



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105031811 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 11

(21) 申请号 201510277948. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 04. 03

A61N 1/36(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/042, 575 2008. 04. 04 US

(62) 分案原申请数据

200980120949. 2 2009. 04. 03

(71) 申请人 安特罗麦迪克斯公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 阿诺德·W·桑顿 丹尼斯·D·金

马克·B·克努森

凯瑟琳·S·特威登

理查德·R·威尔逊

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

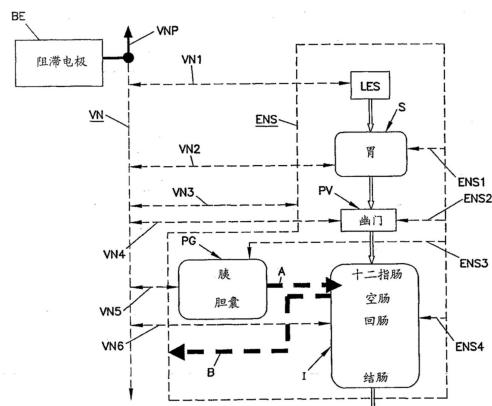
权利要求书2页 说明书32页 附图12页

(54) 发明名称

用于葡萄糖调节的方法和系统

(57) 摘要

用于在受试者中治疗与葡萄糖调节受损有关的状况的各种方法和装置，在一个实施方案中包括在阻滞位置处对靶神经应用神经传导阻滞，其中所述神经传导阻滞选择为至少部分阻滞神经脉冲。在另一个实施方案中，使用下调和或上调与或不与药剂的组合来治疗葡萄糖调节受损。在其它实施方案中，使用各种神经诸如迷走神经及其分支和内脏神经的上调或下调来修饰GLP-1和GIP的生成，由此控制葡萄糖水平。在又一些实施方案中，使用下调和或上调与或不与药剂的组合来修饰GLP-1和GIP的生成，以治疗葡萄糖调节受损。



1. 一种用于治疗具有 II 型糖尿病或前驱糖尿病的患者的系统的系统，其包含至少两个与可植入脉冲发生器可操作连接的电极，其中所述电极之一适合于放置在低于心脏迷走神经神经支配的迷走神经上；

可植入脉冲发生器，其包含电源模块和可编程疗法投递模块，其中配置所述可编程疗法投递模块以投递至少一种疗法程序，其包含配置为降低禁食血浆葡萄糖的电信号处理，其中在一天中和在多天里对所述迷走神经间歇应用多次所述电信号处理，其中所述电信号具有选择为下调所述迷走神经上的传出和传入活性的频率，其中所述频率是 500Hz 至 5000Hz，而且具有开启时间和关闭时间，其中所述关闭时间选择为容许所述迷走神经的活性至少部分恢复，其中所述的电信号具有选择的 0.5 至 8mA 的信号振幅，并且通过在开启时间的开始时从 0 斜升信号振幅至选择的信号振幅并在开启时间的结束时从选择的信号振幅斜降至 0 来施用所述的信号振幅；和

外部组件，其包含天线和可编程存储和通信模块，其中配置可编程存储和通信模块以存储所述至少一种疗法程序并将所述至少一种疗法程序通信至所述可植入脉冲发生器。

2. 如权利要求 1 所述的系统，其中所述至少两个电极之一适合于放置在选自下组的器官上：脾、胃、十二指肠、胰和回肠；或

其中所述至少两个电极之一适合于放置在选自下组的神经上：迷走神经、内脏神经、迷走神经的肝分支、迷走神经的腹腔分支及其组合。

3. 如权利要求 1 所述的系统，其中配置所述可编程疗法投递模块以投递具有 30 秒至 5 分钟的开启时间的电信号。

4. 如权利要求 2 所述的系统，其中配置所述可编程疗法投递模块以投递具有 30 秒至 5 分钟的开启时间的电信号。

5. 如权利要求 3 所述的系统，其中配置所述可编程疗法投递模块以投递具有 5 至 30 分钟的关闭时间的电信号。

6. 如权利要求 4 所述的系统，其中配置所述可编程疗法投递模块以投递具有 5 至 30 分钟的关闭时间的电信号。

7. 如权利要求 1 所述的系统，其中选择的信号振幅为 6 至 8mA。

8. 权利要求 2 所述的系统，其中选择的信号振幅为 6 至 8mA。

9. 权利要求 1 所述的系统，其中斜升时间为至少 5 秒并且斜降时间为至少 5 秒。

10. 权利要求 2 所述的系统，其中斜升时间为至少 5 秒并且斜降时间为至少 5 秒。

11. 权利要求 9 或 10 的系统，其中每个斜升时间或 / 和斜降时间包含含有 180 毫秒开启时间和 20 毫秒关闭时间的迷你工作循环。

12. 如权利要求 1 至 11 中任一项所述的系统，其中配置所述可编程存储和通信模块以将疗法程序投递至所述可植入脉冲发生器，其中所述程序包含在一天中和在多天里间歇应用多次的电信号处理，其中所述电信号具有选择为下调所述迷走神经上的活性的频率，而且具有开启时间和关闭时间，其中所述关闭时间选择为容许所述迷走神经的活性至少部分恢复；和 / 或

其中配置所述可编程存储和通信模块以存储和通信超过一种疗法程序，其中每种疗法程序彼此不同，而且配置成选择用于通信。

13. 如权利要求 1 至 11 中任一项所述的系统，其中配置可编程疗法投递模块以投递

第二疗法程序,其包含在一天中和在多天里对第二靶神经或器官间歇应用多次的电信号处理,其中所述电信号具有选择为上调或下调所述第二靶神经或器官上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许所述第二靶神经或器官的活性至少部分恢复至基线水平。

14. 如权利要求 13 所述的系统,其中所述第二靶神经是内脏神经或迷走神经腹腔分支;或

其中所述第二靶器官是十二指肠或回肠。

15. 如权利要求 1 至 14 中任一项所述的系统,其进一步包含与所述可植入脉冲发生器可操作连接的传感器。

16. 如权利要求 15 所述的系统,其中所述传感器检测血液葡萄糖自阈值水平的升高或降低。

17. 如权利要求 15 所述的系统,其中所述传感器检测 GLP1 和 / 或 GIP 自阈值水平的升高或降低。

18. 如权利要求 13 所述的系统,其中所述电信号具有选择为上调所述第二靶神经上的活性的频率,其中所述频率小于 200Hz。

19. 如权利要求 16 所述的系统,其中所述疗法程序具有处理期,其中所述处理期包括餐前和进餐后至少 30–90 分钟的时段;和 / 或

其中所述频率选择 3000 至 5000Hz 的频率;和 / 或

其中所述电信号的参数选择成减少禁食血浆葡萄糖;和 / 或

其中所述传感器检测血糖的水平且给所述可植入脉冲发生器发信号来应用疗法程序直至获得葡萄糖的基线水平。

20. 如权利要求 17 所述的系统,其中所述疗法程序具有处理期,其中所述处理期包括餐前和进餐后至少 30–90 分钟的时段;和 / 或

其中所述频率选择 3000 至 5000Hz 的频率;和 / 或

其中所述电信号的参数选择成提高 GLP1 和 / 或 GIP;和 / 或

其中所述传感器检测 GLP1 和 / 或 GIP 的水平且给所述可植入脉冲发生器发信号来应用疗法程序直至获得 GLP1 和 / 或 GIP 的基线水平。

用于葡萄糖调节的方法和系统

[0001] 本发明是基于申请日为 2009 年 4 月 3 日,申请号为“200980120949.2”(国际申请号为 PCT/US2009/039420),发明名称为“用于葡萄糖调节的方法和系统”的专利申请的分案申请。

[0002] 本申请在 2009 年 4 月 3 日作为 PCT 国际专利申请以 EnteroMedics, Inc. (一家美国国营公司,指定除美国外的所有国家的申请人), 和 Arnold W. Thornton、Dennis Dong-Won Kim、Mark B. Knudson、Katherine S. Tweden、和 Richard R. Wilson(均为美国公民,仅指定美国的申请人) 名义提交,并要求 2008 年 4 月 4 日提交的美国临时专利申请流水号 61/042,575 的优先权,本文通过提及而收录该申请。

[0003] 发明背景

[0004] 在美国估计有 1820 万人(占人口的 6.3%)患有糖尿病,即一种严重的终身状况。糖尿病的主要形式是 1 型和 2 型。1 型糖尿病是一种自身免疫性疾病,其导致胰中 β 细胞的破坏,使得胰然后生成很少的胰岛素或不生成胰岛素。患有 1 型糖尿病的人必须每天服用胰岛素来生存。最常见的糖尿病形式是 2 型糖尿病。在美国,约 10% 的年龄为 40 至 59 岁的人和 20% 的年龄为 60 岁和更老的人患有 2 型糖尿病。此疾病是死亡的第 6 位主要原因,而且促成心脏病、中风、高血压、肾疾病和神经损伤的形成。虽然数种治疗可用于糖尿病,但是约 15–32% 的患者不能用单一疗法维持血糖控制 (Kahn 等, NEJM 355:23 (2006))。2 型糖尿病仍然是重要的健康问题,而且具有花费健康护理系统至少 1740 亿美元 (Dall 等, Diabetes Care 31:1-20 (2008))。

[0005] 2 型糖尿病与年长的年龄、肥胖、糖尿病家族史、妊娠糖尿病的既往史、身体不活动性 (physical inactivity)、和种族性有关。在诊断 2 型糖尿病时,胰通常生成足够的胰岛素,但是出于不知道的原因,身体不能有效地使用胰岛素,即一种称作胰岛素抗性的状况。数年后,胰岛素生成降低,而且必须口服或经由注射施用胰岛素以维持葡萄糖稳态,像 1 型糖尿病中的那样。

[0006] 在 2 型糖尿病的早期阶段中,疗法包括饮食、锻炼和重量减轻,以后接着为能提高胰输出或降低对胰岛素的需要的各种药物,和最后直接施用胰岛素。用于治疗糖尿病的药物是 5 类药物的成员:磺酰脲类 (sulfonylureas)、氯茴苯酸类 (meglitinides)、双胍类 (biguanides)、噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones)、和 α -糖苷酶抑制剂类 (alpha-glucosidase inhibitors)。这 5 类药物以不同方式起作用以降低血液葡萄糖水平。一些提高自胰的胰岛素输出,一些通过影响肝功能来降低葡萄糖输出。即使凭借此类治疗,一些患者没有实现血糖控制。

[0007] 艾塞那肽 (Exenatide) 是用于治疗 2 型糖尿病的称作肠降血糖素模拟物的一类新药物中的第一种。艾塞那肽是毒蜥外泌肽-4(即一种最初自称为希拉毒蜥 (Gila monster) 的蜥蜴的唾液分离的天然存在激素) 的合成功型式。艾塞那肽主要通过模拟 GLP-1 的作用以提高胰岛素分泌来起作用以降低血液葡萄糖水平。由于它仅在存在升高的血液葡萄糖水平的情况下才具有此效果,它单独不趋向于增加低血糖症的风险,虽然若它与磺酰脲联合服用可发生低血糖症。主要的副作用是恶心,其趋向于随时间改善。使用艾塞那肽的患者一

般经历适度的重量减轻以及改善的血糖控制。

[0008] 新近,已经开发出新的一类称作 DPP-4 抑制剂的药物,其通过阻止肠激素,即胰高血糖素样肽 -1(GLP-1) 的分解来起作用。GLP-1 降低身体中的血液葡萄糖水平,但是具有约 2 分钟的半衰期,并且因此在自身作为药物注射时没有良好地起作用。通过干扰分解 GLP-1 的过程,DPP-4 抑制剂容许它在身体中更长地保持活性,仅在血液葡萄糖水平得到提高时降低它们。DPP-4 抑制剂不趋向于引起重量增加,而且趋向于对胆固醇水平具有中性或正面影响。西他列汀 (Sitagliptin) 是目前市场上仅有的 DPP-4 抑制剂。

[0009] 在过去 10 年已经出现了针对 2 型糖尿病患者第三类疗法,而且对于某些患者越来越受普及。这牵涉胃规程诸如各种类型的胃旁路术和胃限制性技术 (gastric restrictive technique)。出乎意料地,这些规程已经证明了 2 型糖尿病患者(对于 75-85% 的患者)的消退 (resolution),常常在规程的 2-3 天内,而且不依赖于重量减轻。大多数患者已经是病态地肥胖 (体重指数,BMI>40),但是演化技术 (evolving technique) 容许该规程应用于具有 BMI>35 的患者,而且甚至过重或略微肥胖的患者。然而,这些手术选项是昂贵的,而且在手术前后都对患者具有风险。

[0010] 已经描述了通过上调神经活性来治疗糖尿病的方法。用于治疗糖尿病的这些方法中有一些牵涉直接刺激胰细胞、或直接神经支配胰的副交感神经 / 交感神经组织。例如,Wernicke 的 US 5,231,988 披露了对迷走神经应用低频电信号以提高内源胰岛素的分泌。Whitehurst 的 US 6,832,114 描述了对至少一种神经支配胰的副交感神经组织投递低频信号以刺激胰 β 细胞提高胰岛素分泌。Whitehurst 的 US 7,167,751 描述了通过刺激迷走神经来减轻内分泌病症的方法。

[0011] 其它研究指明了迷走神经关于调节胰岛素和血液葡萄糖的作用尚不清楚。最近的一项研究提示了损伤传入肝迷走神经能在用地塞米松处理的小鼠中抑制胰岛素抗性的形成 (Bernal-Mizrachi 等, Cell Metabolism, 2007, 5:91)。在大鼠中,一些研究指明了迷走神经切断术诱导胰岛素抗性,而在其它研究中,电刺激诱导胰岛素抗性 (Matsuhisa 等, Metabolism 49:11-16 (2000); Peitl 等, Metabolism 54:579 (2005))。在另一种小鼠模型中,肝迷走神经切断术抑制过氧化物酶体增殖物激活的受体表达所致胰岛素敏感性升高 (Uno 等, 2006, Science 312:1656)。

[0012] 尽管有许多疗法可用,2 型糖尿病仍然是一项主要的健康问题。许多疗法具有不想要的副作用,没有实现足够的血糖控制,或者足够的血糖控制没有得到维持。如此,仍需要开发用于调节葡萄糖和 / 或治疗糖尿病的系统和方法。

[0013] 发明概述

[0014] 此公开内容描述了用于在受试者中治疗葡萄糖调节受损的方法和系统。系统包含具有导线和至少一个电极的可编程脉冲发生器 (神经调节器),所述电极在靶神经或器官上或者极其接近靶神经或器官放置。在一些实施方案中,所述系统包含至少两根导线,并在导线上的每个电极间投递所述疗法。

[0015] 此公开内容涉及用于治疗与葡萄糖调节受损诸如 2 型糖尿病、葡萄糖耐量受损、和 / 或禁食葡萄糖受损有关的状况的方法和系统。具有葡萄糖耐量受损和 / 或禁食葡萄糖受损的患者也称为患有前驱糖尿病。在一个实施方案中,方法包括在受试者中治疗与葡萄糖调节受损有关的状况,包括:在某位置处对靶神经应用间歇的神经信号,其中所述神经传

导信号选择为下调或上调所述神经上的传入和 / 或传出神经活性,而且神经活性在所述信号中断后恢复。在一些实施方案中,该方法进一步包括对所述受试者施用组合物,其包含有效量的改善血糖控制的药剂。在一些实施方案中,所述药剂刺激胰岛素释放,降低肝葡萄糖生成,和 / 或提高胰岛素敏感性。在一些实施方案中,患者选择为患有 2 型糖尿病。在其它实施方案中,受试者是具有葡萄糖耐量受损和 / 或禁食葡萄糖受损的患者。在一些情况中,治疗组合可以提供对 2 型糖尿病和 / 或葡萄糖调节受损的协同效应和 / 或有效所需的药剂量的降低,由此使副作用最小化。

[0016] 在实施方案中,方法提供了在受试者中治疗与葡萄糖调节受损有关的状况,包括 : 对所述具有葡萄糖调节受损的患者的靶神经应用间歇的电信号,其中所述电信号选择为下调所述神经上的神经活性并在所述信号中断后恢复所述神经上的神经活性。在实施方案中,对所述电信号处理选择频率,和开启和关闭时间。在一些实施方案中,该方法进一步包括一天中和多天里多次对第二靶神经或器官间歇应用电信号处理,其中所述电信号具有选择为上调和 / 或下调所述靶神经上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许至少部分恢复所述靶神经的活性。在一些实施方案中,该方法进一步包括对所述受试者施用组合物,其包含有效量的改善血糖控制的药剂。

[0017] 在又一些实施方案中,方法涉及改变 GLP1 和 / 或 GIP 的量。在实施方案中,改变 GLP1 和 / 或 GIP 的量的方法包括 : 对靶神经应用第一间歇电信号,其中所述第一电信号选择为下调所述神经上的神经活性,而且在所述信号中断后恢复所述神经上的神经活性,其中所述电信号选择为改变 GLP1 和 / 或 GIP 的量。在一些实施方案中,该方法进一步包括对第二靶神经或器官间歇应用第二电信号处理,其中所述第二电信号具有如下的频率,其选择为上调所述靶神经或器官上的活性,并恢复所述第二靶神经的神经活性或恢复所述靶器官的活性至基线水平。在一些实施方案中,该方法进一步包括对所述受试者施用组合物,其包含有效量的改善血糖控制的药剂。

[0018] 在本公开内容的另一方面,提供了用于治疗具有葡萄糖调节受损的患者的系统。在一些实施方案中,该系统包含 : 至少两个与可植入脉冲发生器可操作连接的电极,其中所述电极之一适合于放置在靶神经上;可植入脉冲发生器,其包含电源模块和可编程疗法投递模块,其中配置所述可编程疗法投递模块以投递至少一种疗法程序,其包含一天中和多天里对所述靶神经间歇应用多次的电信号处理,其中所述电信号具有选择为下调所述靶神经上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许至少部分恢复所述靶神经的活性;和外部组件,其包含天线和可编程存储和通信模块,其中配置可编程存储和通信模块以存储所述至少一种疗法程序,而且将所述至少一种疗法程序通信至所述可植入脉冲发生器。在一些实施方案中,配置所述可编程疗法投递模块以投递第二疗法程序,其包含一天中和多天里对第二靶神经或器官间歇应用多次的电信号处理,其中所述电信号具有选择为上调或下调所述靶神经或器官上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许至少部分恢复所述靶神经或器官的活性。

[0019] 附图简述

[0020] 图 1 是消化道 (GI 道加上非 GI 器官诸如胰和肝) 及其与迷走神经和肠神经神经支配 (enervation) 的关系的示意图;

[0021] 图 2 是图 1 的视图,其显示了对消化道应用阻滞电极;

- [0022] 图 3 是用于牵涉对迷走神经应用电信号的胃肠处理的可植入系统配置的图示；
- [0023] 图 4 是例示性脉冲发生器 (104) 和包含放置在前和后迷走神经上的电极 212 的导线 (106) 的图示；
- [0024] 图 5 显示了另一个例示性实施方案的图示，该实施方案包含可植入组件，其包含电子组合装置 510 (“混合电路”) 和接受线圈 516；标准的连接器 512 (例如 IS-1 连接器)，用于附着至电极导线。将两根导线连接至 IS-1 连接器以连接至植入的电路。这两者都具有用于在神经上放置的顶端电极。患者接受外部控制区，其包含与控制电路连接的天线。可以对外部控制元件编程各种信号参数，包括频率选择、脉冲振幅和工作循环的选项。
- [0025] 图 6 显示了应用阻滞信号后迷走神经的恢复；
- [0026] 图 7 显示了离装置植入时间的迷走神经阻滞疗法 (VBLOC) 对百分比过度重量减轻 (% EWL) 的影响。所显示的数据是过度重量减轻 (EWL) % 变化 (中值、四分位数间分布、和第 5 和第 95 百分位数)，其中为在那些百分位数以上的个体的数据绘图。注意到虽然几名个体没有减轻任何重量，但是 10% 患者在六个月时具有大于 30% EWL，而 25% 患者具有大于 25% EWL；
- [0027] 图 8 显示了 VBLOC 对心率和血压的影响 (均值 ± SEM)；
- [0028] 图 9 显示了迷走神经阻滞对热卡摄取量和饮食组成的影响。每次访问显示了自基线的显著降低 (均为 $p \leq 0.01$)；
- [0029] 图 10 显示了利用直观类比量表 (visual analogue scale, VAS) 获得的 VBLOC 对饱食 (satiation) 和饱足感 (satiety) 的影响，其表示为自基线的百分比变化。总的来说，结果显示了自基线的显著降低。A. 基于 24 小时回忆 (recall) 的进餐时到饱食 (饱胀) 的时间；B. 基于 24 小时回忆的各餐 (饱足感) 之间的饥饿感，减少代表降低的饥饿感；
- [0030] 图 11 显示了 12 周时胰多肽抑制对 % EWL 的影响 (均值 ± SEM, $p = 0.02$)。
- [0031] 图 12 显示了典型的工作循环。
- [0032] 发明详述
- [0033] 通过提及而将下列共同转让的专利和美国专利申请收入本文：2007 年 1 月 23 日公告的 Knudson 等的美国专利号 7,167,750；2005 年 6 月 16 日公布的 US 2005/0131485 A1、2005 年 2 月 17 日公布的 US 2005/0038484 A1、2004 年 9 月 2 日公布的 US 2004/0172088 A1、2004 年 9 月 2 日公布的 US 2004/0172085 A1、2004 年 9 月 9 日公布的 US 2004/0176812 A1 和 2004 年 9 月 2 日公布的 US 2004/0172086。也通过提及将 2006 年 3 月 2 日公布的国际专利申请公开文本号 WO 2006/023498 A1 收入本文。
- [0034] 本公开内容包括用于在受试者中治疗葡萄糖调节受损的系统和方法。在实施方案中，在受试者中治疗与葡萄糖调节受损有关的状况的方法包括对所述受试者的靶神经应用间歇的电信号，其中所述电信号选择为下调所述神经上的神经活性，而且在所述阻滞中断后恢复所述神经上的神经活性。在一些实施方案中，所述靶神经是迷走神经。在一些实施方案中，定位所述靶神经上的位置以避免影响心率，诸如低于心脏迷走神经神经支配 (enervation)。在一些实施方案中，对所述电信号选择频率、振幅、脉冲宽度、和时机。
- [0035] 还可以进一步选择电信号以改善葡萄糖调节。可以通过 HbA1C%、禁食葡萄糖、或葡萄糖耐量之任一项的改变来测定葡萄糖调节的改善。在一些实施方案中，该方法进一步包括组合电信号处理的应用与影响葡萄糖调节的药剂的施用。在一些实施方案中，电信号

处理的应用排除对其它神经或器官应用电信号处理。

[0036] 如实施例 1 中所描述的,在患者中应用间歇电信号处理提供了过度的重量减轻而对血压或心率没有副作用。另外,信号的应用提供了热卡摄取量的 30%降低、饱食的升高(感觉过饱)、饱足感的降低(饥饿感)、和胰多肽的降低。虽然不想要限制本发明,预期包括碳水化合物降低的热卡摄取量降低预期导致葡萄糖消耗的降低。另外,胰多肽的降低指明还会降低参与消化的胰酶,由此影响消化并吸收入系统中的葡萄糖量。如本文中所描述的电信号处理对减缓的胃排空的任何影响还会促成吸收的葡萄糖的量和速率的降低。血液葡萄糖的量和速率的降低会导致控制血液葡萄糖所需要的胰岛素生成和 / 或施用的量和速率的降低。

[0037] 已知延迟胃排空和 / 或碳水化合物消化的药学处理降低餐后血液葡萄糖浓度。具有延迟的胃排空的患者还具有较少的餐后葡萄糖偏移(excursion)。如此,导致胃排空延迟和 / 或碳水化合物消耗降低的包括下调神经活性的处理可能会导致较低的血液葡萄糖和增强的葡萄糖调节。

[0038] 如本文中所描述的方法和系统的其它方面可以影响肠激素平衡以影响下列一项或多项:葡萄糖吸收、胰岛素分泌、胰岛素敏感性、和内源葡萄糖生成。肠内分泌衍生的肽调控胃肠蠕动,而且将调节饱足感的信号通信至中枢神经系统中心,这启动和终止食物摄取。以胰高血糖素样肽例示的肠肽调节营养物吸收和粘膜上皮完整性,由此优化营养物吸收。至少 2 种胃肠肽,即胰高血糖素样肽 -1(GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP),发挥肠降血糖素激素的功能,加强响应肠营养物信号的胰岛素分泌。

[0039] 在非糖尿病患者中,在食物进入口时,胰启动胰岛素分泌。随着食物行进入十二指肠中,食物与十二指肠壁的直接接触产生肠降血糖素激素不依赖于葡萄糖的促胰岛素肽(GIP) 的分泌,在其它功能中其起作用以提高胰岛素自胰的分泌。GIP 还促进空肠 / 回肠中 GLP-1 的分泌,其也起作用以提高胰岛素自胰的分泌。远端空肠 / 回肠中的 GLP-1 分泌显示了食物摄取后 15–30 分钟的峰(GIP/ 神经途径介导的),和食物摄取后 90–120 分钟的第二个峰(由与空肠 / 回肠的直接食物接触介导的)。在 2 型糖尿病患者中,相对于正常,GIP 的分泌是正常的,但是其效力是降低的,而 GLP-1 的分泌也是降低的。对于 2 型糖尿病患者,调控肠激素诸如 GLP-1 的分泌是用于提供葡萄糖调节的方式。也可以通过本文中所描述的方法和系统来影响其它激素,包括肽 YY、生长素释放肽、胰岛素、和胰高血糖素。

[0040] 在本公开内容的一些方面,方法和系统包括调控多肽诸如胰高血糖素样肽 -1(GLP-1) 或葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP) 的量和 / 或分泌,其通过应用神经传导阻滞,或者通过应用神经刺激,或者这两者的组合,如本文中所描述的,以促进葡萄糖调节。在本公开内容的其它方面,如本文中所描述的方法和系统进一步包括施用影响葡萄糖调节的药剂,其包含影响肠激素的药剂。所述施用药剂可以在没有或者存在神经阻滞和 / 或神经刺激的情况下发生。

[0041] 在一些实施方案中,方法和系统包括对受试者的靶神经或器官应用间歇的电信号,其中所述电信号选择为下调神经上的神经活性,而且在所述信号中断后恢复神经上的神经活性;并对受试者的第二靶神经或器官应用第二间歇电信号,其中所述电信号选择为上调或下调神经上的神经活性,而且在所述信号中断后恢复神经上的神经活性。

[0042] 在实施方案中,所述第一靶神经选自下组:前迷走神经、迷走神经的肝分支、迷走

神经的腹腔分支、和后迷走神经。在实施方案中，第二靶神经可以包括迷走神经的腹腔分支，十二指肠、空肠、小肠、结肠和回肠的神经，和神经支配 (enervating) 胃肠道的交感神经。在一些实施方案中，第一靶器官可以包括胃、食管、和肝。在一些实施方案中，第二靶器官可以包括脾、十二指肠、小肠、空肠、结肠、或回肠。在一些实施方案中，排除胰上的电极放置。

[0043] 在一些实施方案中，可以对靶神经诸如前迷走神经应用下调信号，而对第二靶神经诸如迷走神经的内脏或腹腔分支应用上调信号。在一些实施方案中，可以对诸如脾、十二指肠、小肠、空肠、结肠、或回肠等器官上安置的电极应用上调信号，而对迷走神经应用下调信号。在一些实施方案中，可以响应检测出十二指肠中食物的存在或者响应血液葡萄糖升高来应用上调信号。

[0044] A. 消化道的迷走神经神经支配的描述

[0045] 图 1 是消化道 (GI 道加上非 GI 器官诸如胰和胆囊 (认为胰、肝、和胆囊是 GI 器官)，共同标记为 PG) 及其与迷走神经和肠神经系统 (innervation) 的关系的示意图。食道下端括约肌 (LES) 起门的作用以使食物通入胃 S 中，而且 (假设所有组件的足够功能) 阻止回流。幽门 PV 控制食糜从胃 S 通入肠 I (在图中共同显示，并且包括大肠或结肠和小肠，其包括十二指肠、空肠和回肠) 中。肠 I 的内容物的生物化学受释放入十二指肠中的胰 P 和胆囊 PG 影响。通过虚线箭 A 来显示此释放。

[0046] 迷走神经 VN 直接将信号传送至胃 S、幽门 PV、胰和胆囊 PG。源自脑，膈的区域中有共同的迷走神经 VN (未显示)。在膈的区域中，迷走神经 VN 分成前和后构件，其中这两者都起作用来神经支配 GI 道。在图 1 和图 2 中，前和后迷走神经没有分开显示。取而代之，示意性显示了迷走神经 VN，包括前和后神经两者。迷走神经 VN 含有传入和传出构件两者，它们分别将信号传送至和离开其神经支配的器官。

[0047] 迷走神经还包括肝分支和腹腔分支。肝分支牵涉提供关于肝中葡萄糖生成的信号。腹腔神经或分支是由来自更大的内脏和迷走神经 (特别是后或右迷走神经) 的贡献形成的。

[0048] 在来自迷走神经 VN 的影响外，肠神经系统 ENS 极大地影响 GI 和消化道。肠神经系统 ENS 是遍及 GI 道和胰和胆囊 PG 的神经、受体和执行元件 (actuator) 的互相连接的网络。GI 器官的组织中有肠神经系统 ENS 的数百万神经末梢。为了容易例示，肠神经系统 ENS 显示为包围由肠神经系统 ENS 神经支配的器官的线。迷走神经 VN 至少部分神经支配肠神经系统 ENS (由表示许多遍及肠的迷走神经 -ENS 神经支配的迷走神经干 VN3 示意性显示的)。还有，肠 I 中的受体连接肠神经系统 ENS。图中的箭 B 显示了十二指肠内容物对肠神经系统 ENS 的影响，作为对胰、肝和胆囊的分泌功能的反馈。具体地，肠 I 中的受体响应肠内容物 (它们在化学上受箭 A 的胰 - 胆输出调控) 的生物化学。此生物化学包括 pH 和摩尔渗透压浓度 (osmolality)。

[0049] 在图 1 和图 2 中，迷走神经干 VN1、VN2、VN4 和 VN6 示意性显示了 LES、胃 S、幽门 PV 和肠 I 的 GI 器官的直接迷走神经神经支配。干 VN3 显示了迷走神经 VN 和 ENS 之间的直接通信。干 VN5 显示了胰和胆囊的直接迷走神经神经支配。肠神经 ENS1-ENS4 代表胃 S、幽门 PV、胰和胆囊 PG 和肠 I 中的众多肠神经。

[0050] 虽然与迷走神经 VN 通信，肠神经系统 ENS 能不依赖于迷走神经和中枢神经系统

起作用。例如,在具有切断的迷走神经(迷走神经切断术:一种用于治疗溃疡的历史规程)的患者中,肠神经系统能操纵肠。大多数肠神经细胞不直接受迷走神经神经支配。Gershon, “The Second Brain”, Harper Collins Publishers, Inc, New York, N. Y. 第 19 页 (1998)。

[0051] B. 疗法投递设备

[0052] 本公开内容提供了用于治疗与葡萄糖调节受损有关的状况的系统和装置,其包含提供信号以调控靶神经或器官上的神经活性的脉冲发生器。

[0053] 在实施方案中,系统包含至少两个与可植入脉冲发生器可操作连接的电极,其中所述电极之一适合于放置在靶神经上;可植入脉冲发生器,其包含电源模块和可编程疗法投递模块,其中配置所述可编程疗法投递模块以投递至少一种疗法程序,其包含一天中和多天里对所述靶神经间歇应用多次的电信号处理,其中所述电信号具有选择为下调和/或上调所述靶神经上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许至少部分恢复所述靶神经的活性;和外部组件,其包含天线和可编程存储和通信模块,其中配置可编程存储和通信模块以存储所述至少一种疗法程序,而且将所述至少一种疗法程序通信至所述可植入脉冲发生器。

[0054] 在一个实施方案中,用于治疗诸如糖尿病或前驱糖尿病等状况的系统(图 3 中示意性显示的)包括脉冲发生器 104、外部移动充电器 101、和两个电导线组合装置 106, 106a。所述脉冲发生器 104 适合于植入要治疗的患者内。在一些实施方案中,就在皮肤层 103 下植入所述脉冲发生器 104。

[0055] 在一些实施方案中,导线组合装置 106, 106a 通过导体 114, 114a 在电学上连接至脉冲发生器 104 的电路。提供工业标准的连接器 122, 122a, 用于将导线组合装置 106, 106a 连接至导体 114, 114a。因此,导线 116, 116a 和脉冲发生器 104 可以分开植入。还有,植入后,导线 116, 116a 可以留在原地,而最初放置的脉冲发生器 104 由不同的脉冲发生器替换。

[0056] 基于由神经调节器 104 提供的疗法信号,导线组合装置 106, 106a 上调和/或下调患者的神经。在一个实施方案中,导线组合装置 106, 106a 包括远端电极 212, 212a, 它们被放置在患者的一个或多个神经或器官上。例如,可以分别将电极 212, 212a 个别地放置在患者的腹腔神经、迷走神经、内脏神经、或这些的一些组合上。例如,导线 106, 106a 具有远端电极 212, 212a, 分别将它们个别地放置在患者的前和后迷走神经 AVN、PVN 上。例如,就在患者的膈下。可以将或多或少的电极在或多或少的神经上或者附近放置。在一些实施方案中,电极是 Cuff 电极。

[0057] 外部移动充电器 101 包括用于与植入的神经调节器(脉冲发生器)104 通信的电路。在一些实施方案中,通信是一种穿过皮肤 103 的双向射频(RF)信号途径,如由箭 A 所标示的。外部充电器 101 和神经调节器 104 之间传送的示例性通信信号包括处理指令、患者数据、和其它信号,如本文中会描述的。能量或电源也可以从外部充电器 101 传送至神经调节器 104, 如本文中会描述的。

[0058] 在所显示的例子中,所述外部充电器 101 可以经由双向遥测(例如经由射频(RF)信号)与植入的神经调节器 104 通信。图 3 中所显示的外部充电器 101 包括线圈 102, 其可以发送和接受 RF 信号。可以将类似的线圈 105 植入患者内,并偶联至神经调节器 104。在一个实施方案中,线圈 105 与神经调节器 104 是集成的。线圈 105 用来接受来自外部充电

器 101 的线圈 102 的信号和将信号传送至外部充电器 101 的线圈 102。

[0059] 例如,外部充电器 101 可以通过调制 RF 载波的振幅或频率来将信息编码为比特流。优选地,线圈 102、105 之间传送的信号具有约 6.78MHz 的载波频率。例如,在信息通信阶段期间,可以通过切换半波整流与无整流之间的整流水平来传送参数数值。然而,在其它实施方案中,可以使用或高或低的载波频率。

[0060] 在一个实施方案中,神经调节器 104 使用负载移动(例如外部充电器 101 上感应的负载的改变)来与外部充电器 101 通信。可以通过感应偶联的外部充电器 101 来感测负载的这种变化。然而,在其它实施方案中,神经调节器 104 和外部充电器 101 可以使用其它类型的信号进行通信。

[0061] 在一个实施方案中,神经调节器 104 自可植入的电源 151 诸如电池接受动力以产生疗法信号。在一个优选的实施方案中,电源 151 是可再充电电池。在一些实施方案中,电源 151 在不连接外部充电器 101 时可以向植入的神经调节器 104 提供动力。在其它实施方案中,还可以配制外部充电器 101 以提供神经调节器 104 的内部电源 151 的周期性再充电。然而,在一个备选的实施方案中,神经调节器 104 可以完全依赖于自外部来源接受的动力。例如,外部充电器 101 可以经由 RF 连接(例如线圈 102、105 之间的)将动力传送至神经调节器 104。

[0062] 在一些实施方案中,神经调节器 104 启动疗法信号的产生和向导线组合装置 106、106a 传送疗法信号。在一个实施方案中,神经调节器 104 在由内部电池 151 提供动力时启动疗法。然而,在其它实施方案中,外部充电器 101 触发神经调节器 104 以开始产生疗法信号。在自外部充电器 101 接受启动信号后,神经调节器 104 产生疗法信号(例如起搏信号),并将疗法信号传送至导线组合装置 106、106a。

[0063] 在其它实施方案中,外部充电器 101 还可以提供指令,依照所述指令产生疗法信号(例如脉冲宽度、振幅、和其它此类参数)。在一些实施方案中,外部组件包含天线和可编程存储和通信模块。可以将一种或多种疗法程序的指令存储在可编程存储和通信模块中。在一个优选的实施方案中,外部充电器 101 包括存储器,其中可以存储数种预先确定的程序/疗法日程表以传送至神经调节器 104。外部充电器 101 还可以使用户能够选择存储器中存储的程序/疗法日程表以传送至神经调节器 104。在另一个实施方案中,外部充电器 101 可以提供具有每种启动信号的处理指令。

[0064] 典型地,内科医生可以调节外部充电器 101 上存储的程序/疗法日程表之每种以适合患者的个体需要。例如,可以将计算装置(例如笔记本式计算机、个人计算机等)100 在通信上连接至外部充电器 101。凭借此类建立的连接,内科医生能使用计算装置 107 来将疗法编程入外部充电器 101 中以存储或传送至神经调节器 104。

[0065] 神经调节器 104 还可以包括存储器,其中可以存储处理指令和/或患者数据。在一些实施方案中,神经调节器包含动力模块和可编程疗法投递模块。例如,神经调节器 104 可以在可编程疗法投递模块中存储一种或多种疗法程序,指明应当对患者投递何种疗法。神经调节器 104 还可以存储患者数据,指明患者如何利用疗法系统和/或对投递的疗法做出反应。

[0066] 在一些实施方案中,用一种或多种疗法程序对外部组件和/或神经调节器编程。一种疗法程序可以包含一天中和多天里间歇应用多次的电信号处理,其中所述电信号具有

选择为下调靶神经上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许至少部分恢复靶神经的活性。第二疗法程序可以包含一天中和多天里间歇应用多次的电信号处理,其中所述电信号具有选择为上调或下调第二靶神经或器官上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许至少部分恢复靶神经的活性。可以在相同的时间、在不同的时间、或在交叠的时间应用第一和 / 或第二疗法程序。第一和 / 或第二疗法程序可以在一天的特定时间和 / 或响应来自传感器的信号投递。

[0067] 参照图 3,可以将外部移动充电器 101 的电路 170 连接至外部线圈 102。线圈 102 与植入患者内并连接至脉冲发生器 104 的电路 150 的类似线圈 105 通信。外部移动充电器 101 与脉冲发生器 104 之间的通信包括起搏参数和会描述的其它信号的传送。

[0068] 已经通过来自外部移动充电器 101 的信号编程,脉冲发生器 104 对导线 106、106a 产生上调信号和 / 或下调信号。如会描述的,外部移动充电器 101 可以具有别的功能,该功能在于其可以提供脉冲发生器 104 内的电池的周期性再充电,而且还容许记录保持和监测。

[0069] 虽然优选脉冲发生器 104 的可植入(可再充电)电源,但是备选的设计可以利用外部动力源,将动力经由 RF 连接(即线圈 102、105 之间的)传送至植入的模块。在此备选的构造中,虽然在外部提供动力,但是特定的阻滞信号的来源可以源自外部电源单元或植入的模块。

[0070] 若想要的话,电子增能包 (electronic energization package) 对于身体而言可以主要为外部的。RF 动力装置可以提供必要的能量水平。植入的组件可以限于导线 / 电极组合装置、线圈和 DC 整流器。凭借此类布置,用 RF 载波将用想要的参数编程的脉冲传送穿过皮肤,此后整流信号来再生脉冲信号以作为刺激对迷走神经应用,从而调控迷走神经活性。这最终会消除对电池充电的需要。

[0071] 然而,外部发射机 (transmitter) 必须在患者个人上携带,这是不方便的。还有,用简单的整流系统检测是更困难的,并且激活比如果完全植入系统需要更大的动力。在任何情况中,预期完全植入的系统展现出相对较长的使用寿命,潜在地总计数年,这是由于大多数处理应用的相对较小的动力要求。还有,如本文较早所记录的,虽然不太想要,但是有可能采用外部脉冲发生器,其中导线经皮延伸至植入的神经电极组。后一种技术遭遇的主要问题是感染的潜力。它的优点是患者可以经历相对简单的规程来容许短期测试确定与此特定患者的过度重量有关的状况是否适合成功的治疗。如果是这样,那么可以提供更永久的植入物。

[0072] 依照本发明的一个实施方案,公开了一种用于将电信号应用于患者的内部解剖特征的装置。该装置包括至少一个用于植入患者内并在解剖特征(例如神经)处放置的电极,用于在将信号应用至电极后将信号应用至所述特征。将可植入的组件在患者的身体中在皮层下放置,并让植入的电路连接至电极。植入的电路包括植入的通信天线。外部组件具有外部电路,其具有在皮肤上放置且适合于穿过皮肤经由射频传输与植入的天线在电学上偶联的外部通信天线。外部电路具有多个用户界面,包括用于向用户提供信息的信息界面和用于自用户接收输入的输入界面。

[0073] 参照图 4,显示了一种用于将信号应用至神经的装置。为了便于理解应用迷走神经调控信号,示意性显示了胃 S。在图 4 中,显示了胃 S,其具有由于禁食而缩小的萎陷的胃底

F。实际上,胃底 F 可以在大小和体积上缩小(如图 4 中所显示的)或扩大。食管 E 在开口或裂孔 H 处通过膈 D。在食管 E 通过膈 D 的区域中,迷走神经干(显示为前迷走神经 AVN 和后迷走神经 PVN)位于食管 E 的相对侧。会领会的是,前和后迷走神经 AVN、PVN 相对于彼此和食管 E 的精确位置在患者群体内有广泛程度的变化。然而,对于大多数患者,前和后迷走神经 AVN、PVN 极其接近裂孔 H 处的食管 E,在裂孔 H 处食管 E 通过膈 D。

[0074] 前和后迷走神经 AVN、PVN 分成多个干,其直接地和经由肠神经系统神经支配胃,而且可以包括可以行进至其它器官诸如胰、胆囊和肠的神经部分。通常,前和后迷走神经 AVN、PVN 在食管 E 和胃 S 接合的区域处仍极其接近食管 E 和胃(而且尚未广泛分支)。

[0075] 在裂孔 H 的区域中,有自食管组织向胃组织的过渡。此区域称为 Z 线(在图中标记为“Z”)。在 Z 线以上,食管的组织是薄的且脆弱的。在 Z 线以下,食管 E 和胃 S 的组织是实质性增厚的且更多血管的。在患者群体内,Z 线在下食道括约肌的一般区域中。此位置可以略高于、略低于或位于裂孔 H 的位置。

[0076] 图 5 中显示了如本文中所描述的可用于治疗与葡萄糖调节受损有关的状况的装置的另一个实施方案。参照图 5,装置包含可植入的组件,其包含电子组合装置 510 (“混合电路”) 和接受线圈 516;标准的连接器 512(例如 IS-1 连接器),用于附着至电极导线。将两根导线连接至 IS-1 连接器以连接至植入的电路。这两者都具有用于在神经上放置的顶端电极。紧定螺钉 (set screw) 在 514 中显示,并且容许调节电极的放置。在一些实施方案中,提供了用于指明后或前导线的标志物 513。提供了缝线包头 (suture tab) 511 以提供合适位置处的植入。在一些实施方案中,提供了应力放松 (strain relief) 515。患者接受外部控制器,其包含与控制电路连接的天线。可以对外部控制元件编程各种信号参数,包括频率选择、脉冲幅度和工作循环的选项。

[0077] 在一个实施方案中,通过将电信号穿过神经周围的组织来间接刺激神经 AVN、PVN。在一些实施方案中,电极是双极对(即交替阳极和阴极电极)。在一些实施方案中,可以在前和 / 或后迷走神经 AVN、PVN 上放置多个电极。因此,增能所述多个电极会导致向前和后迷走神经 AVN、PVN 和 / 或其分支应用信号。在一些治疗应用中,可以将电极中的一些连接至阻滞电信号源(具有阻滞频率和如下文所描述的其它参数),并且其它电极可以应用上调信号。当然,可以仅使用一组电极,其中所有电极连接至阻滞或下调信号。在一些治疗应用中,可以将电极中的一些连接至上调电信号源(具有合适的频率和如下文所描述的其它参数)。

[0078] 电极与脉冲发生器的电连接可以如先前所描述的,其通过使导线(例如 106,106a)直接连接电极与可植入脉冲发生器(例如 104)来实现。或者和如先前所描述的,可以将电极连接至用于接收信号的植入天线以增能电极。

[0079] 两个配对的电极可以连接至用于双极信号的脉冲发生器。在其它实施方案中,自食管 E 剖离迷走神经 VN 的一部分。将电极在神经 VN 和食管 E 之间放置。将另一电极在迷走神经 VN 上在第一电极相对的神经一侧放置,并且轴向排列电极(即直接在彼此对面)。没有为了容易例示进行显示,可以在神经 VN 周围的常见载体(例如 PTFE 或硅酮套囊)上携带电极。电极的其它可能的放置记载于 2005 年 6 月 16 日公布的 US 2005/0131485,在此通过提及而收录该专利公开文本。

[0080] 虽然前述电极之任一个可以是平坦的金属垫(例如铂),但是可以出于各种目的

而配置电极。在一个实施方案中，在补片 (patch) 上携带电极。在其它实施方案中，将电极分割成两部分，这两者都连接至共同的导线，而且这两者都连接至共同的补片。在一些实施方案中，将每个电极连接至导线，并放置以将疗法自一个电极投递至另一个。柔性补片容许电极的各部分连接以减轻对神经 VN 的应力。

[0081] 神经调节器（脉冲发生器）

[0082] 神经调节器（脉冲发生器）以电脉冲形式依照编程的方案产生电信号。在实施方案中，如本文中所描述的那样应用阻滞信号。

[0083] 脉冲发生器利用常规的微处理器和其它标准的电组件和电子组件，并通过异步串行通信来与外部程序设计器和 / 或监视器通信以控制或指明装置状态。对数据完整性采用口令、同步交换 (handshake) 和奇偶校验。脉冲发生器还包括用于保存能量的手段（其在任何电池运转的装置中是重要的，而且在植入装置以医学治疗病症的情况特别如此），和用于提供各种安全功能诸如防止装置意外复位的手段。

[0084] 为了患者的安全和舒适，可以将特征掺入脉冲发生器中。在一些实施方案中，会通过在前 2 秒期间斜增信号的应用来增加患者的舒适。装置还可以具有箝位电路以限制可投递至迷走神经的最大电压（例如 14 伏），以防止神经损伤。可以如下提供别的安全功能，即响应手动停用 (deactivation) 执行该装置来停止信号应用，所述手动停用经由与上文关于手动激活描述的那些技术和手段类似的技术和手段进行。因此，患者可以中断信号应用，若出于任何原因，它突然变得不能忍受的话。

[0085] 电信号处理的间歇方面在于依照规定的工作循环应用信号。编程脉冲信号以具有预先确定的开启时间，其中将一串或一系列预置参数的电脉冲应用于迷走神经分支，接着是预先确定的关闭时间。然而，电脉冲信号的连续应用也可以是有效的。在一些实施方案中，编程预先确定的开启时间和关闭时间以容许将神经至少部分恢复至非下调或上调的状态。

[0086] 可以使用（两个）脉冲发生器，一个供应右迷走神经，而另一个供应左迷走神经以提供两侧上调和 / 或下调。优选植入的脉冲发生器用于实施本发明方法的用途，但是想得到的是可以使用外部设备对门诊患者施用处理，虽然仅比完全住院限制稍小。当然，一个或多个脉冲发生器的植入容许患者是完全能走动的，从而正常每日常规活动（包括工作性能方面的）不受影响。

[0087] 在一些实施方案中，可以在远离迷走神经的神经系统的一部分处诸如在胃壁或接近胃壁处应用信号，用于间接调节膈下位置附近的迷走神经。这里，将至少一个脉冲发生器与一个或多个电极一起植入，所述电极随后经由导线可操作偶联至脉冲发生器以在内部产生并应用电信号至患者的神经系统的一部分，从而在想要位置附近提供迷走神经的间接阻滞、下调、或上调。或者，可以将电信号非侵入性地应用至患者的神经系统的一部分以间接应用至膈下位置处的神经或器官。

[0088] 可以使用依照本文中已经描述过的编程需要和信号参数开发的合适的编程软件用编程笔 (programming wand) 和个人计算机来编程脉冲发生器。当然，本发明容许在植入后一种后与电子学包的非侵入性通信，用于监测和编程功能两者。在本质功能外，应当构造编程软件，使得在使用户被完全告知在次序的每步发生的每件事的同时，提供直接的、菜单驱动的操作、HELP 功能、提示、和消息以促进简单且快速的编程。编程能力应当包括修改电

子学包的可调节参数、测试装置诊断学、及存储和回收遥测数据的能力。想要的是，在询问植入元件时，在PC监视器上显示可调节参数的目前状态，使得然后程序设计员可以同时便利地改变那些中任一或所有参数；并且若选择特定的参数进行变化，则显示所述参数的所有可容许的数值，使得程序设计员可以选择适合的想要数值进入脉冲发生器中。

[0089] 合适的软件和相关电子学的其它想要特征会包括存储和回收历史数据，包括患者代码、装置序列号、电池运转的小时数、输出的小时数、和磁性激活的数目（指明患者调解（intercession））的能力，与显示最近一次或多次激活的日期和时间的信息一起在屏幕上显示。

[0090] 应当执行诊断学测试以检验装置的正确操作，及指明问题的存在，诸如关于通信、电池、或导线 / 电极阻抗的。例如，低电池读数会指明电池寿命逼近结束和需要植入新装置。然而，电池寿命应当相当大地超过其它可植入医学装置诸如心脏起搏器的寿命，这是因为需要激活本发明的脉冲发生器的频率相对较小。无论如何，神经电极在诊断学测试上没有观察到关于它们的问题的指示的情况中能够无限期的使用。

[0091] 装置也可以利用生理节奏的或其它的编程，使得在正常的进餐时间对此患者自动发生激活。在提供如上文所描述的手动的、餐间周期性的、和感测触发的激活外可以有这一种。

[0092] 也可以由患者通过多种手段之任一种通过装置的适当执行来手动激活脉冲发生器。这些技术包括患者使用外部磁体或外部RF信号发生器，或者在脉冲发生器上的表面上轻拍，以激活脉冲发生器，并由此引起对电极应用想要的调控信号。可以通过编程脉冲发生器来执行另一种形式的处理以在编程的时间间隔周期性投递产生血糖控制的迷走神经活性调控。

[0093] 在一些实施方案中，该系统可以包括一个或多个传感器，其可以提供信号以对一个或多个电极启动疗法信号。例如，传感器可以测量血液中的葡萄糖量并对神经或器官启动上调信号以修饰GLP1生成，若葡萄糖的量超过某一阈值的话。在另一个实施方案中，传感器可以测量应变或进入十二指肠的食物的存在，并将上调信号应用至十二指肠、小肠、回肠、内脏神经、或迷走神经腹腔分支。

[0094] C. 方法

[0095] 本公开内容提供了对受试者治疗与葡萄糖调节受损有关的状况的方法。在一些实施方案中，方法包括：在某一位置处对靶神经应用间歇的电信号，其中所述电信号选择为下调和 / 或上调神经上的神经活性，而且正常或基线神经活性在所述阻滞或上调中断后恢复。在实施方案中，该方法提供了GIP和 / 或GLP-1的分泌升高。在一些实施方案中，该方法进一步包括对受试者施用组合物，其包含有效量的提高血糖控制的药剂。在一些实施方案中，通过植入如本文中所描述的装置或系统来对神经应用电信号。

[0096] 在一些实施方案中，在受试者中治疗与葡萄糖调节受损有关的状况的方法包括在阻滞位置处对具有葡萄糖调节受损的受试者的靶神经应用间歇的神经传导阻滞，其中所述神经传导阻滞选择为下调神经上的神经活性，而且在所述阻滞中断后恢复神经上的神经活性。

[0097] 在其它实施方案中，方法包括糖尿病或前驱糖尿病治疗，包括为患者选择用于治疗糖尿病或葡萄糖控制受损的药物，其中对所述患者治疗糖尿病或前驱糖尿病的有效剂量

与不合意的副作用或血糖控制受损有关；并用并行处理对患者治疗糖尿病或葡萄糖控制受损，所述并行处理包括：a) 以每天和多天里多次对患者的靶神经应用间歇的神经阻滞，其中所述阻滞选择为下调神经上的传入和 / 或传出神经活性，而且其中神经活性在所述阻滞中断后恢复；并 b) 对所述患者施用所述药物。

[0098] 在其它实施方案中，在患者中实现葡萄糖调节的方法包括在迷走神经上或附近安置电极，和与邻近组织接触的阳极电极；将与电极偶联的神经刺激器植入患者中，对迷走神经应用电脉冲，其具有振幅、脉冲宽度、频率和工作循环的限定特征，其中所述限定特征选择为改善患者中的葡萄糖调节。

[0099] 在实施方案中，该方法包括提高或修饰 GLP1 和 / 或 GIP 的量的方法，包括：对靶神经应用间歇的电信号，其中所述电信号选择为上调或下调神经上的神经活性，而且在所述信号中断后恢复神经上的神经活性，其中所述电信号选择为改变 GLP1 和 / 或 GIP 的量。在一些实施方案中，对电信号选择频率、脉冲宽度、振幅和时机以下调神经活性，如本文中所描述的。在一些实施方案中，对电信号选择频率、脉冲宽度、振幅和时机以上调神经活性，如本文中所描述的。在一些实施方案中，选择电信号以改变 GLP1。在一些实施方案中，选择电信号以提高 GLP1，尤其在血液葡萄糖升高时。

[0100] 在实施方案中，在循环中间歇应用电信号，所述循环包括应用信号的开启时间，接着为关闭时间，期间不对神经应用信号，其中在多天里每天多次应用开启和关闭时间。在一些实施方案中，开启时间选择为具有约 30 秒至约 5 分钟的持续时间。在信号选择为下调神经上的活性时，以约 200Hz 至 5000Hz 的频率应用电信号。在信号选择为上调神经上的活性时，以约 1Hz 至 200Hz 的频率应用电信号。

[0101] 在实施方案中，将电信号应用至迷走神经上安置的电极。在一些情况中，在迷走神经的肝分支上应用电信号。在其它情况中，在迷走神经的腹腔分支上应用电信号。在一些实施方案中，将电信号应用至牵涉葡萄糖调节的器官诸如肝、十二指肠、空肠、或回肠。

[0102] 在实施方案中，下调和上调信号都进行应用。在一些情况中，在相同时间、在不同时间、或交叠时间应用信号。在一些实施方案中，将下调信号应用至接近食管的迷走神经，并将上调信号应用至内脏神经或迷走神经腹腔分支。在一些实施方案中，将下调信号应用至接近食管的迷走神经，并将上调信号应用至十二指肠或回肠。

[0103] 在实施方案中，该方法进一步包括检测 GLP1 或 GIP 的水平以确定是否应用电信号处理。若 GLP1 和 / 或 GIP 的水平升高至来自没有糖尿病的受试者的对照样品中预期的正常或基线水平，则用于提高 GLP1 和 / 或 GIP 的处理可以停止，直至水平降到维持足够的葡萄糖控制所需要的预期水平之下。此类水平是已知的或者可以使用本领域技术人员已知的方法来测定。

[0104] 在实施方案中，该方法进一步包括施用改善葡萄糖控制的药剂。此类药剂包括增加胰岛素的量和 / 或提高细胞对胰岛素的敏感性的药剂。药剂的非限制性例子包括胰岛素、胰岛素类似物、磺酰脲类、氯茴苯酸类、GLP-1 类似物、DPP4 抑制剂、和 PPAR α 、 γ 、或 δ 激动剂。

[0105] 与葡萄糖调节受损有关的状况

[0106] 与葡萄糖调节受损有关的状况包括 2 型糖尿病、葡萄糖耐量受损、禁食葡萄糖受损、妊娠糖尿病、和 1 型糖尿病。“葡萄糖调节受损”指下列一项或多项的变化：葡萄糖吸收、

葡萄糖生成、胰岛素分泌、胰岛素敏感性、GLP-1 调节、和胰高血糖素调节。

[0107] 2 型糖尿病是如下的疾病,其中肝、肌肉和脂肪细胞没有适当地使用胰岛素来将葡萄糖输入细胞中,并向细胞提供能量。随着细胞开始急需能量,向胰发出信号以提高胰岛素生成。在一些情况中,胰最终生成较少的胰岛素,其加重高血糖的症状。2 型糖尿病患者具有 126mg/dl 或更大的禁食血浆葡萄糖 ;200mg/dl 或更大的口服葡萄糖耐量 ; 和 / 或 6.5% 或更大的% HbA1C。在一些情况中, HbA1C 百分比是 6-7%、7-8%、8-9%、9-10%、和大于 10%。

[0108] 尽管存在 2 型糖尿病的治疗,不是所有患者都实现葡萄糖控制或维持葡萄糖控制。还没有实现血糖控制的患者通常会具有大于 7% 的 HbA1C。在一些实施方案中,选择如下的患者,其继续具有关于血糖控制的问题,甚至在药物处理的情况下。

[0109] 具有葡萄糖耐量受损和 / 或禁食葡萄糖受损的患者是如下那些患者,其具有缺乏葡萄糖控制的一些最低水平的证据。患者可以未进行任何治疗或者是那些已经用一种或多种药物治疗处理过的。“前驱糖尿病”是如下的术语,其被美国糖尿病学会 (American Diabetes Association) 用于指具有高于正常的血液葡萄糖但高得不足以达到糖尿病标准的人。可以通过禁食血浆葡萄糖测试 (FPG) 和 / 或口服葡萄糖耐量测试 (OGTT) 来确定血糖控制的缺乏。这些测试后测量的血液葡萄糖水平确定患者是否具有正常的葡萄糖代谢、葡萄糖耐量受损、禁食葡萄糖受损、或糖尿病。若患者的血液葡萄糖水平在 FPG 后在规定的范围内是异常的,则它称为禁食葡萄糖受损 (IFG);若患者的葡萄糖水平在 OGTT 后在规定的范围内是异常的,则它称为葡萄糖耐量受损 (IGT)。具有大于或等于 100 至小于 126mg/dl 的 FPG 的患者鉴定为有禁食葡萄糖受损,和 / 或具有大于或等于 140 至小于 200mg/dl 的 OGTT 的患者鉴定为有葡萄糖耐量受损。患有前驱糖尿病的人可以具有那些范围中的 IFG 和 / 或 IGT。

[0110] 在一些实施方案中,选择如下的患者,其过重但不肥胖 (具有小于 30 的 BMI) 而且患有 2 型糖尿病;其过重但不肥胖而且患有前驱糖尿病;或者其患有 2 型糖尿病并且不过重或肥胖。在一些实施方案中,选择如下的患者,其具有 2 型糖尿病的一项或多项风险因素。这些风险因素包括超过 30 岁的年龄、家族史、过重、心血管疾病、高血压、升高的甘油三酯、妊娠糖尿病史、IFG、和 / 或 IGT。

[0111] 在一些实施方案中,可以自如本文中所描述的方法排除具有葡萄糖调节受损且患有胃轻瘫 (gastroparesis) 的患者。

[0112] 信号应用

[0113] 在本公开内容的一个方面,将可逆的间歇调控信号应用至靶神经或器官,以下调和 / 或上调神经上的神经活性。

[0114] 在本文中所描述的方法的实施方案中,在某一位置处对靶神经应用神经传导阻滞,其中所述神经传导阻滞选择为下调神经上的神经活性,而且其中神经活性在所述信号中断后恢复。用于应用此类信号的系统记载于 7,167,750;US2005/0038484,通过提及而将其收录。

[0115] 在一些情况中,所述神经是神经支配一种或多种消化器官的神经,包括但不限于迷走神经、腹腔神经、迷走神经的肝分支、和内脏神经。所应用的信号可以上调和 / 或下调一种或多种神经上的神经活性。

[0116] 在一些实施方案中，所述调控信号包含应用电信号。信号选择为下调或上调神经活性，并容许在所述信号中断后恢复神经活性。可以采用脉冲发生器（如上文所描述的）来调节信号的应用以改变信号特征，从而提供可逆的间歇信号。信号的特征包括信号的位置、信号的频率、信号的振幅、信号的脉冲宽度、和信号的施用循环。在一些实施方案中，信号特征选择为提供改善的葡萄糖调节。

[0117] 在一些实施方案中，用间歇的阻滞或下调信号来增能对靶神经应用的电极。将信号应用有限的时间（例如 5 分钟）。神经活性恢复的速度在受试者间有所变化。然而，20 分钟是恢复至基线所需要的时间的合理例子。恢复后，阻滞信号的应用再次下调神经活性，然后其可以在信号停止后恢复。可以在完全恢复前应用信号的更新应用。例如，有限的时间期限（例如 10 分钟）后，可以更新阻滞，导致不超过与基线相比显著降低的水平的平均神经活性。在一些实施方案中，在循环中间歇应用电信号，所述循环包括应用信号的开启时间，接着为关闭时间，期间不对神经应用信号，其中在多天里每天多次应用开启和关闭时间。在实施方案中，所述开启和 / 或关闭时间选择为容许至少部分恢复神经。虽然不想要限制公开内容，认为容许神经的恢复期可以避免肠调节（accommodation）。

[0118] 识别神经活性诸如迷走神经活性的恢复容许具有增强的控制和增强的处理选项的处理疗法和装置。图 6 显示了响应阻滞信号应用随时间的迷走神经活性，如上文所描述的，而且进一步显示了阻滞信号停止后迷走神经活性的恢复。会领会的是，图 6 的图仅是示意性的。预期会有显著的患者间变化。例如，一些患者对阻滞信号的响应可以没有显示的那样显著。其它患者可以经历比所显示更陡或更缓的恢复斜率。还有，一些受试者中的迷走神经活性在向基线活性升高前可以在降低的水平保持平坦。然而，基于前述动物实验，认为图 6 是对阻滞的生理响应的公允呈现。

[0119] 在图 6 中，迷走神经活性显示为基线（即不进行本发明处理的迷走神经活性）的百分比。可以以许多方式测量迷走神经活性。例如，每单位时间所生成的胰外泌数量是此类活性的间接测量。还有，可以通过监测迷走神经上或接近迷走神经的电极来直接测量活性。也可以定性确定此类活性（例如通过患者对发胀感觉或胃肠蠕动常态的感觉）。

[0120] 在图 6 中，垂直轴是患者基线活性（其在患者间有所变化）的百分比形式的假设患者迷走神经活性。水平轴表示时间推移，并呈现了患者接受如所描述的阻滞信号或者关闭阻滞信号（标记为“无阻滞”）时的示意性时间间隔。如图 6 中所显示的，在接受阻滞信号的短时期期间，迷走神经活性显著降低（在所显示的例子中，至基线活性的约 10%）。停止阻滞信号后，迷走神经活性开始向基线上升（上升的斜率在患者间会有所变化）。可以容许迷走神经活性恢复至基线，或者如图 6 中所显示的，可以在迷走神经活性仍然降低时再设立阻滞信号。在图 6 中，阻滞信号在迷走神经活性升高至基线的约 50% 时开始。因此，平均迷走神经活性降低至基线活性的约 30%。会领会的是，通过改变阻滞时间持续时间和“无阻滞”时间持续时间，可以大大改变平均迷走神经活性。

[0121] 信号可以是间歇的或连续的。优选的神经传导阻滞是由可植入脉冲发生器（诸如脉冲发生器 104 或外部控制器）控制的电极在迷走神经处的信号产生的电子阻滞。神经传导阻滞可以是任何可逆的阻滞。例如，可以使用超声、低温（化学或电子诱导的）或药物阻滞。电子低温阻滞可以是 Peltier 固态装置，其响应电流而冷却，而且可以在电学上受控制以调节冷却。药物阻滞可以包括泵控制的皮下药物投递。

[0122] 凭借此类电极传导阻滞,可以通过脉冲调节器来改变阻滞参数(信号类型和时机),并可以与上调信号协调。例如,优选地,神经传导阻滞在 Solomonow 等,“Control of Muscle Contractile Force through Indirect High-Frequency Stimulation”,Am. J. of Physical Medicine, 第 62 卷, 第 2 期, 第 71 页 – 第 82 页 (1983) 中披露的参数内。在一些实施方案中,用电信号应用神经传导阻滞,所述电信号选择为在应用阻滞信号的位置处阻滞神经(例如传入的、传出的、有髓鞘的和无髓鞘的纤维两者)的整个横截面(与选定的神经纤维亚组或仅传出的而不是传入的或反之亦然形成对比),并且更优选地,具有选择为超过 Solomonow 等中所描述的 200Hz 阈值频率的频率。此外,更优选的参数是 500Hz 的频率(作为非限制性例子,其它参数是 4mA 的振幅、0.5msec 的脉冲宽度、和 5 分钟开启和 10 分钟关闭的工作循环)。如会更为全面描述的,本发明在为个体患者选择刺激和阻滞参数上给予内科医生极大的自由 (latitude)。

[0123] 在本文中所描述的方法的实施方案中,在某一位置处对靶神经应用信号,其中所述信号选择为上调神经上的神经活性,而且其中神经活性在所述信号中断后恢复。在一些实施方案中,可以与下调信号联合应用上调信号以改善葡萄糖调节。例如,可以将上调信号应用至内脏神经和 / 或腹腔神经。

[0124] 信号选择为上调神经活性,并容许在信号中断后恢复神经活性。采用脉冲发生器(如上文所描述的)来调节信号的应用以改变信号特征,从而提供可逆的间歇信号。信号的特征包括信号的频率、信号的位置、和信号的施用循环。

[0125] 在一些实施方案中,用上调信号来增能对靶神经应用的电极。将信号应用有限的时间(例如 5 分钟)。神经活性恢复的速度在受试者间有所变化。然而,20 分钟是恢复至基线所需要的时间的合理例子。恢复后,向上信号的应用再次上调神经活性,然后其可以在信号停止后恢复。可以在完全恢复前应用信号的更新应用。例如,在有限的时间期限(例如 10 分钟)后,可以更新上调信号。

[0126] 在一些实施方案中,可以与下调信号联合应用上调信号以改善葡萄糖调节、降低摄取的卡量或自食物吸收的葡萄糖量、增加 / 改变 GIP 和 / 或 GLP1 的量和 / 或分泌、和 / 或降低分泌的生长素释放肽的量。神经调节信号可以影响由肝所生成的葡萄糖量、自食物吸收的葡萄糖量、和所分泌的 GIP、GLP-1 和 / 或生长素释放肽的量。神经调节提供了受试者所需要的胰岛素量的降低。

[0127] 可以将上调和下调信号在相同时间对不同神经应用,在不同时间对相同神经应用,或者在不同时间对不同神经应用。在实施方案中,可以将上调信号应用至腹腔神经或内脏神经。在其它实施方案中,可以将上调或下调信号应用至迷走神经的肝分支或者可以应用信号来降低所生成的肝葡萄糖量,尤其在清晨。

[0128] 在一些实施方案中,将下调信号在一天中和在多天里多次间歇应用至迷走神经分支,其与上调信号联合,所述上调信号在一天中和在多天里对不同神经或器官间歇应用多次。在一些实施方案中,由于感测的事件诸如存在的血液葡萄糖量或食物进入十二指肠而应用上调信号。在其它实施方案中,可以在正常进餐时间后的时限期间对受试者应用对内脏神经、腹腔神经、十二指肠和 / 或回肠应用的上调信号,通常是进餐时间后 15 至 30 分钟或葡萄糖水平升高时的时间。

[0129] 在一些情况下,在特定的时间应用信号。例如,可以在进餐前和进餐过程中应用下

调信号,接着为在进食后约 30 至 90 分钟的刺激信号。在另一个例子中,可以在清晨在肝葡萄糖升高时对迷走神经或迷走神经的肝分支应用下调信号。

[0130] 在一些实施方案中,调节信号参数以获得葡萄糖调节的改善。可以通过测量禁食葡萄糖、口服葡萄糖耐量测试、和 / 或 HbA1C 或受试者需要的胰岛素量的降低来确定葡萄糖调节的改善。在一个实施方案中,优选的是,以绝对百分比计的 HbA1C 降低是至少 0.4%,并且更优选地是 0.4% 至 5% 范围中的任何%。在一些实施方案中,以绝对百分比计的 HbA1C 降低是 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、或 5% 或更多之任一项。例如,2 型糖尿病患者可以具有 9% 的 HbA1C,并且降低至 6.5% 的 HbA1C 会是 2.5% 的降低,而且会代表葡萄糖调节的改善。

[0131] 在一些实施方案中,葡萄糖调节的改善包含小于 126mg/dl 或更大的禁食葡萄糖和 / 或小于 200mg/dl 的口服葡萄糖耐量。在一些实施方案中,禁食葡萄糖和 / 或口服葡萄糖耐量降低至少 5%,并且更优选地 5 至 50% 范围中的任何百分比。

[0132] 在一个实施方案中,葡萄糖调节的改善包括下列一项或多项特征: 小于或等于 6.5% 的 HbA1C; 小于 100mg/dl 禁食葡萄糖; 和 / 或小于 140mg/dl 口服葡萄糖耐量。

[0133] 信号应用的位置

[0134] 可以通过上调和 / 或下调一种或多种靶神经或器官的神经活性来实现神经活性的调控。

[0135] 在一些实施方案中,可以将电极安置在靶神经上或附近的许多不同位点和位置处。靶神经分别包括患者的腹腔神经、肝神经、迷走神经、内脏神经、或这些的一些组合。也可以安置电极以将信号应用至接近迷走神经的器官诸如肝、十二指肠、空肠、回肠、脾、胰、食管、或胃。在一些实施方案中,安置电极以将电信号应用至接近或远离受试者的膈的位置处的神经。

[0136] 与上调信号形成对比,可以在不同神经上安置电极以应用下调信号。例如,可以在迷走神经上应用下调信号,并将上调信号应用至内脏神经。在一些实施方案中,可以应用信号以通过阻滞通向胰的迷走神经来降低神经介导的反射分泌,并且同时或随后刺激内脏神经来抑制胰岛素分泌和 / 或上调腹腔神经来刺激 GLP1 生成。

[0137] 在一些实施方案中,安置电极以将信号应用至迷走神经的分支或干。在其它实施方案中,安置电极以将信号应用至前干和 / 或后干。在一些实施方案中,可以在同一神经处或附近或在神经上和在消化道器官上的两个不同位置安置电极。在一些实施方案中,在心脏的迷走神经支配 (enervation) 下诸如在膈下位置处安置电极。

[0138] 例如,图 2 显示了阻滞电极的放置。参照图 2,基线迷走神经活性以近端迷走神经区段 VNP 的实线显示。迷走神经和肠神经系统的剩余部分以降低的厚度 (thickness) 显示以示紧张度 (tone) 的下调。胰 - 胆输出 (和所得的反馈) 也降低。在图 2 中,相对于 GI 道神经支配在迷走神经上高高地显示阻滞电极 BE (例如就在膈下方),可以将唯一的阻滞电极放得更低 (例如正好在胰 / 胆神经支配 VN5 的近端)。为了各种益处 (包括治疗与血糖控制受损有关的状况),可以使用如上文所描述的整个迷走神经阻滞来下调迷走神经。在一些实施方案中,可以在迷走神经的腹腔分支上放置电极,并提供上调信号。

[0139] 在其它实施方案中,提供了用于在膈上或下在食管 E 区域中的迷走神经上或附近放置电极的备选设计。

[0140] 两个成对的电极可以连接至用于双极信号的脉冲发生器。在其它实施方案中，自食管 E 剖离迷走神经 VN 的一部分。将电极放置在神经 VN 和食管 E 之间。将电极在迷走神经 VN 上在电极相对的神经一侧放置，并且轴向排列电极（即直接在彼此对面）。没有为了容易例示进行显示，可以在神经 VN 周围的常见载体（例如 PTFE 或硅酮套囊）上携带电极。电极的其它可能的放置记载于 2005 年 6 月 16 日公布的 US 2005/0131485，在此通过提及而收录该专利公开文本。

[0141] 信号频率和时机

[0142] 在一些实施方案中，下调信号具有至少 200Hz 和多至 5000Hz 的频率。在其它实施方案中，以约 500 至 5000Hz 的频率应用信号。申请人已经确定一种最优先的阻滞信号具有通过两个或更多个双极电极应用的 3,000Hz 至 5,000Hz 或更大的频率。此类信号具有 100 微秒的优先脉冲宽度（与 5,000Hz 的频率有关）。认为此频率和脉冲宽度最好地通过在脉冲循环中避免无信号的时期来避免自阻滞的神经恢复及避免神经的复极化。脉冲循环中（例如循环之间或循环内）短的“关闭”时间可以是可接受的，只要它短得足以避免神经复极化。波形可以是方形或正弦波形或其它形状。已经在猪的研究中发现了 5,000Hz 或更大的较高频率产生更一致的神经传导阻滞。优先地，信号是对神经上的两个或更多个电极投递的双极的、两相的。

[0143] 在一些实施方案中，0.5 至 8mA 的信号振幅对于阻滞是足够的。其它振幅可以足够。其它信号属性可以有所变化以降低神经或器官调节的概率。这些包括改变功率、波形或脉冲宽度。

[0144] 上调信号通常包含频率小于 200Hz，更优先 10 至 150Hz，且更优先 10 至 50Hz 的信号。

[0145] 上调和 / 或下调神经活性和 / 或容许神经活性恢复的信号的选择可以牵涉选择信号类型和信号应用时机。例如，凭借电极传导阻滞，可以通过脉冲发生器改变阻滞参数（信号类型和时机），并可以与刺激信号协调。用于实现阻滞的精确信号可以随患者和神经位置而有所变化。可以个别地调整精确的参数以在阻滞位置处实现神经传送阻滞。

[0146] 在一些实施方案中，信号具有工作循环，其包括期间对神经应用信号的开启时间，接着为期间不对神经应用信号的关闭时间。例如，可以调节开启时间和关闭时间以容许神经的部分恢复，特别在可以发生肠调节的情况下。在一些情况中，可以协调下调和上调信号，使得在不应用下调信号时应用上调信号，诸如在特定的时间或由于感测的事件应用上调信号时。在一些实施方案中，感测的事件指明根据感测的事件（例如葡萄糖超过某一阈值或食物进入十二指肠）应用上调信号而不应用下调信号，持续一段时间。

[0147] 在一些实施方案中，受试者接受可植入组件 104。（图 3）将电极 212、212a 放置在前迷走神经 AVN 和后迷走神经 PVN 上就在患者的膈下。将外部天线（线圈 102）放置在患者的皮肤上在植入的接受线圈 105 上。可以对外部控制元件 101 编程各种信号参数，包括频率选择、脉冲幅度和工作循环的选项。对于阻滞信号，频率选项包括 2500Hz 和 5000Hz（都大大高于 200Hz 的阈值阻滞频率）。绝大多数处理是于 5,000Hz、交流电信号、具有 100 微秒的脉冲宽度。振幅选项是 1-8mA。对于刺激信号，频率选择为小于 200Hz 的。

[0148] 也可以控制工作循环。一种代表性的工作循环是 5 分钟的开启时间，接着为 5 分钟的无信号。贯穿装置的使用，重复工作循环。

[0149] 图 12 显示了例示性的工作循环。每个开启时间包括斜升 (ramp-up)，其中 5,000Hz 信号从零安培斜升至 6–8mA 的目标。每个开启时间进一步包括从全电流斜降至开启时间结束时的零电流。对于约 50% 的患者，斜坡持续时间是 20 秒，而对于剩余部分，斜坡持续时间是 5 秒。在一些实施方案中，开启时间选择为具有不小于 30 秒和 / 或不大于 180 秒的持续时间。

[0150] 斜升和斜降的使用是保守的措施以避免患者感觉突然应用或终止全电流 5,000Hz 信号的可能性。高频率信号的斜升的一个例子显示于 2005 年 8 月 9 日公告的 King 的美国专利号 6,928,320。

[0151] 在一些实施方案中，可以应用迷你工作循环。在一个实施方案中，迷你工作循环于如下电流包含 5,000Hz 的 180 毫秒时段的迷你开启时间，所述电流在迷你开启时间间逐渐升高直至达到全电流（或者在斜降的情况下逐渐降低）。每个此类迷你开启时间之间，有迷你关闭时间，其可以有所变化但是其通常是约 20 毫秒的持续时间，期间不应用信号。因此，在每次 20 秒斜升或斜降中，有约 100 个迷你工作循环，其各具有 200 毫秒的持续时间，而且各包含约 180 毫秒的开启时间和约 20 毫秒的关闭时间。

[0152] 在一些实施方案中，可以与下调信号组合应用上调信号以改善葡萄糖调节、降低所摄取的卡量以及提高 GIP 和 / 或 GLP1 的量。例如，可以在餐前和期间应用下调信号，接着为进餐后约 30 至 90 分钟的上调信号。

[0153] 通常，患者仅会在觉醒时使用所述装置。临床医生可以将疗法投递的时数编程入装置中（例如在 7:00AM 自动开启而在 9:00PM 自动关闭）。在一些情况下，会修改疗法的时数以对应血糖波动的时间诸如餐前和进餐后 30–90 分钟。例如，可以调节疗法的时数以在 5:00AM 在早餐前开始，并在 9:00PM 或以后结束，这取决于何时吃最后一餐或点心。在 RF 供能型式的脉冲发生器中，装置的使用进行患者控制。例如，患者可以选择不戴外部天线。装置通过记录接受天线经由穿过患者皮肤的射频 (RF) 偶联与外部天线偶联的次数 (times) 来跟踪使用。

[0154] 在一些情况下，外部控制器 101 与植入的脉冲发生器 104 之间的信号接触丢失大多是在线圈 102、105 之间未对准 (misalignment) 的情况中发生的。（参见图 8）。认为线圈未对准至少部分源自全天身体表面几何学的变化（例如坐、站立或躺下所致变化）。这些变化可以改变线圈 102、105 之间的距离、线圈 102、105 的侧面排列和线圈 102、105 的平行排列。可以通过装置检测未对准，并调节线圈的排列以确保恢复信号。装置可以包括对患者或内科医生的通知，若有未对准的话。

[0155] 在一些实施方案中，外部组件 101 可以对脉冲发生器组件 104 询问多种信息。在一些实施方案中，每个工作循环 30 秒至 180 秒的疗法时间比每个工作循环小于 30 秒或每个工作循环大于 180 秒的疗法时间优选。

[0156] 在 10 分钟工作循环（即预定的 5 分钟疗法，接着为 5 分钟关闭时间）期间，患者可以具有多次处理启动。例如，若在任何给定的 5 分钟预定开启时间内，患者经历 35 秒开启时间和 1.5 分钟实际开启时间（其中 5 分钟预定开启时间的剩余部分是由于信号中断的无疗法时段），则患者可以具有两个实际的处理启动，尽管仅一个是预定的。处理启动的数目与由患者经历的开启时间的长度相反地变化。

[0157] 改变平均神经活性诸如迷走神经活性的灵活性 (flexibility) 在治疗患者时给

予主治内科医生极大的自由。例如,在治疗糖尿病或前驱糖尿病时,可以以短的“无阻滞”时间应用阻滞信号。若患者由于运动障碍 (dysmotility) 而经历不适,则可以延长“无阻滞”时段的持续时间以改善患者舒适。还有,酶生成的降低可以导致脂肪吸收降低及粪便中脂肪增多的结果。可以调节阻滞和无阻滞持续时间以实现可容忍的大便 (例如避免过度的脂肪性腹泻)。可以使用由本发明提供的控制来防止肠神经系统的控制承担,因为迷走神经活性没有像手术和永久迷走神经切断术的情况中那样完全中断。

[0158] 虽然患者舒适作为用于确定阻滞和无阻滞持续时间的合适参数的反馈可以是足够的,但是可以开发更客观的测试。例如,可以调节阻滞和无阻滞的持续时间以及与上调信号的组合以实现想要水平的葡萄糖调节。可以按每名患者测量和应用此类测试,或者对患者的统计学取样实施此类测试,并将其应用至患者的一般群体。

[0159] 在一些实施方案中,可以采用传感器。可以添加感测电极 SE 以监测神经活性作为确定如何调控神经活性和工作循环的方式。虽然感测电极可以是阻滞电极另外的电极,但是会领会单一电极能履行这两种功能。可以将感测和阻滞电极连接至控制器,如图 3 中所显示的。此类控制器与先前所描述的具有自感测电极接受信号的附加功能的控制器 102 相同。

[0160] 在一些实施方案中,传感器可以是感测电极、葡萄糖传感器、或感测其它感兴趣的生物学分子或激素的传感器。在感测电极 SE 产生代表靶定的最大迷走神经活性或紧张度 (例如基线的 50%, 如图 6 中所显示的) 的信号时,具有自感测电极接受信号的附加功能的控制器给阻滞电极 BE 增能阻滞信号。如参照控制器 102 所描述的,可以关于阻滞持续时间和无阻滞持续时间的参数以及启动阻滞信号或上调信号的目标遥远地编程具有自感测电极接受信号的附加功能的控制器。

[0161] 在一些实施方案中,本文中所描述的装置和方法使用迷走神经的恢复来控制迷走神经活性的下调程度。这给予内科医生增强能力来控制患者的疗法以实现最大的疗法效力及最小的患者不适。迷走神经神经阻滞模拟迷走神经切断术,但是与迷走神经切断术不一样,是可逆的且可控制的。

[0162] 改变受试者血糖控制损伤的药剂

[0163] 本公开内容提供了用于治疗与葡萄糖调节受损有关的状况的方法,包括神经调节以及对受试者施用包含影响受试者中葡萄糖控制的药剂的组合物。在一些实施方案中,所述药剂提高血液中存在的胰岛素量。在其它实施方案中,所述药剂提高胰岛素敏感性。在一些实施方案中,所述药剂降低内源葡萄糖生成和 / 或葡萄糖吸收。

[0164] 已知数种途径影响能量平衡。途径包括肠 - 下丘脑轴 (例如生长素释放肽)、肠 - 后脑轴 (例如迷走神经)、周缘组织 (脂肪组织、骨骼肌) - 下丘脑轴 (例如瘦蛋白)、和下丘脑 - 后脑轴 (神经投影 (projection))。具体地,下丘脑 (前脑) 和最后区 (后脑) 是中枢神经系统的 2 个区域,认为它们在人能量稳态中起配合性 (orchestrating) 作用。已经证明了这两个区域之间有神经连接,实现通信和对身体能量平衡的互补的以及冗余的影响。许多激素、酶、神经递质、和其它介质是从这些途径的不同部分释放的,而且对中枢神经系统的这些区域可以具有影响。牵涉这些途径和脑区的不同部分,如此改变中枢神经系统与肠、胰、肝、肌肉、和脂肪细胞之间的通信的独特治疗形态的利用在高度有效的、有力的、和持久的联合疗法中可以是重要的。

[0165] 可以基于补充应用信号以改变靶神经的神经活性的治疗的能力来选择影响葡萄糖控制受损的药剂。如本文中所描述的,选择如下的药剂,其可以提供与调控靶神经诸如迷走神经上的神经活性的信号应用互补的或协同的效应。可以通过测定与单独的一种或这两种治疗相比患者是否具有如本文中所描述的血糖控制的改善来确定协同的或互补的效应。

[0166] 在一些实施方案中,可以选择在不同位置(例如下丘脑或垂体)或经由不同途径起作用的药剂来用于本文中所描述的方法。补充治疗的药剂是那些包括用于影响受试者的血糖控制的不同作用机制的。在一些实施方案中,用不影响葡萄糖消化和/或延迟胃排空的药剂,诸如提高胰岛素分泌、胰岛素敏感性、和/或降低内源葡萄糖生成的药剂可以观察到协同效应。此类药剂包括胰岛素、amylin 类似物、胰岛素促分泌素、磺酰脲类、氯茴苯酸类和 PPAR α 、 γ 和 δ 激动剂。

[0167] 也可以或另外可以选择施用如下的药剂,该药剂在推荐的剂量可以具有不想要的副作用,其阻止所述药剂的使用,或者提供不充分的血糖控制。另外,高血压、心脏状况、肝病、或肾病患者可以由于不利的副作用而不能耐受在推荐的剂量用一种或多种药剂的治疗。

[0168] 具有不想要的副作用的药剂包括文迪雅(Avandia)(罗格列酮(rosiglitazone);PPAR- γ 激动剂),其已经显示了对心血管状况具有不利的影响,而且引起重量增加。抑制或减缓胃排空的药物诸如 amylin 类似物或 GLP-1 类似物,或对 GI 道刺激性的药物诸如二甲双胍(metformin)(双胍)能引起恶心、呕吐、和腹泻。在 GI 道中改变碳水化合物分解和吸收的药物诸如 Precose(阿卡波糖(acarbose); α -葡萄糖苷酶抑制剂)能引起腹泻和肠胃气胀(flatulence)。提高血液胰岛素浓度的药物诸如外源胰岛素施用、磺酰脲类、和氯茴苯酸类能引起低血糖和重量增加。

[0169] 联合施用具有不想要的副作用的药物与调控靶神经上的神经活性可以容许以较低的剂量施用药物,由此使副作用最小化。另外,可以选择如下的药物,其在吸收通过如本文中所描述的神经下调所致胃排空延迟而减缓时具有改变的药动力学。在其它实施方案中,可以将推荐的剂量降低至具有较少不利副作用的量。在实施方案中,预期可以能够将推荐的剂量降低至少 25%。在其它实施方案中,可以将剂量降低至推荐剂量的至少 25%或更大的任何百分比。在一些实施方案中,将剂量降低推荐剂量的至少 25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、或 100%。

[0170] 在一个实施方案中,方法提供了一种用于与血糖控制受损有关的状况的治疗。方法包括选择可用于治疗 2 型糖尿病或葡萄糖调节受损并具有如下的为功效推荐的剂量(其中患者在所述推荐的剂量可能经历不合意的副作用)的药物;并用并行处理治疗患者,所述并行处理包括:每天和在多天里多次对所述患者的靶神经应用间歇的神经阻滞,其中所述阻滞选择为下调所述神经上的传入和/或传出神经活性,而且神经活性在所述阻滞中断后恢复;并以小于所述推荐剂量的剂量对患者施用所述药物。在一些实施方案中,为此类患者治疗与血糖控制受损有关的状况的有效剂量与不合意的副作用有关,所述不合意的副作用促成所述患者不服从药物治疗。在一些实施方案中,患者是那些如下的患者,其患有进食病症、高血压、心脏状况、肝、或肾病症,而且可以不能耐受用一种或多种药剂的治疗。

[0171] 提高存在的胰岛素量或分泌的胰岛素量的药剂是能改善患者的血糖控制的药剂。此类药剂包括磺酰脲类、氯茴苯酸类、二肽基肽酶 IV(DPP4) 抑制剂、胰岛素、胰岛素类似

物、和 GLP-1 类似物。

[0172] 提高细胞对胰岛素的敏感性的药剂是能改善患者的血糖控制的药剂。此类药剂包括双胍类诸如二甲双胍和 PPAR γ 激动剂诸如罗格列酮和吡格列酮 (piglitazone)。

[0173] 抑制葡萄糖生成或碳水化合物消化的药剂是能改善患者的血糖控制的药剂。此类药剂包括双胍类、 α 糖苷酶抑制剂、amylin 类似物、DPP4 抑制剂、和 GLP-1 类似物。

[0174] 降低生长素释放肽的效果的药剂在糖尿病疗法中也可以是有用的，包括蛋白激酶 A 抑制剂、神经肽 Y 受体抑制剂、和生长激素促分泌素受体。

[0175] 可以有利地联合提高 GIP 或 GLP-1 的量或降低生长素释放肽的量的药剂与神经调控疗法。例如，可以与抑制 GLP-1 分解的药剂诸如 DPP4 抑制剂联合应用神经的上调或下调以提高 GIP 和 / 或 GLP-1 的量。在一个实施方案中，可以通过与 DDP4 抑制剂诸如维达列汀 (vildagliptin) 或西他列汀 (sitagliptin) 联合将间歇的可逆性下调信号应用至迷走神经来下调迷走神经。

[0176] 可以将一种或多种这些药剂组合用于治疗，特别在单独的单一药物治疗没有提供足够的血糖控制时。FDA 批准用于治疗糖尿病的药物之任一种也可以与如本文中所描述的方法联合。

[0177] 本领域技术人员可以容易地确定用于对受试者施用的剂量。关于剂量的指导可以例如通过参照相似种类的药物中的其它药物找到。例如，已经对批准的药物或临床试验中的药物之任一种建立了剂量，并且剂量范围会取决于药物类型。例如，普兰林肽 (pramlintide) 剂量范围为每天约 240 微克多至 720 微克。与不利的副作用有关的剂量是已知的或者也可以基于模型研究容易地确定。可以通过动物或人研究来测定实现血糖控制改善而使副作用最小化的有效剂量的确定。

[0178] 会以与优良医学实践一致的方式将药剂配制、剂量给药、并施用。在此背景中考虑的因素包括所治疗的特定病症、个体患者的临床状况、病症的原因、药剂的投递位置、施用方法、施用的日程表安排、和开业医生已知的其它因素。药剂不必须，但是任选地与一种或多种目前用于预防或治疗所讨论病症的药剂一起配制。此类其它药剂的有效量取决于配制剂中存在的改善受试者血糖控制的药剂量、病症或治疗的类型、和上文所讨论的其它因素。这些一般以迄今为止所使用的相同剂量和施用路径或者迄今为止所采用剂量的约 1 至 99% 使用。

[0179] 通过将具有期望纯度的药剂与任选的生理学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版, Osol, A. 编 (1980)) 混合，以水溶液、冻干的或其它干燥的配制剂形式制备包含所述药剂的治疗性配制剂供贮存。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所采用的剂量和浓度对于接受者是无毒的，包括缓冲剂，诸如磷酸盐、柠檬酸盐、组氨酸和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂（诸如氯化十八烷基二甲基苄基铵；氯化己烷双胺；苯扎氯铵、苄索氯铵；酚、丁醇或苯甲醇；对羟基苯甲酸烃基酯，诸如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3- 戊醇；和间甲酚）；低分子量（少于约 10 个残基）多肽；蛋白质，诸如血清清蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，诸如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸、或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合剂，诸如 EDTA；糖类，诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成盐相反离子，诸如钠；金属复合物（例如

Zn- 蛋白质复合物) ; 和 / 或非离子型表面活性剂, 诸如 TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。

[0180] 本文中的配制剂还可以含有所治疗具体适应症所必需的超过一种活性化合物。在此类实施方案中, 该化合物具有彼此没有不利影响的互补活性。此类分子以对于预定目的有效的量合适地组合存在。

[0181] 通过任何合适的手段 (包括胃肠外、皮下、口服、皮内、腹膜内、和通过气雾剂) 来施用治疗剂。胃肠外输注包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内、或皮下施用。可以利用泵以及药物流出 (eluting) 装置和胶囊。

[0182] 本发明具体涉及 :

[0183] 1、一种用于治疗具有葡萄糖调节受损的患者的系统, 其包含

[0184] 至少两个与可植入脉冲发生器可操作连接的电极, 其中所述电极之一适合于放置在靶神经上;

[0185] 可植入脉冲发生器, 其包含电源模块和可编程疗法投递模块, 其中配置所述可编程疗法投递模块以投递至少一种疗法程序, 其包含在一天中和在多天里对所述靶神经间歇应用多次的电信号处理, 其中所述电信号具有选择为下调所述靶神经上的活性的频率, 而且具有开启时间和关闭时间, 其中所述关闭时间选择为容许所述靶神经的活性至少部分恢复; 和

[0186] 外部组件, 其包含天线和可编程存储和通信模块, 其中配置可编程存储和通信模块以存储所述至少一种疗法程序并将所述至少一种疗法程序通信至所述可植入脉冲发生器。

[0187] 2、项 1 的系统, 其中所述至少一个电极适合于放置在选自下组的器官上 :脾、胃、十二指肠、胰和回肠。

[0188] 3、项 1 的系统, 其中所述至少一个电极适合于放置在选自下组的靶神经上 :迷走神经、内脏神经、迷走神经的肝分支、迷走神经的腹腔分支及其组合。4、项 1 至 3 中任一项的系统, 其中配置所述可编程疗法投递模块以投递具有至少 200Hz 的频率的电信号。

[0189] 5、项 1 至 4 中任一项的系统, 其中配置所述可编程疗法投递模块以投递具有约 30 秒至 5 分钟的开启时间的电信号。

[0190] 6、项 5 的系统, 其中配置所述可编程疗法投递模块以投递具有约 5 至 30 分钟的关闭时间的电信号。

[0191] 7、项 1 至 6 中任一项的系统, 其中配置所述可编程存储和通信模块以将疗法程序投递至所述可植入脉冲发生器, 其中所述程序包含在一天中和在多天里间歇应用多次的电信号处理, 其中所述电信号具有选择为下调所述靶神经上的活性的频率, 而且具有开启时间和关闭时间, 其中所述关闭时间选择为容许所述靶神经的活性至少部分恢复。

[0192] 8、项 1 至 7 中任一项的系统, 其中配置所述可编程存储和通信模块以存储和通信超过一种疗法程序, 其中每种疗法程序彼此不同, 而且配置成选择用于通信。

[0193] 9、项 1 至 8 中任一项的系统, 其中配置可编程疗法投递模块以投递第二疗法程序, 其包含在一天中和在多天里对第二靶神经或器官间歇应用多次的电信号处理, 其中所述电信号具有选择为上调或下调所述第二靶神经或器官上的活性的频率, 而且具有开启时间和关闭时间, 其中所述关闭时间选择为容许所述第二靶神经或器官的活性至少部分恢复至基

线水平。

- [0194] 10、项 9 的系统,其中所述第二靶神经是内脏神经或迷走神经腹腔分支。
- [0195] 11、项 9 的系统,其中所述第二靶器官是十二指肠或回肠。
- [0196] 12、项 1 至 11 中任一项的系统,其进一步包含与所述可植入脉冲发生器可操作连接的传感器。
- [0197] 13、项 12 的系统,其中所述传感器检测血液葡萄糖自阈值水平的升高或降低。
- [0198] 14、项 12 至 13 中任一项的系统,其中配置所述可编程疗法投递模块以响应来自所述传感器的信号而投递所述第二疗法程序。
- [0199] 15、项 9 的系统,其中所述上调信号具有小于 200Hz 的频率。
- [0200] 16、项 15 的系统,其中所述开启时间是约 30 秒至 15 分钟。
- [0201] 17、项 15 的系统,其中所述关闭时间是约 5 至 45 分钟。
- [0202] 18、一种在受试者中治疗与葡萄糖调节受损有关的状况的方法,包括
- [0203] 使用项 1 的系统对所述具有葡萄糖调节受损的受试者的靶神经应用间歇的电信号,其中所述电信号选择为下调所述神经上的神经活性并在所述信号中断后恢复所述神经上的神经活性。
- [0204] 19、依照项 18 的方法,其中所述状况是 2 型糖尿病。
- [0205] 20、依照项 18 的方法,其中所述电信号选择为改善葡萄糖调节。
- [0206] 21、项 18 的方法,其中在循环中间歇应用所述电信号,所述循环包括应用所述信号的开启时间,接着为期间不对所述神经应用所述信号的关闭时间,其中在多天里每天多次应用所述开启和关闭时间。
- [0207] 22、项 21 的方法,其中所述开启时间选择为具有约 30 秒多至约 5 分钟的持续时间。
- [0208] 23、依照项 18 的方法,其中以约 200Hz 至 5000Hz 的频率应用所述电信号。
- [0209] 24、依照项 18 的方法,其中将所述电信号应用至电极,其中所述电极位于迷走神经上。
- [0210] 25、依照项 24 的方法,其中将所述电信号应用于迷走神经的肝分支上。
- [0211] 26、依照项 24 的方法,其中将所述电信号应用于迷走神经的腹腔分支上。
- [0212] 27、依照项 18 的方法,其中将所述电信号应用于肝、十二指肠、空肠、回肠、或其组合。
- [0213] 28、项 18 的方法,其进一步包括将上调信号应用至第二靶神经或器官。
- [0214] 29、项 28 的方法,其中在相同时间或不同时间应用所述下调和上调信号。
- [0215] 30、项 28 的方法,其中所述第二靶神经是内脏神经或迷走神经腹腔分支。
- [0216] 31、项 28 的方法,其中所述第二靶器官是十二指肠或回肠。
- [0217] 32、依照项 18 的方法,其进一步包括施用改善葡萄糖控制的药剂。
- [0218] 33、项 32 的方法,其中所述药剂增加胰岛素的量和 / 或提高细胞对胰岛素的敏感性。
- [0219] 34、项 33 的方法,其中所述增加胰岛素的量的药剂选自下组 :胰岛素、胰岛素类似物、磺酰脲、氯茴苯酸、GLP-1 类似物、和 DPP4 抑制剂。
- [0220] 35、项 33 的方法,其中所述提高细胞对胰岛素的敏感性的药剂是 PPAR α 、γ 、或 δ

激动剂。

[0221] 36、一种糖尿病或前驱糖尿病治疗,包括

[0222] 为患者选择用于治疗糖尿病或葡萄糖控制受损的药物,其中对所述患者治疗糖尿病或前驱糖尿病的有效剂量与不合意的副作用或血糖控制受损有关;并用并行治疗来为患者治疗糖尿病或葡萄糖控制受损:

[0223] 使用项 1 的系统每天和在多天里多次对所述患者的靶神经应用间歇的神经阻滞,其中所述阻滞选择为下调所述神经上的传入和 / 或传出神经活性,而且神经活性在所述阻滞中断后恢复;并对所述患者施用所述药物。

[0224] 37、一种改变 GLP1 和 / 或 GIP 的量的方法,包括:

[0225] 使用项 1 的系统对靶神经应用第一间歇电信号,其中所述电信号选择为上调或下调所述神经上的神经活性,而且在所述信号中断后恢复所述神经上的神经活性,其中所述电信号选择为改变 GLP1 和 / 或 GIP 的量。

[0226] 38、依照项 37 的方法,其中所述电信号选择为提高 GLP1。

[0227] 39、项 37 的方法,其中在循环中间歇应用所述第一电信号,所述循环包括应用所述信号的开启时间,接着为期间不对所述神经应用所述信号的关闭时间,其中在多天里每天多次应用所述开启和关闭时间。

[0228] 40、项 39 的方法,其中所述开启时间选择为具有约 30 秒至约 5 分钟的持续时间。

[0229] 41、依照项 37 的方法,其中以约 1Hz 至 5000Hz 的频率应用所述电信号。

[0230] 42、依照项 37 的方法,其中将所述电信号应用至电极,其中所述电极位于迷走神经上。

[0231] 43、依照项 42 的方法,其中将所述电信号应用于迷走神经的肝分支上。

[0232] 44、依照项 42 的方法,其中将所述电信号应用于迷走神经的腹腔分支上。

[0233] 45、依照项 37 的方法,其中将所述电信号应用至肝、十二指肠、空肠、回肠、或其组合。

[0234] 46、依照项 37 的方法,其进一步包括将第二电信号应用至第二靶神经或器官,其中对所述第二电信号选择频率、脉冲宽度、振幅、和时机以上调或下调神经活性。

[0235] 47、项 46 的方法,其中在相同时间或不同时间应用所述下调和上调信号。

[0236] 48、项 46 的方法,其中所述第二靶神经是内脏神经或迷走神经腹腔分支。

[0237] 49、项 46 的方法,其中所述第二靶器官是十二指肠或回肠。

[0238] 50、项 37 的方法,其进一步包括检测 GLP1 或 GIP 的水平以决定是否应用电信号处理。

[0239] 51、依照项 37 的方法,其进一步包括施用改善葡萄糖控制的药剂。

[0240] 52、项 51 的方法,其中所述药剂增加胰岛素的量和 / 或提高细胞对胰岛素的敏感性。

[0241] 53、项 52 的方法,其中所述增加胰岛素的量的药剂选自下组:胰岛素、胰岛素类似物、磺酰脲、氯茴苯酸、GLP-1 类似物、和 DPP4 抑制剂。

[0242] 54、项 52 的方法,其中所述提高细胞对胰岛素的敏感性的药剂是 PPAR α 、 γ 、或 δ 激动剂。

[0243] 55、一种生成用于治疗具有葡萄糖调节受损的患者的系统的方法,包括:

[0244] 连接至少两个与可植入脉冲发生器可操作连接的电极,其中所述电极之一适合于放置在靶神经上;

[0245] 配置所述可植入脉冲发生器的可编程疗法投递模块以投递至少一种疗法程序,其包含在一天中和在多天里对所述靶神经间歇应用多次的电信号处理,其中所述电信号具有选择为下调所述靶神经上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许所述靶神经的活性至少部分恢复;并配置外部组件的可编程存储和通信模块以存储至少一种疗法程序并将所述至少一种疗法程序通信至所述可植入脉冲发生器。

[0246] 56、项 55 的方法,其进一步包括:

[0247] 配置所述可植入脉冲发生器的可编程疗法投递模块以投递第二疗法程序,其包含在一天中和在多天里对第二靶神经或器官间歇应用多次的电信号处理,其中所述电信号具有选择为上调或下调所述第二靶神经或器官上的活性的频率,而且具有开启时间和关闭时间,其中所述关闭时间选择为容许所述第二靶神经或器官的活性至少部分恢复至基线水平。

[0248] 57、项 55 的方法,其进一步包括将传感器连接至所述可植入脉冲发生器。

[0249] 58、项 55 的方法,其进一步包括配制所述可植入脉冲发生器的可编程疗法投递模块以在来自所述传感器的信号后投递所述第二疗法程序。

实施例

[0250] 实施例 1

[0251] 材料和方法 / 实验设计

[0252] 进行开放标签的、前瞻的、基线对照的、三中心的临床研究以评估如本文中所描述的装置的可行性和安全性及功效,所述装置引起前和后迷走神经干的间歇的电阻滞。参与的中心包括弗林德斯医学中心 (Flinders Medical Centre), 阿德莱德 (Adelaide), 澳大利亚; 国家营养研究所 (Instituto National de la Nutricion, INNSZ), 墨西哥城 (Mexico City), 墨西哥; 和圣奥拉维斯大学医院 (St. Olavs University Hospital), 特隆赫姆 (Trondheim), 挪威。

[0253] 患者

[0254] 在三个中心招募年龄为 25–60 岁 (包括端点) 的男性或女性肥胖受试者 (BMI 31.5–55kg/m²)。该研究评估装置安全性和功效达 6 个月。

[0255] 完成所有研究访问和规程的能力是合格要求。相关的排除标准包括:用口服降血糖剂控制较差或具有相关自主神经病 (包括胃轻瘫) 的当前的 1 型糖尿病 (DM) 或 2 型 DM; 在先前三个月内用重量减轻药物疗法治疗或停止吸烟或在前 12 个月中体重减轻超过 10%; 在先的胃切除术或其它重大腹部手术, 排除胆囊切除术和子宫切除术; 临幊上显著的食管裂孔疝 (hiatal hernias) 或术中确定的食管裂孔疝, 其要求在手术时在食管胃接合处的手术修复或广泛解剖; 和永久性植入的电供能医学装置或植入的胃肠装置或假体的存在。

[0256] 并行地用三环药治疗甲状腺病症、癫痫或抑郁对于参与是可接受的, 若治疗方案对于前 6 个月是稳定的话。

[0257] 装置的植入

[0258] 装置包括两个电极 (每个迷走神经干一个)、皮下放置的神经调节器 (脉冲发生

器) 和用于编程该装置的外部控制器。

[0259] 在全身麻醉下,在腹腔镜的情况下植入迷走神经阻滞系统(图4)的两条导线(电极)。由参与研究的有经验的外科医生进行的装置植入通常花费60至90分钟;通常使用5个端口(port)。电极自身具有 10mm^2 的活性表面积,而且是“c”形的以部分环绕神经。

[0260] 以下次序实现腹内解剖和电极放置。解剖肝胃韧带以暴露食管胃接合处(EGJ),并向下和在侧面缩进胃以便保持对EGJ的略微张力。为了定位后迷走神经干,鉴别右膈脚(right diaphragmatic crus),并与其食管附着物分开。前迷走神经干通过将其定位来鉴别,因为它穿过膈裂孔。在鉴别出这两种迷走神经干后,使用直角抓紧器在后迷走神经干下面解剖5mm窗。然后通过将直角抓紧器安置穿过已经在迷走神经干下创建的窗来放置电极。然后抓紧电极的远端缝线包头,并将电极拉入位置中,这将神经安置在电极杯内。重复相同的步骤以在前迷走神经干周围放置第二电极。最后,使用经由每个电极远端的缝线包头放置并固定于食管外层的单一缝线在适当的位置固定每个电极。

[0261] 然后将导线连接至神经调节器,并将其在皮下袋中在中线中就在剑突下植入。然后在植入时以两种不同的方式确定正确的电极放置。第一,在视觉上证实正确的解剖电极-神经排列。第二,手术中使用阻抗测量并且此后以频繁的时间间隔证实有效的电接触。自手术恢复后,使用含有可再充电电源的可编程外部控制器经由外部传送线圈来经皮地与植入的神经调节器通信。

[0262] 电信号应用

[0263] 可以对外部控制器编程频率、振幅和工作循环。基于胰外分泌的迷走神经抑制的动物研究,选择用于阻滞迷走神经干上的神经脉冲的治疗频率是5000Hz。所利用的振幅范围为1-6mA;然而,在几乎所有情况下,振幅是6mA。在早晨激活该装置,并在睡觉前关闭。方案规定如下的算法,5分钟阻滞,交替5分钟不进行阻滞,每天12小时。在手术后以频繁的时间间隔使用阻抗测量来证实有效的电接触。

[0264] 实验疗法和追踪研究

[0265] 为了集中于迷走神经阻滞系统的效果,在6个月试验期期间阻止研究受试者接受针对肥胖症的伴随的饮食或行为咨询或药物疗法。所有研究参加人员均植入装置。植入后2周,在所有受试者中开始间歇的、高频率的电算法。每周追踪受试者达4周,然后每两周直至12周,然后每月访问,询问体重、身体检查和不利事件(AE)。另外,在核心实验室分析12-导线心电图(ECG)和临床化学。

[0266] 百分比过度重量减轻的计算

[0267] 通过测量每名受试者的高度,然后确定会对所述受试者导致25.0的BMI的体重来计算理想体重,即理想体重(kg) = $25 \times \text{高度}^2(\text{m})$ 。通过用重量减轻除以过度的体重[(总体重)-(理想体重)]并乘以100来计算EWL。如此,EWL% = (重量减轻(kg)/过度体重(kg))x100。

[0268] 热卡摄取量、饮食组成、饱食、饱足感和迷走神经功能研究

[0269] 实施2项子研究以评估治疗对饱食、热卡摄取量和迷走神经功能的影响及其与重量减轻程度的关系。

[0270] 在单个中心(弗林德斯医学中心,阿德莱德,澳大利亚)进行的一项子研究(子研究A)中,用7天饮食记录来追踪所有受试者以量化热卡摄取量、饮食组成、进餐时的饱食和

各餐之间的饱足感（降低的饥饿感）的变化。在植入前和迷走神经阻滞 4 周、12 周和 6 个月后经由由每名受试者完成的饮食日记进行这些评估。在每次访问时，在营养学家详细面谈过程中证实每份 7 天饮食记录，包括以总热卡摄取量的百分比量化碳水化合物、脂肪和蛋白质。使用用于测定食物中的营养物和卡含量的经过验证的程序 (Food WorksTM)。另外，在每次访问时，使用一周和 24 小时回忆两者，使用具有标准的、水平 (100-mm) 直观类比量表 (visual analog scale, VAS) 的调查表来评估饱食和饱足感。

[0271] 在两个中心（弗林德斯医学中心，阿德莱德，澳大利亚和国家营养研究所，墨西哥城，墨西哥）在迷走神经阻滞 12 周后进行的第二项子研究（子研究 B）中，使用标准化的假饲方案以评估迷走神经下调。下调的终点以假饲后对血浆胰多肽（血浆 PP）响应的抑制来测量。指示受试者在测试之前禁食至少 8 小时。在 -5 和 -1 分钟时获得两份基线血浆样品以测量 PP 水平，接着是使用“咀嚼和吐出”法的 20 分钟假饲，每 5 分钟收集血液样品。指示受试者避免吞咽食物或唾液以消除胰分泌的营养物激活。将血浆于 -70 摄氏度贮存，并在干冰上转移，用于要通过标准放射性免疫测定法 (Mayo 医学实验室，Rochester, MN, USA) 测量 PP 水平。一个亚组的这些受试者 ($n = 10$) 在植入前也具有假饲和血浆 PP 水平，作为中心熟悉测试规程性能的一部分，之后进行测试，如计划的疗法后 12 周。

[0272] 数据和统计学分析

[0273] 使用描述统计学来汇总基线特征和人口统计状况。通过均值和相应的均值标准误差 (SEM) 汇总连续变量。通过频数分布汇总分类（包括二元的）变量。

[0274] 用于评估对重量减轻的影响的主要终点是在规定时间点 (4 和 12 周和 6 个月) 时的均值百分数过度重量减轻 (EWL%)，并在显著性水平 5% 的双侧、单样本 t 检验中与零比较。对多重比较未校正所报告的 P 值。然而，在应用 Hochberg 氏多重比较规程后统计学显著性没有改变。另外，进行混合模型、重复测量回归分析，其随时间评估处理对 EWL% 的影响。

[0275] 使用均值和 SEM 来随时间汇总心率和血压的变化。ECG 记录由独立的核心实验室 (Mayo 医学实验室，Rochester, MN, USA) 收集和分析。依照自基线的均值变化以及分类地收集和分析临床化学（淀粉酶、脂肪酶、和血液葡萄糖）以确定追踪期间异常发现的频率。

[0276] 将不利事件 (AE) 列表并报告。没有对不利事件的发生率实施对不利事件的正式统计学分析，因为没有规定先验的假设。

[0277] 在双侧、单样本 t 检验中在每次追踪访问 (4 和 12 周和 6 个月) 时和还有在混合模型、重复测量回归模型中将每种饮食常量营养物成分（碳水化合物、蛋白质和脂肪）的百分比组成的自基线变化与零比较。

[0278] 在每次追踪访问时由每名受试者完成直观类比量表 (VAS) 调查表以评估饱食和饱足感（降低的饥饿感）。在每次访问时计算自基线的响应均值变化 (\pm SEM)。

[0279] 响应假饲的血浆 PP 水平以植入前和迷走神经阻滞 12 周后经历研究的参加人员中进入假饲 5、10、15 和 20 分钟时的均值 (\pm SEM) 来计算。计算血浆 PP 升高小于或大于 25pg/ml (文献中异常迷走神经功能的截留值) 的受试者的比例，并使用双尾、非配对 t 检验来比较两组的平均重量减轻。

[0280] 结果

[0281] 参加人员、人口统计状况和手术规程的结果

[0282] 31 名受试者（均值体重指数 $41.2 \pm 0.7 \text{kg/m}^2$; 范围 33–48）接受装置。表 I 中显示了人口统计状况，包括 2 型糖尿病受试者。

[0283] 表 I :研究群体的人口统计状况（均值 ± SEM)

[0284]

人口统计状况	所有受试者
数目	31
年龄 (岁)	41.4 ± 1.4
性别	26名女性/5名男性
种族/种族性	12名西班牙裔(hispanic)/19名白人-非西班牙裔
基线BMI, kg/m ²	41.2 ± 0.7
2型糖尿病患者	3

[0285] 装置植入没有重大术中并发症。具体地，我们没有遇到器官穿孔、显著出血、术后腹膜内感染、或电极迁移或组织糜烂。6 个月研究后让装置留在原地。继续追踪那些参加人员，作为此类装置的安全性分组的一部分，并进行进一步的研究以确定是否可以修改电参数以使装置的功效最大化。

[0286] 重量减轻

[0287] 装置植入后 4 和 12 周和 6 个月时的均值过度重量减轻分别是 7.5%、11.6% 和 14.2%（与基线相比，所有变化都是显著的, $p < .0001$ ）。在所有三个中心都观察到治疗的有益总体效果。图 7 显示了 EWL 百分比变化的分布（包括中值）、四分位数间分布和第 5 和第 95 百分位数，其中为在那些百分位数以上的个体的数据绘图。注意到虽然几名个体没有减轻任何重量，但是三名患者在 6 个月时具有大于 30% EWL，而四分之一的患者具有大于 25% EWL。

[0288] 不利事件

[0289] 研究过程中没有死亡、没有与医学装置或 VBLOC 疗法有关的严重不利事件 (SAE) 及没有意料之外的不利装置影响。三名受试者（他们具有与装置或迷走神经阻滞疗法无关的 SAE）要求短暂的住院：一例术后下呼吸道感染（住院 1 天），一例皮下植入位置血清肿（住院 3 天），和一例进入试验期艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 腹泻 2 周（住院 5 天）。这三例 SAE 是完全可逆的，并且患者在该研究中继续。

[0290] 6 个月研究过程中在临床化学或 ECG 发现上没有临幊上显著的变化，如通过外部数据安全性监测委员会所评估的（数据未显示）。心率和收缩期和舒张期血压有小的降低（图 8），认为它们是非临幊显著的。

[0291] 热卡摄取量、饮食组成、饱食和饱足感：子研究 A

[0292] 在所有 10 名受试者中评估热卡摄取量、饮食组成、饱食和饱足感（降低的饥饿感）的变化，所述受试者在弗林德斯医学中心，阿德莱德，澳大利亚完成访问和规程，作为子研究 A 的一部分。在 4 和 12 周和 6 个月时，热卡摄取量降低大于 30% ($p < 0.01$, 所有时间点，图 9)。碳水化合物、蛋白质、和脂肪摄取的相对量保持稳定。另外，基于 24 小时回忆的 VAS 调查表数据表明在 6 个月时间期限中受试者报告主餐时较早的饱食（饱胀）(图 10A,

p.<0.001) 和各餐间增强的饱足感(降低的饥饿感)(图 10B, p = 0.005)。

[0293] 迷走神经功能 :子研究 B

[0294] 24 名研究患者在间歇迷走神经阻滞 12 周后完成假饲方案,作为子研究 B 的一部分。植入前,假饲导致正常的血浆 PP 响应(大于等于 25pg/ml 的基线上升高:42±19pg/ml)。迷走神经阻滞 12 周后,20 分钟时的 PP 响应受到抑制,从而血浆 PP 的升高是平均小于 25pg/ml(20±7pg/ml)。具有减弱的 PP 响应(小于 25pg/ml) 的受试者的百分比在 5、10、15 和 20 分钟时分别是 88、79、71 和 67%。重要的是,对 12 周时数据的亚组分析显示了与 10 名具有血浆 PP 升高 >25pg/ml 的患者相比,重量减轻在 14 名在禁食时从未具有血浆 PP 升高 >25pg/ml 的患者中是显著更大的(p = 0.02, 图 11)。

[0295] 血糖控制的变化

[0296] 使用标准的方法来对来自上述研究以及其它临床试验研究的亚组患者监测血红蛋白 A1c。在基线,10 名患者的均值是 8.2% HbA1c。4 周后,均值 HbA1C 下降至 7.1%。早在 4 周时和观察到实质重量减轻前就注意到改善。

[0297] 表 2

[0298]

时间点	血红蛋白 A1c (均值 ± SEM)
基线	8.2 ± 0.6%
第4周	7.1 ± 0.4%

[0299]

改善	-1.1 ± 0.3%*
----	--------------

[0300] N = 10 *p = 0.002

[0301] 讨论

[0302] 在投递间歇迷走神经阻滞(VBLOC 疗法)的可植入系统的此临床试验中,我们在这里报告了关于安全性和功效的初始数据一如通过 EWL% 所测量的。另外,所进行的子研究已经显示了重量减轻与热卡摄取量降低、进餐时较早的饱食和各餐间增强的饱足感(降低的饥饿感)有关。一个亚组的患者表明早在 4 周时 HbA1c 的显著降低。在植入后 3 个月时表明迷走神经抑制,如通过假饲期间降低的血浆 PP 响应(<25pg/ml) 所测量的,这提示经由 VBLOC 疗法投递的电信号能够维持迷走神经阻滞,而且能够诱导对饱食和重量减轻的临床效果。

[0303] EWL 的幅度在六个月时范围为 1.2 至 36.8%,这提示在使来自此治疗方法的益处最大化的响应和空间上有变化性。应当注意到,单名研究受试者(其在研究的整个过程期间是不顺从的)确实体重增加。认为此受试者的顺应性是不充分的,如通过如下实情所反

映的，即疗法投递小于 6 个月研究期期间所规定疗法投递的 25%。对迷走神经阻滞的可变响应可以反映数种可能性，包括未能应用电处理（顺应性）、迷走神经功能“捕获”的个体间差异（如通过对假饲的血浆 PP 响应的亚最佳抑制所例示的）、和装置中的技术因素，诸如外部线圈相对于内部神经调节器的位置的变化性。

[0304] 此研究中观察到的重量减轻是渐进的，延伸至 6 个月的追踪，而没有明显的平台。重要的是，注意到在没有饮食或行为改变（这可以用任何干涉提升重量减轻）的附加益处的情况下实现对重量的此效果。虽然我们不能完全排除安慰剂效果，鉴于开放的试验设计，我们预期这是不可能的，因为热量摄取、进餐时到饱食的时间和各餐间的饥饿感降低在治疗开始后不久便实现了，贯穿 6 个月研究得到维持，而且与显著的且持续的重量减轻有关。

[0305] 本研究提供了关于与 VBLOC 疗法有关的重量减轻的机制的一些见解。迷走神经在消化道功能的多个方面（包括胃调节、收缩和排空和胰外分泌）中具有枢要的作用。也已经报告了，迷走神经在已知对食物摄取和食欲具有急性且深刻影响的肠衍生激素的释放中起重要的作用。此类迷走神经控制的激素的一个主要例子是生长素释放肽，即大部分在前肠中生成的一种开胃肽。生长素释放肽浓度随短期食物剥夺和 / 或重量减轻而升高，并随食物摄取而快速降低。如此，认为生长素释放肽在食物摄取中具有预期的作用。已经报告了大鼠中的两侧迷走神经切断术完全消除由食物剥夺诱导的生长素释放肽水平的预期升高。生长素释放肽响应的这种消除可以是一种机制，由此迷走神经阻滞导致降低的食物摄取和提升的饱食。

[0306] 如本文中所描述的那样应用的新装置和电信号的安全性得到如下实情的支持，即仅有的值得注意的并发症是与手术规程或艰难梭菌腹泻有关的三例感染，它们都被独立的数据安全性监测委员会认为与装置自身无关。没有重大术中并发症。具体地，我们没有遇到器官穿孔或显著出血。此外，我们没有观察到术后腹膜内感染、电极迁移或组织糜烂。

[0307] 心血管参数的变化诸如心率和血压的适度降低表现为与重量减轻自身一致，并且没有观察到对心血管风险因素的有害影响。虽然当前的样本大小是小的，但是注意对血压和心率的不想要影响的明显缺乏是重要的，因为迷走神经是在胸水平对心血管系统的副交感神经紧张度的卓越调节物。在膈下水平应用间歇的迷走神经阻滞。实验动物研究还显示了在猪中应用电算法至少 55 天后没有迷走神经的沃勒变性或脱髓鞘的组织学证据。（数据未显示）。此外，已经显示了应用电信号以抑制迷走神经功能 (5kHz 持续 5 分钟) 是快速可逆的；如此，在停止抑制算法的 5 分钟内，相对于迷走神经 A_δ 和 C 纤维两者中的基线，有大于 75% 化合物作用潜力的恢复。

[0308] 对 69 名具有 47kg/m² 均值 BMI 的病态肥胖患者在进行 (30 名患者) 或不进行 (39 名患者) 迷走神经干切断术的情况下实施垂直捆绑胃成形术 (Vertical banded gastroplasty) (Kral JG, Gortz L, Hermansson G, Wallin GS. Gastroplasty for obesity: Long-term weight loss improved by vagotomy. World J Surg 1993; 17:75-9)。在追踪一年或更长的患者中，与非迷走神经切断术患者的 34% 相比，迷走神经切断术组具有 51% 的平均过度体重减轻 (EWL)。然而，在 21 名患者的另一个长期系列中，观察到初始的重量减轻没有得到维持。(Groetz L, Kral JB. A five-to eight-year follow-up study of truncal vagotomy as a treatment for morbid obesity. Proceedings, Third Annual Meeting, American Society for Bariatric Surgery, Iowa City, Iowa, 1986 年 6

月 18-20 日, 第 145 页)。手术迷走神经切断术在啮齿类中的临床前研究中的效果提示虽然抑制胃调节 2 周, 后者功能在连续的迷走神经中断 4 周后恢复。Takahashi T, Owyang C. Characterization of vagal pathways mediating gastric accommodation reflex in rats. J Physiol 1997;504:479-88。此适应的精确机制尚不清楚。

[0309] 基于来自此临床试验的发现, 可以推断使用新的、可编程的医学装置进行的间歇的、腹内迷走神经阻滞与显著的过度重量减轻和想要的安全性概况 (profile) 两者有关。此外, 研究数据通过证明各餐间降低的饥饿感和进餐时较早的饱食支持间歇的、腹内迷走神经阻滞的治疗基本原理, 以及支持重量减轻与迷走神经抑制之间的联系。另外, 一个亚组的患者显示了治疗后 4 周时 HbA1c 的显著降低, 这提示血糖控制的升高。这些正面的临床结果已经导致随机化的、双盲的、前瞻的、多中心试验的设计和执行。

[0310] 凭借本发明的上述详细的描述, 已经显示了如何以优选的方式实现本发明的目的。意图将所公开思想的修饰和等同方案诸如那些对于本领域技术人员可以容易发生的包括在所附权利要求书的范围内。另外, 此公开内容涵盖通过将电极在一种或多种神经、一种或多种器官、和其组合上放置来应用电信号处理的组合。此公开内容涵盖如下应用疗法程序以下调神经活性, 即通过将电极在一种或多种神经、一种或多种器官、和其组合上放置来应用电信号处理。此公开内容涵盖如下应用疗法程序以上调神经活性, 即通过将电极在一种或多种神经、一种或多种器官、和其组合上放置来应用电信号处理。此公开内容涵盖如下应用一种或多种疗法程序以下调和 / 或上调神经活性, 即通过将电极在一种或多种神经、一种或多种器官、和其组合上放置来应用电信号处理。

[0311] 在本申请中属于现有技术教导的部分中, 为了容易理解本发明的实施方案基本上复制了来自现有技术专利的说明书。出于本申请的目的, 在没有进行独立验证的情况下接受那些专利中信息的准确性。在此通过提及而收录本文中所提及的任何出版物。

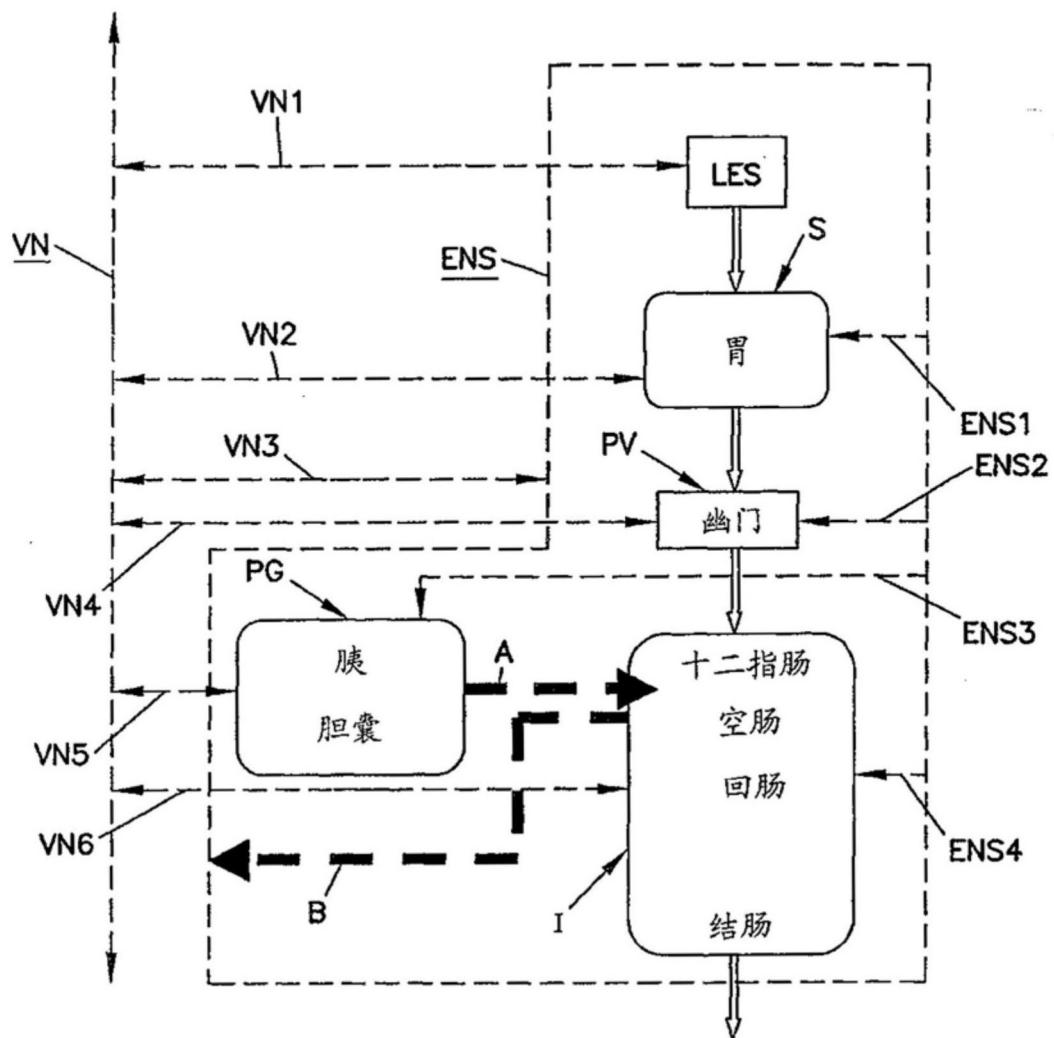


图 1

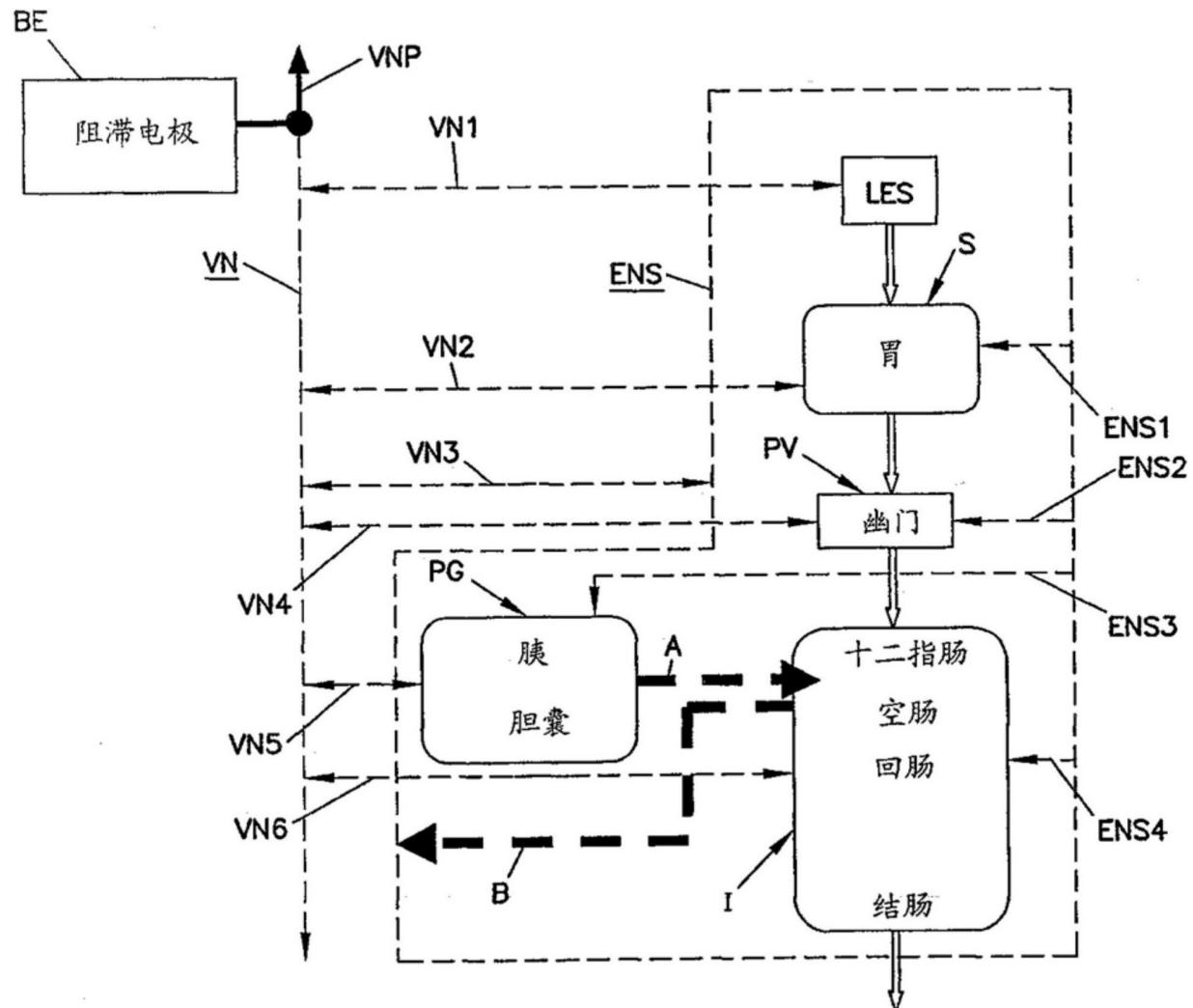


图 2

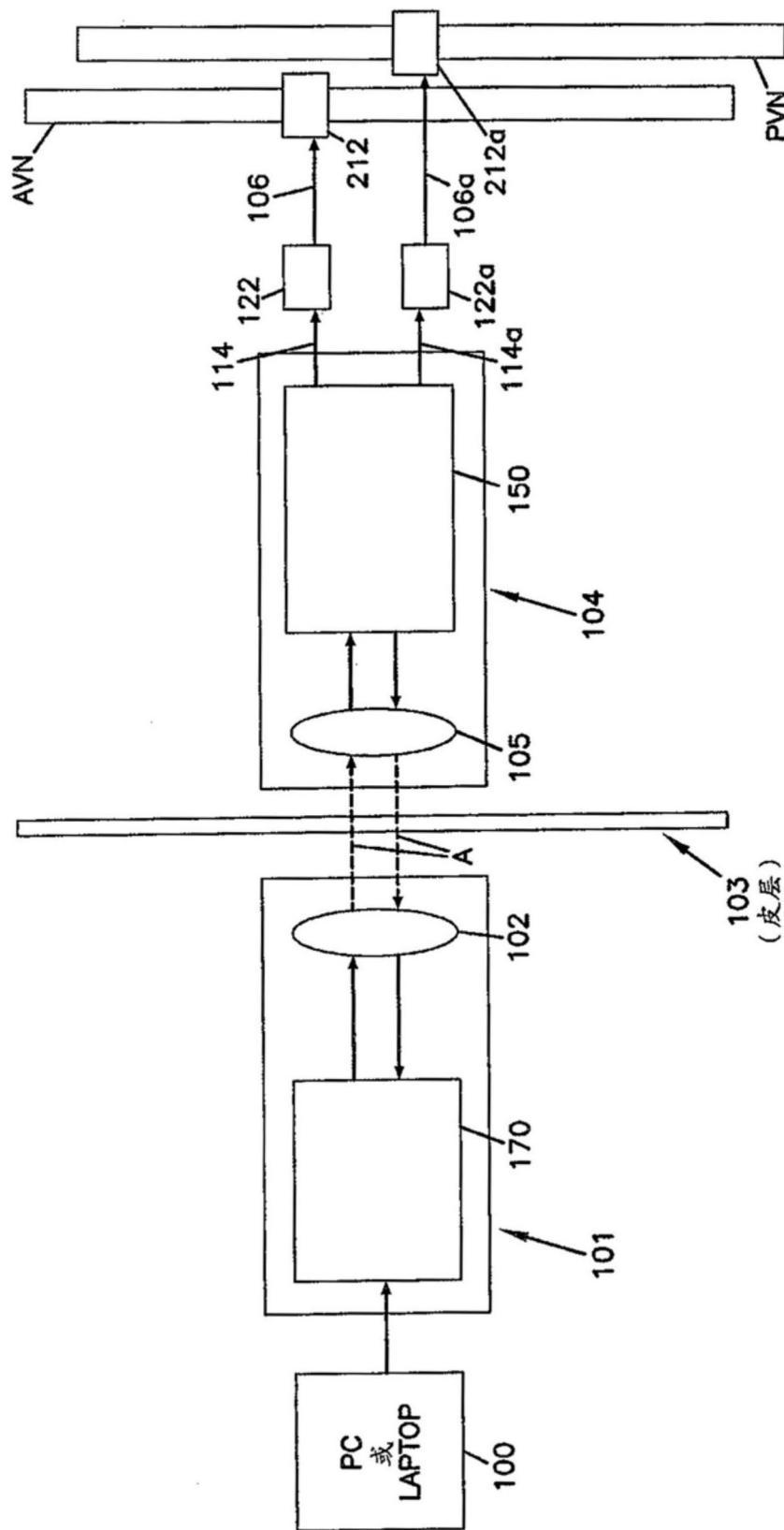


图 3

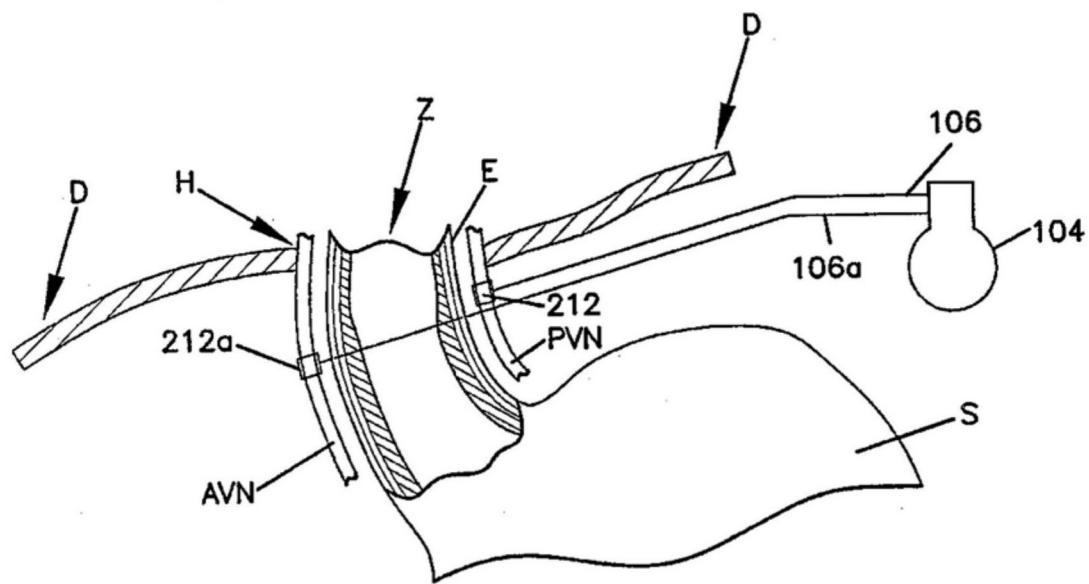


图 4

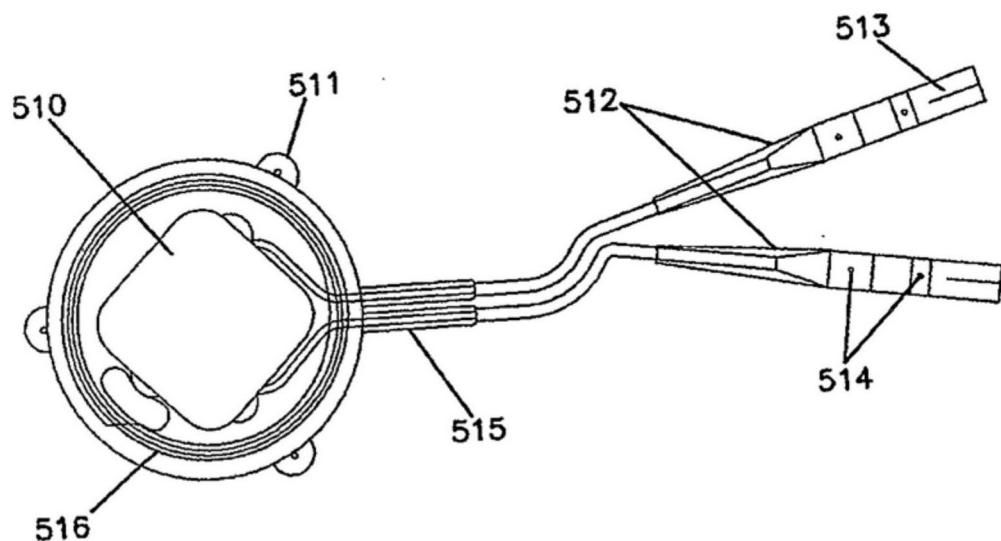


图 5

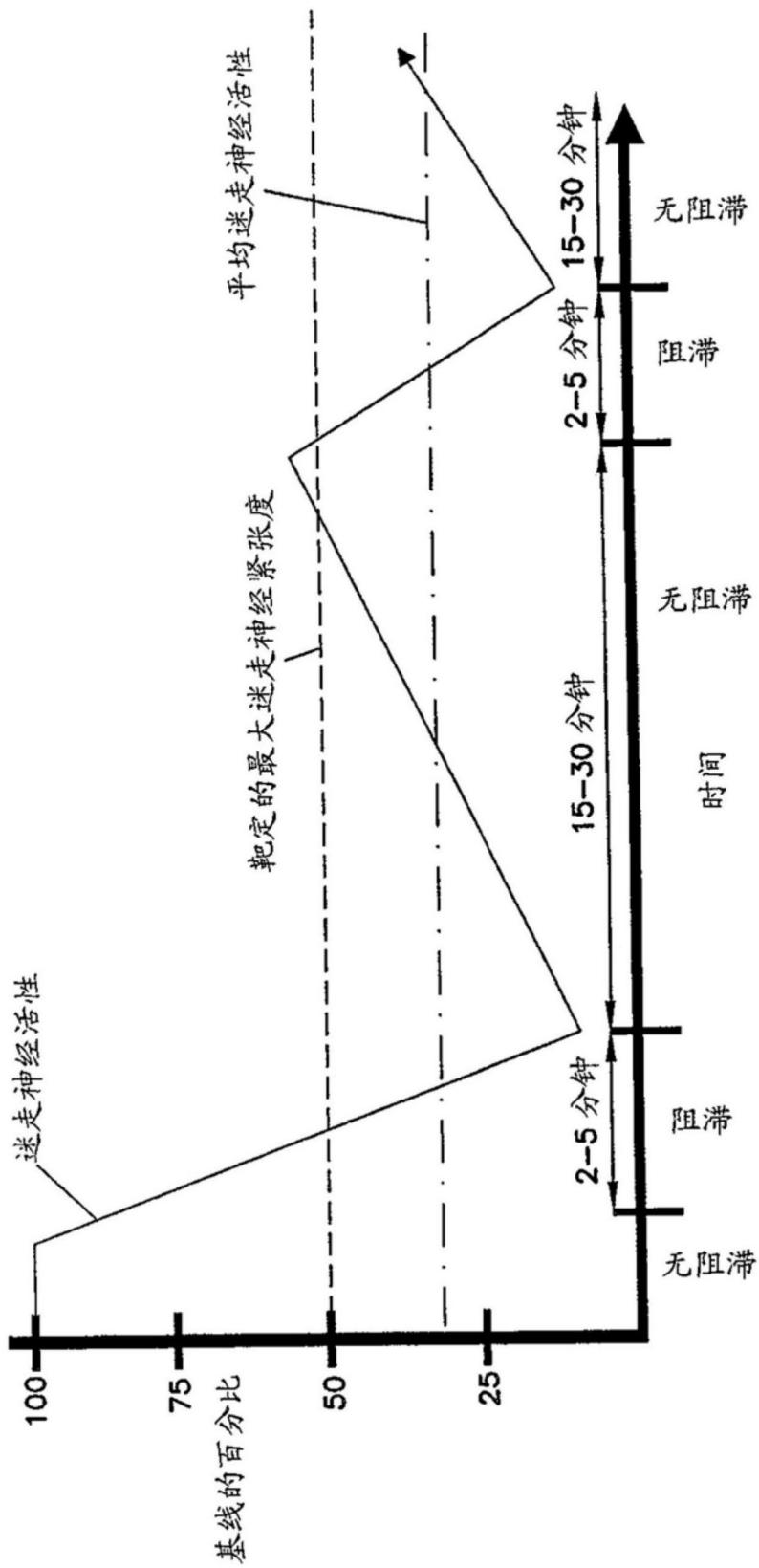


图 6

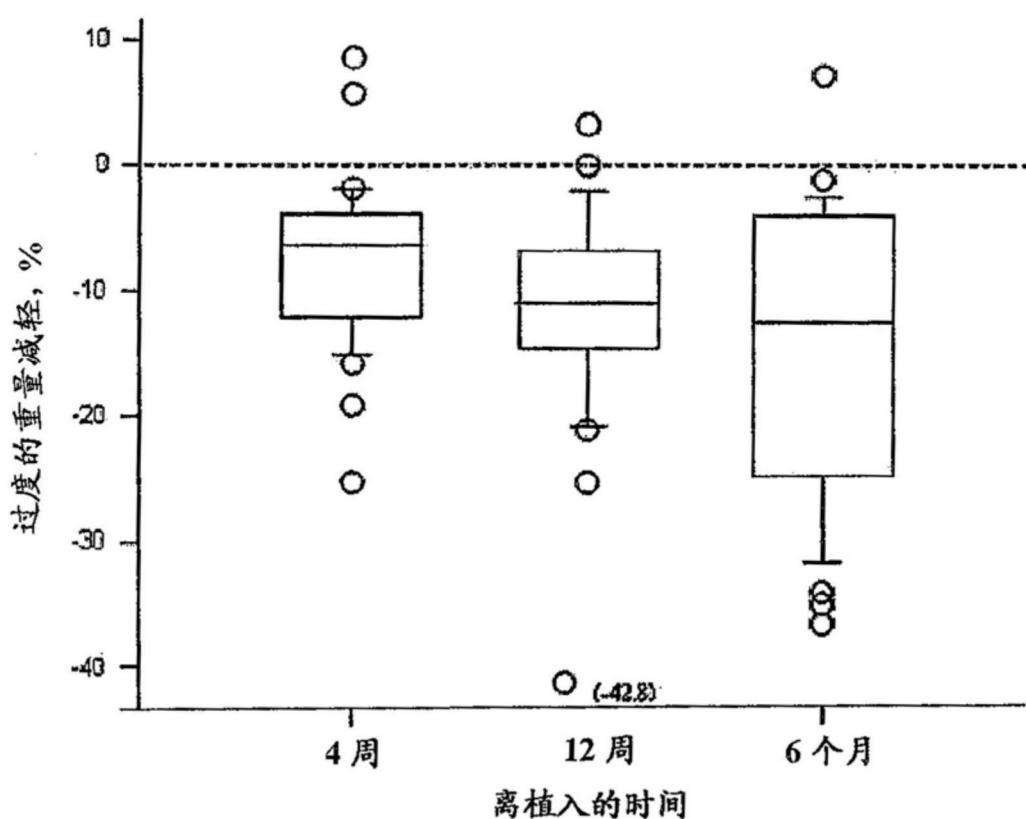
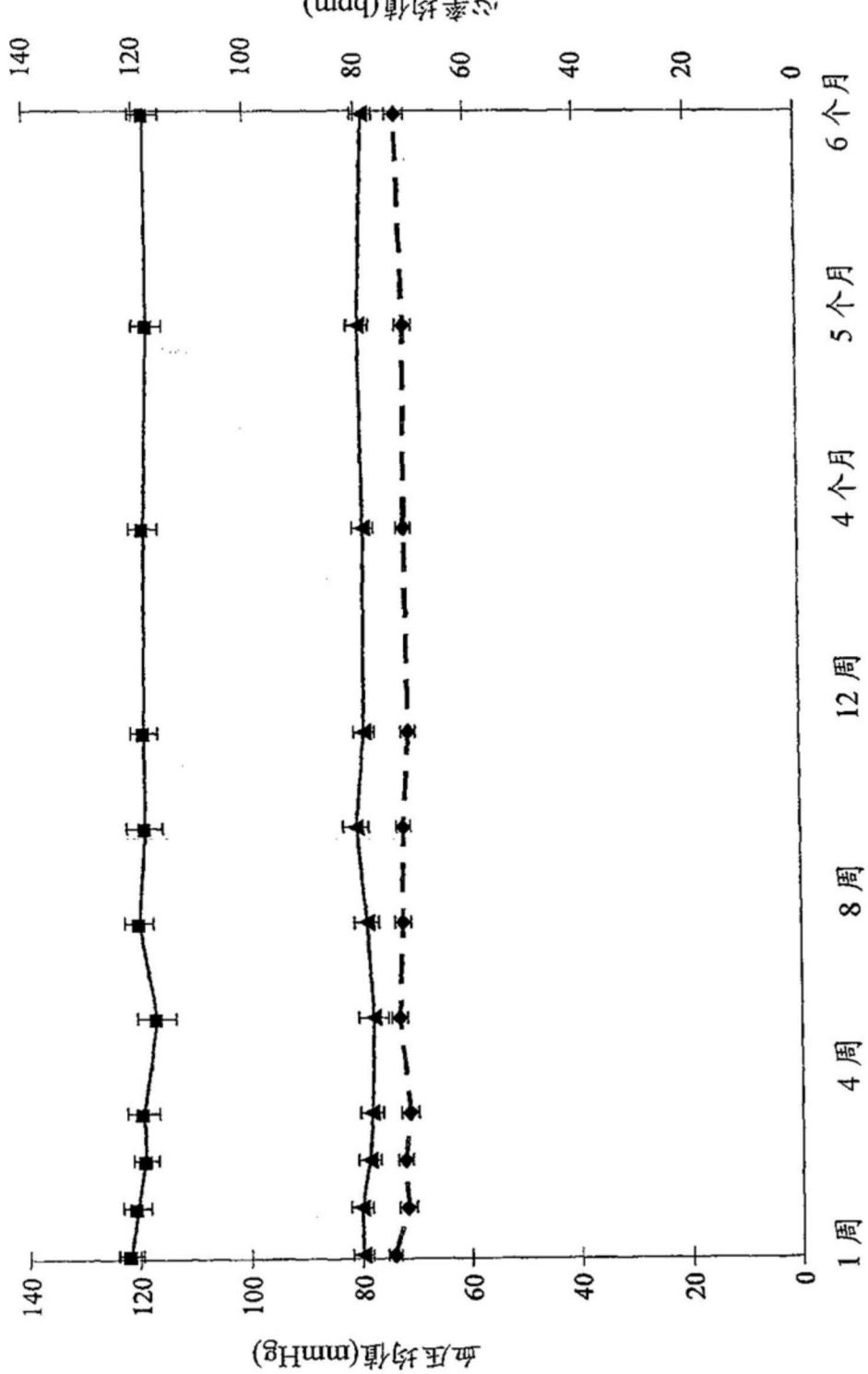


图 7



——■——通过访问得到的 SBP 均值(mmHg) —▲——通过访问得到的 DBP 均值(mmHg) ——————●——通过访问得到的心率均值(bpm)

图 8

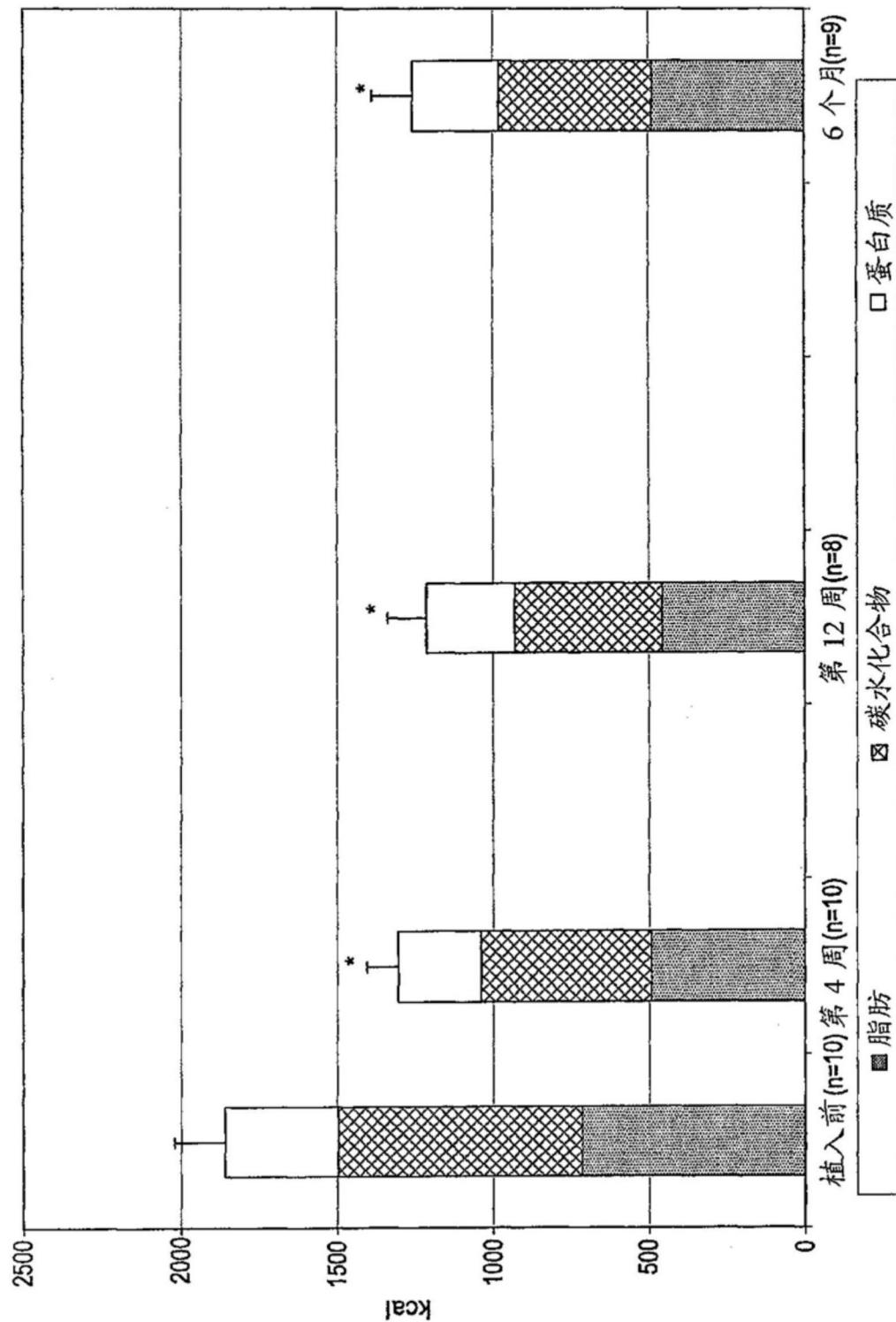


图 9

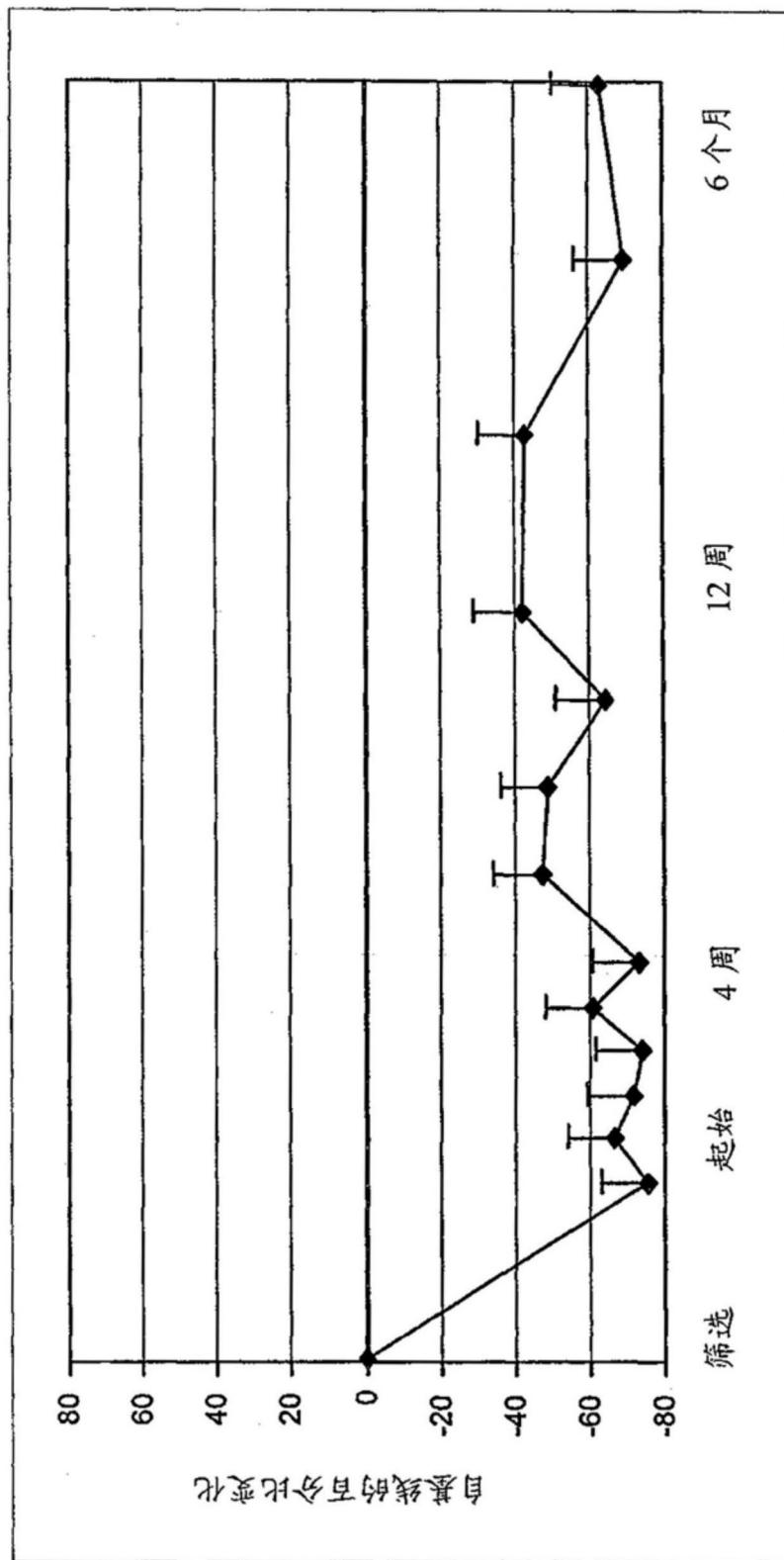


图 10A

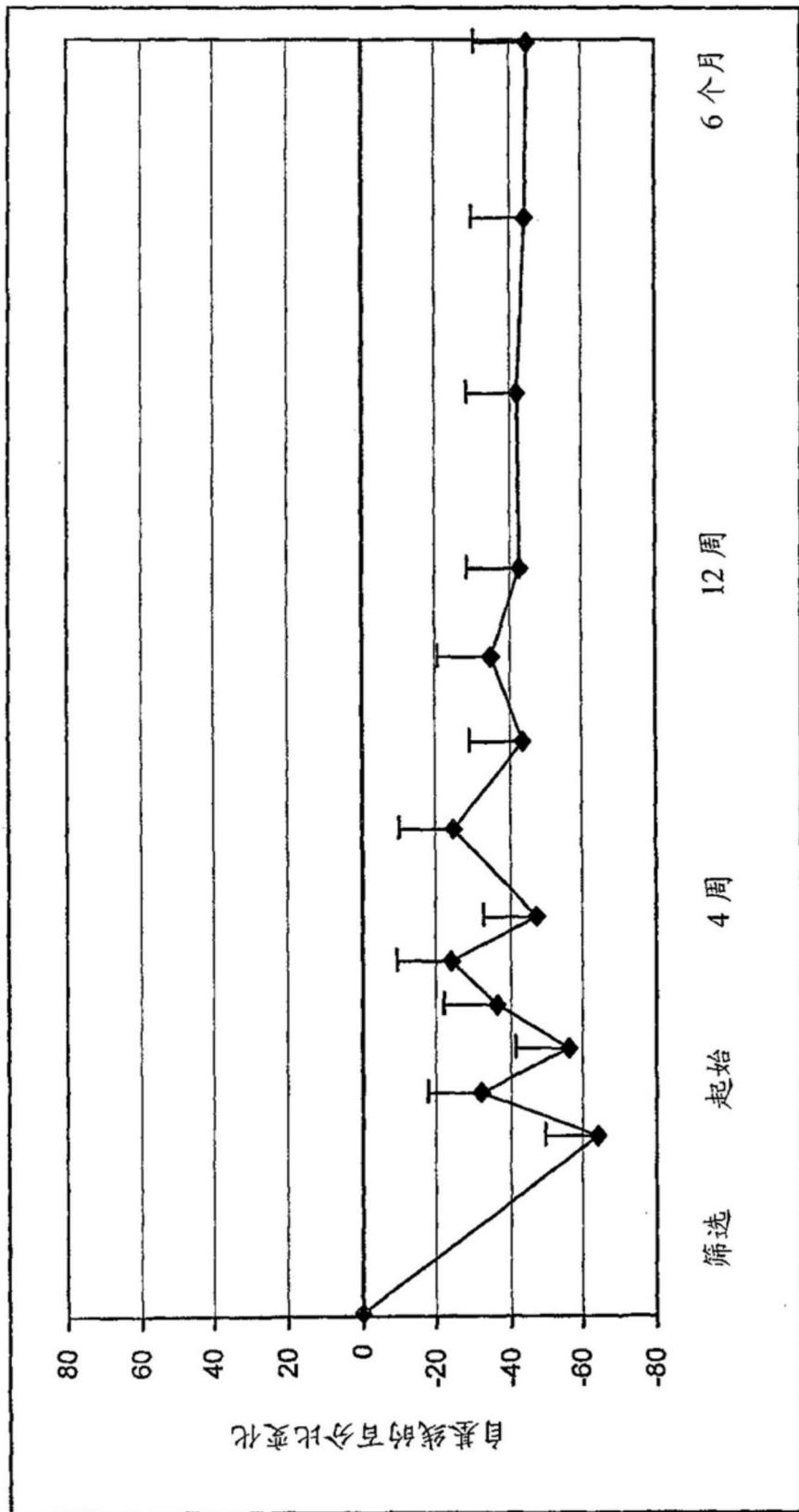


图 10B

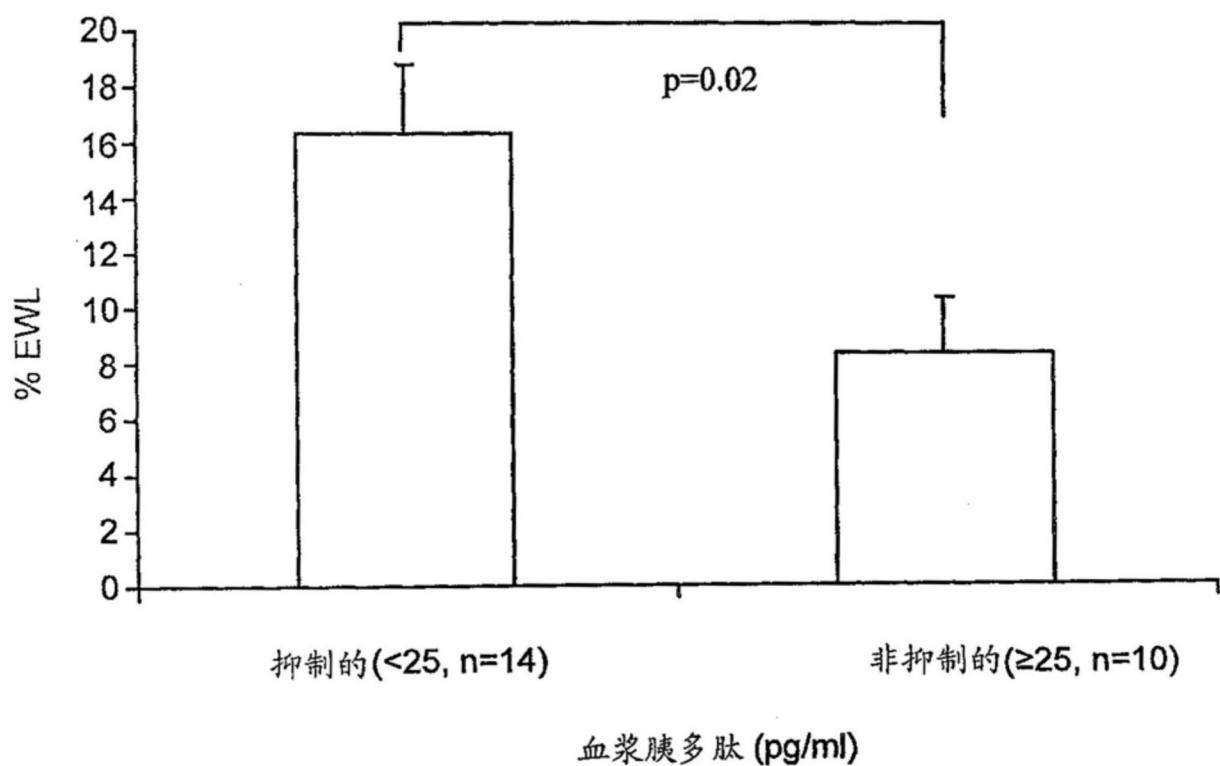


图 11

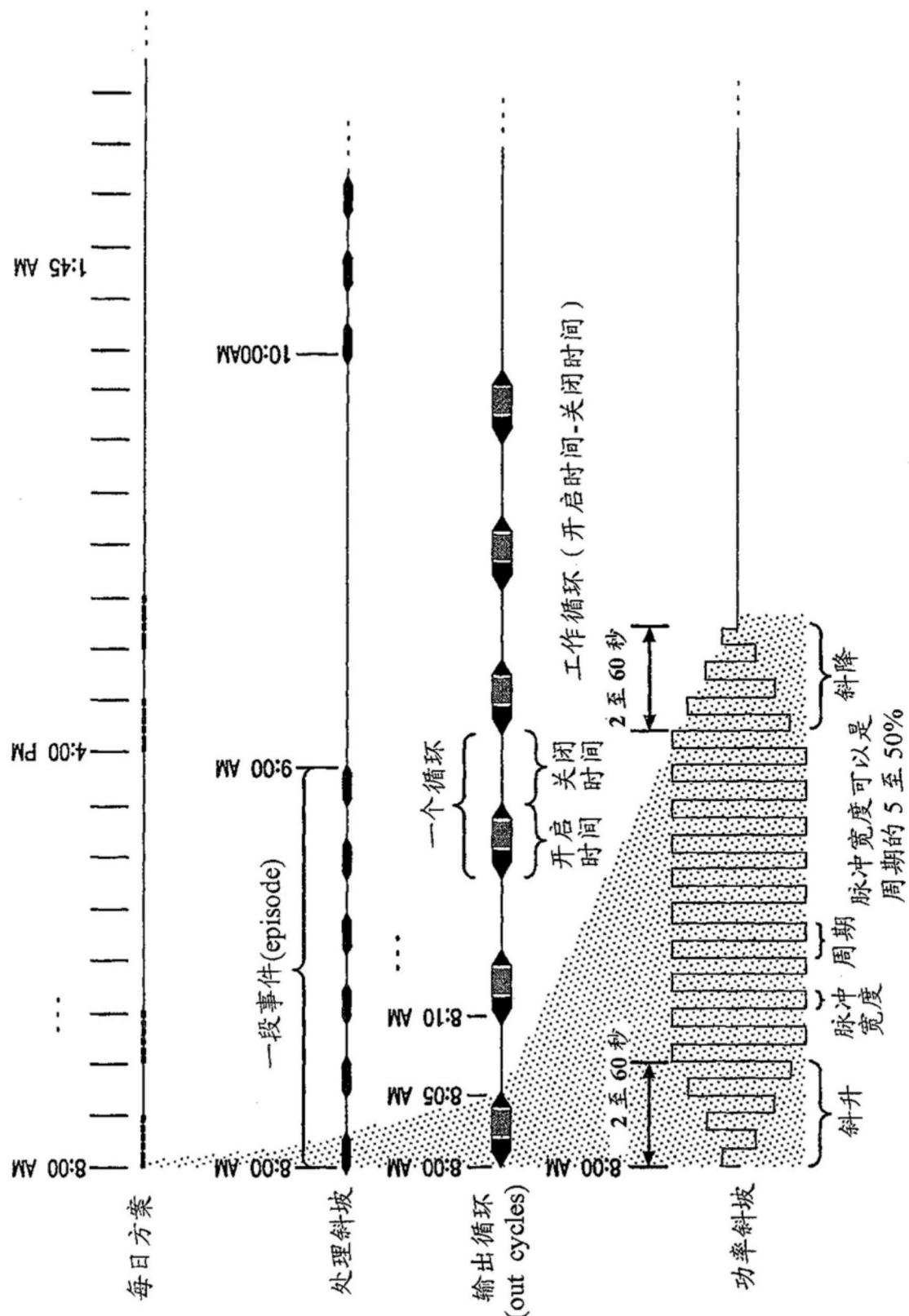


图 12

Abstract

Various methods and apparatus for treating a condition associated with impaired glucose regulation in a subject comprising in one embodiment, applying a neural conduction block to a target nerve at a blocking site with the neural conduction block selected to at least partially block nerve pulses. In another embodiment, combinations of down-regulating and or up-regulating with or without pharmaceutical agents are used to treat impaired glucose regulation. In other embodiments, up-regulation or down-regulation of various nerves, such as the vagus and its branches, and the splanchnic is used to modify the production of GLP-1 and GIP, thereby controlling glucose levels. In yet further embodiments, combinations of down-regulating and or up-regulating with or without pharmaceutical agents are used to modify the production of GLP-1 and GIP, to treat impaired glucose regulation.