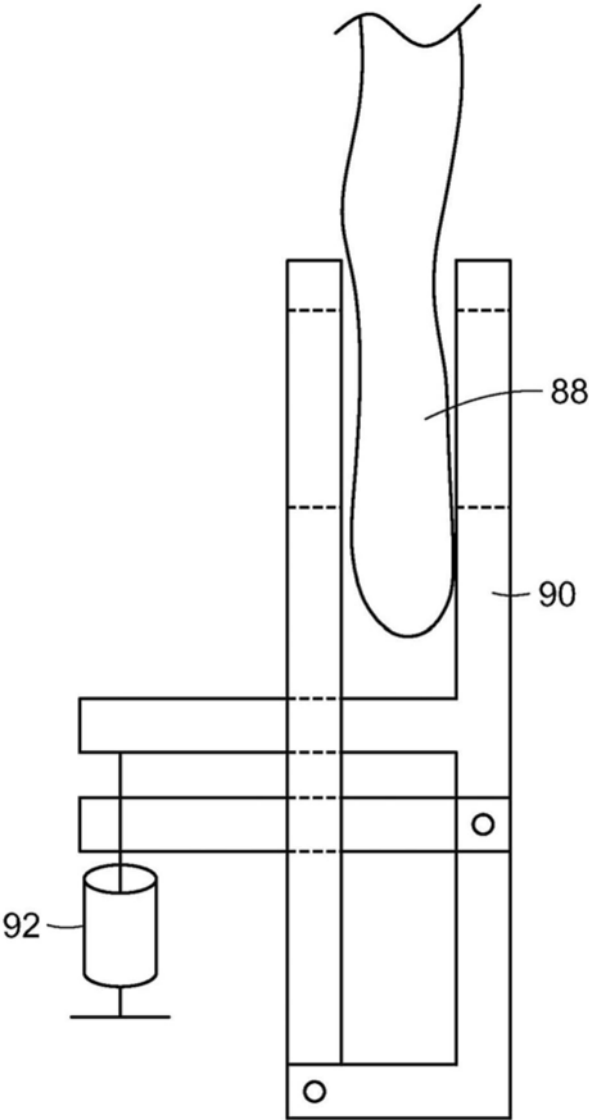


图14

专利名称(译)	用于刺激靶向热休克蛋白以及促进蛋白质修复的脉冲电磁和超声疗法		
公开(公告)号	CN107205768B	公开(公告)日	2020-06-16
申请号	CN201580074189.1	申请日	2015-11-16
[标]发明人	J K 卢特鲁尔 B W L 马戈利斯 D B 常		
发明人	J·K·卢特鲁尔 B·W·L·马戈利斯 D·B·常		
IPC分类号	A61B18/04 A61B18/20 A61N2/02		
CPC分类号	A61B18/1492 A61B2018/2065 A61N5/0603 A61N5/0625 A61N7/00 A61N2005/063 A61N2005/0642 A61N2005/0661 A61N2005/067 A61N2007/0043 A61P3/10 A61P9/10 A61P19/02 A61P25/00 A61P37/06		
代理人(译)	金辉		
审查员(译)	吴培		
优先权	14/607959 2015-01-28 US 62/153616 2015-04-28 US 14/922885 2015-10-26 US		
其他公开文献	CN107205768A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种用于在细胞和组织中刺激热休克蛋白的活化和促进蛋白质修复的系统和方法，以利用增加了的热休克蛋白的活化或产生以及细胞修补的促进的重新介导和恢复性质，而不损坏细胞和组织。这是通过脉冲且施加到或聚焦到一个或多个小的区域的超声波源或电磁辐射源来治疗指定的目标区域，以实现必要的温度的升高或者实现充分地应激细胞和组织，以刺激热休克蛋白的产生或活化以及促进蛋白质修复，同时允许温度足够快地衰减以免损害或破坏待治疗的组织。

