

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61N 1/00 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680053770.6

[43] 公开日 2009年4月1日

[11] 公开号 CN 101400402A

[22] 申请日 2006.11.2

[21] 申请号 200680053770.6

[30] 优先权

[32] 2006. 2. 10 [33] US [31] 60/772,361

[32] 2006. 6. 16 [33] US [31] 60/814,312

[86] 国际申请 PCT/US2006/042828 2006. 11. 2

[87] 国际公布 WO2007/094828 英 2007. 8. 23

[85] 进入国家阶段日期 2008. 9. 9

[71] 申请人 电子核心公司

地址 美国新泽西

[72] 发明人 J·P·艾里克 S·门德兹

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所  
代理人 焦丽雅

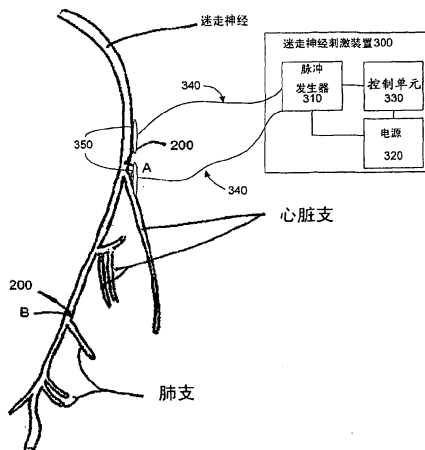
权利要求书 3 页 说明书 25 页 附图 13 页

[54] 发明名称

低血压的电刺激治疗

[57] 摘要

用于治疗低血压，例如在休克状况下，包括脓毒性休克和过敏性休克状况下低血压的方法和装置，其中治疗包括向患有低血压的病人的迷走神经的选择区域提供电脉冲，以阻断和/或调节控制血压的神经信号。



1、一种治疗低血压的方法，包括向需要减轻低血压的哺乳动物的迷走神经的至少一个选择区域应用至少一个电脉冲，以此获得血压的增加。

2、如权利要求 1 所述的方法，其中至少一个选择区域包括邻近迷走神经心脏支的迷走神经区域。

3、如权利要求 2 所述的方法，其中增加血压是通过如下至少一个获得的：

改善心肌性能；  
增加心脏功能；和  
控制血管收缩。

4、如权利要求 3 所述的方法，其中增加心脏功能包括增加血压和维持稳定的心率。

5、一种用于治疗低血压的装置，包括：

电脉冲发生器；  
与电脉冲发生器连接在一起的电源；  
与电脉冲发生器相通信和与电源连接在一起的控制单元；  
与电脉冲发生器连接在一起的电极；和  
与电极连接在一起、用于附着在哺乳动物迷走神经的一个或多个选择区域的电极导线；

其中所述控制单元调节电脉冲发生器，用于产生当将信号通过电极导线向迷走神经应用时适于改善低血压的信号。

6、如权利要求 5 所述的装置，其中电极导线具有宽的接触面积。

7、一种治疗与休克相关的低血压的方法，包括向需要减轻低血压的哺乳动物的迷走神经的一或多个选择区域应用至少一个电脉冲。

8、如权利要求 7 所述的方法，进一步包括：

向迷走神经的选择区域植入一个或多个电极；和

向电极应用一个或多个电刺激信号，以产生至少一个电脉冲。

9、如权利要求 8 所述的方法，其中所述一个或多个电刺激信号具有在约 1Hz 至 3000Hz 之间频率，和在约 1-6 伏特之间的振幅。

10、如权利要求 9 所述的方法，其中所述一个或多个电刺激信号具有在约 750 Hz 至 1250 Hz 之间的频率。

11、如权利要求 9 所述的方法，其中所述一个或多个电刺激信号具有在约 10 Hz 至 35 Hz 之间的频率。

12、如权利要求 9 所述的方法，其中所述一个或多个电刺激信号具有在约 0.75 至 1.5 伏特之间的振幅。

13、如权利要求 9 所述的方法，其中所述一个或多个电刺激信号是一个或多个完整或部分的正弦波、方波、矩形波、三角形波。

14、如权利要求 9 所述的方法，其中所述一个或多个电刺激信号具有在约 50 至 500 微秒之间的脉冲工作时间。

15、如权利要求 9 所述的方法，其中所述一个或多个电刺激信号具有约 25Hz 的频率，约 200-400 微秒的脉冲工作时间和约 1 伏特的振幅。

16、如权利要求 9 所述的方法，其中所述一个或多个电刺激信号具有约 25Hz 的频率，在约 100 至 400 微秒之间的脉冲工作时间和约 1 伏特的振幅。

17、如权利要求 16 所述的方法，其中所述脉冲工作时间是：约 400 微秒、约 200 微秒和约 100 微秒之一。

18、如权利要求 9 所述的方法，进一步包括维持脉冲的极性为正或负。

19、如权利要求 18 所述的方法，进一步包括交变脉冲的极性为波的一段时间是正和波的另一段时间是负。

20、如权利要求 18 所述的方法，进一步包括约每一秒交变脉冲的极性。

## 低血压的电刺激治疗

### 发明领域

本发明涉及用于治疗目的地向身体组织输出电脉冲的领域，和更特别涉及通过阻断和/或调节迷走神经中的信号，以促进增强心脏功能和/或影响血管收缩来治疗与低血压相关身体状况的装置和方法。

### 背景技术

对于各种疾病的治疗，有许多需要破坏其他健康组织，以便产生有益效果。机能紊乱组织被识别，然后被损坏或用别的方式危害，以便产生有益的结果，而不是企图修复这些组织到它们正常的功能。虽然有各种不同的设计成直接集中破坏靶神经组织的技术和机制，但附带损害是不可避免的。

其他对于机能紊乱组织的治疗可以是自然医学，在多数情况下是使病人变得依赖人工合成的化学药品。其实例有抗哮喘药例如沙丁胺醇，质子泵抑制剂例如奥美拉唑（Prilosec），膀胱痉挛缓解剂例如奥昔布宁和降低胆固醇药如立普妥和辛伐他丁。在多数情况下，这些医疗途径具有或未知或相当显著的副作用，例如，至少20世纪90年代晚期的一种常用减肥丸被后来发现导致心脏病发作和中风。

因此，不幸地是，外科和医学的有益结果经常是以其他组织的功能损坏或副作用的风险为代价来实现的。

近2000年来，电刺激用于医学健康状况治疗的用途已经被本领域所熟知。已经认识到对脑和/或周围神经系统和/或直接刺激故障组织的电刺激对于许多疾病的治疗具有显著的作用，所述刺激通常是一种整体可逆的和无损的治疗。

用埋藏电极对脑的电刺激已经被批准用于各种健康状况的治疗，包括疼痛和运动障碍，所述运动障碍包括原发性震颤和帕金森氏病。

这些途径之后的原理包括瓦解和调节在脑中特定位置的活动亢进的神经元的回路传递。与非常危险的物理清除显示病态的脑部分的破坏步骤相比，电刺激通过在这些位点植入电极达到首先感知异常电信号，然后输送电脉冲以局部瓦解病态神经元传递，驱使其恢复正常活性范围。这些电刺激步骤虽然有侵入，但通常是在患者有意识和外科参与下进行的。

脑刺激，和特别是深部脑刺激，并非没有一些缺点。步骤需要穿透颅骨、和利用导管形的导线将电极插入到脑物质中等等。监视患者状况（例如震颤活性等等）的同时，调节电极的位置以实现显著的治疗潜力。下一步，对电刺激信号作出调整，例如频率、周期、电压、电流等等，以实现治疗结果。随后，电极被永久的植入，和导线被从电极引到外科埋入起搏器的位置。所述起搏器向电极提供电刺激信号以维持治疗作用。实现深部脑刺激的治疗结果的同时，存在有由植入步骤引起的显著的并发症，包括有对周围组织和神经血管系统损害所诱导的中风。

肌肉和神经之间关系的这种基本理解的一个最成功的现代应用是心脏起搏器。虽然其起源延伸至19世纪，但直到1950年其才第一次实施，而且开发的是体外的笨重的起搏器。Dr. Rune Elqvist 在1957年开发了第一个真正起作用的、可佩戴的起搏器。之后不久，在1960年，开发了第一个完全植入式的起搏器。

在这个时间附近，还发现可以通过静脉将电导线连接到心脏，其取消了打开胸腔和连接导线到心壁的需要。在1975年锂碘电池的引入将起搏器的电池寿命从几个月延长到了超过10年。现代起搏器可以治疗心肌中各种不同信号的病变，和也可以作为心脏除颤器（见授权给Deno等的美国专利6,738,667，其公开在此引入作为参考）。

神经电刺激的另一个应用是通过刺激在脊髓底部的骶神经根来治疗在四肢下部的放射痛（见授权给Whitehurst等的美国专利6,871,099，其公开内容在此引入作为参考）。

进一步的应用被公开于授权给Schuler等的名称为

“Implantable method to regulate blood pressure by means of coded nerve signals”的美国专利 6, 957, 106 ( “ ‘106” ), 其在此全文引入作为参考。专利 ‘106 陈述了“从延髓脑桥区域经由迷走神经束发射出来的电对调节心血管血压的作用”。因此, 影响迷走神经束的电作用可以影响血压的调节, 使迷走神经成为电刺激研究的进一步研究对象。

人或动物体的大部位生命维持控制是经由迷走神经的(或第十对脑神经), 其是从延髓发出的。这种神经实际上是传入和传出神经元的长神经束, 其通过躯体内部到达大部分器官。迷走神经从延髓的两侧方向发射出来, 并通过不同的路径到达相同的靶器官。在延髓或颈水平麻痹或切断两个迷走神经能迅速致命。

血压是血液施加到血管壁上的压力。除非另外指示, 血压是指全身性动脉血压, 即, 向除肺之外的身体部位输送血液的大动脉中的血压, 例如肱动脉(在手臂内)。在其他血管中的血液压力均低于动脉压。血压值通常用毫米汞柱(mmHg)表述, 和总是以与大气压力相关给出。例如, 动脉中血液的绝对压力用平均动脉压表述为 100mmHg, 在一个有 760mmHg 大气压力的日子, 血压值是 860mmHg。

收缩压被定义为心动周期中动脉内的峰值压力; 舒张压是最低压力(在心动周期的静息期)。平均动脉压和脉压是另外的重要参数。对于静息的、健康成年人的典型数值是收缩压大约 120mmHg 和心脏舒张压大约 80mmHg (写为 120/80mmHg), 但有很大的个体差异。这些血压的测量值不是静态的, 而是从一个心跳到另一个心跳或者整天(昼夜节律)内都经历有正常的变化; 它们还可以响应刺激、营养要素、药物或疾病来改变。

迷走神经与血压调节之间关系的实例可以发现于授权给 Terry 等的名称为 “Treating refractory hypertension by nerve stimulation” 的美国专利 5, 707, 400 ( “ ‘400” ) 中, 其在此全部引入作为参考。高血压(高于正常血压)和它的反面, 低血压(低于正常血压), 主要地代表了涉及血压的问题的正反两个方面。涉及

低血压的主题、其原因和作用，也在 Daum 等的名称为“Systems and methods for hypotension”的美国专利申请 20050283197A1 中进行了讨论，其在此以全部引入作为参考。

超过正常值的血压被称为高动脉压。其本身很少是急性问题，仅有很少地例外的高血压危象，例如有器官系统（尤其是中枢神经系统、心血管系统和/或肾系统）急性损伤和不可逆器官损害可能性的严重高血压。然而，由于其长期的间接效应（以及作为其他问题的指示），诊断医师对其有严重的担忧。持续的高血压对中风、心脏病发作、心力衰竭、动脉的动脉瘤来说是一个危险因素，和是糖尿病之后慢性肾衰竭的次主要原因。

所有水平的血压都在动脉壁上给予机械应力。更高的血压增加心脏的工作负荷和增加在动脉壁内产生非健康组织生长（动脉粥样化）的进展。压力越大，存在的应激越大和更趋于产生动脉粥样化，和心肌更趋于变厚、变大和随着时间的过去变得更虚弱。

血压过低被称为低血压。低血压是严重疾病的信号，和需要更紧急的医学保养。当血压和血流非常低时，脑灌注被严重减少（即，血液供给不充分），导致头昏眼花、眩晕、虚弱和晕厥。

当病人从坐位站立起来时，有时血压显著的下降。这被称为体位性低血压；重力减少了从低于心脏的身体静脉流回心脏的血液的比率，从而降低了每搏量和心输出量。当人们健康时，他们很快收缩低于心脏的静脉和增加他们的心率，以最小化和补偿重力影响。这是通过植物神经系统在潜意识水平进行的。这个系统通常需要几秒钟以完全调节好，和如果补偿太缓慢或不充分，个体将经受流向大脑的血量降低、眩晕和潜在的一时性黑蒙。重力载荷的增加，例如超音速喷气机飞行员“pulling Gs”通常的感受到的，大大的加强了这种作用。与重力垂直的躯体复位极大的消除了这个问题。

低血压经常伴随有许多其他全身性健康问题和使许多其他全身性健康问题变得复杂，例如过敏反应和败血症，导致过敏性休克和脓毒性休克，使处理进展的健康问题更加困难。例如，Ben Ezra 等的名



称为 " Applications of vagal stimulation " 的美国专利申请 20050065553, 其在此全文引入作为参考, 给出了一种通过向迷走神经施用合适的配置电流来治疗病人败血症的方法。然而, 当合并有难治的低动脉压时, 败血症变成了脓毒性休克。

脓毒性休克是一种严重的医学状况, 导致例如与感染和败血症相关的多器官衰竭和死亡的作用。最常见的受害者是孩子和老人, 因为他们的免疫系统不能克服感染, 以及这种状况的发育完全的成年人, 以及免疫能力受损伤的个体。脓毒性休克的死亡率大约是 50%。其他各种休克状况包括: 全身性的炎症反应综合症、中毒性休克综合症、肾上腺机能不全和过敏反应。

休克的一个子集, 分布性休克是特别指降低的组织灌流导致的末端器官机能障碍。在大规模炎症反应中释放的细胞因子  $TNF\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$  可以引起大的血管舒张、增加的毛管渗透性、减少的体循环血管阻力和低血压。低血压减少组织灌流压力, 和因此结果产生组织缺氧。最后, 为了补偿降低的血压, 将产生心室扩张和心肌机能障碍。

心肌的机能障碍包括整体心肌性能的下降。心肌性能的决定因素是心率、前负荷、后负荷和收缩性。

心率是一种用来描述心动周期频率的术语, 通常是每分钟心脏收缩 (心搏) 的次数。心脏包含两个天然的心脏起搏器, 所述心脏起搏器自发地引起心脏搏动。这可以受植物神经系统和循环中的肾上腺素控制。

身体可以增加心率以响应多种需要增加心输出量 (单位时间心脏射出的血液量) 的状况。锻炼、环境应激和心理应力可能导致心率在静息心率的基础上增加。脉搏是最简单的测量心率的方法, 但当某些搏动没有产生大的心输出量时, 其可能是靠不住的。在这些情况下 (如同在某些心律不齐中发生的), 心率可能是显著的高于脉搏。

前负荷在理论上最精确的描述了在收缩之前心肌细胞的初始伸张。前负荷是在被动充盈和心房收缩之后存在于心室中的血液量。前负荷受静脉血压和静脉血回流率的影响。而这些受静脉紧张性和循环

血液量的影响。

后负荷是心室为了收缩产生的心室张力。后负荷还可以被描述为，心室为了从室内射出血液所不得不产生的压力。就左心室来说，后负荷是血压的结果，因为为了打开主动脉瓣心室中的压力必须要大于血压。例如，高血压（增加的血压）增加了左心室的后负荷，因为左心室不得不更强烈的工作以将血液射入主动脉中。这是因为直到左心室内产生的压力高于被升高的血压时主动脉瓣才会打开。

收缩性是心肌纤维的固有属性，以在任意给定的纤维长度收缩。如果当前负荷、后负荷和心率全部不变时心肌性能改变，那么性能的改变必然是由于收缩性的改变。影响收缩性的化学物质被称为影响肌收缩力的药剂。例如增加收缩性的药物例如儿茶酚胺（去甲肾上腺素和肾上腺素），被认为具有正的影响肌收缩力作用。所有引起收缩性增加的因素都是通过引起收缩期内细胞内钙浓度 $[Ca^{++}]$ 的增加来工作的。

收缩性的概念对解释为什么即使前负荷、后负荷和心率全部保持不变，某些介入（例如肾上腺素输注）还是可以引起心肌性能的增加（如在实验中显示的）是非常必要的。控制其他因素的实验工作是必须的，因为收缩性的改变通常不是一种孤立的作用。例如，交感神经对心脏刺激的增加升高了收缩性和心率。收缩性的升高趋于增加心搏出量，和因此前负荷继发性的降低。

因此，在本领域有对治疗低血压和休克的紧急症状的新产品和方法的需求。

### 发明内容

本发明包括利用电信号来治疗低血压的产品和方法，所述电信号可以被应用到迷走神经以暂时阻断和/或调整迷走神经的信号。本发明还包含对导致低血压，慢性和急性低血压的病变的治疗，例如有甲状腺病变的病人和患有脓毒性休克的病人。这种低血压的治疗可以伴随有对其他健康状况，例如也可以在休克状况中存在的支气管收缩的治

疗。

在第一个具体方案中，本发明集中于一种电脉冲传送装置，所述电脉冲传送装置向迷走神经的至少一个选择区域传送一个或多个电脉冲，用以阻断和/或调节至心肌纤维的信号，促进收缩。

在第二个具体方案中，本发明集中于一种装置，所述装置向迷走神经的至少一个选择区域传送一个或多个电脉冲，用以阻断和/或调节至围绕心脏组织的纤维的信号，促进心脏功能的增强，从而升高血压。

在第三个具体方案中，本发明集中于一种装置，所述装置向迷走神经的至少一个选择区域传送至少一个电脉冲，用以阻断和/或调节至围绕心脏组织的纤维的信号，促进心脏功能的增强，从而升高血压；和至围绕支气管的肌纤维的信号，促进导气管开放。

在另一个具体方案中，根据本发明的方法集中于向迷走神经的至少一个选择区域传送一个或多个电脉冲，用以阻断和/或调节至心肌纤维的信号，促进收缩。

在另一个具体方案中，提供了一种方法，所述方法向迷走神经的至少一个选择区域传送一个或多个电脉冲，用以阻断和/或调节至围绕心脏组织的纤维的信号，促进心脏功能的增强，从而升高血压。

在另一个具体方案中，本发明集中于一种方法，所述方法向迷走神经的至少一个选择区域传递至少一个电脉冲，以阻断和/或调节至围绕心脏组织的纤维的信号，促进心脏功能增强，从而升高血压；和至围绕支气管的肌纤维的信号，促进导气管开放。

可以理解，依赖于具体方案，所述脉冲的激活可以直接由患有低血压，例如在休克期间的患者人工的进行。

虽然本发明不被任何工作原理限制，在本发明的一个或多个具体方案中，人们相信脉冲的施用方式为，松弛心肌以降低紧张性收缩的基线水平、血管收缩引发血压升高，和/或某些休克情况下，松弛沿支气管通道排列的平滑肌以减轻痉挛的发生，例如在过敏性休克期间。所述脉冲可以通过固定导线在分别控制心搏动和支气管活动的神经上来施用，例如迷走神经的右和左支的上和下心脏支、和前和后支气管

支，其与来自交感神经链的纤维一起形成前和后冠状动脉和肺丛。导线可以被固定在迷走神经的心和肺支两者上，以包含对两个器官的阻断和/或调节。还可以理解也可以使用本领域所示的无导线脉冲用于向目标区域施用脉冲。

向迷走神经选定区域施用合适的脉冲的机制可以包括将电导线的末端固定在神经组织附近，所述神经组织是用来控制心肌、至/来自心脏的血管（去影响血管舒张和/或血管收缩）和可能的肺肌肉的，其中导线与可植入的或外部的电脉冲发生装置连接在一起。在导线的末端产生的电场创造了透入靶神经纤维的作用场，并引起至目标肌肉的信号阻断和/或调节。

参考本文的附图和权利要求书，在下面的发明详述部分将更加完整的描述电脉冲的应用，所述电脉冲的应用为或者向迷走神经或者向至心肌的迷走神经纤维分支（和选择性的至支气管肌肉的迷走神经纤维分支，用于增加肺机能）施用电脉冲，以调节副交感神经的张力用于松弛心肌，影响血管舒张/血管收缩，和选择性地影响支气管肌肉。

当联合附图和这里的发明内容时，其他目地、特征、优点等等对本领域技术人员来说变得显而易见。

#### 附图说明

为了说明本发明的各个方面，用图的形式显示了目前优选的方案，然而可以理解，本发明不被限制到显示的这些精确的数据、方法、布置和工具，而仅被授权的有效的权利要求限制。

图 1 是一个交感和副交感神经系统的示意图。

图 2 是一个颈、胸和腹部选择部位的截面解剖图。

图 3 图解了显示于图 1 和 2 中的迷走神经的简单视图。

图 4 根据本发明的一个具体方案，图解了一个典型的用于阻断和/或调节脉冲的电压/电流分布图，所述脉冲被应用到迷走神经的一个或多个部分。

图 5-13 图解了根据本发明的多个具体方案获得的典型实验数

据。

图 14-19 图解了用由美国专利申请 10/990, 938 教导的无能力的信号来实现本发明的结果。

### 最佳实施方式

可以理解，此处公开的具体方案代表了本发明优选的方式和因此作为本发明的实施例提供。然而，本发明的范围将不限于这些公开，也不受临时权利要求的限制。

现有文献中已经观察到神经系统会维持信号的平衡，所述信号是由交感神经和副交感神经传递的。迷走神经，作为收缩心肌的信号来源，被认为提供了心肌中基本张力水平，以免组织过度扩张，和从而被认为担负降低血压以阻止心脏耗竭和在极度运行期间的危险高血压。

特别地，本发明的一个或多个具体方案集中于那些由迷走（副交感）神经传递的信号引起心率减慢、可能地结合有围绕支气管通道的平滑肌收缩。交感神经纤维传递相反的信号，趋于加快心率和打开支气管通道。可以认为，迷走神经的信号调节类似于组胺的反应，而交感神经信号产生类似于肾上腺素的作用。考虑到在副交感神经和交感神经信号之间的假定平衡，移除副交感神经信号将建立一种加强了交感神经信号的不平衡。按此方式，科学文献还表明切断狗的迷走神经将升高动物的心率和打开支气管通道，与肾上腺素的作用方式基本相同。

现在参考图 1 和 2，更详细的显示了迷走神经。迷走神经由运动和感觉纤维组成。迷走神经离开头部，并与副神经包含于相同的硬膜鞘中。迷走神经在颈动脉鞘内沿颈向下传到颈根部。心脏的副交感神经支配由迷走神经调节。迷走神经分布的分支包括，尤其是上心支、下心支、前支气管支和后支气管支。

在右侧，迷走神经沿气管下降到肺根后部，在这里其散布到心下支和后肺丛中。右侧的迷走神经支配窦房结。副交感神经的过度刺激

诱发这些受影响的部位产生缓慢性心律失常。在左侧，迷走神经进入胸部，穿过主动脉弓的左侧，形成心上支，并在左肺根的后面下降，形成后肺丛。当过度刺激左侧迷走神经时诱发心脏产生房室（AV）阻断。

在哺乳动物中，在脑干中已经进化出两个迷走神经部分以控制周围副交感神经的功能。背迷走神经复合体（DVC），由背运动核（DMNX）和其连接物组成，控制低于膈膜水平的副交感神经的功能，而腹迷走神经复合体（VVC），由疑核和面神经后核组成，控制膈膜上器官内的功能，例如心脏、胸腺和肺，以及颈和上胸部的其他腺体和组织，和特定的肌肉例如食管复合体的那些。

迷走神经的副交感神经部分支配节神经元，所述节神经元位于或邻近于各个靶器官。所述腹迷走神经复合体看来仅存在于哺乳动物中，并联系到与兴奋状态相关的正向以及负向调节心率、支气管收缩、发声和面部肌肉的收缩。一般而言，所述迷走神经部分控制副交感神经的状态。肌张力（又名剩余肌肉紧张度）是肌肉连续的和被动的部分收缩。在警惕状态，所述腹迷走神经复合体的抑制被解除（关闭）。这依次导致心脏迷走张力的减少和心脏功能增强，和导气管的打开，以支持对环境挑战的反应。

副交感神经张力部分地被交感神经支配来平衡，其一般而言提供趋于扩张心肌（和/或影响血管收缩）、和/或松弛支气管肌肉的信号，因此分别不发生过度收缩和过度压抑。整体上，心肌张力、血管舒张、血管收缩和/或导气管平滑肌张力取决于几个因素，包括副交感神经的输入、循环中肾上腺素的抑制作用、非肾上腺素能非胆碱能抑制神经和副交感神经节的交感神经支配。迷走神经的兴奋（张力的上调），例如在休克中发生的，导致心率下降和导气管收缩。在本文中，上调是特定作用被增加的过程，而下调包括作用的降低。通常，休克的病理看起来是通过炎性细胞因子介导的，所述炎性细胞因子压制在神经细胞上的受体，并导致细胞整体上调副交感神经的紧张度。在细胞水平上，上调是细胞增加其对给定激素或神经递质受体的数目来改善其

对这些分子敏感性的过程。受体的减少被称为下调。

例如，败血症是由严重感染介导的，和可以引起释放细胞因子  $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{IL-6}$  的大规模炎症反应，介导大的血管舒张、增加毛细血管渗透性、减少体循环血管阻力和低血压。比较起来，过敏反应看起来主要由对变态反应原的超敏反应来介导，导致大量胆碱能受体活化细胞因子的产生过剩，所述细胞因子过度驱使本应正常操作的迷走神经发出大量的导气管收缩信号。药物例如肾上腺素驱使心率上升，同时还松弛支气管肌肉，用于暂时减轻这些状况下的症状。如上所述，经验显示切断迷走神经（减少副交感神经张力的极端方案）具有类似于肾上腺素和对心率和支气管直径的作用，即心脏开始疾弛（心动过速）和支气管通道扩张。然而，由于上述的其他影响血压的因素，简单的升高心率可能不引起期望的血压增加。

根据本发明的至少一个方面，在患有休克的病人中，给予足够阻断和/或调节迷走神经中信号传送的电脉冲将导致心功能提升，和从而血压提升，和依赖于脉冲的位置，松弛支气管平滑肌，扩张导气管。优选，产生没有心率增加的血压增加。

根据本发明的至少一个方面，阻断和/或调节迷走神经中的信号，以减少副交感神经张力提供直接的紧急反应，非常象心脏除颤器，在休克的状况中，提供紧急的心功能增强。此外，本发明的教导给予了快速的心脏功能提升以使后续的救生方法成为可能，否则由于其他生理作用后续的救生方法将是无效的或不可能的。根据本发明的治疗提供了足够长时间的心脏功能的增加和选择性地支气管扩张，以便在病人遭受缺氧前，有时间使给予的药物例如肾上腺素起效。

这里描述的向迷走神经的选择区域施用电脉冲的方法可以进一步细化，即至少一个区域可以包含至少一个源于病人第十对脑神经（迷走神经）的神经纤维，和特别是，至少一个其心上支、或替换的至少一个其心下支。

心丛位于心脏的基底部，和被分为表面部分和深位部分，所述表面部分位于主动脉弓的凹处，所述深位部分在主动脉弓和气管之间。

然而，这两个部分是非常紧密的连接。

心丛的表面部分位于主动脉弓之下，在右肺动脉之前。其由左交感神经的心上支和左迷走神经的颈心上支的下部形成。心丛的表面部分发出分支（a）至丛的深位部分；（b）至前冠状动脉丛；和（c）至左前肺丛。

心丛的深位部分位于气管分叉的前面，在肺动脉的分支点之前和主动脉弓之后。其由源自交感神经颈神经节的心神经、和迷走神经和回归神经的心脏支形成。唯一没有参加形成心丛深位部分的心神经是左侧交感神经的心上神经、和来自左侧迷走神经的两个颈上心支的下部，其传到丛的表面部分。

根据需要，脉冲可以被导向迷走神经的区域以阻断和/或调节心脏和支气管支两者。如同本领域技术人员所认识的，在已知具有心脏问题的病人中使用这个具体方案前将被仔细的评估。

现在进一步参考图 3，其图解了显示于图 2 中的迷走神经和其心脏和肺支的简单视图。还显示了迷走神经刺激（VNS）装置 300，用于刺激迷走神经。迷走神经刺激装置 300 计划用于低血压、和选择性地支气管收缩的治疗，例如与休克相关的。

迷走神经刺激装置 300 可以包括电脉冲发生器 310；与电脉冲发生器 310 连接在一起的电源 320；与电脉冲发生器 310 相联系并与电源 320 连接在一起的控制单元 330；和与电脉冲发生器 310 连接在一起的电极 340，用于通过导线 350 附着到哺乳动物的迷走神经 200 的一个或多个选择区域 200A、200B。装置 300 可以是整装的，如所示，或由各种单独的、相互连接的单元组成。所述控制单元 330 可以控制电脉冲发生器 310，用于当将信号通过电极 340 向迷走神经 200 应用时产生适合改善低血压的信号。应注意到，通过其作用，迷走神经刺激装置 300 可以被指为脉冲发生器。

根据一个具体方案，一个或多个电脉冲被导向位点 A，所述位点 A 在心脏支上面的迷走神经之上或附近。在这个具体方案中，一个或多个电脉冲被引入位点 A 以阻断和/或调节和/或抑制副交感神经张力



的上调，并影响心脏功能的增加及可能的导气管扩张。位点 B，例如，位于心脏支之下，对心脏性能几乎没有作用，但可以用来扩张导气管。

在已知患有休克，例如过敏性休克的病人中，一个或多个电脉冲发生装置 300 可以被植入迷走神经 200 的一个或多个选择的区域 200A。装置 300 可以经皮用于紧急应用，其中装置 300 可以包含由外部电源 320 供电的电极 340。

美国专利申请公开 2005/0075701 和 2005/0075702，两者都是 Shafer 的，两者都在此引入作为参考，涉及刺激交感神经系统的神经元以弱化免疫反应，包括了可能适用于本发明的脉冲发生器的描述。

图 4 图解了根据本发明的一个具体方案，一个典型的用于阻断和/或调节脉冲的电压/电流分布图，所述脉冲被应用到迷走神经的一个或多个部分。

参考图 4，可以利用脉冲发生器 310 实现一个合适的用于阻断和/或调节脉冲 410 的电压/电流分布图 400 的应用，所述脉冲 410 被应用到迷走神经 200 的部分 200A。在一个优选的具体方案中，可以使用电源 320 和控制单元 330 来运行脉冲发生器 310，所述控制单元 330 具有，例如，处理器、时钟、存储器等等，向电极 340 产生脉冲串 420，所述电极 340 经由导线 350 向神经 200 传递阻断和/或调节脉冲 410。

对于经皮的应用，迷走神经刺激装置 300 可以让外科医生作为外部应急装置。对于皮下应用，迷走神经刺激装置 300 可以是外科植入的，例如在腹部的皮下袋中。迷走神经刺激装置 300 可以是身体外部供电和/或充电或者可以具有自身的电源 320。举例来说，迷走神经刺激装置 300 可以通过商业上购买。优选，迷走神经刺激装置 300 由医生程序员来编程，例如可以从 Medtronic, Inc. 获得的型号 7432。

调节信号 400 的参数优选是可编程的，例如频率、振幅、作业周期、脉冲宽度、脉冲波形等等。就植入脉冲发生器来说，可以在植入之前或之后编程。例如，植入脉冲发生器可以具有一种用于与发生器的设定沟通的外部设备。外部通信装置可以改变脉冲发生器的编程以改善治疗。

优选，选择电导线 350 和电极 340 以达到各自的容许脉冲峰值电压的阻抗，所述脉冲峰值电压在约 0.2 伏特到约 20 伏特的范围内。

所述阻断和/或调节脉冲信号 410 优选具有选择的频率、振幅、作业周期、脉冲宽度、脉冲波形等等，以影响治疗结果，即阻断和/或调节部分或全部迷走神经传输。例如，频率可以是约 1 Hz 或更大，例如在约 25 Hz 到 3000 Hz 之间，或在约 1000 Hz 到约 2500 Hz 之间。（与典型的神经刺激或调节频率相比，这是显著的更高的频率。）调节信号可以具有选择的脉冲宽度，以影响治疗结果，例如约 20  $\mu$ S 或更大，例如约 20  $\mu$ S 至约 1000  $\mu$ S。调节信号可以具有选择的影响治疗结果的峰值电压振幅，例如约 0.2 伏特或更大，例如约 0.2 伏特至约 20 伏特。

根据优选的具体方案，根据本发明的迷走神经刺激装置 300 以经皮方式或可以被个体再次使用的皮下植入方式来提供。

根据另一个具体方案，根据本发明的装置以“起搏器”的类型形式提供，其中通过迷走神经刺激装置 300 对迷走神经 200 的选择区域 200A 在周期性的基线上产生电脉冲 410，以在病人中对上调信号创建迷走神经 200 的低反应性。

根据另一个具体方案，根据本发明的装置 300 被合并入一种气管内导管装置中以在外科手术期间改善低血压。在一个优选的具体方案中，一个或多个装置 300 位于气管内导管的远侧部以与迷走神经 200 的选择区域 200A 相接触，来给予适当的电脉冲以缓和迷走神经 200 对刺激的反应。然而，对永久植入的所有情况来说，植入外科医生应当改变由控制单元 330 调节的信号和导线 350 的特定定位，直到实现期望的结果，并应当监视这个作用的长期维持状况，以确保病人身体的适应机制不会取消预期的效果。

另外，或者作为对执行调节单元功能装置的替代，所述调节单元用于向电极产生阻断和/或调节脉冲的电压/电流分布图，在美国专利公开号：2005/0216062（其全部公开内容在此全文引入作为参考）公开的装置可以被使用。美国专利公开号 2005/0216062 公开了一种多功

能电刺激 (ES) 系统, 适合产生用于影响感应电流、电磁或其他形式用于许多不同生物学和生物医学应用的电刺激的输出信号。系统包括一个具有选择器的电刺激信号平台, 所述选择器与大量不同信号发生器连接在一起, 所述信号发生器每个都产生具有不同形状的信号, 例如正弦、矩形、锯齿波或简单的或复合的脉冲, 其参数按照振幅、持续时间、重复率及其他变量来调节。来自于电刺激平台中的选择发生器的信号被供应给至少一个输出平台, 所述输出平台处理信号以产生具有期望极性的高或低的电压或电流, 借此输出平台能够产生适合于其目标应用的电刺激信号。还包括在系统中的有测量平台, 其测量和显示运行在受治疗实体上的电刺激信号以及各种传感器的输出值, 所述传感器感知在这个实体中优势的状况, 借此系统的使用者可以手动的调整系统或让系统通过反馈自动调整, 以提供他希望的任何类型的电刺激信号, 并且使用者能因此观察到信号在被治疗的实体上的作用。

在讨论实验结果之前, 根据本发明的一个或多个具体方案, 治疗低血压的一般方法可以包括一种治疗与过敏反应、过敏性休克或其它触发相关的低血压的方法 (或仪器), 包含向需要缓解低血压的哺乳动物的迷走神经的一个或多个选择区域施用至少一个电脉冲。

方法可以包括: 植入一个或多个电极到迷走神经的选择区域; 和向电极施用一个或多个电刺激信号以产生至少一个电脉冲。所述一个或多个电刺激信号可以具有在约 1Hz 至 3000Hz 之间的频率, 和具有在约 1-6 伏特之间的振幅。

所述一个或多个电刺激信号可以具有在约 750 Hz 到 1250 Hz 之间的频率; 或在约 10 Hz 到 35 Hz 之间的频率。所述一个或多个电刺激信号可以具有在约 0.75 到 1.5 伏特之间, 优选约 1.0 伏特的振幅。所述一个或多个电刺激信号可以是一个或多个完整或部分的正弦曲线、方波、矩形波和/或三角形波。所述一个或多个电刺激信号可以具有在约 50 到 500 微秒之间的脉冲持续时间, 例如约 100、200 或 400 微秒。

脉冲的极性可以保持在或者正或者负。可选择的, 脉冲的极性可

以是波的一段时间为正和波的另一段时间为负。举例来说，脉冲的基线可以约每隔一秒改变。

### 实验数据

虽然上调通过交感神经提供的信号可以完成期望的治疗效果，本发明建议立即阻断低血压循环的更直接的途径是经由迷走神经，因为在低血压中的超敏反应的作用方式是在迷走神经而非通过交感神经。因此，进行实验以识别怎样将电信号提供给周围神经纤维的典型方法，所述周围神经纤维支配和/或控制心肌（和/或血管收缩），以（i）减少肌肉对紧张性收缩信号的敏感性，和（ii）一旦已经开始则减弱其强度或阻断紧张性过度收缩，和/或（iii）收缩血管以增加血压。

特别是，选自己知神经信号范围内的特定信号被施用到豚鼠的迷走神经和/或交感神经，以产生对迷走神经活性的选择性阻断或减少，导致组胺诱导的低血压和支气管收缩的减弱。

### 试验方法 1：

雄性豚鼠（400g）被运送到实验室，并立即通过腹腔注射乌拉坦 1.5 g/kg 麻醉。前颈上的皮肤被打开，并分别在颈动脉和两个颈静脉用 PE50 管插管，以允许血压/心率监测和给药。气管被插管，和通过正压、等容通气为动物换气，随后用琥珀酰胆碱（10  $\mu$ g/kg/min）麻痹以使胸壁肌肉系统麻痹来去除胸壁刚性对导气管压力测量的影响。

胍乙啶（10mg/kg 静脉注射）被用于从神经末梢耗尽可能会干扰迷走神经刺激的去甲肾上腺素。两个迷走神经被在颈部暴露并连接到电极，以允许对这些神经的选择性刺激。在稳定 15 分钟基线之后，在多次剂量静脉注射组胺给药之前和之后作出血液动力学和导气管压力测量。

在对静脉注射组胺的稳定反应建立之后，改变频率、电压和脉冲持续时间来尝试对迷走神经刺激，以识别能减弱对静脉注射组胺的参数的参数。应答静脉注射组胺的低血压和支气管收缩已知是由于直接

的肌肉作用和刺激迷走神经释放乙酰胆碱两者。

在迷走神经末梢的激发中，在组胺用药之前静脉注射给予阿托品以确定多大百分比的组胺诱导的低血压和支气管收缩是由迷走神经诱导的。这被认为是 100% 的反应。在减弱组胺诱导的低血压和支气管收缩中迷走神经活性的成功的电阻断被与这个最大作用相比。用静脉注射氯化钾来完成安乐死。

测量血压和心率来记录受试者的生命体征。为了测量支气管收缩，用两个传感器置测量导气管压力。在所有下列图表中，顶部的线 BP（红色）显示血压、第二个线 AP1（绿色）显示导气管压力、第三个线 AP2（蓝色）显示在另一个传感器上的导气管压力，最后的线 HR 是来源于血压中脉冲的心率。

图 5 图解了在豚鼠 # 5 上的典型实验数据。图 5 的图显示了在豚鼠 # 5 中当注射  $8 \mu\text{g}/\text{kg}$  组胺来降低血压和增加导气管压力时，向左和右迷走神经使用 25Hz、 $400 \mu\text{S}$ 、1V 矩形波信号的作用。分别在血压和导气管压力中的第一个谷和峰来自于组胺自己，第二个峰和峰分别是组胺和施用的信号。通过在迷走神经上的 25Hz、 $400 \mu\text{S}$ 、1V 矩形波信号，血压明显被增加，但心率未受影响。还清楚的显示了当在迷走神经上存在 25Hz、 $400 \mu\text{S}$ 、1V 矩形波时，由于组胺的导气管压力增加被减少。

图 6 图解了在豚鼠 # 5 上的额外典型实验数据。图 6 的图显示在豚鼠 # 5 中当注射  $8 \mu\text{g}/\text{kg}$  组胺时，向左和右迷走神经两者应用 25Hz、 $200 \mu\text{S}$ 、1V 矩形波信号的效果。第一个血压峰，对导气管压力没有影响，是单独的信号。第二个峰和峰分别是来自同时应用的组胺和信号，而第三个谷和峰分别是来自单独的组胺。通过 25Hz、 $200 \mu\text{S}$ 、1V 的矩形波信号血压被清楚的增加，没有简单的驱使心率升高（即，心脏的泵血能力增加，未收紧或收缩血管）。还清楚的显示当在迷走神经上存在 25Hz、 $200 \mu\text{S}$ 、1V 的矩形波时，由于组胺增加的导气管压力被降低。很明显  $200 \mu\text{S}$  脉冲宽度信号的血压增加和导气管压力降低作用好于  $400 \mu\text{S}$  的信号。

图 7 图解了在豚鼠 # 5 上的更进一步的典型实验数据。图 7 的图显示了上述图中所见的作用的可重复性。动物、组胺和信号与图 6 中的相同。

值得注意的，以上显示的作用在这个动物（豚鼠 # 5）上重复了几次，没有观察到任何神经活性的损失。我们能沿迷走神经向近端或远端移动电极，并实现相同的作用。因此，认定实现了所述作用，且没有简单地损伤神经。

图 8 图解了在豚鼠 # 5 上的随后的典型实验数据。图 8 的图显示了每一秒从+至-切换电压极性的 25Hz、100  $\mu$ S、1V 矩形波的作用。在豚鼠 # 5 中当注射 8  $\mu$ g/kg 组胺时，向左和右迷走神经两者施用这个信号。从左至右，垂直点线与血压/导气管事件一致，所述血压/导气管压力事件与如下相关：（1）组胺自己（有大的导气管波形的血压谷-继之以非常短暂的导气管手工闭塞）；（2）组胺与施用 200  $\mu$ S 的信号（有小的导气管波形的血压峰）；（3）100  $\mu$ S 电信号自己（没有导气管波形的血压峰）；（4）组胺与施用 100  $\mu$ S 信号（又是有小的导气管波形的血压峰）；（5）组胺自己（有大的导气管波形的血压谷）；和（6）组胺与施用 100  $\mu$ S 的信号（又是有小的导气管波形的血压峰）。

动物的血压明显被这个信号增加，但就象前面的动物（豚鼠 # 4），心率未受影响。有 100  $\mu$ S 脉冲宽度的信号与有 200  $\mu$ S 脉冲宽度的信号相比好象是有更好的血压和导气管压力作用。这些证据有力的建议，源于组胺的血压下降可以通过在迷走神经上应用有交变极性的 25Hz、100  $\mu$ S、1V 矩形波来有效的取消和克服。这些证据还有力的建议，相应的导气管压力增加可以通过在迷走神经上应用有交变极性的 25Hz、100  $\mu$ S、1V 矩形波来显著的减少。

图 9 图解了在豚鼠 # 6 上的典型实验数据。图 9 中的图显示了每一秒从+至-切换极性的 25Hz、200  $\mu$ S、1V 矩形波的作用。在豚鼠 # 6 中当注射 16  $\mu$ g/kg 组胺时，这个信号被应用到左和右迷走神经两者。注意这个动物对组胺作用显示了非常高的耐受性，因此对组胺诱导作用来说不是一个理想的受试者。然而，这个动物为我们提供了一个测

试信号自己对血压的作用和改良信号参数的机会。

在这种情况下，第一个血压中的谷和导气管压力的峰来自于组胺自己，继之以相应于导气管短暂手工闭合的谷-峰对。血压的下一个和最后的谷-然后-峰，伴随有导气管压力的峰，是组胺与被应用的信号。清楚的显示，通过在迷走神经上应用有交变极性的 25Hz、200  $\mu$ S、1V 矩形波信号，血压被增加，但心率又没有受到影响。此外，当在迷走神经上存在有交变极性的 25Hz、200  $\mu$ S、1V 矩形波时，源于组胺的导气管压力增加在其峰中被适度的减少，和在其持续时间内被明确地的减少。

图 10 图解了在豚鼠 # 6 上的另外的典型实验数据。如上所述，在上述图 9 中豚鼠 #6 与其他豚鼠相比需要更多的组胺 (16-20  $\mu$ g/kg 对 8  $\mu$ g/kg) 以获得期望的导气管压力增加。并且，与 # 5 相比，豚鼠 # 6 中 1V 信号的有益作用更不明显。因此，我们试验增加电压到 1.5V。第一个血压谷和导气管压力峰来自组胺自己。随后是一连串的六个手工导气管导管闭塞，每个都引起血压谷和导气管压力峰。下一个和最后的血压谷-然后-峰和导气管压力峰是组胺与 1.5V、25Hz、200  $\mu$ S 交变极性信号的结果。在血压和导气管压力上的有益作用，可见稍微的增强，但不是明显好于 1V。

图 11 图解了在豚鼠 # 6 上的更进一步典型实验数据。因为豚鼠 #6 对组胺的导气管反应缺失，我们试验测定是否 25Hz、200  $\mu$ S、1V 的交变极性信号可以缓和用于产生模拟哮喘或休克样反应的 20V、20Hz 导气管压力激发信号的作用。血压谷和导气管压力峰的第一个事件相应于被用于模拟休克的 20V、20Hz 刺激信号，然后转换至 25Hz、200  $\mu$ S、1V 交变极性信号，引起血压峰。第二个事件是 20V、20Hz 的信号自己，引起一个较大的但回弹的血压谷和导气管压力峰。

在第一个事件期间应用 25Hz、200  $\mu$ S、1V 信号之后的血压增加引起了明显的益处，超过了没有信号的第二个事件。整体上，第一个事件的作用与第二个事件相比看起来适当地降低和变窄了。在电刺激导气管收缩之后 25Hz、200  $\mu$ S、1V 的信号可以有一些有益的导气管压

力下降。显著地，在第一和第二事件两者中，模拟休克信号即刻干扰心率，直至再次达到平衡。在第二个事件之后，存在短暂手工闭塞，使导气管压力波动和降低血压。

在动物#6 上，我们试图发现迷走神经的哪个分支对血压有最大的作用。我们发现用 25Hz、1V、200  $\mu$ S 信号刺激右支引起绝大多数的血压增加。刺激左侧迷走神经不能显著地影响血压。

图 12 图解了随后的典型试验数据。在豚鼠#6 上，我们还研究了 1V、25Hz 和 200  $\mu$ S 交变极性信号在血压上的作用。在短暂的应用组胺和哮喘/休克模拟信号、引起相应的血压谷和导气管压力峰后，1V、25Hz 和 200  $\mu$ S 交变极性信号被应用 10 分钟。图表显示在整个 10 分钟信号应用期间血压持续的增加。甚至在连续施用信号 10 分钟后，也没有神经传导或信号的损失。

与上述动物相比，豚鼠#7 在没有进行其他任何试验之前，在初始预备阶段就死亡了。其血压低并持续下降，而导气管压力不规则并升高。动物的血压可以随我们的 25Hz、1V、200  $\mu$ S 信号升高，但没有信号时，其保持下降。当血压几乎没有时，我们保持我们的信号几分钟，并维持动物在这段时间内存活。

图 13 图解了在豚鼠#8 上的典型实验数据。下述图表显示了每一秒从+至-切换电压极性的 25Hz、200  $\mu$ S、1V 矩形波的作用。在豚鼠#8 中当注射 12  $\mu$ g/kg 组胺时，这个信号被提供到左和右迷走神经两者。第一个在血压和导气管压力中的谷-峰对来自于组胺自己，而下一个谷-峰对代表手工闭塞。第三对，血压谷-然后-峰和导气管压力峰，是组胺与应用的信号。血压清楚的被这个交变极性的 25Hz、200  $\mu$ S、1V 矩形波的信号增加，而心率未受影响。还清楚的显示，当在迷走神经上存在交变极性的 25Hz、200  $\mu$ S、1V 矩形波时，源于组胺的导气管压力的增加被降低。我们已经再现了这个作用多次，在 4 个不同的豚鼠上，在 4 个不同的日期。

在豚鼠中的血压可以通过向迷走神经施用适当的电信号来显著的增加。同样地，在豚鼠中由组胺诱导的导气管收缩可以通过向迷走



神经施用适当的电信号来显著的降低。

随着向迷走神经的右支或两支应用 25Hz、1V、100-200  $\mu$ S 信号，可以观察到豚鼠血压的显著增加。这已经在多个动物上重复了多次。没有神经损伤的证据。这种信号可以用于治疗在健康状况例如脓毒性休克和过敏性休克中的低血压。

应用到迷走神经的 25Hz、1V、100-200  $\mu$ S 信号还显著的降低源于组胺的导气管收缩。

向迷走神经应用信号看起来在信号被移除后还有某些作用持续很久。具体地，可以作重复的实验来证实这些长期持续作用。

在豚鼠模型上的附加试验可以定量在刺激移除之后长期保持持续作用的幅度。

## 试验方法 2

在 Kevin J. Tracey 的提交日 2004 年 11 月 17 日的美国专利申请 10/990, 938 (公开号 US2005/0125044A1) 中，提出了一个通过电刺激迷走神经治疗多种疾病，包括，尤其是哮喘、过敏性休克、败血症和败血症休克，的方法。然而，在 Tracey 的申请中的实施例使用了 1 到 5V、1Hz 和 2ms 的电信号来处理内毒素性休克，和没有给出在哮喘模型、过敏性休克模型或败血症模型上试验给出方法的实施例。本申请的申请人进行了追加试验以确认，是否 Tracey 提出的方法具有对血压或支气管收缩有任意有益的作用。按如上所述的模型进行试验，其表明根据本发明使用的方法的有效性。本申请的申请人设法确定是否 Tracey 的信号可以被应用到迷走神经，以在豚鼠中增加血压和/或减弱组胺诱导的支气管收缩。

雄性豚鼠 (400g) 被运送到实验室，并立即通过腹腔注射乌拉坦 1.5 g/kg 麻醉。前颈上的皮肤被打开，并分别在颈动脉和两个颈静脉用 PE50 管插管，以允许血压/心率监测和给药。气管被插管，和通过正压、等容通气为动物换气，随后用琥珀酰胆碱 (10  $\mu$ g/kg/min) 麻痹以使胸壁肌肉系统麻痹来去除胸壁刚性对导气管压力测量的影响。

胍乙啶 (10mg/kg 静脉注射) 被用于从神经末梢耗尽可能会干扰迷走神经刺激的去甲肾上腺素。两个迷走神经被暴露并连接到电极, 以允许对这些神经的选择性刺激。在 15 分钟的稳定之后, 在多次剂量静脉注射组胺给药之前和之后作出血液动力学和导气管压力测量的基线。

在建立了对静脉注射组胺的持续性反应之后, 尝试在 1 到 5 伏特改变、1Hz、2ms 来对迷走神经刺激, 以识别能减弱对静脉注射组胺的参数的反应。应答静脉注射组胺的支气管收缩已知起因于直接的导气管平滑肌作用和刺激迷走神经释放乙酰胆碱两者。

在迷走神经末梢的激发中, 在组胺用药之前静脉注射给予阿托品以确定多大百分比的组胺诱导的支气管收缩是由迷走神经诱导的。这被认为是 100% 的反应。在减弱组胺诱导的支气管收缩中迷走神经活性的成功的电阻断被与这个最大作用相比。用静脉注射氯化钾来完成安乐死。

测量血压和心率来记录受试者的生命体征。为了测量支气管收缩, 在两个位置测量导气管压力。在所有下列图表中, 顶部的线 BP (红色) 显示血压、第二个线 AP1 (绿色) 显示导气管压力、第三个线 AP2 (蓝色) 显示在另一个传感器上的导气管压力, 最后的线 HR 是来源于血压中脉冲的心率。

图 14 图解了来自于在另一个豚鼠上第一个试验的典型试验数据。图显示了应用到豚鼠的两个迷走神经上 Tracey 的 1V、1Hz、2ms 波形的作用。血压中第一个谷, 相应于导气管压力的第一个峰, 是来自组胺自己, 继之以短暂的手工闭塞, 其后 Tracey 的信号被应用 10 分钟, 如同 Tracey 专利申请的建议。正如从在图右边的第二个组胺诱导的血压谷和导气管压力峰所看到的, 信号在血压或导气管压力上没有值得注意的作用。实际上在信号被关闭后, 血压升高了。

图 15 图解了来自于对图 14 中豚鼠的第二个试验的典型试验数据。图显示了向豚鼠的两个迷走神经应用 Tracey 的具有反向极性的 1V、1Hz、2ms 波形 (在专利申请中 Tracey 没有指定极性) 的作用。

再一次，信号对血压或导气管压力没有有益的作用。事实上，在信号的应用期间，血压被稍微降低了，和当施用组胺时信号没有阻止血压的下降。此外，来自信号和组胺组合的第二个导气管峰实际上比组胺自己的第一个峰更高。

图 16 图解了来自于对图 14 中豚鼠的第三个试验的典型试验数据。图显示了应用到豚鼠的两个迷走神经上 Tracey 的 1V、1Hz、2ms 波形的作用。再一次，信号对血压或导气管压力没有有益的作用。类似于图 15 的结果，当应用组胺时信号没有维持住血压。反而，它增加了导气管压力和降低了血压。

图 17 图解了来自于对后续豚鼠的试验的附加典型试验数据。从左至右，这幅图显示来自本申请公开的 1.2V、25hz、0.2mS 信号的有益的血压增加。随后的三个电刺激治疗是 Tracey 建议信号的 1V、5V 和 2.5V 改变。很明显，Tracey 的信号不引起血压增加，而是常常引起降低。

图 18 图解了来自于使用在 Tracey 提出的实施例范围内的信号的附加试验的进一步典型试验数据。Tracey 提出的信号对血压没有任何有益的作用。在可能范围的信号内寻找，一个试验使用了 0.75V，其低于 Tracey 建议的范围，但对血压仍然没有有益的作用。

图 19 图解了来自随后试验的典型试验数据，显示了 Tracey 的 5V、1Hz、2mS 信号在组胺反应上的作用。血压随 Tracey 信号的应用下降，和下降甚至超过了应用组胺。很明显使用信号导气管压力的增加甚至更大了，而且通过应用信号血压下降了。

Tracey 在其专利申请中提出的信号的全部范围被在本申请的动物模型中测试。没有见到导气管压力的降低。没有见到血压的增加。大部分电压导致有害的血压降低和有害的导气管压力增加。

### 试验方法 3

虽然上述试验是通过使用静脉注射组胺来诱导低血压（和/或支气管收缩）来进行，本试验数据是根据过敏反应获得的。十五只雄性

豚鼠 (400g) 通过腹膜内注射卵清蛋白 (每 48 小时 10mg/kg 腹膜内, 三次) 来致敏。三星期后, 动物被运输到实验室并立即用腹腔注射乌拉坦 1.5 g/kg 麻醉。前颈上的皮肤被打开, 并分别在颈动脉和两个颈静脉用 PE50 管插管, 以允许血压/心率监测和给药。气管被插管, 并通过正压、等容通气为动物换气, 随后用琥珀酰胆碱 ( $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 麻痹以使胸壁肌肉系统麻痹来去除胸壁刚性对导气管压力测量的影响。两个迷走神经被分离和连接到保护电极, 以允许按前述一个或多个具体方案中公开的方式来选择性的刺激这些神经。在稳定十五分钟后, 在给予增加浓度的卵清蛋白 ( $0.001-1.0 \text{ mg}/\text{kg}$ , 静脉注射) 之前和之后进行基线血液动力学和导气管压力的测量。在过敏反应伴随的导气管压力升高和低血压之后, 以改变的频率、电压和脉冲持续时间来作出迷走神经的神经调节, 以识别减弱低血压和支气管收缩反应的参数。用静脉注射氯化钾来完成安乐死。

对于图 20, 顶部的线 (BP) 显示血压、第二个线显示导气管压力 (AP1)、第三个线显示在另一个传感器上的导气管压力 (AP2), 第四个线是来源于血压中脉冲的心率 (HR)。作为在这个模型中获得的过敏反应的基线, 没有施加任何电刺激的第一个豚鼠对卵清蛋白的反应被记录。图 20 中的图显示了注射 0.75mg 卵清蛋白的作用。在注射之后大约五分钟, 血压从 125mmHg 下降至 50mmHg, 而导气管压力从 11cm H<sub>2</sub>O 增加至 14cm H<sub>2</sub>O。这种作用维持超过六十 (60) 分钟, 同时血压显示部分回复至 90mmHg。

对于图 21, 另一个动物 (豚鼠#2) 被测试以确定信号的作用, 所述信号在组胺诱导的哮喘模型中显示有效性 (上述实验方法 1)。图 21 表明了致敏豚鼠#2 被注射 1.125mg 卵清蛋白导致过敏反应后, 同时向致敏豚鼠#2 的左和右迷走神经两者应用 25Hz、200  $\mu\text{S}$ 、1.25V 的矩形波信号的作用。更大的剂量被用于引起更严重的反应。从图的左侧开始, 可见在电刺激之前, 血压严重的下降到 30mmHg 而导气管压力几乎是 22cm H<sub>2</sub>O (比基线增加 9.5cm)。血压中的第一个峰与应用到迷走神经的电信号相符-血压增加到 60mmHg (100%的增加), 而导

气管压力被降低 6.5cm 至大约 15.5cm H<sub>2</sub>O (68%的降低)。下一个峰显示了重复的作用。其他峰显示了改变信号电压的作用-降低电压导致有效性的降低。

对于图 22, 显示了改变信号频率和脉冲宽度在血压和导气管压力上的作用。血压中的第一个峰与应用到两侧迷走神经的 15Hz、300 μS、1.25V 的电信号相符-血压增加到 60mmHg (70%的增加), 而导气管压力降低被减少了 1.5cm 至大约 17cm H<sub>2</sub>O (25%的降低)。下一个峰表明了 10Hz 的信号-与 15Hz 相比有益作用被减少了。其他峰显示了改变的信号频率和脉冲宽度的作用-降低频率低于 15Hz 或降低脉冲宽度低于 200 μS 导致降低的有效性。在 15-25Hz 和 200-300 μS 之间的信号在减少过敏反应的低血压和支气管收缩症状中维持大致一样的有效性。

可以从上述实验数据得出的结论包括: (1) 在豚鼠中由过敏反应引起的导气管收缩和低血压, 可以被显著的通过向迷走神经应用合适的电信号来降低。(2) 从 15Hz 至 25Hz、200 μS 至 300 μS 和 1.0V 至 1.5V 的信号有相同的有效性。(3) 25Hz、200 μS、1.25V 的信号被应用到迷走神经, 由于过敏反应的导气管收缩被减少直至 68%。这种作用已经在几个动物上被重复。(4) 在经历严重低血压的过敏性豚鼠内, 向迷走神经应用的 25Hz、200 μS、1.25V 的信号在血压中产生了直至 100%的增加。这种作用已经在几个动物上被重复。这可以应用于其他低血压状况例如脓毒性休克的治疗。(5) 这里有一些证据, 向迷走神经应用信号可以有缩短过敏反应急性发作持续时间的能力。

虽然本发明参照特定的具体方案已经进来了描述, 可以理解这些具体方案仅仅用于说明本发明的原则和应用。因此可以理解, 在不偏离通过权利要求定义的本发明精神和范围时, 可以对说明性的具体方案作许多修改和可以设计其他方案。

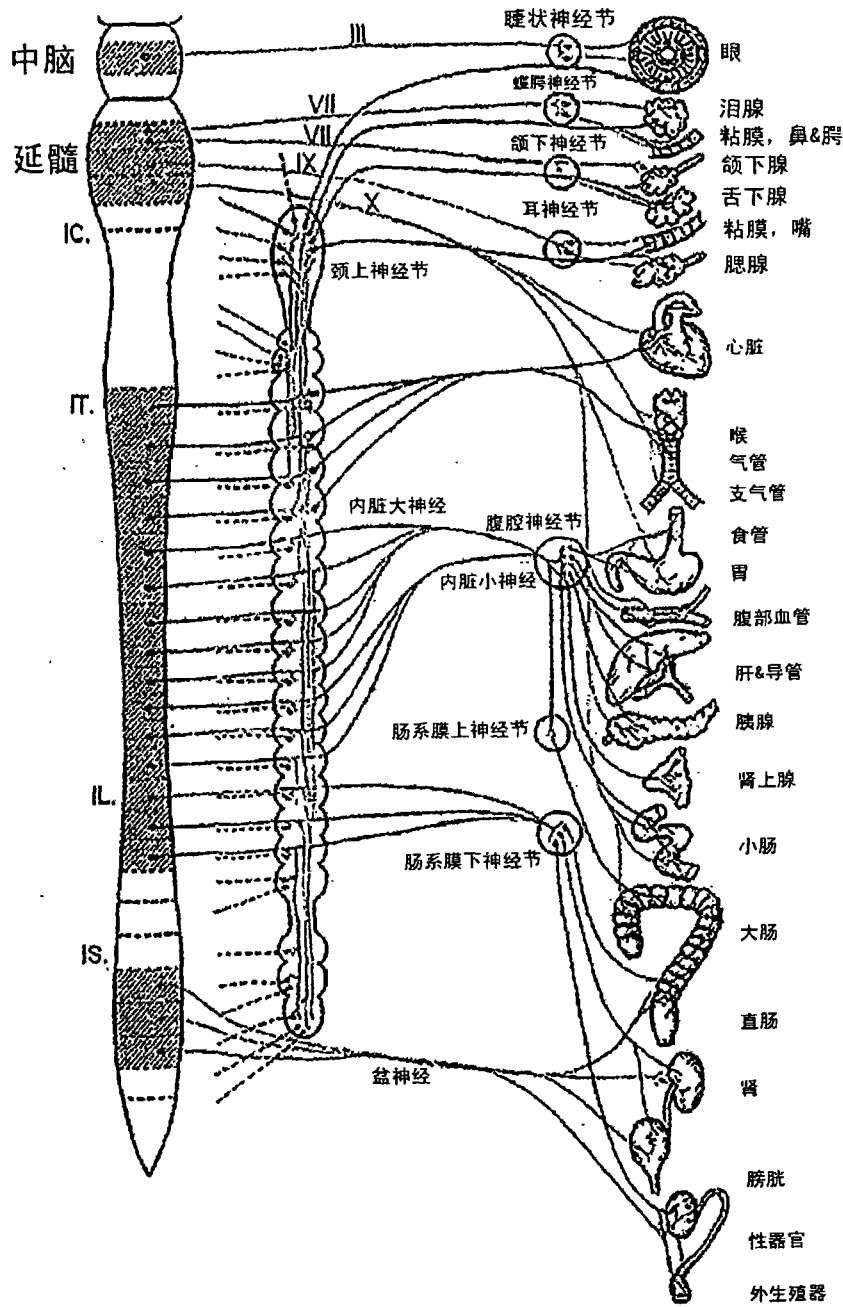


图1

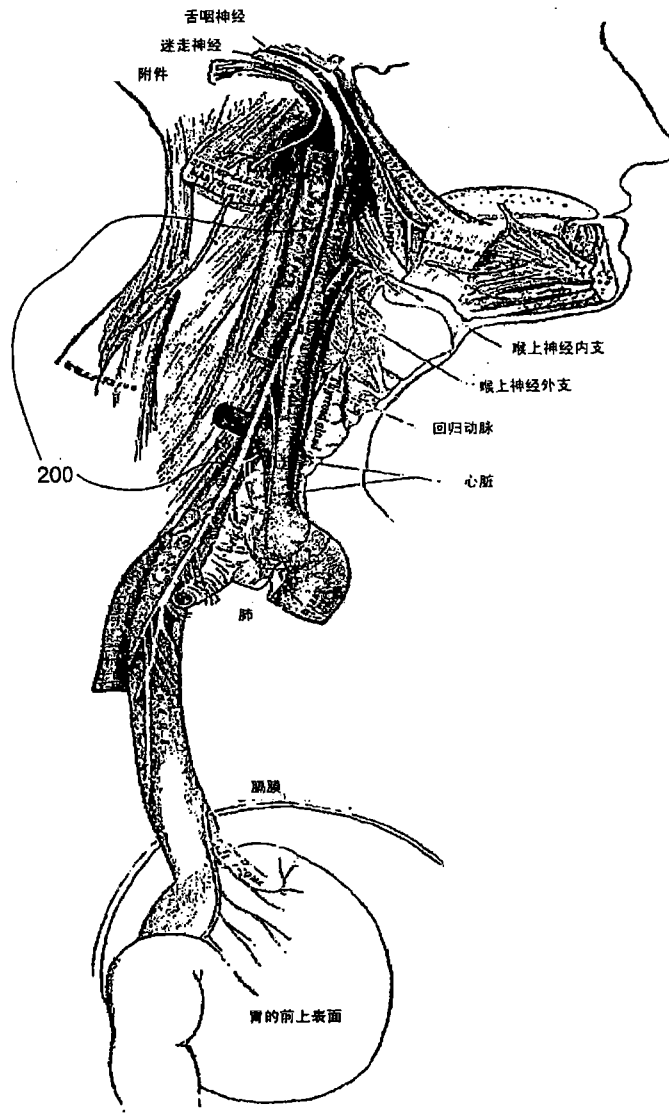


图2

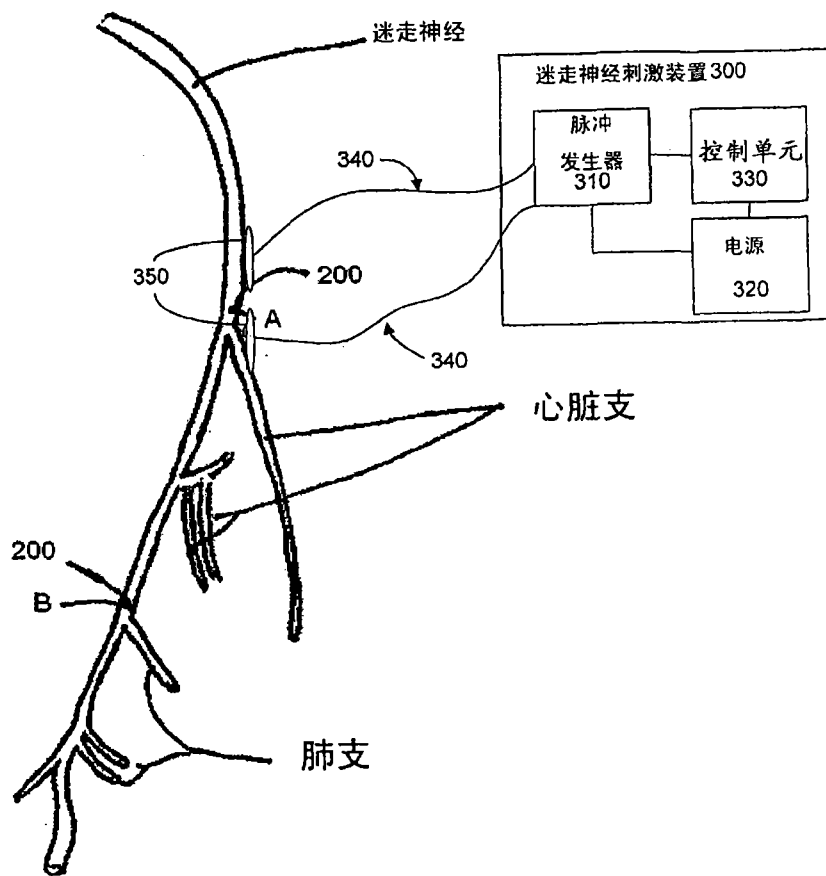


图3



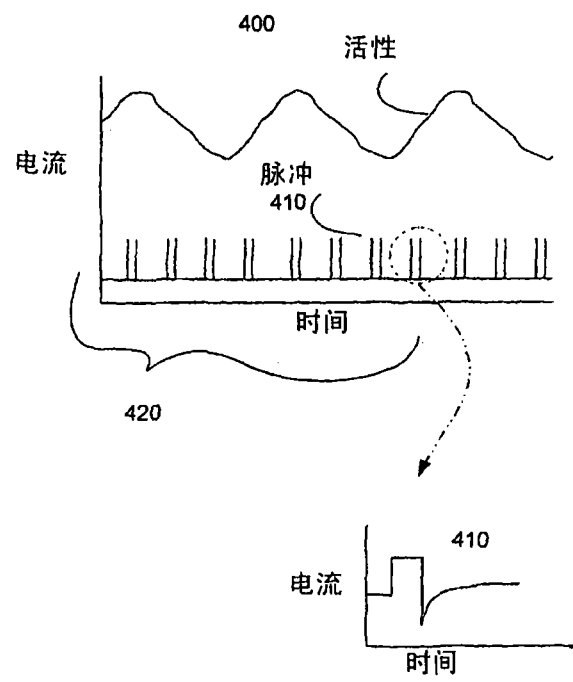


图 4

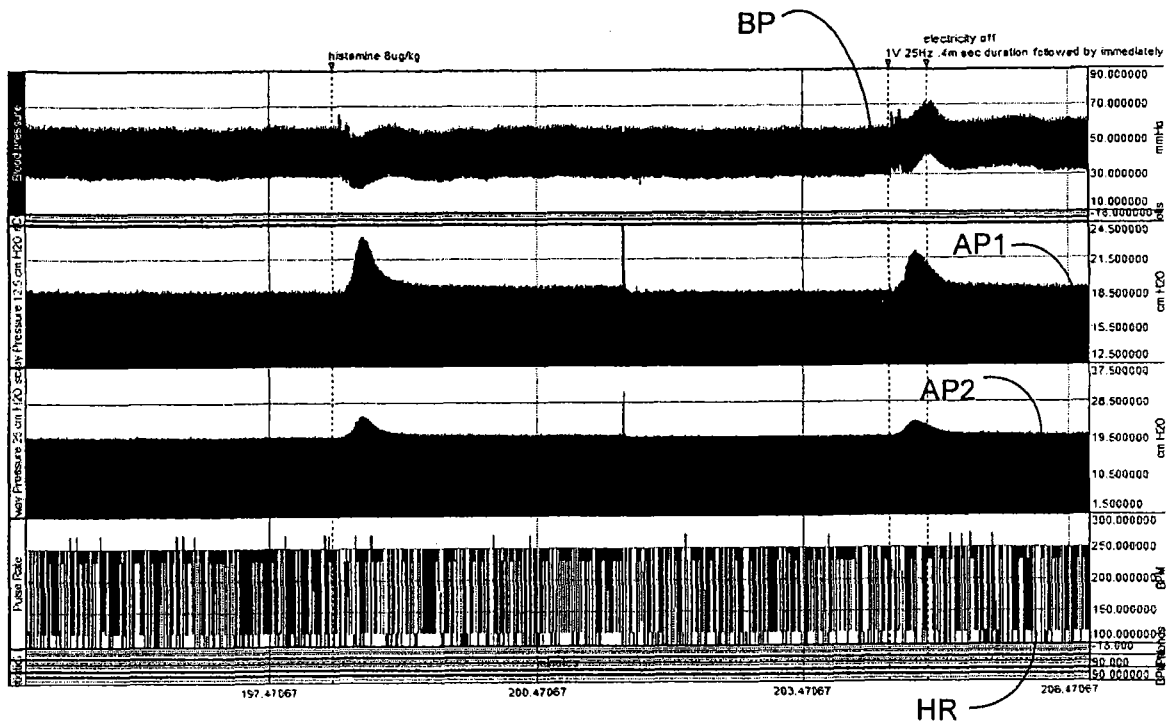


图5

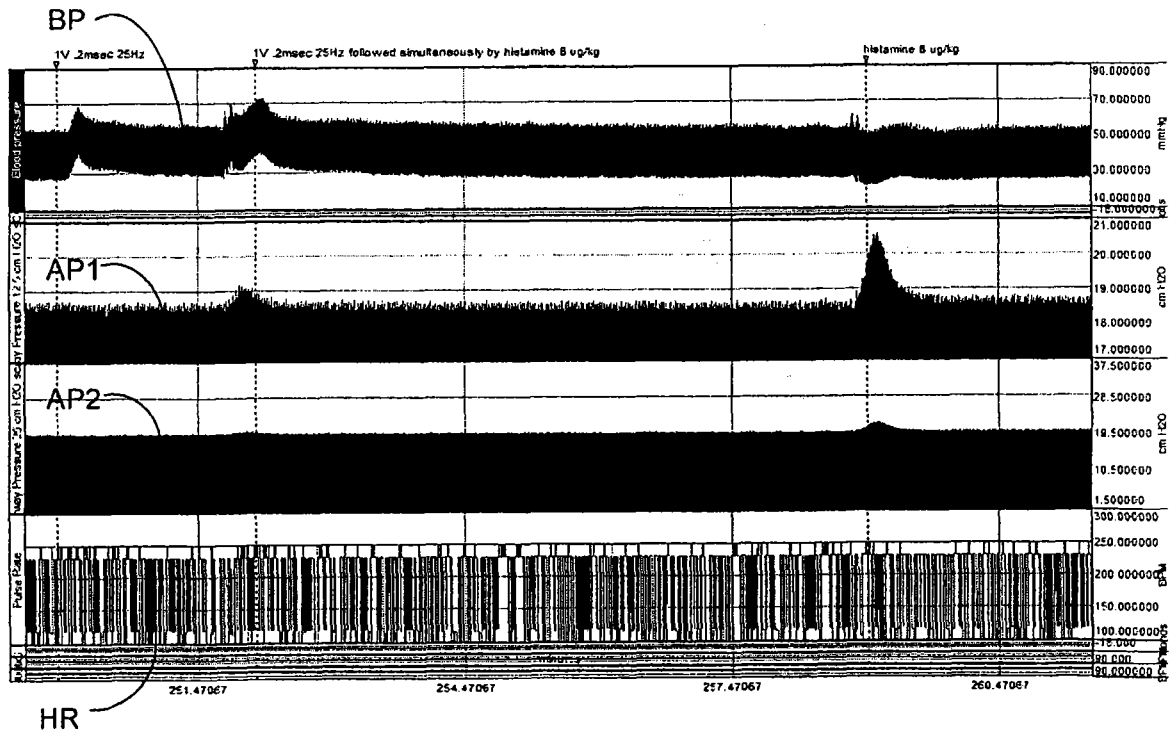


图6

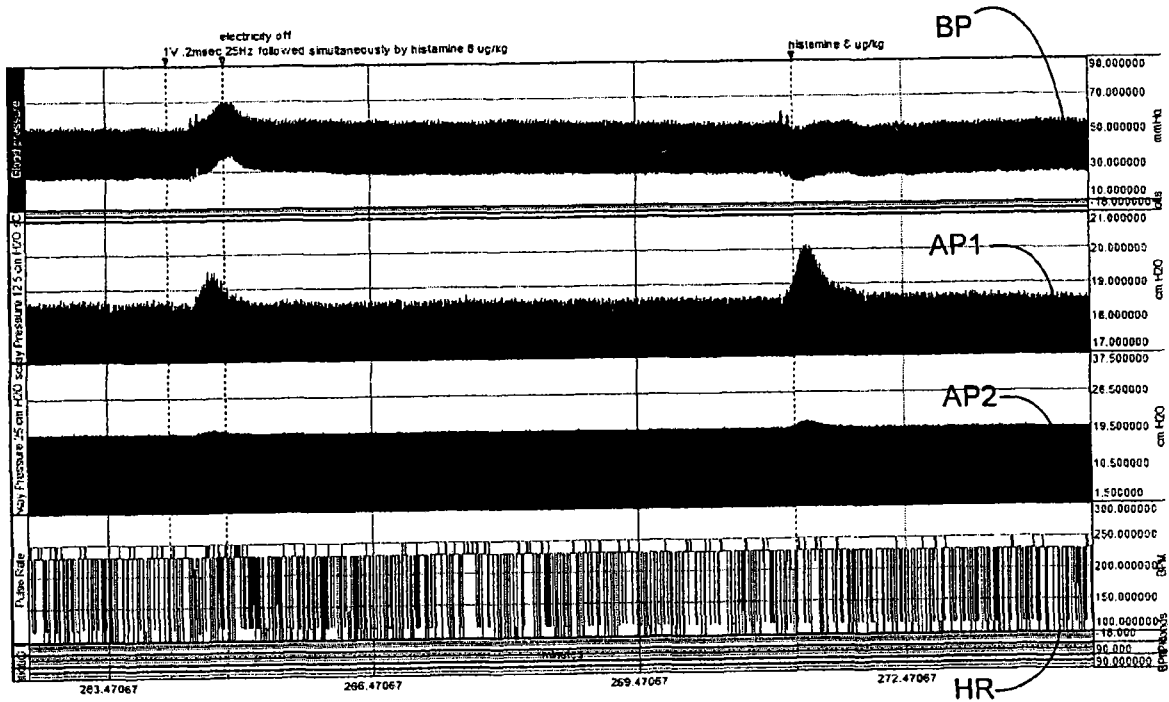


图 7

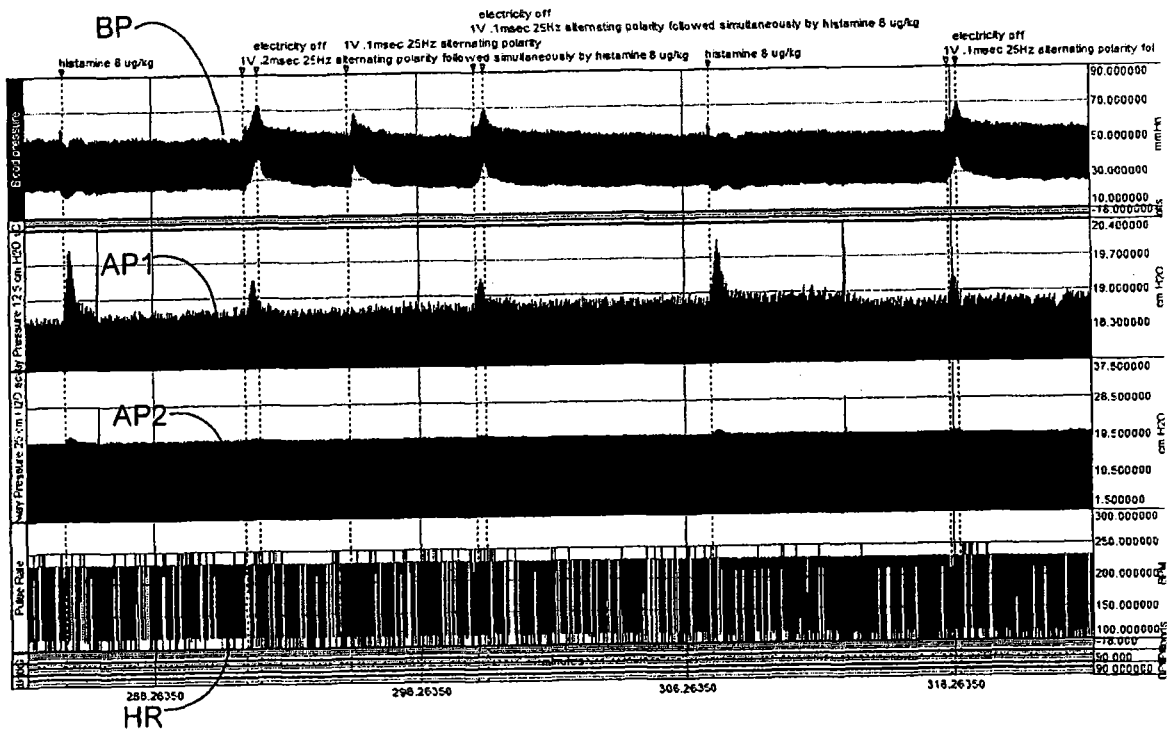


图 8

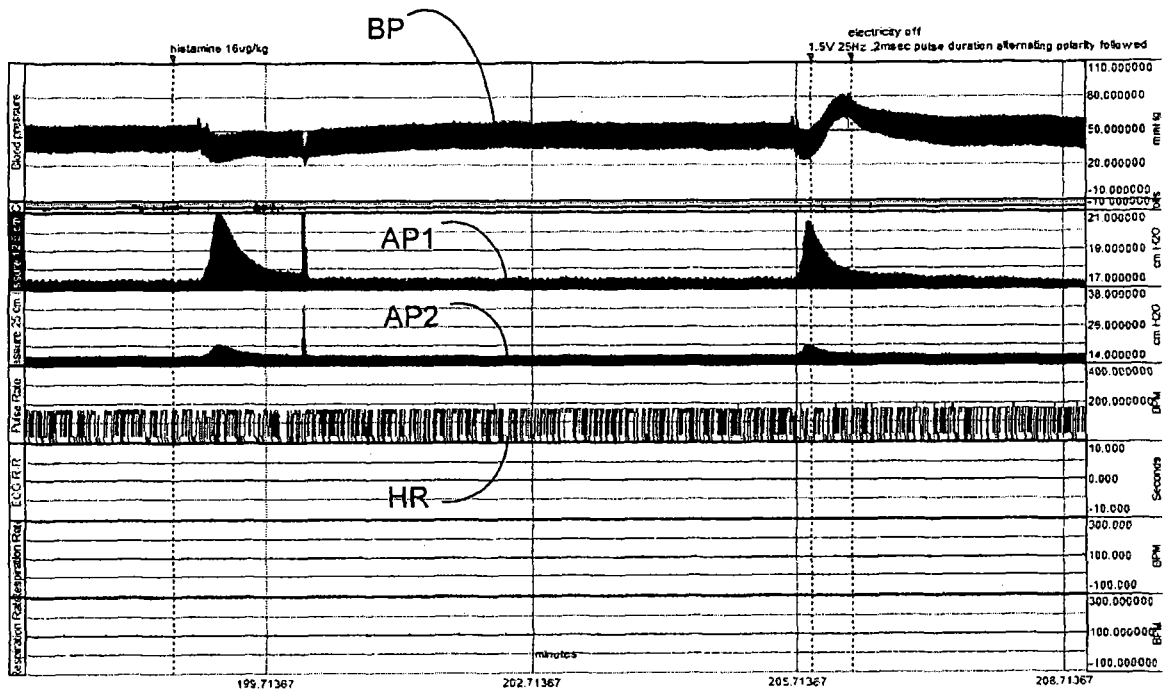


图9

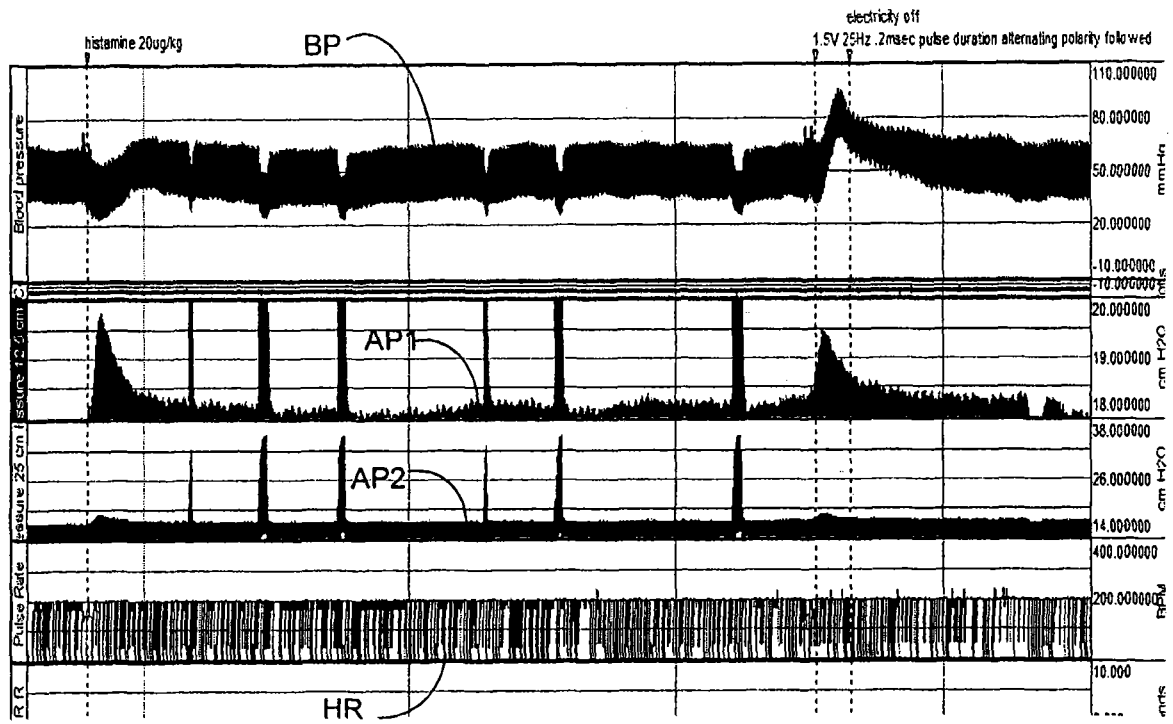


图10

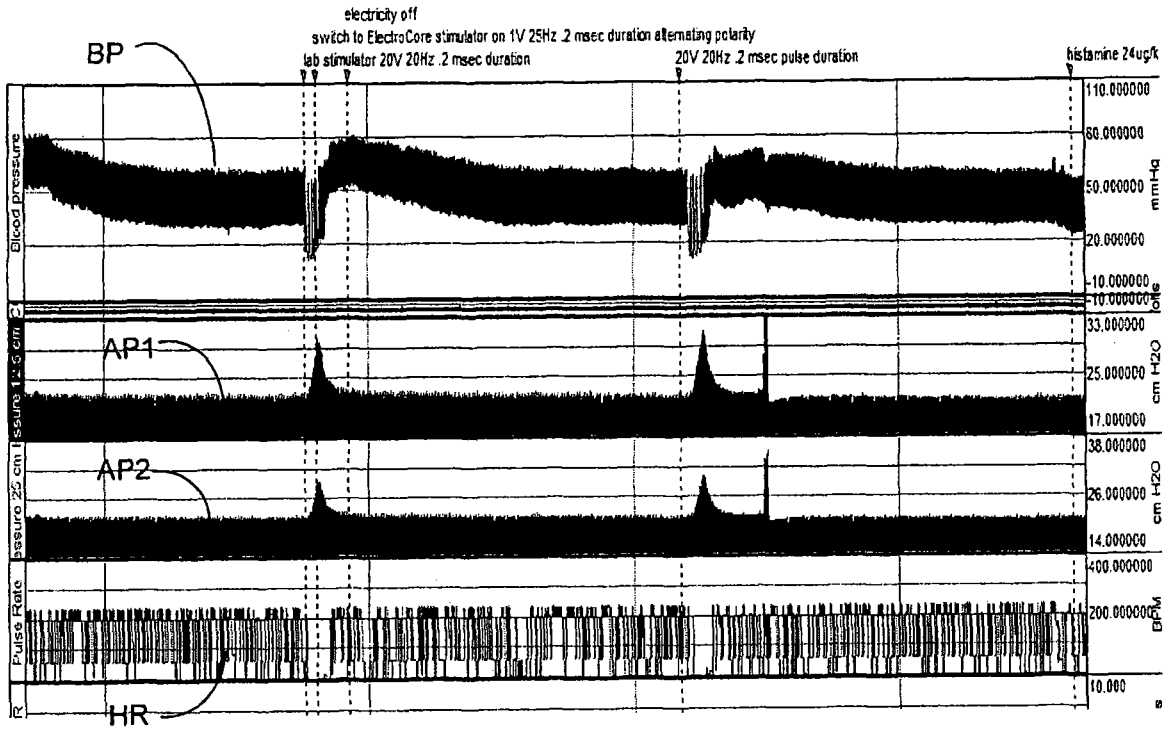


图 11

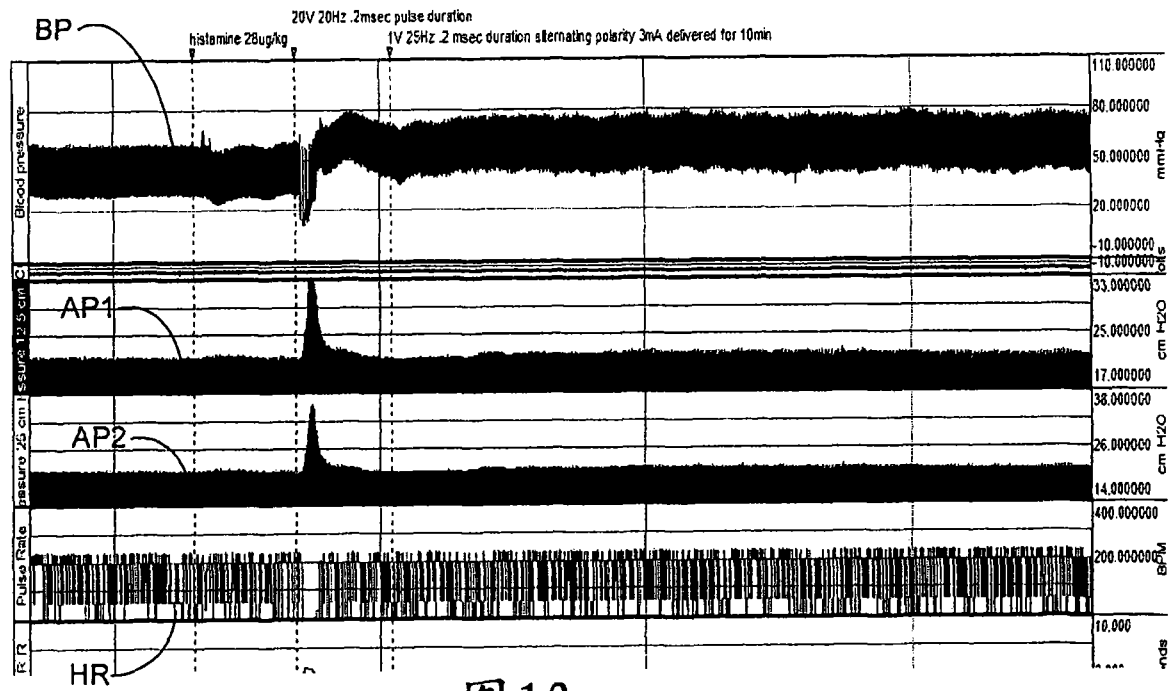


图 12

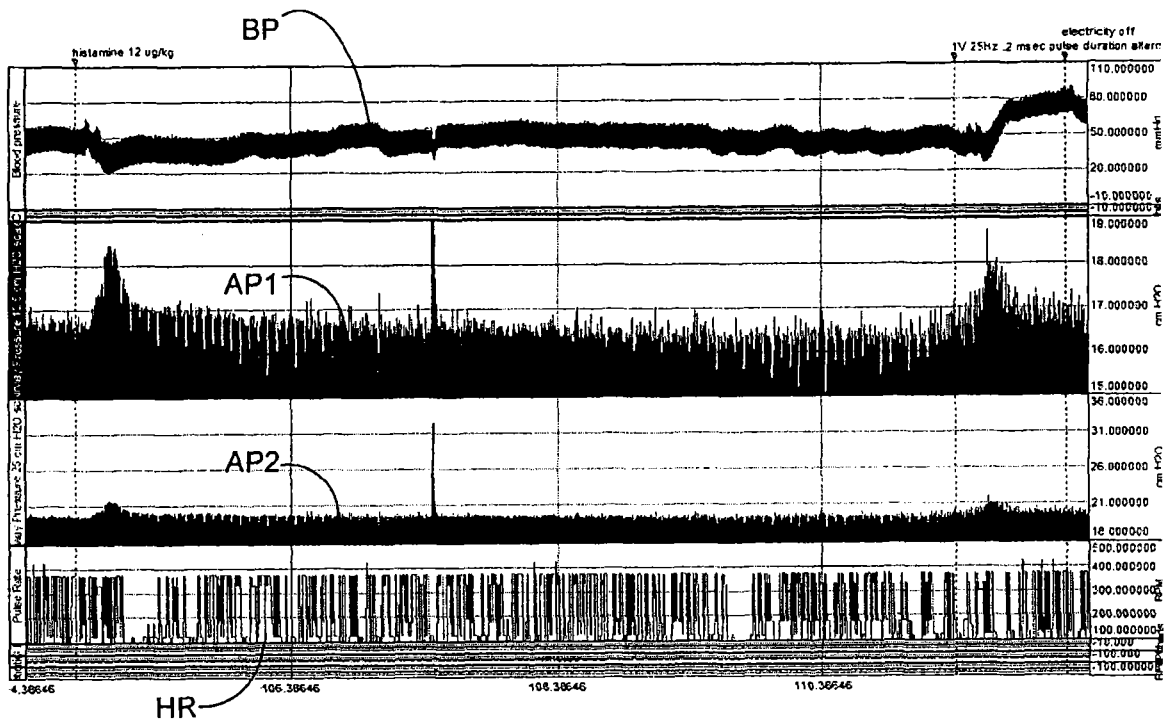


图13

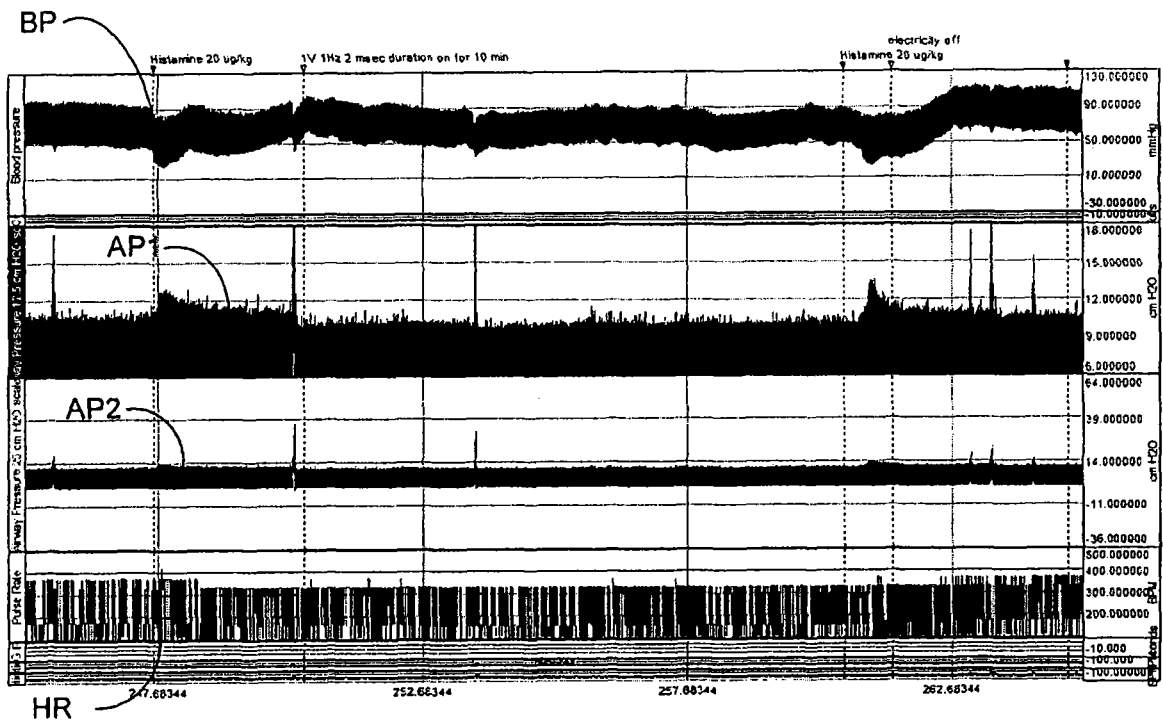


图14

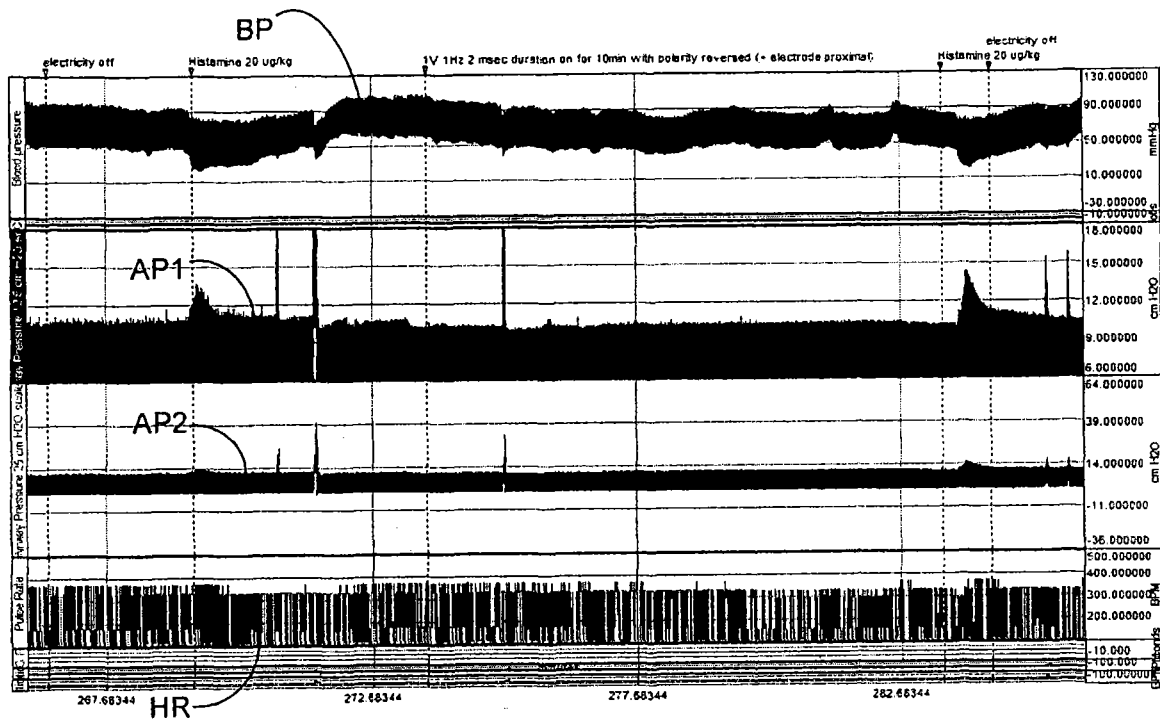


图 15

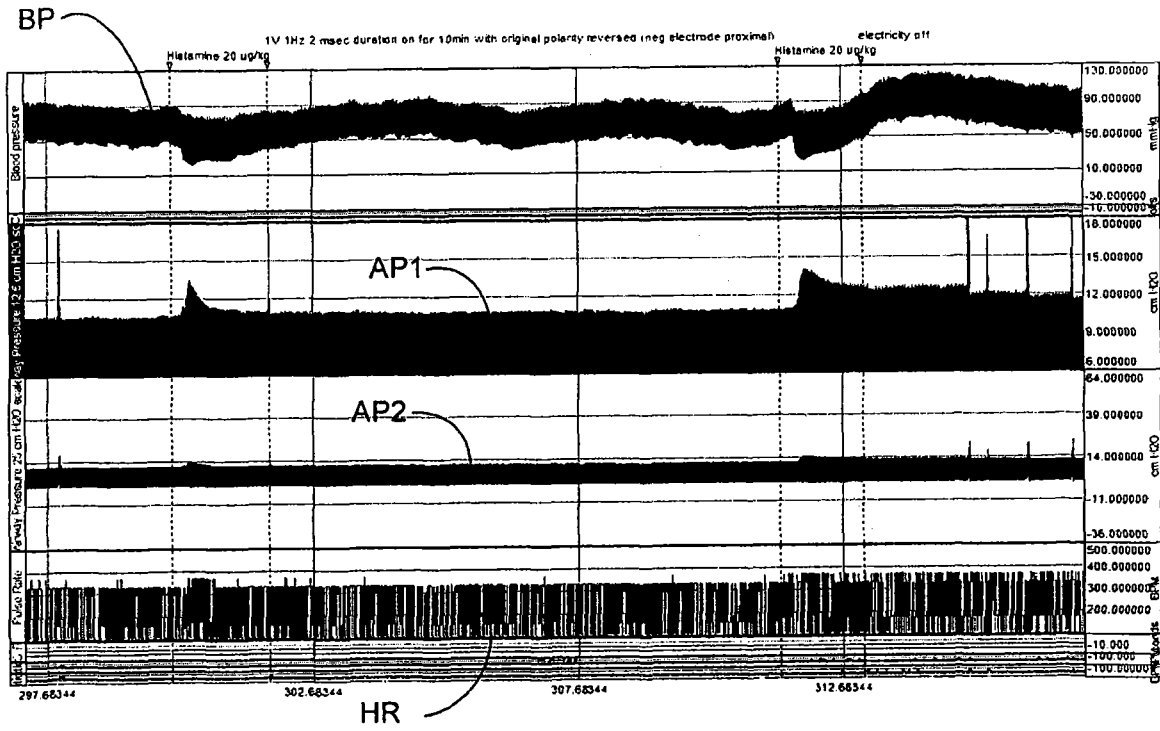


图 16

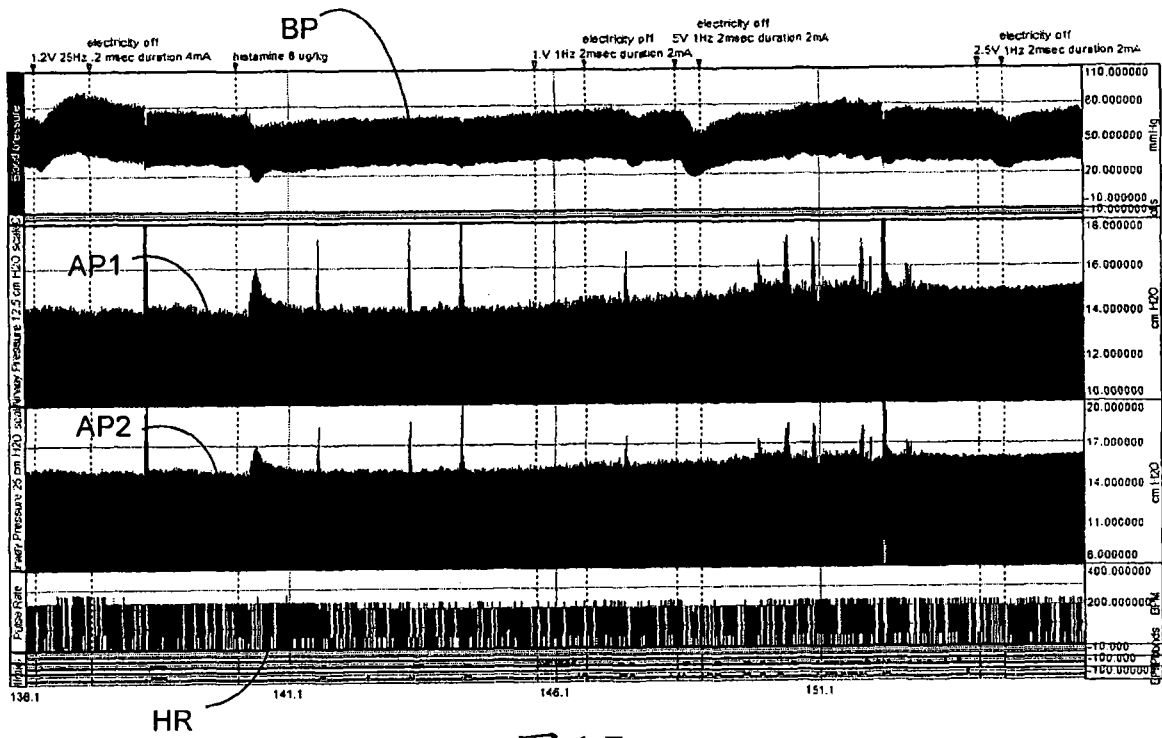


图 17

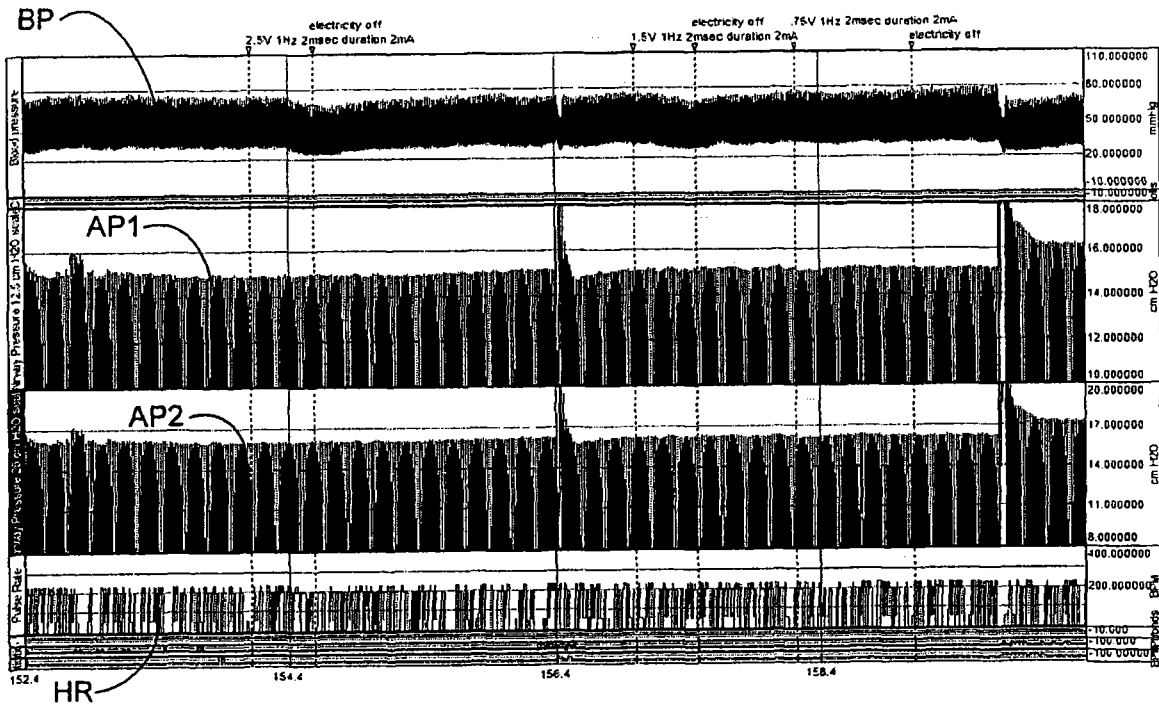


图 18



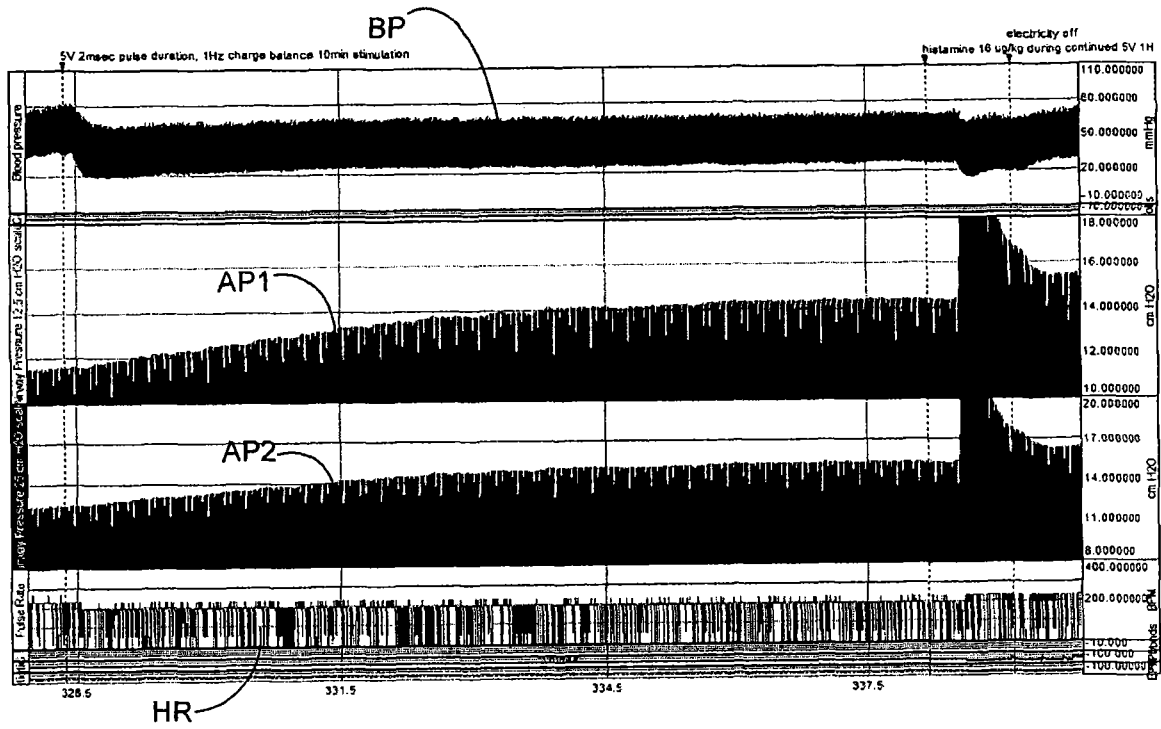


图 19

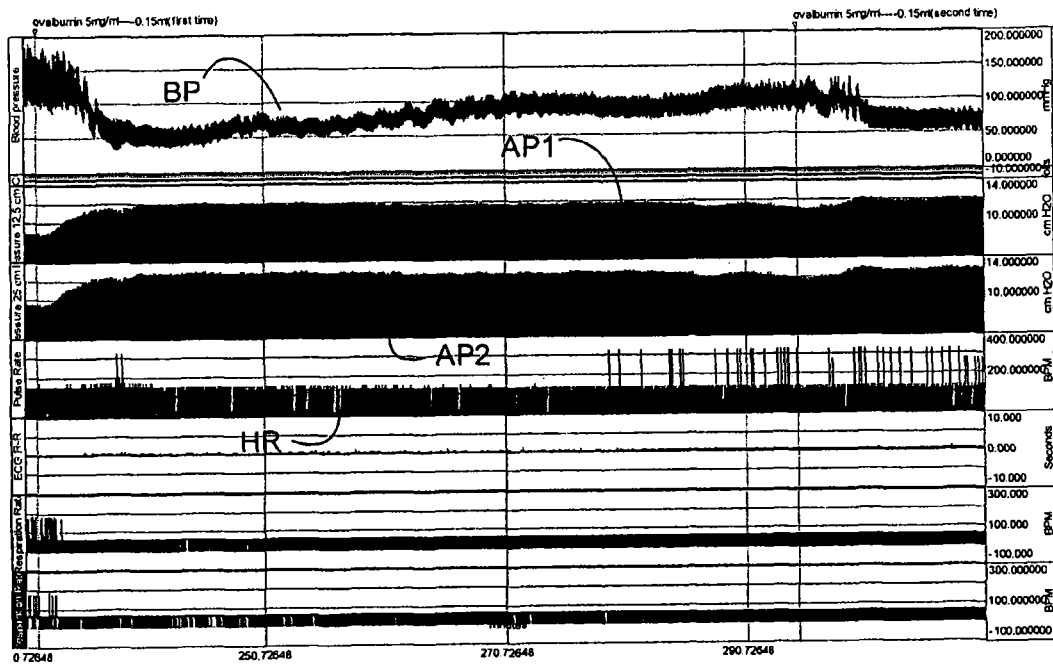


图 20

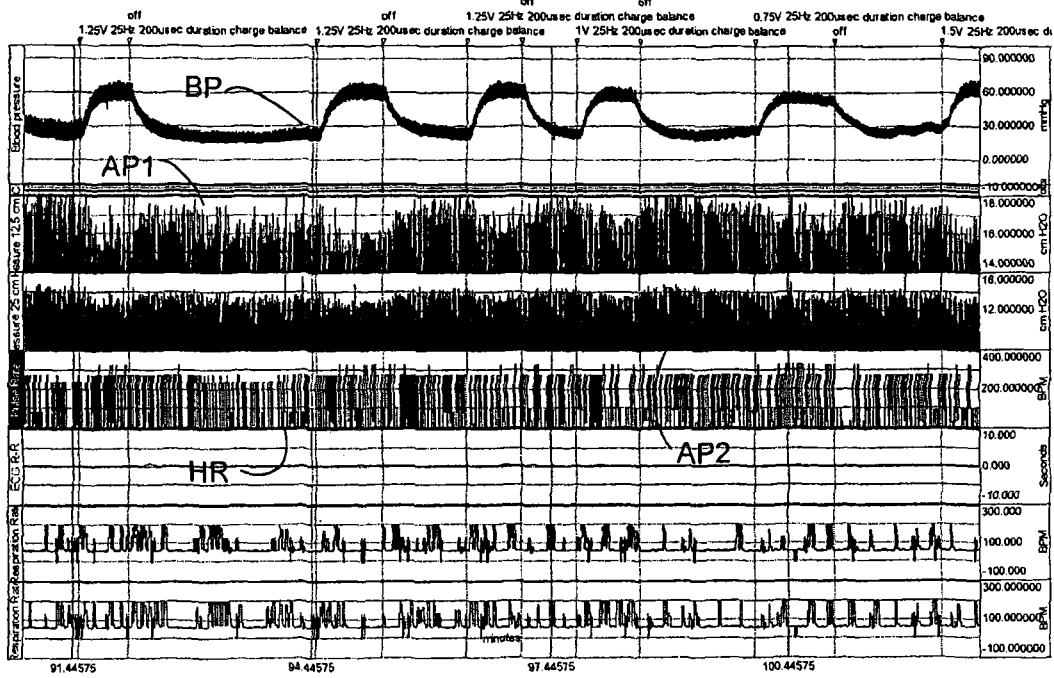


图21

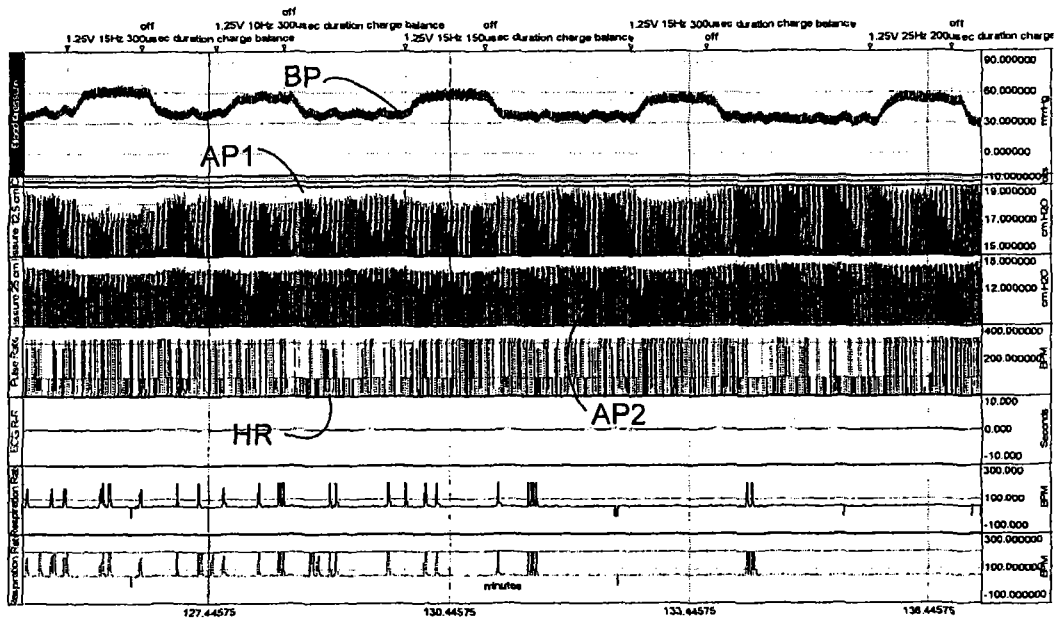


图22