



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105407900 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201480039096. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 05. 09

A61K 35/16(2015. 01)

(30) 优先权数据

A61K 35/12(2015. 01)

61/821, 319 2013. 05. 09 US

A61K 38/18(2006. 01)

61/893, 444 2013. 10. 21 US

A61N 1/32(2006. 01)

A61P 43/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 01. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/037496 2014. 05. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/183033 EN 2014. 11. 13

(71) 申请人 先进神经变性疗法有限公司

地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 迪普纳林·马哈拉杰

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 王玮玮 郑霞

权利要求书2页 说明书26页 附图21页

(54) 发明名称

治疗或预防与患者中老化相关的疾病、与包含干细胞的组合物和 / 或电磁信号一起施用的 G-CSF

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗衰老性疾病包括免疫衰老、免疫功能障碍、炎症和早期淋巴系分化损伤的方法。本发明更具体地涉及使用粒细胞集落刺激因子辅助干细胞动员,这任选地与应用递送适合于身体本身天然磁场模式的精确磁场模式的方法组合,并且还与重新注入先前采集的自体细胞和 / 或血浆组合,所述先前采集的自体细胞和 / 或血浆任选地包括异基因(健康捐赠者)的细胞和血浆。

1. 用于治疗或预防与患者中老化相关的疾病的用途的 G-CSF, 其中所述 G-CSF 用于与电磁信号和 / 或包含干细胞的组合物一起施用。
2. 一种用于治疗或预防与患者中老化相关的疾病的用途的包含干细胞的组合物, 其中所述包含干细胞的组合物用于与电磁信号和 / 或 G-CSF 一起施用。
3. 一种用于治疗或预防与患者中老化相关的疾病的用途的电磁信号, 其中所述电磁信号用于与 G-CSF 和 / 或包含干细胞的组合物一起施用。
4. G-CSF 在制造用于治疗或预防与患者中老化相关的疾病的药物中的用途, 其中所述药物用于与电磁信号和 / 或包含干细胞的组合物一起施用。
5. 包含干细胞的组合物在制造用于治疗或预防与患者中老化相关的疾病的药物中的用途, 其中所述药物用于与电磁信号和 / 或 G-CSF 一起施用。
6. 根据权利要求 1 所述的用于用途的 G-CSF、根据权利要求 2 所述的用于用途的包含干细胞的组合物、根据权利要求 3 所述的用于用途的电磁信号、根据权利要求 4 或权利要求 5 所述的用途, 其中所述施用是同时的、单独的或依序的。
7. 一种治疗或预防与患者中老化相关的疾病的方法, 所述方法包括向患者共施用 G-CSF 和电磁信号, 任选地其中所述方法还包括共施用包含干细胞的组合物。
8. 一种治疗或预防与患者中老化相关的疾病的方法, 所述方法包括向患者共施用包含干细胞的组合物和电磁信号, 任选地其中所述方法还包括共施用 G-CSF。
9. 根据权利要求 7 或权利要求 8 所述的方法, 其中所述共施用是同时的、单独的或依序的。
10. 一种用于治疗或预防与患者中老化相关的疾病的药物, 所述药物包含 G-CSF 和包含干细胞的组合物。
11. 根据前述权利要求中的任一项所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物, 其中所述疾病选自自由以下组成的组: 免疫衰老、免疫机能障碍、炎症以及早期淋巴系分化损伤。
12. 根据前述权利要求中的任一项所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物, 其中所述疾病选自自由以下组成的组: 贫血、慢性病、自身免疫性疾病、癌症、心血管疾病、感染、代谢疾病、神经退行性疾病、蛋白能量营养不良症和衰弱症。
13. 一种在患者中动员干细胞和 / 或干细胞活化的方法, 所述方法包括向患者施用电磁信号和以下中的至少一种:
 - (i) G-CSF ; 以及
 - (ii) 包含干细胞的组合物。
14. 一种在患者中动员干细胞和 / 或干细胞活化的方法, 所述方法包括向患者施用 G-CSF 和包含干细胞的组合物, 任选地其中所述方法还包括施用电磁信号。
15. 一种增加患者中患病部位处干细胞浓度的方法, 所述方法包括向患者施用电磁信号和以下中的至少一种:
 - (i) G-CSF ; 以及
 - (ii) 包含干细胞的组合物。
16. 一种增加患者中患病部位处干细胞浓度的方法, 所述方法包括向患者施用 G-CSF

和包含干细胞的组合物,任选地其中所述方法还包括施用电磁信号。

17. 一种逆转、预防或治疗患者中复制性衰老的方法,所述方法包括向患者施用电磁信号和以下中的至少一种:

(i) G-CSF; 以及

(ii) 包含干细胞的组合物。

18. 一种逆转、预防或治疗患者中复制性衰老的方法,所述方法包括向患者施用 G-CSF 和包含干细胞的组合物,任选地其中所述方法还可包括施用电磁信号。

19. 根据权利要求 13 至 18 中的任一项所述的方法,其中所述施用是同时的、单独的或依序的。

20. 根据前述权利要求中的任一项所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述包含干细胞的组合物含有异基因的和 / 或自体的干细胞。

21. 根据权利要求 20 所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述组合物含有包含自体干细胞的血浆。

22. 根据权利要求 20 所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述组合物含有包含异基因干细胞的血浆。

23. 根据权利要求 22 所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述异基因干细胞源自脐带血。

24. 根据前述权利要求中的任一项所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述电磁信号是振荡磁信号。

25. 根据前述权利要求中的任一项所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述电磁信号相应于天然磁场波形。

26. 根据权利要求 25 所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述天然磁场波形从患有疾病状态的患者中发出,任选地其中所述疾病状态和待治疗的疾病是相同的。

27. 根据前述权利要求中的任一项所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述电磁信号是健康个体的天然磁场波形和患有疾病状态的患者的天然磁场波形之间的差异,任选地其中所述疾病状态和待治疗的疾病是相同的。

28. 根据前述权利要求中的任一项所述的用于用途的 G-CSF、用于用途的包含干细胞的组合物、用于用途的电磁信号、用途、方法或药物,其中所述信号通过使电流穿过线圈组件被施用至或用于施用至患者,任选地其中所述线圈组件选自由以下组成的组:螺线管线圈、螺绕环线圈、平面或扁平线圈和亥姆霍兹线圈。

治疗或预防与患者中老化相关的疾病、与包含干细胞的组合物和 / 或电磁信号一起施用的 G-CSF

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2013 年 5 月 9 日提交的美国临时申请系列号 61/821, 319 和 2013 年 10 月 21 日提交的美国临时申请系列号 61/893, 444 的优先权的权益, 所述临时申请的每一项的内容通过引用以其整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及用于治疗老化性疾病的方法, 所述老化性疾病包括免疫衰老、免疫功能障碍、炎症和早期淋巴系分化损伤。本发明更具体地涉及使用粒细胞集落刺激因子辅助干细胞动员, 这任选地与递送适合身体自身天然磁场模式的精确磁场模式的方法组合, 并且还与重新注入包含干细胞的组合物组合, 所述包含干细胞的组合物诸如先前收集的自体细胞和 / 或血浆, 任选地包括异基因 (健康捐赠者) 细胞和血浆。

[0004] 发明背景

[0005] 在明显正常的细胞增殖时期后显示为生长停滞的现象被称为复制性衰老 (RS)。复制性衰老见于 a) 来自所有年龄的成人的细胞、b) 胚胎组织和 c) 动物。

[0006] 老化与免疫系统的改变相关, 所述改变包括先天免疫、T 淋巴细胞生成和 B 淋巴细胞生成的损伤, 且这些损伤导致受影响的个体中免疫衰老和免疫功能障碍。多能造血干细胞 (HSC) 老化导致早期淋巴系分化的损伤。伴有免疫功能障碍和增加的炎症的免疫衰老是老化和疾病的主要原因, 所述疾病诸如贫血、慢性病、自身免疫性疾病、癌症、心血管疾病、感染、代谢性疾病、神经退行性疾病、蛋白能量营养不良症和衰弱症 (frailty)。

[0007] 振荡磁场已在向患有骨折的临床患者施用物理疗法的过程中使用多年。这些设备通常被称为骨生长刺激器。骨生长由于干细胞刺激、活化和分化而发生。然而, 这些设备的信号是一系列的脉冲或振荡波, 其具有电子生成信号的典型的对称性 (见图 1“常见的电子生成的信号”)。最近, 研究人员已发现了身体发射其自身复杂的电磁场模式。独特的模式与免疫衰老和免疫功能障碍、压力或疾病相关。通过捕捉这些异常的模式, 重新储存和重新接纳这些模式至靶患者, 研究人员提出正常“愈合过程”可被更有效率恢复, 因为这些模式将是天然的生物模式。

[0008] 关于本发明公开的方法描述的独特之处是汇合了这些独特的过程而公布的治疗方式。

[0009] 经历培养的累积群体倍增 (CPD) 细胞的数目在细胞类型和物种之间变化很大。早期结果显示了 CPD 细胞之间的关系可持续, 且该细胞源自的物种的寿命, 例如来自可生存超过一个世纪的加拉帕戈象龟 (Galapagos tortoise) 的细胞, 分裂约 110 次, 而小鼠细胞分裂约 15 次。从患有早老综合症诸如 Werner 综合征 (WS) 的患者采集的细胞展示出比正常人少得多的 CPD。某些“永生的”细胞系可无限分裂而没有达到 RS, 例如, 胚胎生殖干细胞和源自肿瘤诸如 HeLa 细胞的大多数细胞系。

[0010] 细胞衰老的生物标志包括:

[0011] 1) 生长停滞 – 衰老细胞在从细胞周期的 G1 期至 S 期的过渡时期生长停滞。从即使衰老细胞可保留长时间段的代谢活性而生长因子不可刺激细胞分裂这个意义上讲,处于 RS 中的生长停滞是不可逆的;

[0012] 2) 细胞形态 – 衰老细胞比早期 CPD 细胞更大,且衰老群体具有比早期 CPD 更多样的形态型(注意图 12,其示出了正常人成纤维细胞(左)和显示衰老形态的成纤维细胞(在右侧的三个细胞))。注意衰老细胞常见的延伸形态。

[0013] 3) 衰老相关的 β -半乳糖苷酶(SA β -gal)活性 – 在体外和体内,SA β -gal 阳性的细胞的百分比分别随 CPD 和年龄而增长。在永生的细胞系,诸如 HeLa 肿瘤细胞,SA β -gal 阳性的细胞的百分比与 CPD 不相关。SA β -gal 的增加还与衰老形态型的出现相关;

[0014] 4) 多倍体增加 – 多倍体细胞(即,具有三个或更多个染色体拷贝的细胞)的百分比已显示增加。至少在一些细胞中在体内 RS 期间和老化期间两者中还观察到了线粒体 DNA(mtDNA)的缺失;

[0015] 5) 基因表达水平的变化 – 若干基因的表达水平在体外细胞老化期间发生了变化。在衰老细胞中过表达的一种重要类型的基因是炎症调节因子,如白细胞介素 6(IL6);由衰老细胞在驱动衰老时分泌的促炎症蛋白,其可导致正反馈环,并导致在衰老细胞附近的正常细胞中的衰老诱导。

[0016] 6) 金属蛋白酶和热休克蛋白产生 – 衰老细胞还展示了降解细胞外基质的金属蛋白酶的增加的活性和表达热休克蛋白的减少的能力;

[0017] 7) 端粒缩短 – 人成纤维细胞中 RS 的主要原因,其在老化中起重要作用。

[0018] 发明概述

[0019] 在明显正常的细胞增殖时期之后显示为生长停滞的现象被称为复制性衰老(RS)。复制性衰老见于 a) 来自所有年龄的成人的细胞、b) 胚胎组织和 c) 动物。本发明公开了用于治疗起因于老化过程的许多病的治疗模式。

[0020] 老化与免疫系统的改变相关,所述改变包括先天免疫、T 淋巴细胞生成和 B 淋巴细胞生成中的损伤,且这些损伤导致受影响的个体中免疫衰老和免疫功能障碍。多能造血干细胞(HSC)老化导致早期淋巴系分化的损伤。伴有免疫功能障碍和增加的炎症的免疫老化是老化和疾病的主要原因,所述疾病诸如贫血、慢性病、自身免疫性疾病、癌症、心血管疾病、感染、代谢性疾病、神经退行性疾病、蛋白能量营养不良症和衰弱症。

[0021] 振荡磁场已在向患有骨折的临床患者施用物理疗法的过程中使用多年。这些设备通常被称为骨生长刺激器。骨生长由于干细胞刺激、活化和分化而发生。然而,这些设备的信号是一系列的脉冲或振荡波,其具有电子生成信号典型的对称性(见图 1“常见的电子生成的信号”)。最近,研究人员已发现了身体发射其自身复杂的电磁场模式。独特的模式与免疫衰老和免疫功能障碍、压力或疾病相关。通过捕捉这些异常的模式,重新储存和重新接纳这些模式至靶患者,研究人员提出正常“愈合过程”可被更有效率恢复,因为这些模式将是天然的生物模式。授予 Parker 的美国专利号 7,361,136 描述了利用这样的设备的治疗方法,并通过引用以其整体并入本文。

[0022] 本发明公开的方法描述了治疗模式,所述治疗模式代表了一种或更多种这些治疗方法的汇合。

[0023] 因此,本发明的主要的目的是,通过使用干细胞动员剂 G-CSF(粒细胞集落刺激因

子)与以下的一种或更多种的组合治疗老化性疾病、伴有免疫衰老和免疫功能障碍和炎症的老化性疾病、以及早期淋巴系分化损伤:

[0024] 使用细胞采集设备采集自体干细胞和血浆;

[0025] 重新注入先前采集的自体细胞和或血浆;

[0026] 重新注入先前采集的自体细胞以及异基因(健康捐赠者)细胞和或血浆;以及

[0027] 重新注入异基因(健康捐赠者)细胞和或血浆。

[0028] 通过如下的干细胞活化治疗老化性疾病和伴有免疫衰老和免疫功能障碍和炎症的老化性疾病:使用递送适合身体自身天然磁场模式的精确磁场模式的方法,并且以能够常规临床治疗使用的仪器如此做,所述方法与和以下的一种或更多种组合的干细胞动员剂 G-CSF(粒细胞集落刺激因子)相组合:

[0029] 使用采集设备采集自体细胞和或血浆,和重新注入先前采集的自体细胞和或血浆;以及

[0030] 重新注入先前采集的自体细胞和或血浆以及异基因(健康捐赠者)细胞和血浆。

[0031] 通过如下的干细胞活化治疗老化性疾病和伴有免疫衰老和免疫功能障碍和炎症的老化性疾病:利用能够常规临床治疗使用的仪器,使用递送适合身体自身天然磁场模式的精确磁场模式的方法与健康捐赠者的异基因细胞和/或血浆组合。

[0032] 通过如下的干细胞活化治疗老化性疾病和伴有免疫衰老和免疫功能障碍和炎症的老化性疾病:利用能够常规临床治疗使用的仪器,使用递送适合身体自身天然磁场模式的精确磁场模式的方法与干细胞动员剂 G-CSF(粒细胞集落刺激因子)组合,。

[0033] 通过如下的干细胞活化治疗老化性疾病和伴有免疫衰老和免疫功能障碍和炎症的老化性疾病:利用能够常规临床治疗使用的仪器,使用递送适合身体自身天然磁场模式的精确磁场模式的方法

[0034] 通过如下的干细胞活化治疗老化性疾病和伴有免疫衰老和免疫功能障碍和炎症的老化性疾病:利用能够常规临床治疗使用的仪器,使用递送适合身体自身天然磁场模式的精确磁场模式的方法与自体细胞和/或血浆组合。

[0035] 本发明的其他目的和优势将从结合其中通过说明和实例的方式被阐述的任何附图、本发明的某些实施方案的以下描述变得明显。本文包含的任何附图构成了本说明书的一部分,并包括本发明的示例性的实施方案,并说明其各种目的和特征。

附图说明

[0036] 图 1 示出了

[0037] 常见的电子产生的信号;

[0038] 图 2 示出了老化、免疫衰老、炎症和疾病状态之间的关系;

[0039] 图 3 示出了在 Vanderbilt University 的 SQUID 装置;

[0040] 图 4 示出了体内发现的天然的复杂的生物波形;

[0041] 图 5 示出了青蛙神经的天然的复杂的生物波形;

[0042] 图 6 示出了提取、分析和导出波形的概念;

[0043] 图 7 示出了经由电流的磁场产生;

[0044] 图 8 示出了螺线管设计场发生器的使用;

- [0045] 图 9 示出了螺绕环磁场施加器 (toroidal magnetic field applicator) ;
- [0046] 图 10 示出了亥姆霍兹线圈场施加器 (Helmholtz coil field applicator) ;
- [0047] 图 11 示出了平面场施加器 (planar field applicator) ;
- [0048] 图 12 正常细胞与衰老细胞形态的图 ;
- [0049] 图 13 示出了本发明方法对调控患者 1 中的炎性标志物和非炎性标志物水平的效应 ;
- [0050] 图 14 示出了本发明方法对调控患者 2 中的炎性标志物和非炎性标志物水平的效应 ;
- [0051] 图 15 示出了本发明方法对调控患者 2 中的自然杀伤细胞的水平的效应 ;
- [0052] 图 16 示出了本发明方法对调控患者 3 中的炎性标志物和非炎性标志物水平的效应 ;
- [0053] 图 17 示出了本发明方法对调控患者 4 中的幼稚 T 细胞的水平的效应 ;
- [0054] 图 18 示出了本发明方法对调控患者 4 中的中央记忆 T 细胞 (Central Memory T cells) 和自然杀伤细胞活性的水平的效应 ;
- [0055] 图 19 示出了本发明方法对调控患者 5 中的幼稚 T 细胞的水平的效应 ;
- [0056] 图 20 示出了本发明的方法对调控患者 5 中的中央记忆 T 细胞的水平的效应 ;
- [0057] 图 21 示出了本发明方法对调控患者 5 中的自然杀伤细胞活性的水平的效应 ;
- [0058] 图 22 示出了本发明方法对调控患者 6 中的自然杀伤细胞活性的水平的效应 ;
- [0059] 图 23 示出了本发明方法对调控患者 7 中的自然杀伤细胞活性的水平的效应 ;
- [0060] 图 24 是 SPECT 扫描图像,其显示了神经退行性疾病患者在根据本发明治疗之后的改善 ;
- [0061] 图 25 示出了本发明方法对调控患者 8 中的自然杀伤细胞活性的水平的效应 ;
- [0062] 图 26 示出了本发明方法对调控患者 9 中的总 B 细胞的水平的效应 ;
- [0063] 图 27 示出了本发明方法对调控患者 9 中的记忆 T 细胞的水平的效应 ;
- [0064] 图 28 示出了本发明方法对调控患者 9 中的幼稚 T 细胞的水平的效应 ;
- [0065] 图 29 示出了本发明方法对调控患者 9 中的自然杀伤细胞活性的水平的效应。
- [0066] 发明详述
- [0067] 老化与免疫系统的改变相关,所述改变包括在先天免疫、T 淋巴细胞生成和 B 淋巴细胞生成中的损伤,且这些损伤导致受影响的个体中免疫衰老。
- [0068] 造血干细胞 (HSC) 的改变了的分化能力与小鼠和人中老化期间淋巴细胞生成的减少有因果关联。全基因组表达分析表明,HSC 在基因表达上的内在改变导致了这一表型。HSC 池 (pool) 包含偏向于骨髓分化或淋巴分化的不同的 HSC 亚群。存在在老化后,偏向骨髓的 HSC 被保持,然而偏向淋巴的 HSC 丢失的证据。这些导致了随老化发生的骨髓淋巴细胞生成 (myelolymphopoiesis) 的不平衡。这种 HSC 亚群的老化相关的选择的分子原因仍待划定。
- [0069] 在小鼠和人中,DNA 损伤的积累一直与 HSC 的老化相关。此外,对端粒酶敲除的小鼠 (Terc^{-/-}) 的研究揭示了响应于端粒功能障碍的慢性 DNA 损伤信号传导导致具有牵涉细胞内在检验点和血液循环环境的改变两者的淋巴细胞生成的强烈减少的造血偏移 (hematopoietic skewing) 加速的证据。HSC 老化导致早期淋巴细胞系分化的损伤。该过程

与老化期间胜任骨髓的 HSC 的选择性增加和与胜任淋巴的 HSC 的减少相关。这种在 HSC 亚群的维持中的老化相关的偏移导致了在老化期间淋巴细胞生成中的缺陷和免疫功能降低。可引起干细胞老化的分子机制包括 DNA 损伤和端粒功能障碍的累积,并且干细胞内在检验点和干细胞环境(小生境(niche)和系统环境)中的改变可导致 HSC 亚群的年龄依赖性选择是可能的。HSC 的不同的亚群的选择性存活还导致了恶性肿瘤在造血系统中的发展,且胜任骨髓的 HSC 的选择性维持提高了髓系中突变累积的风险,从而导致老化期间骨髓增殖性疾病的增加。胜任淋巴的 HSC 的损失可通过损害淋巴祖细胞小生境中的增殖性竞争引起淋巴系来源的恶性肿瘤。沿着这些方向已经证实,造血祖细胞增殖中老化相关的损伤选择恶性克隆的结果。相比于对肿瘤促进的可能影响,HSC 亚群的衰竭可用作牵涉损伤的 HSC 的衰竭的肿瘤抑制机制是可想的。细胞表面标志组合可把人造血细胞细分为不同的亚群,所述亚群还可被细分为人老化期间胜任淋巴的和/或胜任骨髓的亚群。基于 CD10⁺ 祖细胞缺乏髓样和类红细胞潜能但可产生所有淋巴系的发现,人骨髓中的多能造血干细胞(HSC)的淋巴分化的逐步过程一直被认为开始于细胞表面抗原 CD10(CALLA 或 MME)在 CD34⁺ 祖细胞上的表达。然而,随后的研究已经显示了 CD34⁺、CD10⁺ 细胞,甚至没有系标志表达的那些(Lin⁻:CD3⁻、CD14⁻、CD15⁻、CD19⁻、CD56⁻、CD235a⁻),显示了强烈偏向 B 细胞潜能,具有相对很少 T 细胞或自然杀伤(NK)细胞潜能。缺乏 CD24 表达的 CD34⁺、Lin⁻、CD10⁺ 细胞是 CD34⁺、Lin⁻CD10⁺CD24⁺ 群的前体,但尽管如此以几个 B 细胞特异性基因的表达显示了定型为 B 细胞系的分子证据。人 L-选择素(CD62L)表达于淋巴细胞,并介导归位到外周淋巴器官。研究已经报道了,c-Kit+Lin-Sca-1⁺ 小鼠骨髓细胞上 CD62L 的表达的上调,与类红细胞和巨核细胞潜能的损失和有效胸腺移植相关。在人细胞的淋巴定型的祖先层次中,先于定型为 B 淋巴系的淋巴引发(lymphoid priming)阶段,在 CD10 表达之前或独立于 CD10 表达,是人骨髓中的 CD34⁺、Lin⁻、CD10⁻ 祖先亚群,其具有高表达的 CD62L 且缺乏促克隆形成的髓样或类红细胞潜能。在基质培养中,这些细胞能够产生 B 细胞,NK 细胞和 T 细胞,以及单核细胞和树突状细胞。

[0070] 老化与免疫系统的改变相关,所述改变包括在 T 淋巴细胞生成和 B 淋巴细胞生成中的损伤,且这些损伤导致受影响的个体中免疫衰老。伴有免疫功能障碍和增加的炎症的免疫衰老是老化和疾病的主要原因,所述疾病诸如贫血、慢性病、自身免疫性疾病、癌症、心血管疾病、感染、代谢性疾病、神经退行性疾病、和蛋白能量营养不良症。

[0071] 自从 SQUID(图 3“在 Vanderbilt University 的 SQUID 装置”)的发现和发展以来,已发现了天然的磁场波形与生物过程相关。这些波形以复杂的模式出现,诸如在此所显示的(图 4“身体内发现的天然的复杂的生物波形”)。

[0072] 尽管关于这些波形的测量和记录不存在新东西,通过现代电子学的进步,这些波形在有用临床设备上的应用最近已近成为可能。因此,以治疗有效的方式识别、提取和分离以及然后递送那些磁场模式的方法是本发明的主要的目的(图 6“提取,分析和导出”)。

[0073] 自从二十世纪六十年代后期以来,研究人员提出磁场波形的信息内容被身体接受和识别(如果以特定的方式递送),并对疗效有用。现代骨生长刺激器是这样的设备的一个实例,由此该设备已经证明在医疗应用上有效,以提高骨组织的修复和生长。理论上,根据该方法递送的方法和设备应当证明为更有效地向患者递送医学治疗。

[0074] 已测量了许多身体过程的天然生物波形。图(图 4“身体内发现的天然的复杂生

物波形”)描述了这些过程中的几个。最近,已使用复杂和敏感的记录技术记录甚至具有更高敏感度的生物过程,诸如单个神经轴突的发放(firing)。生物波形还与特定的疾病和炎症过程相关,其引起定位在疾病部位的干细胞的活化,并且从骨髓被动员进入血液到达疾病部位。这些波形被推测与身体的天然治愈过程相关。研究人员还推测应用于身体的外部电磁信号被忽略,除非其是:

[0075] ● 损害信号,诸如电离信号(例如,X-射线)

[0076] ● 影响损伤部位的良性信号(例如,老化性疾病和伴有免疫衰老和免疫功能障碍和炎症的老化性疾病)。

[0077] 本文提出的设备是将天然生物波形电磁场递送到损伤部位,并因此比先前与提高疾病部位处于干细胞浓度的方法组合使用的信号更有效地发挥功能。本方法是这些天然生物波形在适合于特定损伤的那些波形的产生和递送中的实际使用。

[0078] 捕获、储存和复制生物波形的过程

[0079] 整个过程开始于:

[0080] ● 生物信号的发现

[0081] ● 修复信号的分离

[0082] ● 修复信号的储存

[0083] ● 修复信号的产生

[0084] ● 修复信号的递送

[0085] ● 遵从指定的方案

[0086] 生物信号的发现

[0087] 发现过程开始于已知的病理病症。例如,癌症具有用于修复免疫功能障碍和免疫衰老和炎症的被很好理解的起作用的生物过程。这些过程都包含天然的生物波形的产生和发射。

[0088] 因此,该发现开始于具有已知病症的患者和用来检测和测量病症波形的被称为SQUID(超导量子干涉器(Superconductive Quantum Interference Device))的敏感的测量设备。该设备,或该设备的代表被示于图3“在Vanderbilt University的SQUID装置”中。由身体或生物有机体所产生的波形具有某些特定的特征。某些波形的实例被示于图5“青蛙神经的天然的复杂生物波形”中。

[0089] SQUID装置使由基础病理病症引起的天然生物波形的测量容易,所述SQUID装置被常规用于测量那些类型的波形。相反,身体可发射与正常生物学功能相关的某些天然生物波形。即,那些波形从健康受试者来捕获。

[0090] 修复信号的分离

[0091] 患者靶病理和患者无损伤靶的天然生物波形被预期在某些特征上不同。事实上,罗马尼亚研究人员已经在文献中报道这些信号确实存在并可被分离。分离过程可通过如下发生:使用模式识别或其他图像技术数字化那些波形、分析并然后对模式进行某些数字操作。波形的分离是简单的程序,通过所述程序测量采取:

[0092] ● 健康受试者

[0093] ● 患有老化性疾病以及和患有伴有免疫衰老和免疫功能障碍和炎症的老化性疾病的受试者

[0094] 每次测量使用机械的或电子的转换工具 (means) 来捕获和数字化, 并置于常见的文件格式。进一步分离疑似天然生物信号的程序是藉以比较两个波形产生“差异”波形的过程 (见第 10 页“提取、分析和导出”), 该“差异”波形然后被提出作为有助于治疗过程的疑似生物波形。

[0095] 原始来源的波形例如“疾病”波形与“正常”波形在研究中被用作参考波形来比较那些波形针对“差异”波形的相对效力。

[0096] 修复信号的储存

[0097] 最终选定的修复信号然后以电子形式, 通常以数字化的方式被储存, 或其可以以打印的图像形式被储存。这可使用用于电子存储介质的常见的平面文件或相关数据库。

[0098] 修复信号的产生

[0099] 储存的电子信号模式然后在然后运转外部施加器的设备 (本文称为调制器 (Modulator)) 中被重新生成。这些电子模式的重新生成可以以许多方式发生:

[0100] ●使用内部的数字的查找表

[0101] ●使用内部导出方程, 其然后被解决

[0102] ●使用一系列的信号, 诸如是以傅里叶级数发现的。基础修复后信号然后被重新生成, 然后所述信号被生成设备关于以下调制:

[0103] ●频率

[0104] ●强度

[0105] ●工作循环 (duty cycle)

[0106] 这最终的信号然后被扩大和制备用于递送至患者或受试者。

[0107] 修复信号的递送

[0108] 已被捕获、储存、处理和调制的修复信号现在将要被递送。磁场通过传递电流穿过各种形式的线圈组件进行递送, 如图 7 中通常示出的。这些类型可以是:

[0109] ●螺线管

[0110] ●螺绕环

[0111] ●平面 (或扁平) 线圈

[0112] ●亥姆霍兹线圈

[0113] 螺线管磁场模式可见于图 8“螺线管设计的使用”。螺绕环磁场模式可见于图 9“螺绕环磁场施加器”。平面线圈设计可见于图 11“平面场施加器”。亥姆霍兹设计可见于图 10“亥姆霍兹线圈场施加器”。

[0114] 在将电流递送到各种类型的施加器之前, 调制器功率必须将存储的信号扩大到由其可供给线圈能量的水平。这种扩大在线性扩大的情况下, 可需要耗费多达 500 瓦特的功率水平, 或在转换型 (数字) 设计的情况下可显著降低。

[0115] 遵从指定的方案

[0116] 遵从指定的方案, 可需要具体说明某些类型阶段治疗程序。这些程序通常需要:

[0117] ●一定时间的施用暴露

[0118] ●在暴露之间的一定时间

[0119] ●一定的暴露剂量

[0120] ●一定的剂量设计

[0121] ●一定的剂量工作循环

[0122] 例如,施用的暴露可需要在几天过程内 30、60 或 90 分钟暴露的阶段暴露。暴露可根据一定的延迟在每次暴露之间是阶段式的。剂量可根据受试者的需要向上或向下调整。剂量设计本身根据选择储存在机器中的一种或数种类型的波形被指定,并且剂量可根据一定的工作循环进行调节。

[0123] 本发明的多种实施方案在以下实施例中说明。

[0124] 实施例 1

[0125] 本方案将评估利用使用粒细胞集落刺激因子 (g-csf) 的干细胞动员和自体干细胞富集血浆进行的干细胞活化改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0126] 他们将每月 5-7 天每日静脉或皮下接受在 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF,持续 12 个月。测量如通过 13 项临床评价报道的抗老化生物标志物和老化的临床标志物的评估将在开始治疗之前以基线来进行,并将在治疗期的期间每 3 个月进行重复,和在完成治疗期之后每三个月进行重复持续另外的 12 个月。一半接受者将在第二个 12 个月研究时期内被随机选择为还以 50ml 等分试样每个月接受自体干细胞富集血浆持续 12 个月。自体血浆捐赠者还是血浆接受者。自体捐赠者将在经历血浆提取法 (plasmapheresis) 之前以 G-CSF 给药三天。这将刺激血浆中干细胞数目的显著增加。

[0127] 该提取法预期的干细胞富集血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样。样品将被冷冻直到相同血浆接受者被治疗的时刻。

[0128] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0129] 1. 免疫衰老组 (Immunosenescence Panel)

[0130] 2. CCL 11

[0131] 3. TGF β 1 生长因子

[0132] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0133] 5. DHEA-S

[0134] 6. 血浆胰岛素

[0135] 7. 端粒长度

[0136] 8. 细胞因子多重 18 (Cytokine Multiplex 18)

[0137] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物 (13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。

[0138] 安全性评估

[0139] 基线体检、血液化学将在基线对所有接受者进行。这些将在治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后重复,以及在完成最后治疗后的 1 年内每季度重复一次。

[0140] 安全性和耐药性将通过持续报道不良事件进行监测。

[0141] 实施例 2

[0142] 本方案将评估利用使用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 的干细胞动员和自体干细胞富集血浆进行的干细胞活化改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0143] 患者将用 G-CSF 干细胞动员和自体干细胞富集血浆来治疗,以改进接受者中抗老

化生物标志物的水平。

[0144] 主要的目的：

[0145] 在治疗期间，患者将继续被评价在治疗一年和治疗结束后一年的期间接受者中抗老化生物标志物水平的改进。

[0146] 第二目的：

[0147] 如通过 13 项临床评价报道的老化的临床标志物的改进。

[0148] 研究设计：

[0149] 本研究被分类为阶段 I/II，由于所述研究将使用长期存在的安全“药物”（G-CSF；自体血浆；因此阶段 II）但以新颖的方式（因此阶段 I）。

[0150] 他们将每月 5-7 天每日经静脉或皮下接受在 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF，持续 12 个月。在 5-7 天时期的第一天，他们还将以 50ml 等分试样每月接受自体干细胞富集血浆，持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行，并在治疗期的期间每 3 个月进行重复，以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外，临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0151] 自体捐赠者将在经历血浆提取法前，用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 静脉或皮下给药持续 5-7 天持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。该提取法预期的干细胞富集血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样。样品将被冷冻直到相同血浆接受者被治疗的时刻。

[0152] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年，以检查治疗的长期效应。这些评价为：

[0153] 1) 免疫衰老组

[0154] 2) CCL 11

[0155] 3) TGF β 1 生长因子

[0156] 4) 核因子 κ β (NF κ B)

[0157] 5) DHEA-S

[0158] 6) 血浆胰岛素

[0159] 7) 端粒长度

[0160] 8) 细胞因子多重 18

[0161] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物（13 个的组），其将提供用于评价的第二效力数据。

[0162] 实施例 3

[0163] 本方案将评估利用使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）的干细胞动员和自体干细胞富集血浆进行的干细胞活化与注入来自 ABO- 匹配的脐带血健康的异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0164] 患者将用 G-CSF 干细胞动员和自体干细胞富集血浆与注入来自 ABO 匹配的健康脐带血异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合来治疗，以改进接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0165] 对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣的，并愿意接受 G-CSF 干细胞动员以及

自体干细胞富集血浆的剂量和注入来自 ABO 匹配的健康脐带血异基因捐赠者的干细胞富集血浆的成人,将每月进行治疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0166] 他们将每月 5-7 天每日静脉或皮下接受 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF,持续 12 个月。在 5-7 天时期的第一天,他们还将以 50ml 等分试样每月接受自体干细胞富集血浆,持续 12 个月。在每日 G-CSF 持续 5-7 天时期结束之后,他们还将以 50ml 等分试样每月接受异基因脐带血干细胞富集血浆,持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行,并在治疗期的期间每 3 个月进行重复,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0167] 自体捐赠者将在经历血浆提取法前,用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。

[0168] 该提取法预期的干细胞富集血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样。样品将被冷冻直到相同血浆接受者被治疗的时刻。

[0169] 异基因脐带血血浆捐赠者:

[0170] 所有脐带血血浆的捐赠将取自从出生时娩出的胎盘收集的健康婴儿脐带血中提取和正常丢弃的血浆,并且其干细胞将被冷冻保存用于婴儿在以后日期个人使用。

[0171] 预期来自脐带血的血浆产量约为 55ml。血浆将被分成约 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样(用于交叉匹配)。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。

[0172] 基于 ABO 类型的平均患病率,预计每个接受者需要的捐赠者的数目将大约是 12 个至 15 个。

[0173] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0174] 1. 免疫衰老组

[0175] 2. CCL 11

[0176] 3. TGF β 1 生长因子

[0177] 4. 核因子 κ B (NF κ B)

[0178] 5. DHEA-S

[0179] 6. 血浆胰岛素

[0180] 7. 端粒长度

[0181] 8. 细胞因子多重 18

[0182] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物(13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。

[0183] 实施例 4

[0184] 接受者将用 G-CSF 干细胞动员和自体干细胞富集血浆与注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合来治疗,以改进接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0185] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣,并且其愿意接受 G-CSF 干细胞动员的剂量以及自体干细胞富集血浆和注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆,将每月进行治疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。I)。

[0186] 他们将每月 5-7 天每日静脉或皮下接受 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF, 持续 12 个月。在 5-7 天时期的第一天, 他们还将以 50ml 等分试样每月接受自体干细胞富集血浆, 持续 12 个月。在每日 G-CSF 持续 5-7 天时期结束之后, 他们还将以 50ml 等分试样每月接受异基因干细胞富集血浆, 持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行, 并在治疗期的期间每 3 个月进行重复, 以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外, 临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0187] 自体捐赠者将在经历血浆提取法前, 用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 静脉注射或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。该提取法预期的干细胞富集血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样。样品将被冷冻直到相同血浆接受者被治疗的时刻。

[0188] 异基因干细胞富集血浆捐赠者:

[0189] 构成本研究群体的另外一组将是异基因血浆捐赠者。捐赠者将在经历血浆提取法前, 用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。捐赠者将在提取法当天重复传染病测试。

[0190] 该提取法预期的血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样 (用于交叉匹配)。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。捐赠者被限定为男性和未生育过的女性以避免细胞毒性淋巴细胞和粒细胞抗体的存在。

[0191] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年, 以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0192] 1. 免疫衰老组

[0193] 2. CCL 11

[0194] 3. TGF β 1 生长因子

[0195] 4. 核因子 κ B (NF κ B)

[0196] 5. DHEA-S

[0197] 6. 血浆胰岛素

[0198] 7. 端粒长度

[0199] 8. 细胞因子多重 18

[0200] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物 (13 个的组), 其将提供用于评价的第二效力数据。

[0201] 实施例 5

[0202] 本方案将评估利用使用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 的干细胞动员并与注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0203] 患者将以 G-CSF 干细胞动员并与注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合进行治疗, 将监测接受者中的抗老化生物标志物水平的改进。

[0204] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣, 并且其愿意接受 G-CSF 干细胞动员的剂量和注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆, 将每月进行治

疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。接受者将每月 5-7 天每日静脉或皮下接受 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF,持续 12 个月。在每日 G-CSF 持续 5-7 天时期结束之后,他们还将以 50ml 等分试样每月接受异基因干细胞富集血浆,持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行,并在治疗期的期间每 3 个月进行重复,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0205] 异基因干细胞富集血浆捐赠者:

[0206] 捐赠者将在经历血浆提取法前,用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。该提取法预期的血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样(用于交叉匹配)。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。捐赠者被限定为男性和未生育过的女性以避免细胞毒性淋巴细胞和粒细胞抗体的存在。

[0207] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0208] 1. 免疫衰老组

[0209] 2. CCL 11

[0210] 3. TGF β 1 生长因子

[0211] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0212] 5. DHEA-S

[0213] 6. 血浆胰岛素

[0214] 7. 端粒长度

[0215] 8. 细胞因子多重 18

[0216] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物(13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。

[0217] 实施例 6

[0218] 本方案将评估利用使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的干细胞动员和自体干细胞富集血浆与注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0219] 患者将以 G-CSF 干细胞动员和自体干细胞富集血浆与注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合进行治疗,希望改进接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0220] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣,并且其愿意接受 G-CSF 干细胞动员的剂量以及自体干细胞富集血浆和注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆,将每月进行治疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0221] 接受者将每月 5-7 天每日静脉或皮下接受 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF,持续 12 个月。在 5-7 天时期的第一天,他们还将以 50ml 等分试样每月接受自体干细胞富集血浆持续 12 个月。在每日 G-CSF 持续 5-7 天时期结束之后,他们还将以 50ml 等分试样每月接受异基因干细胞富集血浆,持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行,

并在治疗期的期间每 3 个月进行重复,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0222] 自体捐赠者将在经历血浆提取法前,用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。该提取法预期的干细胞富集血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样。样品将被冷冻直到相同血浆接受者被治疗的时刻。

[0223] 异基因干细胞富集血浆捐赠者:

[0224] 捐赠者将在经历血浆提取法之前,用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。该提取法预期的血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样(用于交叉匹配)。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。捐赠者被限定为男性和未生育过的女性以避免细胞毒性淋巴细胞和粒细胞抗体的存在。

[0225] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0226] 1. 免疫衰老组

[0227] 2. CCL 11

[0228] 3. TGF β 1 生长因子

[0229] 4. 核因子 κ B (NF κ B)

[0230] 5. DHEA-S

[0231] 6. 血浆胰岛素

[0232] 7. 端粒长度

[0233] 8. 细胞因子多重 18

[0234] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物(13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。

[0235] 实施例 7

[0236] 本方案将评估利用使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的干细胞动员与注入来自 ABO 匹配的脐带血异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0237] 患者将以 G-CSF 干细胞动员与注入来自 ABO 匹配的脐带血异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合进行治疗,将改进接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0238] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣,并且其愿意接受 G-CSF 干细胞动员剂量以及注入来自 ABO 匹配的脐带血异基因捐赠者的干细胞富集血浆,将每月进行治疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0239] 接受者将每月 5-7 天每日静脉或皮下接受 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF,持续 12 个月。在每日 G-CSF 持续 5-7 天时期结束之后,他们还将以 50ml 等分试样每月接受异基因脐带血干细胞富集血浆,持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行,并在治疗期的期间每 3 个月进行重复,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0240] 脐带血血浆捐赠者：

[0241] 所有脐带血血浆的捐赠将取自从出生时娩出的胎盘收集的健康婴儿脐带血中提取和正常丢弃的血浆，并且其干细胞将被冷冻保存用于婴儿在以后日期个人使用。期望来自脐带血的血浆产量约为 55ml。血浆将被分成约 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样（用于交叉匹配）。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。

[0242] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年，以检查治疗的长期效应。这些评价为：

[0243] 1. 免疫衰老组

[0244] 2. CCL 11

[0245] 3. TGF β 1 生长因子

[0246] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0247] 5. DHEA-S

[0248] 6. 血浆胰岛素

[0249] 7. 端粒长度

[0250] 8. 细胞因子多重 18

[0251] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物（13 个的组），其将提供用于评价的第二效力数据。

[0252] 实施例 8

[0253] 本方案将评估使用接受者自身的天然磁场模式与用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 的干细胞动员和自体干细胞富集血浆组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化的生物标志物的水平的效力。

[0254] 患者将以 G-CSF 干细胞动员和自体干细胞富集血浆与施用精确天然磁场组合进行治疗以改进接受者中抗老化生物标志物的水平，并改进如通过 13 项临床评价报道的老化临床标志物。

[0255] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣，并且其愿意接受 G-CSF 干细胞动员的剂量以及自体干细胞富集血浆和施用其自身的精确天然磁场，将每月进行治疗持续一年时期，以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0256] 接受者将每月 5-7 天每日静脉或皮下接受 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF，持续 12 个月。在 5-7 天时期的第一天，他们还将以 50ml 等分试样每月接受自体干细胞富集血浆和适合其身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行，并在治疗期的期间每 3 个月进行重复，以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外，临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0257] 自体捐赠者将在经历血浆提取法之前，用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。

[0258] 该提取法预期的干细胞富集血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样。样品将被冷冻直到相同血浆接受者被治疗的时刻。

[0259] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后

被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0260] 1. 免疫衰老组

[0261] 2. CCL 11

[0262] 3. TGF β 1 生长因子

[0263] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0264] 5. DHEA-S

[0265] 6. 血浆胰岛素

[0266] 7. 端粒长度

[0267] 8. 细胞因子多重 18

[0268] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物(13个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。

[0269] 实施例 9

[0270] 本方案将评估使用接受者自身的天然磁场模式与和注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的干细胞动员和自体干细胞富集血浆组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化的生物标志物的水平的效力。

[0271] 患者将以与注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合的 G-CSF 干细胞动员和自体干细胞富集血浆和施用精确天然磁场组合进行治疗以改进接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0272] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣,并且其愿意接受 G-CSF 干细胞动员的剂量以及自体干细胞富集血浆和注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆和施用其自身的精确天然磁场每月一次持续一年时期,将进行治疗,以确定那些标志物是否存在任何改进。接受者将每月 5-7 天每日静脉或皮下接受在 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF,持续 12 个月。在 5-7 天时期的第一天,他们还将以 50ml 等分试样每月接受自体干细胞富集血浆和适合其身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式持续 12 个月。在每日 G-CSF 持续 5-7 天时期结束之后,他们还将以 50ml 等分试样每月接受异基因干细胞富集血浆,持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行,并在治疗期的期间每 3 个月进行重复,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0273] 自体捐赠者将在经历血浆提取法之前,用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。该提取法预期的干细胞富集血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样。样品将被冷冻直到相同血浆接受者被治疗的时刻。

[0274] 异基因干细胞富集血浆捐赠者:

[0275] 异基因血浆捐赠者将是健康年轻的,没有重大医疗诊断的成人(30岁或以下)。体检和标准血液化学和 CBC 将确定其资格。将对每一个捐赠者进行 ABO/Rh 分型、血红蛋白病测试和抗体组(antibody panel)以及传染病测试。捐赠者将在经历血浆提取法之前,用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。捐赠者将在血浆提取法当天重复传染病测试。该提取法预期的血浆的产量是约 2 升。

血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样（用于交叉匹配）。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。捐赠者被限定为男性和未生育过的女性以避免细胞毒性淋巴细胞和粒细胞抗体的存在。

[0276] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年，以检查治疗的长期效应。这些评价为：

[0277] 1. 免疫衰老组

[0278] 2. CCL 11

[0279] 3. TGF β 1 生长因子

[0280] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0281] 5. DHEA-S

[0282] 6. 血浆胰岛素

[0283] 7. 端粒长度

[0284] 8. 细胞因子多重 18

[0285] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物（13 个的组），其将提供用于评价的第二效力数据。将对所有接受者在基线进行基线体检、血液化学。这些将在治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后以及在完成治疗后 1 年内每季度被重复。

[0286] 实施例 10

[0287] 本方案将评估使用天然磁场模式与注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐献者的干细胞富集血浆组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化的生物标志物的水平的效力。

[0288] 接受者将用来自己具有干细胞动员的健康异基因捐赠者的血浆与施用精确天然磁场组合进行治疗以改进血浆接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0289] 对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣的，并愿意接受捐赠者血浆剂量且在同一天他们还将接受适合其身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式的成人，将每月进行治疗持续一年时期，以确定那些标志物是否存在任何改进。接受者将以 50ml 等分试样每月接受 ABO/Rh 交叉匹配的血浆，持续 12 个月。在同一天，接受者将接受施用精确天然磁场。测量生物标志物的评估将在基线进行，并在治疗期的期间每 3 个月进行重复，以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外，临床标志物（13 个的组）还将在那些相同的时间点被收集。

[0290] 血浆捐赠者：

[0291] 所有捐赠者将是健康年轻的，没有重大医疗诊断的成人（30 岁或以下）。体检和标准血液化学和 CBC 将确定其资格。将对每一个捐赠者进行 ABO/Rh 分型和抗体组以及传染病测试。捐赠者将在经历血浆提取法之前，用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。捐赠者将在血浆提取法当天重复传染病测试。

[0292] 该提取法预期的血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样（用于交叉匹配）。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。捐赠者被限定为男性和未生育过的女性以避免细胞毒性淋巴细胞和粒细胞抗体的存在。

[0293] 接受者只要其没有重要医疗问题可以为任何年龄或性别,所述医疗问题是将被输入捐赠者血浆以及施用适合接受者身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式所禁忌的医疗问题。这将由体检和标准血液化学和 CBC 所确定。他们的 ABO/Rh 类型还将被测试。

[0294] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0295] 1. 免疫衰老组

[0296] 2. CCL 11

[0297] 3. TGF β 1 生长因子

[0298] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0299] 5. DHEA-S

[0300] 6. 血浆胰岛素

[0301] 7. 端粒长度

[0302] 8. 细胞因子多重 18

[0303] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物 (13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。将对所有血浆捐赠者和接受者在基线进行基线体检、血液化学和传染病标志物。这些除了传染病标志物以外将在治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后以及在完成治疗后 1 年内每季度被重复。

[0304] 实施例 11

[0305] 本方案将评估使用天然磁场模式与注入来自 ABO 匹配的健康脐带血异基因捐赠者的干细胞富集血浆组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0306] 接受者将用来自健康脐带血异基因捐赠者的血浆结合施用精确天然磁场进行治疗以改进血浆接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0307] 对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣的,并愿意接受脐带血捐赠者血浆剂量且在同一天他们还将接受适合其身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式的接受者,将每月进行治疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0308] 接受者将以 50ml 等分试样每月接受 ABO/Rh 交叉匹配的脐带血血浆,持续 12 个月。在同一天,他们将接受施用精确天然磁场。测量生物标志物的评估将在基线进行,并在治疗期的期间每 3 个月进行重复,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0309] 所有脐带血血浆的捐赠将取自从出生时娩出的胎盘收集的健康婴儿脐带血中提取和正常丢弃的血浆,并且其干细胞将被冷冻保存用于婴儿在以后日期个人使用。婴儿和母亲将不具有重大医疗诊断,并且母亲将签署知情同意书,并同意捐赠脐带血血浆。体检和标准血液化学以及 CBC 将确定其资格。将会对每一个捐赠者进行 ABO/Rh 分型和抗体组以及传染病测试。

[0310] 期望来自脐带血的血浆产量是约 55ml。血浆将被分成 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样 (用于交叉匹配)。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。基于 ABO 类型的平均患病率,预期每个接受者需要的捐赠者的数目大约是 12

个至 15 个。

[0311] 接受者只要其没有重要医疗问题可以为任何年龄或性别,所述医疗问题是将被输入捐赠者血浆以及施用将适合接受者身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式所禁忌的医疗问题。这将由体检和标准血液化学和 CBC 所确定。他们的 ABO/Rh 类型还将被测试。

[0312] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0313] 1. 免疫衰老组

[0314] 2. CCL 11

[0315] 3. TGF β 1 生长因子

[0316] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0317] 5. DHEA-S

[0318] 6. 血浆胰岛素

[0319] 7. 端粒长度

[0320] 8. 细胞因子多重 18

[0321] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物 (13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。将对所有血浆捐赠者和接受者在基线进行基线体检、血液化学和传染病标志物。这些除了传染病标志物以外将在治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后以及在完成治疗后 1 年内每季度被重复。

[0322] 实施例 12

[0323] 本方案将评估使用接受者自身的天然磁场模式与用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 的干细胞动员组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化的生物标志物的水平的效力。

[0324] 患者将用 G-CSF 干细胞动员与施用精确的天然磁场组合进行治疗,以改进接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0325] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣的,并愿意接受 G-CSF 干细胞动员剂量和施用其自身的精确天然磁场,将每月进行治疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0326] 接受者将每月 5-7 天每日经静脉或皮下接受在 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF,持续 12 个月。在同一天他们还将接受将适合其身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前在基线进行,并在治疗期的期间每 3 个月进行重复,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。所有的接受者将没有重大医疗诊断,所述医疗诊断将接受者从经历 G-CSF 干细胞动员,以及利用能够常规临床治疗使用和评估应答的仪器施用适合接受者自身天然磁场模式的精确天然磁场中排除。将进行体检、标准血液化学、CBC 和血红蛋白病测试。

[0327] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0328] 1. 免疫衰老组

[0329] 2. CCL 11

[0330] 3. TGF β 1 生长因子

[0331] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0332] 5. DHEA-S

[0333] 6. 血浆胰岛素

[0334] 7. 端粒长度

[0335] 8. 细胞因子多重 18

[0336] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物 (13 个的组), 其将提供用于评价的第二效力数据。将对所有接受者在基线进行基线体检、血液化学。这些将在治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后以及在完成治疗后 1 年内每季度被重复。

[0337] 实施例 13

[0338] 本方案将评估使用接受者自身的天然磁场模式的干细胞活化改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0339] 接受者将通过施用精确的天然磁场进行治疗, 以改进抗老化生物标志物的水平。

[0340] 在一年治疗时期内以及治疗结束之后的一年内, 评价接受者中抗老化生物标志物水平的改进。对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣的, 并愿意接受使用精确天然磁场的干细胞活化的接受者, 将每月进行治疗持续一年时期, 以确定那些标志物是否存在任何改进。接受者将每月接受将适合其身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式, 持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在开始治疗之前进行, 并此后在治疗期的期间每 3 个月进行重复, 以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外, 临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0341] 所有的接受者将没有重大医疗诊断, 所述医疗诊断将接受者从利用能够常规临床治疗使用和评估应答的仪器接受适合接受者自身天然磁场模式的精确天然磁场中排除。体检和标准血液化学、CBC 将确定其资格。

[0342] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年, 以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0343] 1. 免疫衰老组

[0344] 2. CCL 11

[0345] 3. TGF β 1 生长因子

[0346] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0347] 5. DHEA-S

[0348] 6. 血浆胰岛素

[0349] 7. 端粒长度

[0350] 8. 细胞因子多重 18

[0351] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物 (13 个的组), 其将提供用于评价的效力数据。将对所有接受者在基线进行基线体检、血液化学和生物标志物标志。这些将在治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后以及在完成治疗后 1 年内每季度被重复。

[0352] 实施例 14

[0353] 本方案将评估使用接受者自身的天然磁场模式与注入自体干细胞富集血浆组合进行的干细胞活化改进接受者中抗老化生物标志物的水平的效力。

[0354] 接受者将用来自己具有干细胞动员的接受者的自体干细胞富集血浆与施用精确的天然磁场组合进行治疗,以改进接受者中抗老化生物标志物的水平。在一年治疗时期内以及治疗结束之后的一年内,评价接受者中抗老化生物标志物水平的改进。

[0355] 对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣的,并愿意接受自体干细胞富集捐赠者血浆剂量的接受者,将每月进行治疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0356] 接受者将以 50ml 等分试样每月接受自体干细胞富集血浆,持续 12 个月。在同一天,他们将还接受适合其身体自身的天然磁场模式的精确磁场模式。测量生物标志物的评估将在治疗期的期间每 3 个月进行重复,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行重复。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0357] 还是接受者的所有自体捐赠者将没有将其从经历干细胞动员中排除的重大医疗诊断。体检和标准血液化学、CBC 以及传染病标志物测试将确定其资格。他们的 ABO/Rh 类型还将被测试。

[0358] 捐赠者将在经历血浆提取法之前,用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。捐赠者将在提取法当天重复传染病测试。ABO/Rh 类型还将被测试。

[0359] 该提取法预期的干细胞富集血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样。样品将被冷冻直到相同血浆接受者被治疗的时刻。

[0360] 利用能够常规临床治疗使用和评估应答的仪器施用适合接受者自身天然磁场模式的精确天然磁场。

[0361] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0362] 1. 免疫衰老组

[0363] 2. CCL 11

[0364] 3. TGF β 1 生长因子

[0365] 4. 核因子 κ B (NF κ B)

[0366] 5. DHEA-S

[0367] 6. 血浆胰岛素

[0368] 7. 端粒长度

[0369] 8. 细胞因子多重 18

[0370] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物 (13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。将对所有血浆捐赠者和接受者在基线进行基线体检、血液化学和传染病标志物。这些除了传染病标志物以外将在治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后以及在完成治疗后 1 年内每季度被重复。

[0371] 实施例 15

[0372] 本方案将评估注入来自 ABO 匹配的健康捐赠者的干细胞富集血浆改进接受者中抗老化生物标志物水平的效力。接受者将用来自己具有干细胞动员的健康捐赠者的血浆进

行治疗,以改进血浆接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0373] 对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣的,并愿意接受捐赠者血浆剂量的接受者,将每月进行治疗持续一年时期,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0374] 接受者将以 50ml 等分试样每月接受 ABO/Rh 交叉匹配的血浆,持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在治疗期的期间每 3 个月进行,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0375] 所有捐赠者将是健康年轻的,没有重大医疗诊断的成人(30 岁或以下)。体检和标准血液化学和 CBC 将确定其资格。将对每一个捐赠者进行 ABO/Rh 分型和抗体组以及传染病测试。

[0376] 捐赠者将在经历血浆提取法之前,用 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下给药持续三天。这将刺激血浆中干细胞的数目显著增加。捐赠者将在提取法当天重复传染病测试。

[0377] 该提取法预期的血浆的产量是约 2 升。血浆将被分成约 36 个 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样(用于交叉匹配)。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。捐赠者被限定为男性和未生育过的女性以避免细胞毒性淋巴细胞和粒细胞抗体的存在。

[0378] 接受者只要其没有将被注入捐赠者血浆所禁忌的重要医疗问题可以为任何年龄或性别。这将由体检和标准血液化学和 CBC 所确定。他们的 ABO/Rh 类型也将被测试。

[0379] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0380] 1. 免疫衰老组

[0381] 2. CCL 11

[0382] 3. TGF β 1 生长因子

[0383] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0384] 5. DHEA-S

[0385] 6. 血浆胰岛素

[0386] 7. 端粒长度

[0387] 8. 细胞因子多重 18

[0388] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物(13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。将对所有血浆捐赠者和接受者在基线进行基线体检、血液化学和传染病标志物。这些除了传染病标志物以外将在治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后以及在完成治疗后 1 年内每季度被重复。

[0389] 实施例 16

[0390] 本方案将评估注入来自 ABO 匹配的脐带血捐赠者的干细胞富集血浆以改进接受者中抗老化的生物标志物水平的效力。

[0391] 接受者将用来自脐带血捐赠者的血浆进行治疗,以改进血浆接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0392] 在一年治疗时期内以及治疗结束之后的一年内,评价接受者中抗老化生物标志物

水平的改进。

[0393] 如通过 13 项临床评价报道的老化临床标志物的改进。

[0394] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣,并且其愿意每月接受捐赠者血浆的剂量持续一年时期,将进行治疗,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0395] 接受者将以 50ml 等分试样每月接受 ABO/Rh 交叉匹配的脐带血血浆,持续 12 个月。测量生物标志物的评估将在治疗期的期间每 3 个月进行,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0396] 所有脐带血血浆的捐赠将取自从出生时娩出的胎盘收集的健康婴儿脐带血中提取和正常丢弃的血浆,并且其干细胞将被冷冻保存用于婴儿在以后日期个人使用。婴儿和母亲将不具有重大医疗诊断,并且母亲将签署知情同意书,并同意捐赠血浆。体检和标准血液化学以及 CBC 将确定其资格。将会对每一个捐赠者进行 ABO/Rh 分型和抗体组以及传染病测试。期望来自脐带血的血浆产量是约 55ml。血浆将被分成 50ml 剂量的等分试样和 5ml 测试等分试样(用于交叉匹配)。样品将被冷冻直到具有相同 ABO/Rh 类型的血浆接受者被治疗的时刻。

[0397] 接受者只要其没有捐赠者血浆注入所禁忌的重要医疗问题可以为任何年龄或性别。这将由体检和标准血液化学和 CBC 所确定。他们的 ABO/Rh 类型还将被测试。

[0398] 八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0399] 1. 免疫衰老组

[0400] 2. CCL 11

[0401] 3. TGF β 1 生长因子

[0402] 4. 核因子 κ B (NF κ B)

[0403] 5. DHEA-S

[0404] 6. 血浆胰岛素

[0405] 7. 端粒长度

[0406] 8. 细胞因子多重 18

[0407] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物(13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。

[0408] 实施例 18

[0409] 本方案将评估 G-CSF(粒细胞集落刺激因子)动员 CD34+ 外周血干细胞改进接受者中抗老化生物标志物水平的效力。

[0410] 患者将用干细胞动员因子进行治疗,以改进接受者中抗老化生物标志物的水平。在一年治疗时期内以及治疗结束之后的一年内,评价接受者中抗老化生物标志物水平的改进。如通过 13 项临床评价报道的老化临床标志物的改进。

[0411] 接受者其对评估其抗老化生物标志物的水平感兴趣,并且其愿意接受 G-CSF 动员持续一年时期,将进行治疗,以确定那些标志物是否存在任何改进。

[0412] 接受者最初将接受 3 轮的 G-CSF 动员,随后是在 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月的 1 轮。每一轮由以下组成:每日以 5 至 15ug/kg 剂量的 G-CSF 经静脉或皮下,每日皮下施

用持续 3 至 7 天,随后是 7 天停止 G-CSF,与这 7 个停止天中的 3 天评价。测量生物标志物的评估将在治疗期的期间每 3 个月进行,以及在完成治疗期之后在另外的 12 个月内每三个月进行。另外,临床标志物将在那些相同的时间点被收集。

[0413] 签署知情同意书的接受者只要其没有将被皮下施用 G-CSF 所禁忌的重要医疗问题可以是任何年龄或性别。这将由体检和标准血液化学和 CBC 所确定。他们的血红蛋白病筛选还将被测试。八个主要的生物标志物测量将在基线和治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月之后被评价。这些相同的评价将继续每三个月一次持续另外的一年,以检查治疗的长期效应。这些评价为:

[0414] 1. 免疫衰老组

[0415] 2. CCL 11

[0416] 3. TGF β 1 生长因子

[0417] 4. 核因子 κ β (NF κ B)

[0418] 5. DHEA-S

[0419] 6. 血浆胰岛素

[0420] 7. 端粒长度

[0421] 8. 细胞因子多重 18

[0422] 还将在季度就诊时在体检期间评价临床标志物 (13 个的组),其将提供用于评价的第二效力数据。

[0423] 根据实施例 18 中所阐述的方案,数个患者被治疗。这些患者,他们的病症和治疗,将参考图 13-29 进行概述。

[0424] 关于患者 1,参考图 13。

[0425] 诊断:贫血、慢性病(慢性阻塞性肺病),心血管疾病(慢性心力衰竭),蛋白能量营养不良症和衰弱症。

[0426] 根据实施例 18 中概述的基本方案,患者 MR 用干细胞动员因子 G-CSF 进行治疗,以改进患者中抗老化生物标志物的水平。在治疗期间进行抗炎(IL-10)和炎性(TNF- α)老化生物标志物水平的评价。报道了老化的临床标志物 IL-10 水平的改进。在治疗 3 个月之后,在该治疗时间的期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, IL-10 的水平从 4.54 改进到 9.489。

[0427] 在治疗期间进行了炎性老化生物标志物水平改进的评价。报道了炎性老化临床标志物 TNF- α 水平的降低。在治疗 3 个月之后,在该治疗时间的期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, TNF- α 的水平从 20.636 降低到 9.997。

[0428] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论, TNF- α 的降低和 IL-10 的增加导致了与贫血、慢性病(慢性阻塞性肺病)、心血管疾病(慢性心力衰竭)、蛋白能量营养不良症、衰弱症相关的炎症和免疫衰老的临床症状的改进。

[0429] 关于患者 2,参考图 14 和 15。

[0430] 诊断:癌症、蛋白能量营养不良症、衰弱症。

[0431] 根据实施例 18 中概述的基本方案,患者 DP 用干细胞动员因子 G-CSF 进行治疗,以改进患者中老化生物标志物的水平。在治疗期间进行抗炎(IL-10)和炎性(TNF- α)老化生物标志物水平的评价。报道了老化的临床标志物 IL-10 水平的改进。在治疗 3 个月之后,

在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, IL-10 的水平从 1.787 改进到 5.774。

[0432] 在治疗期间进行了炎性老化生物标志物水平改进的评价。报道了炎性老化临床标志物 TNF- α 水平的降低。在治疗 3 个月之后,在该治疗时间的期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, TNF- α 的水平从 11.072 降低到 7.243。在治疗 3 个月之后,在该治疗时间的期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, 自然杀伤细胞的水平从 82 增加到 183。

[0433] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论, TNF- α 的降低以及 IL-10 和自然杀伤细胞的增加导致了与癌症、蛋白能量营养不良症、衰弱症相关的炎症和免疫衰老的临床症状的改进。

[0434] 关于患者 3, 参考图 16。

[0435] 诊断: 慢性病、神经退行性疾病、衰弱症。

[0436] 根据实施例 18 中概述的基本方案, 患者 JB 用干细胞动员因子 G-CSF 进行治疗, 以改进患者中老化生物标志物的水平。在治疗期间进行了抗炎 (IL-10) 和炎性 (TNF- α) 老化生物标志物水平的评价。报道了老化临床标志物 IL-10 水平的改进。在治疗 3 个月之后, 在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, IL-10 的水平从 4.326 改进到 6.264。

[0437] 在治疗期间进行了炎性老化生物标志物水平改进的评价。报道了炎性老化临床标志物 TNF- α 水平的降低。在治疗 3 个月之后, 在该治疗时间的期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, TNF- α 的水平从 9.469 降低到 3.832。

[0438] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论, TNF- α 的降低以及 IL-10 的增加导致了与慢性病、神经退行性疾病、衰弱症相关的炎症和免疫衰老的临床症状的改进。

[0439] 关于患者 4, 参考图 17 和 18。

[0440] 诊断: 慢性代谢疾病、2 型糖尿病、衰弱症。

[0441] 根据实施例 18 中概述的基本方案, 患者 RA 用干细胞动员因子 G-CSF 进行治疗, 以改进患者中老化生物标志物的水平。在治疗期间进行了老化、免疫衰老、免疫功能障碍和早期淋巴系分化的生物标志物水平改进的评价。报道了具有幼稚 CD4 水平和 CD8 水平的增加和记忆性 CD4T 细胞的降低的改进和自然杀伤细胞活性改进。在治疗 2 个月之后, 在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, 幼稚 CD4 的水平从 4.88 改进到 12.46。幼稚 CD8 的水平从 14.62 改进到 24.17。

[0442] 改进的评估被观察到伴随记忆性 CD4T 细胞的水平从 80.37 降低到 68.52。

[0443] 还报道了自然杀伤细胞活性的改进。在治疗 2 个月之后, 在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF, 其中自然杀伤细胞活性 CD4 的水平从 9.46 改进到 18.36。

[0444] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论, 中央记忆 T 细胞的降低以及幼稚 T 细胞和自然杀伤细胞活性的增加导致了与慢性代谢疾病、2 型糖尿病和衰弱症相关的免疫功能障碍、免疫衰老和早期淋巴分化损伤的临床症状的改进。

[0445] 关于患者 5, 参考图 19 至 21。

[0446] 诊断: 慢性病、癌症 (特发性巨球蛋白血症 (Waldenstroms Macroglobulinemia))、神经退行性疾病 (外周神经病变)、衰弱症。

[0447] 根据实施例 18 中概述的基本方案, 患者 DS 用干细胞动员因子 G-CSF 进行治疗, 以改进患者中老化生物标志物的水平。在治疗期间进行了老化、免疫衰老、免疫功能障碍和早期淋巴系分化的生物标志物水平改进的评价。报道了具有幼稚 CD4 水平的水平增加和记忆

CD4T 细胞的降低的改进和自然杀伤细胞活性改进。在治疗 2 个月之后,在该治疗时间期间患者如实施例 18 被施用 G-CSF,幼稚 CD4 的水平从 12.08 改进到 42.47。

[0448] 免疫功能障碍的改进的评价还观察到伴随记忆 CD4T 细胞水平从 78.09 降低到 40.90 的降低。

[0449] 还报道了自然杀伤细胞活性的改进。在治疗 2 个月之后,在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF,自然杀伤细胞活性 CD4 的水平从 1.93 改进到 7.22。

[0450] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论,中央记忆 T 细胞的降低以及幼稚 T 细胞和自然杀伤细胞活性的增加导致了与慢性病、癌症(特发性巨球蛋白血症)、神经退行性疾病(外周神经病变)和衰弱症相关的免疫功能障碍、免疫衰老和早期淋巴分化损伤的临床症状的改善。

[0451] 关于患者 6,参考图 22。

[0452] 诊断:慢性病、慢性感染(莱姆病(Lyme's Disease))、神经退行性疾病。

[0453] 根据实施例 18 中概述的基本方案,患者 SH 用干细胞动员因子 G-CSF 进行治疗,以改进患者中老化生物标志物的水平。在治疗期间进行了老化、免疫衰老和免疫功能障碍的生物标志物水平改进的评价。报道了具有自然杀伤细胞水平增加的改进。在治疗 2 个月之后,在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF,自然杀伤细胞的水平从 268 改进到 623。

[0454] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论,自然杀伤细胞的增加导致了与慢性病、慢性感染(莱姆病)和神经退行性疾病相关的免疫功能障碍和免疫衰老的临床症状的改进。

[0455] 关于患者 7,参考图 23 和 24。

[0456] 诊断:慢性病、慢性疲乏综合征、神经退行性疾病、自身免疫疾病(1 型糖尿病)。

[0457] 根据实施例 18 中概述的基本方案,患者 LS 用干细胞动员因子, G-CSF 进行治疗,以改进患者中老化生物标志物的水平。在治疗期间进行了老化、免疫衰老和免疫功能障碍的生物标志物的水平改进的评价。报道了具有自然杀伤细胞水平增加的改进。在治疗 2 个月之后,在该时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF,自然杀伤细胞的水平从 47 改进到 120。

[0458] 在治疗 2 个月之后,在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF,SPECT 扫描(图 24)显示了患者神经退行性疾病的改进。

[0459] 在治疗 2 个月之后,在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF,对于 1 型糖尿病患者的胰岛素需要降低了 50%。

[0460] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论,自然杀伤细胞的增加和 SPECT 扫描的结果表明了与慢性病、慢性疲乏综合征、神经退行性疾病和 1 型糖尿病相关的免疫功能障碍和免疫衰老的临床症状的改进。

[0461] 关于患者 8,参考图 25。

[0462] 诊断:慢性病、慢性病毒性感染

[0463] 根据实施例 18 中概述的基本方案,患者 BF 用干细胞动员因子 G-CSF 进行治疗,以改进患者中老化生物标志物的水平。在治疗期间进行了老化、免疫衰老和免疫功能障碍的生物标志物水平改进的评价。报道了具有自然杀伤细胞活性水平增加的改进。在治疗 2 个

月之后,在该治疗时间期间患者如实施例 18 中被施用 G-CSF,自然杀伤细胞活性的水平从 3.05 改进到 35.44。

[0464] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论,自然杀伤细胞的增加导致了与慢性病和慢性病毒性感染相关的免疫功能障碍和免疫衰老的临床症状的改进。

[0465] 关于患者 9,参考图 26-29。

[0466] 诊断:慢性病、癌症(结肠癌)、衰弱症。

[0467] 根据实施例 5 中概述的基本方案,患者 LK 用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的干细胞活化与干细胞动员,并结合注入来自 ABO 匹配的健康异基因捐赠者的干细胞富集血浆进行治疗,以改进接受者中抗老化生物标志物的水平。

[0468] 在治疗期间进行了老化、免疫衰老、免疫功能障碍和早期淋巴系分化的生物标志物水平改进的评价。报道了具有幼稚 CD4 水平的水平增加和记忆 CD4T 细胞的降低和自然杀伤细胞活性改进的改进。在 12 个月之后,在该时间期间患者如实施例 5 中被施用 G-CSF,幼稚 CD4 细胞的水平从 30.00 改进到 51.79。

[0469] 免疫功能障碍改进的评价导致了记忆 CD4T 细胞水平从 60.24 降低到 38.53。

[0470] 还报道了自然杀伤细胞活性的改进。在 12 个月之后,在该时间期间患者如实施例 5 中进行治疗,其中自然杀伤细胞活性的水平从 7.21 改进到 19.26。

[0471] 还报道了 B 细胞的改进。在治疗 12 个月之后,在该治疗时间期间患者如实施例 5 中进行治疗,其中 B 细胞的水平从 36 改进到 46。

[0472] 尽管不希望束缚于任何特定的操作理论,中央记忆 T 细胞的降低以及幼稚 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞活性的增加导致了与慢性病、癌症(结肠癌)、衰弱症相关的免疫功能障碍、免疫衰老和早期淋巴分化损伤的临床症状的改进。

[0473] 在本说明书中提到的所有专利和出版物指示本发明所属领域技术人员的水平。所有专利和出版物在此通过引用并入,其程度如同每一个单独的出版物被具体地和分别地通过引用并入一样。

[0474] 应该理解,尽管本发明的某种形式被阐明,本发明并不限于本文中描述和显示的特定形式或布置。对本领域的技术人员将明显的是,可做出各种改变而不偏离本发明的范围,并且本发明不应该被认为限于在本文所包含的说明书和任何附图/图所示和描述的内容。

[0475] 本领域技术人员将很容易理解本发明很适合进行目的并获得所提到的结果和优势,以及在其中固有的结果和优势。本文描述的实施方案、方法、程序和技术目前代表了优选的实施方案,旨在是示例性的,并不旨在作为对范围的限制。本领域技术人员将想到包含在本发明的精神之内并被所附权利要求的范围所限定的其中的变化和其他用途。尽管本发明结合具体优选的实施方案已被描述,应当理解,如要求保护的本发明不应该被过度限于这样的具体实施方案。事实上,对本领域技术人员明显的是,对实施本发明所描述的方式的各种修改意在以下权利要求书的范围之内。

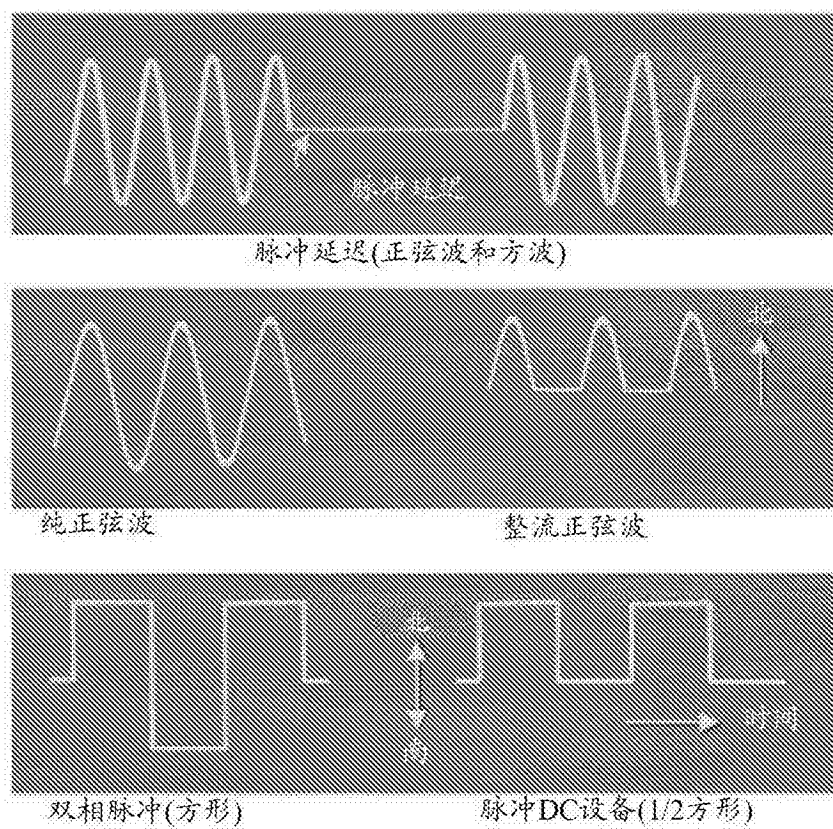


图 1

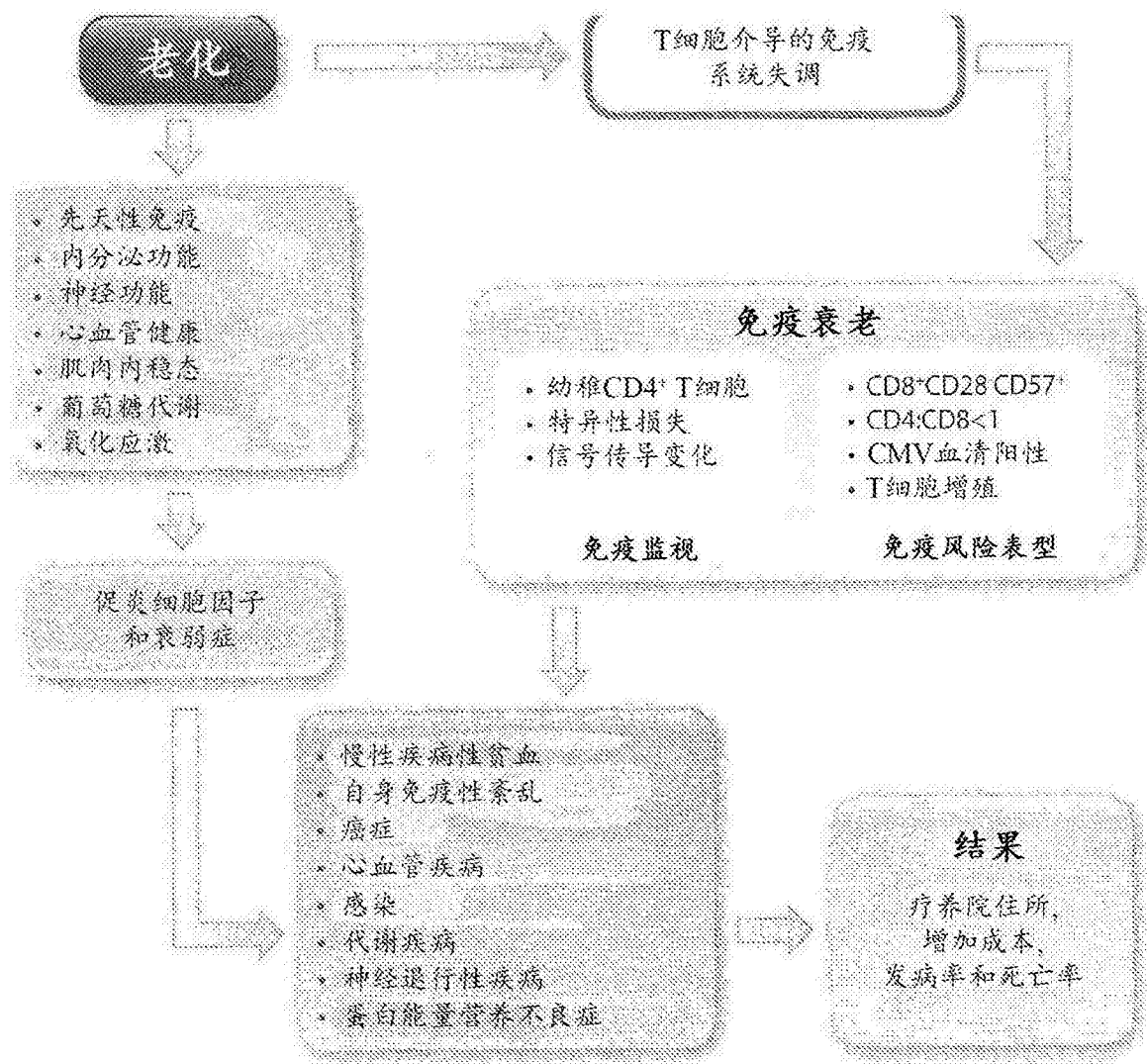


图 2

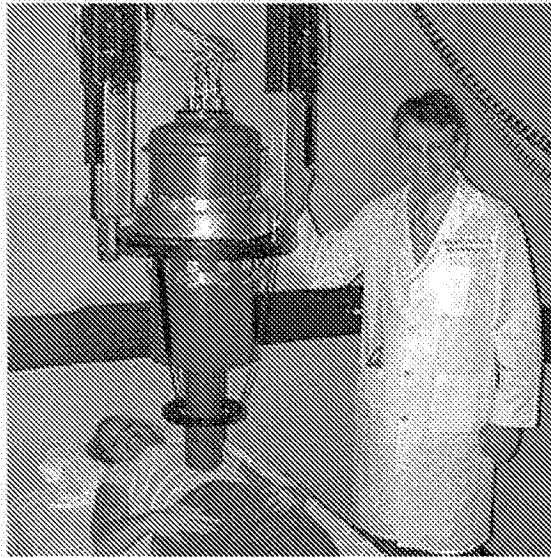


图 3

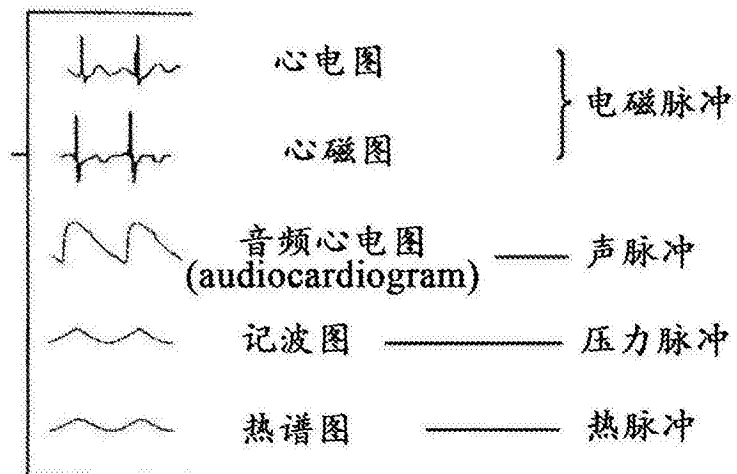
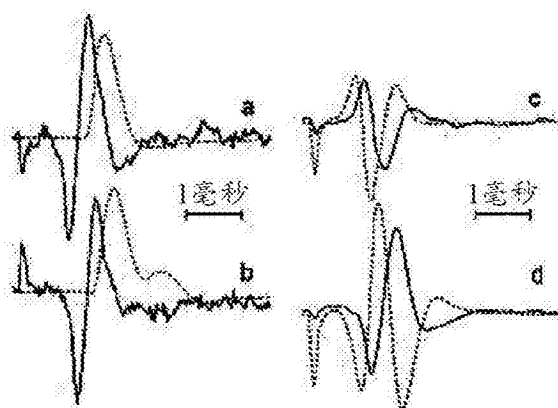


图 4



青蛙神经的天然复杂生物波形

图 5

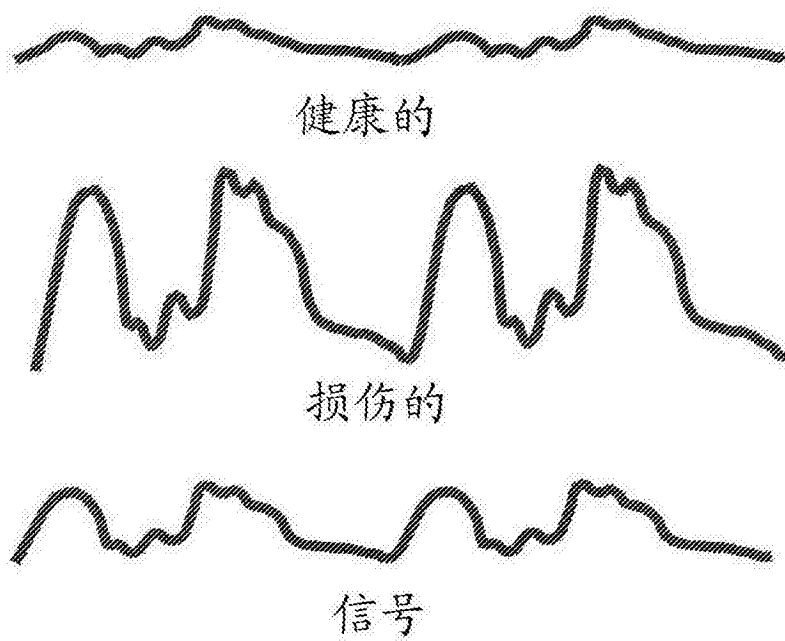
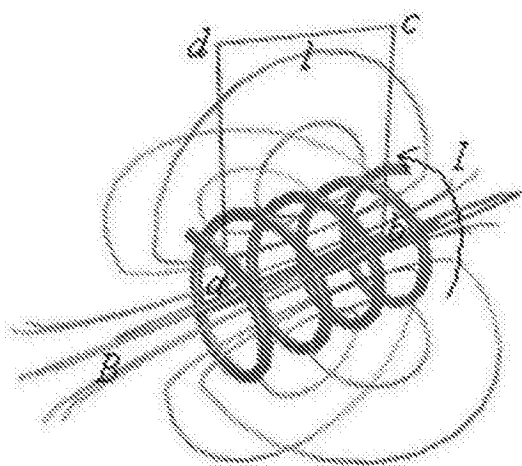


图 6



经由电流的磁场产生

图 7

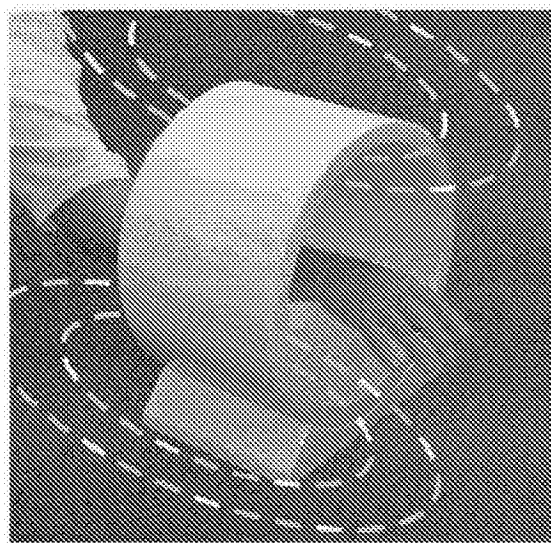


图 8

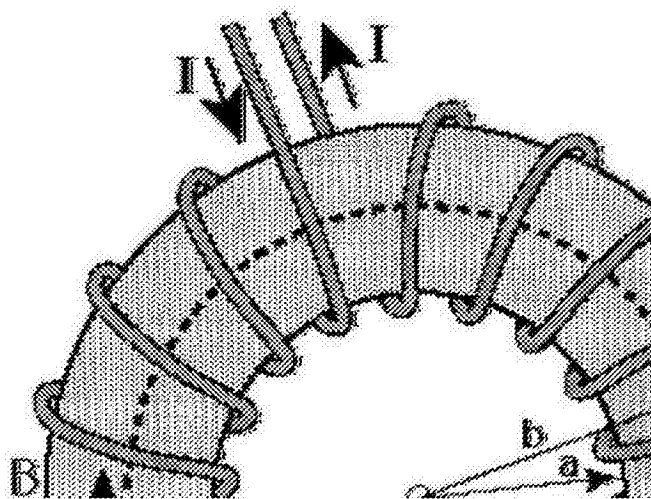


图 9

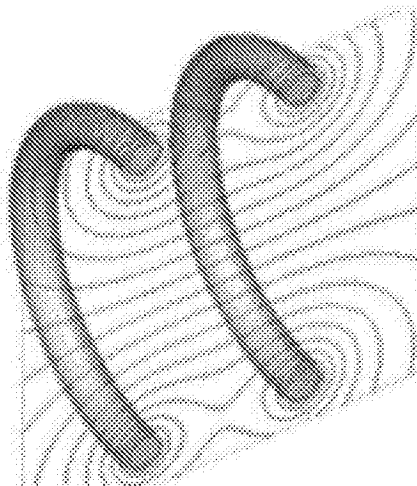


图 10



图 11



图 12

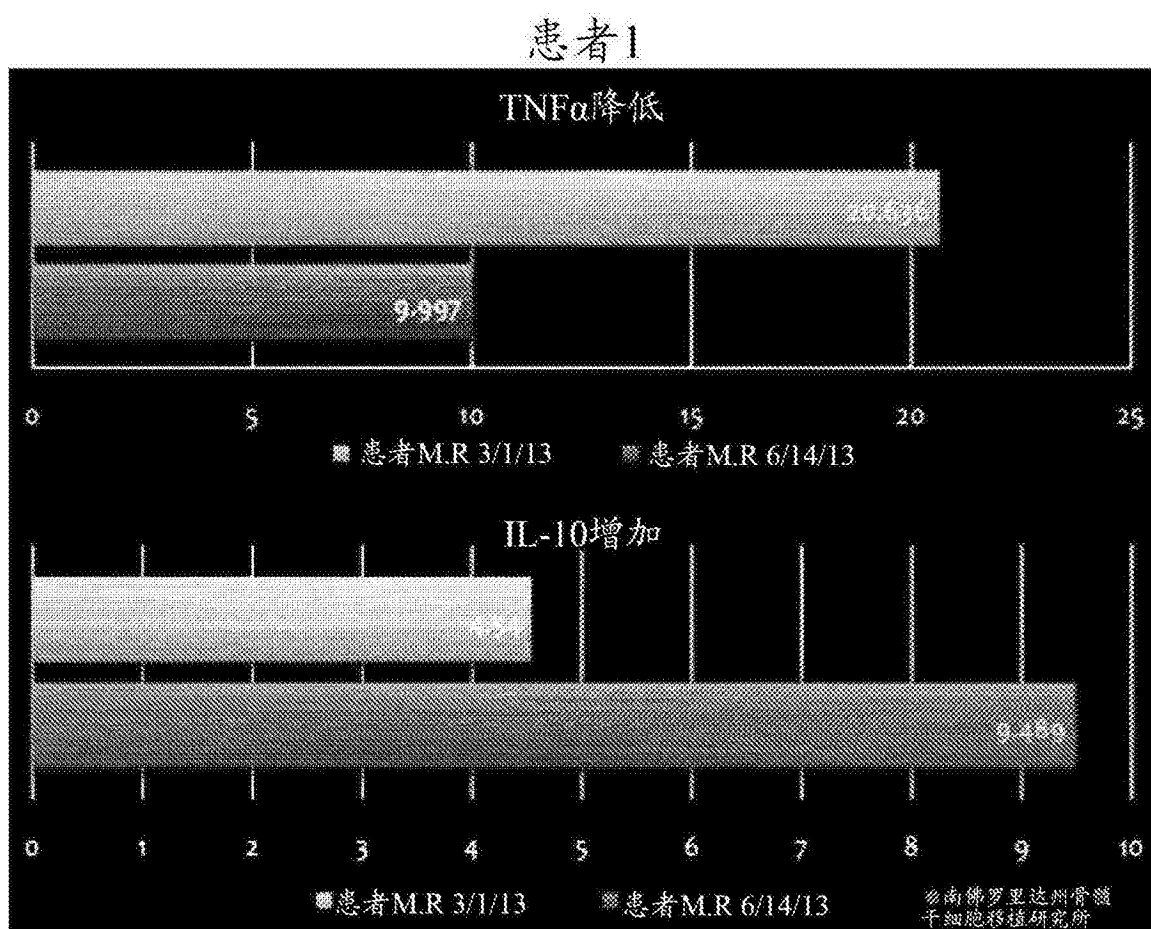


图 13

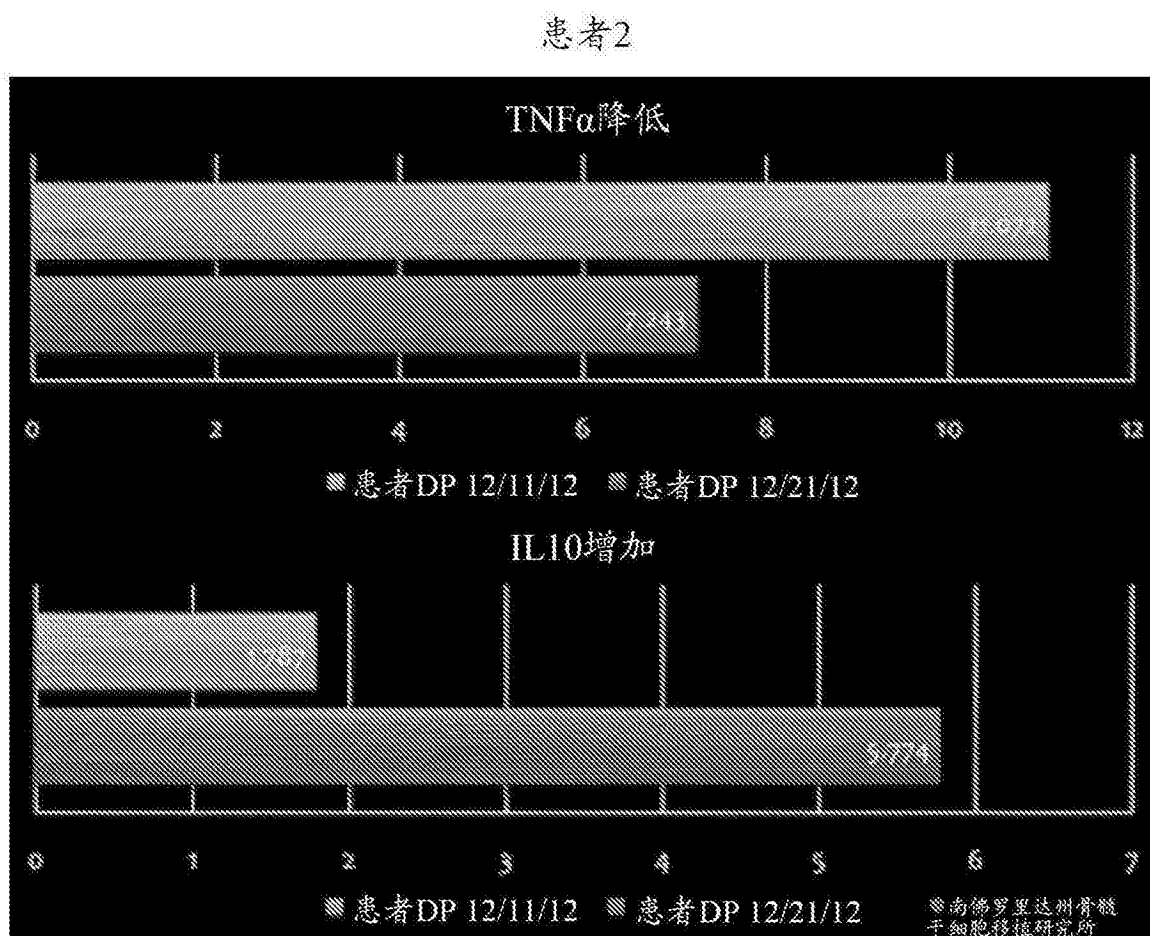


图 14

患者2

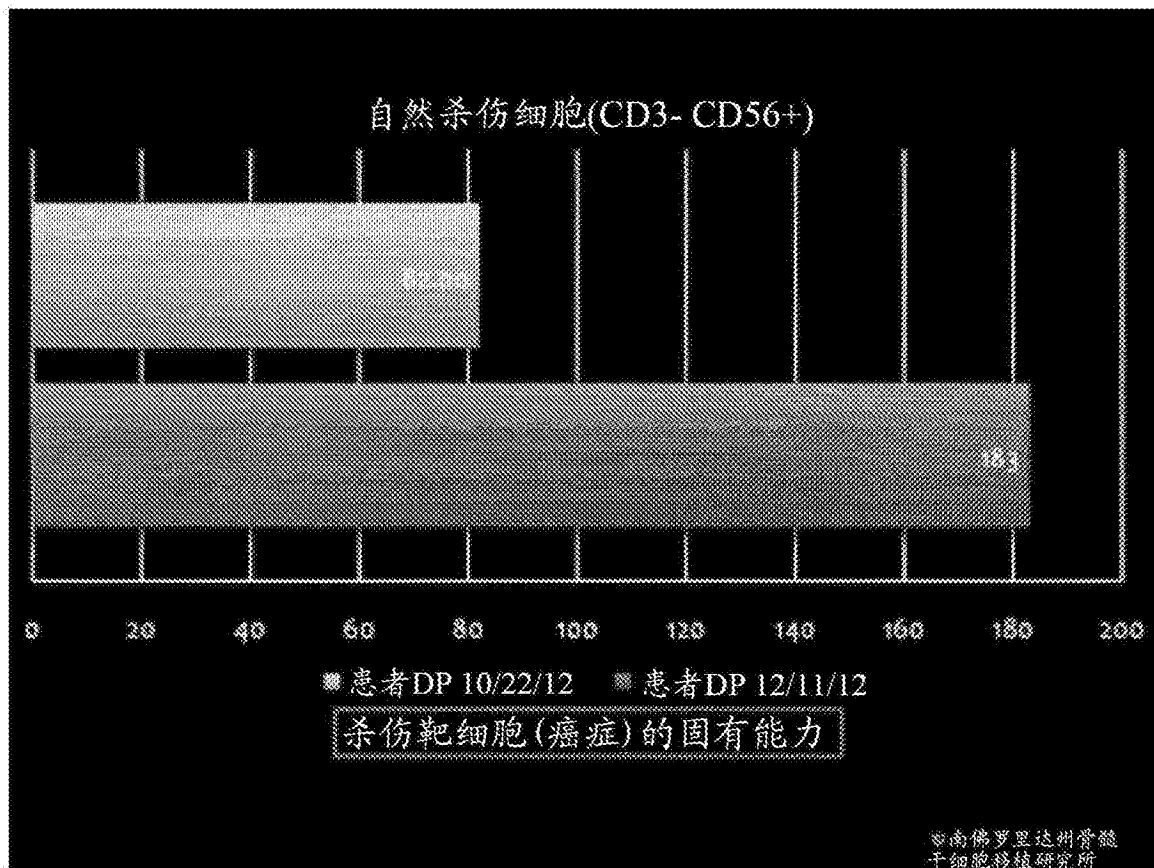


图 15

患者3

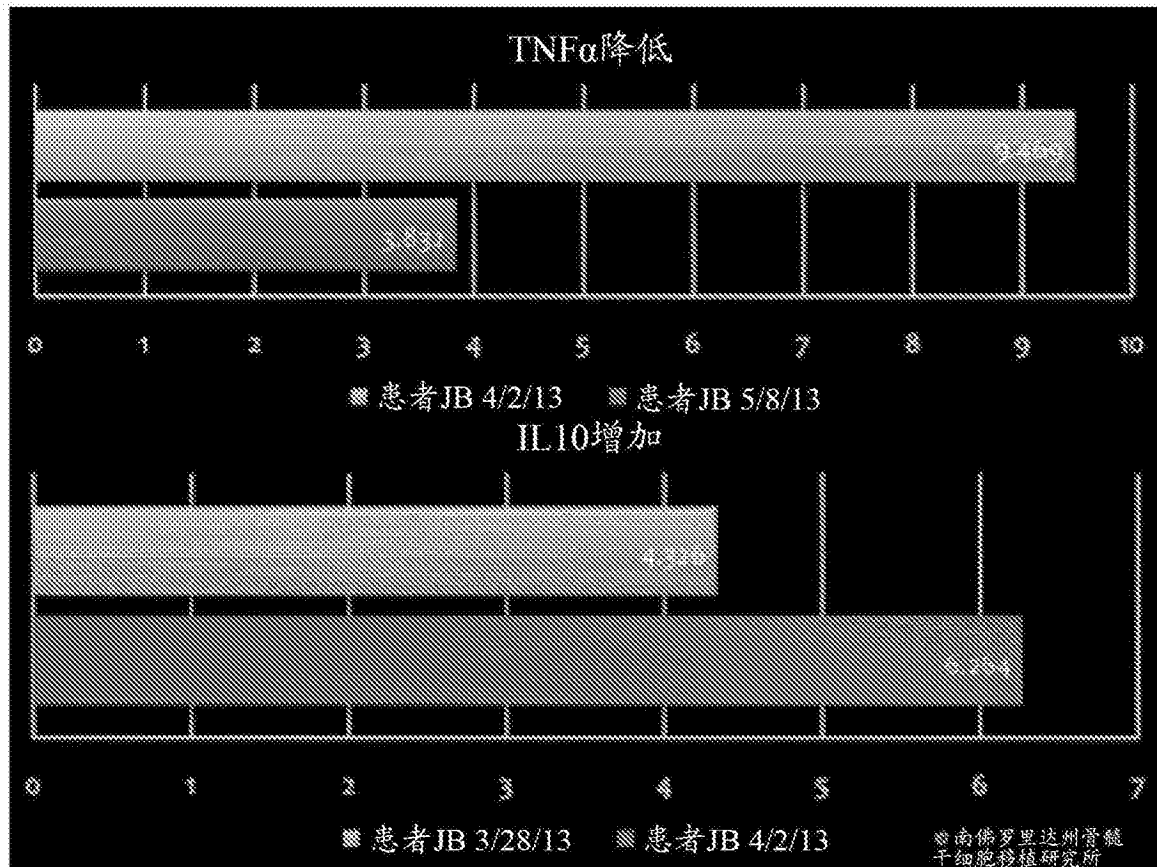


图 16

患者4

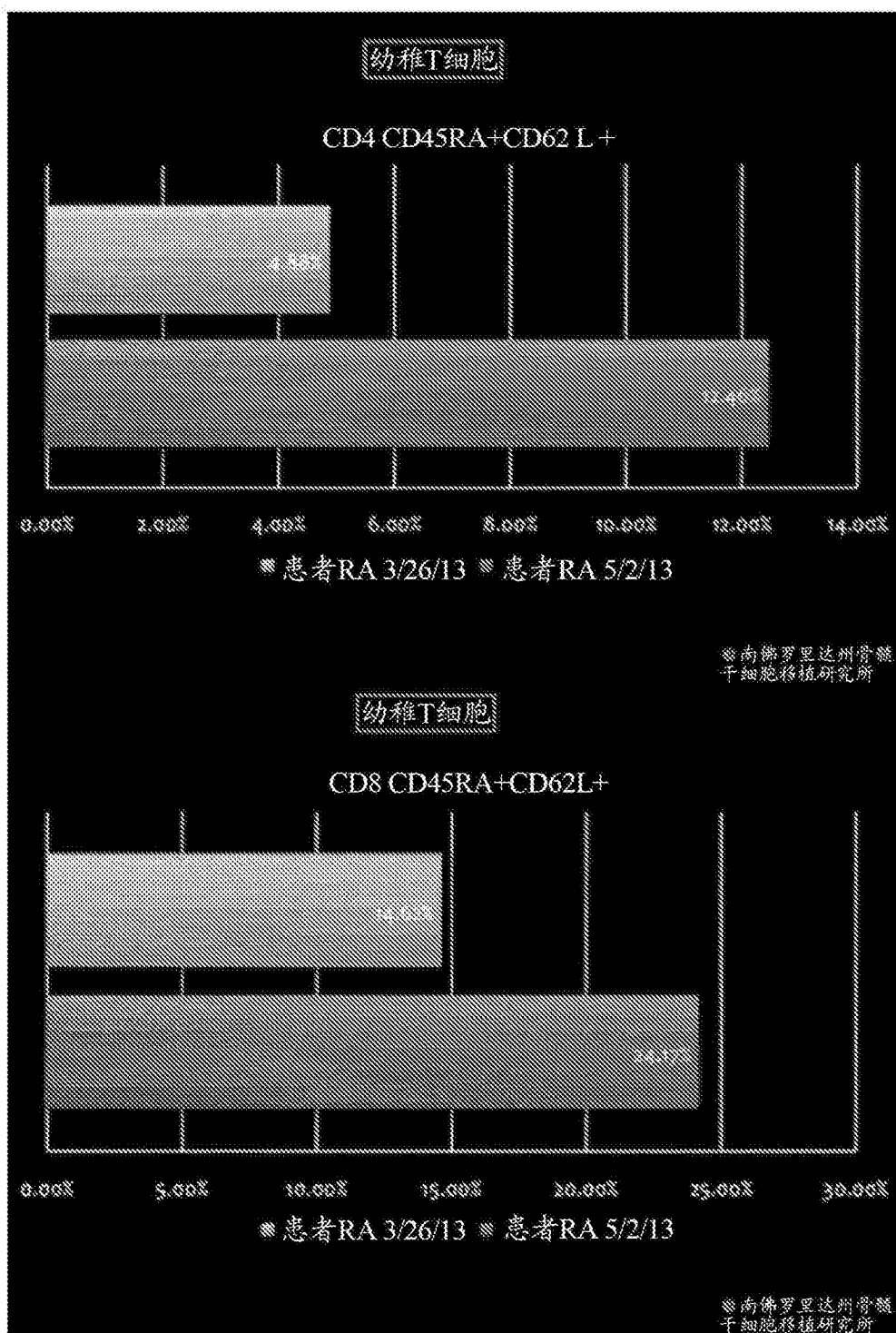


图 17

患者4

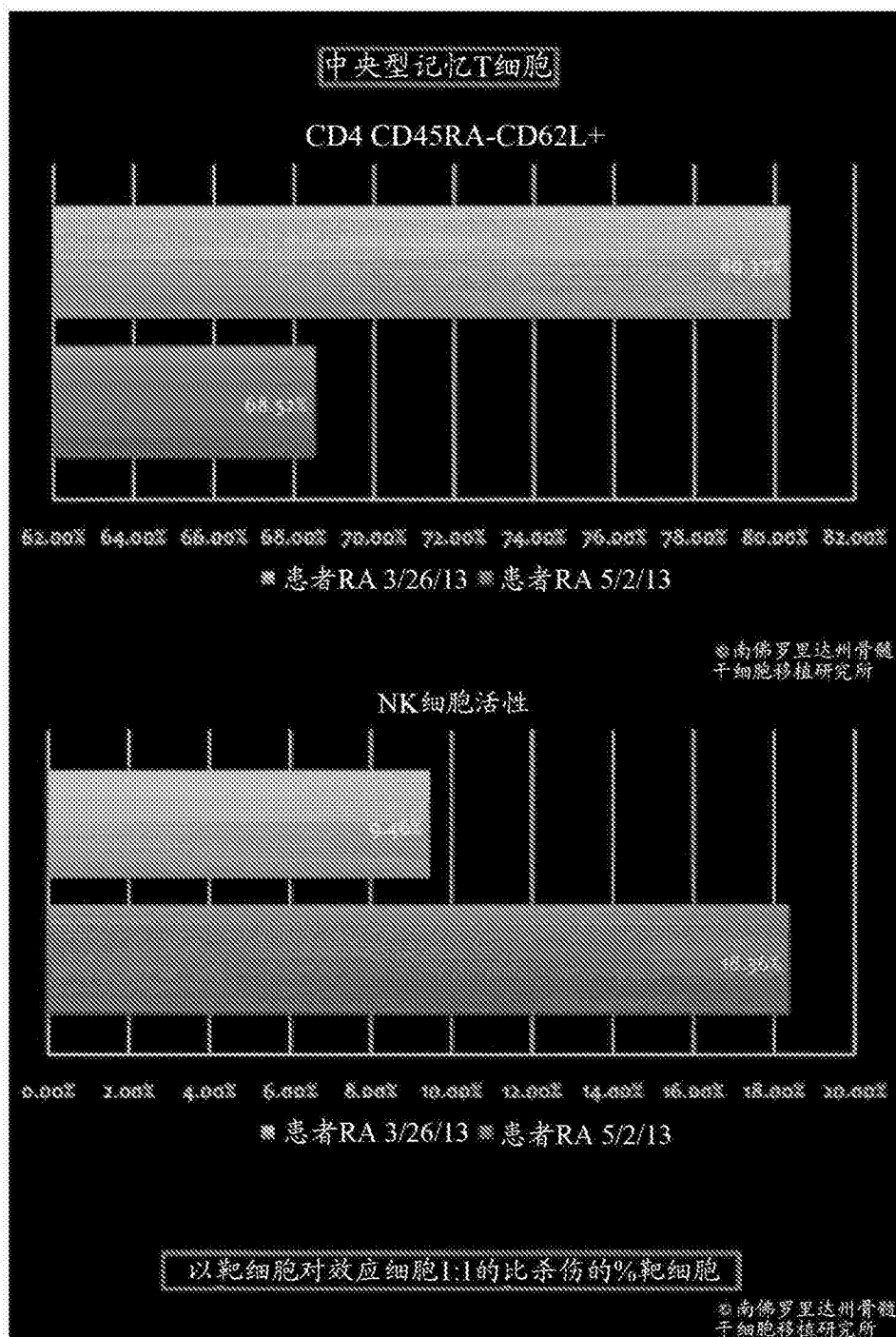


图 18

患者 5

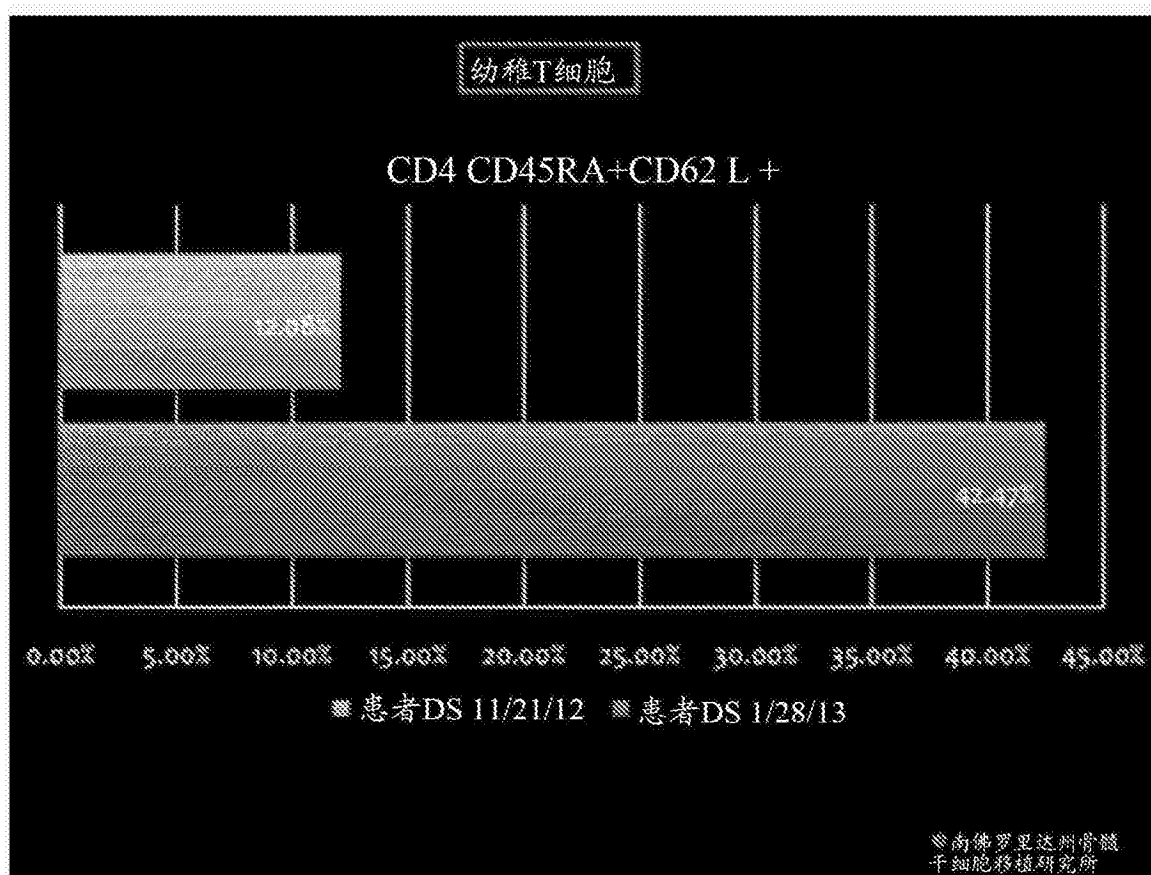


图 19

患者 5

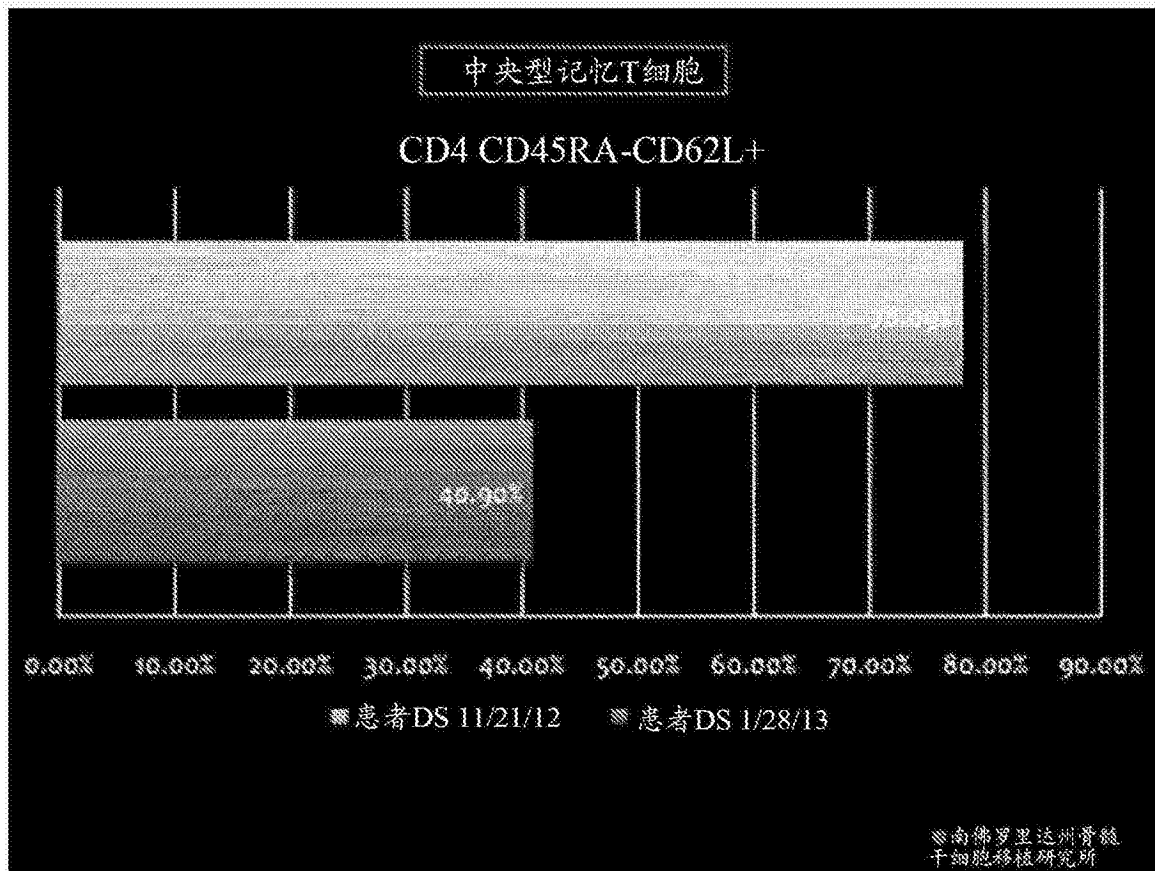


图 20

患者5

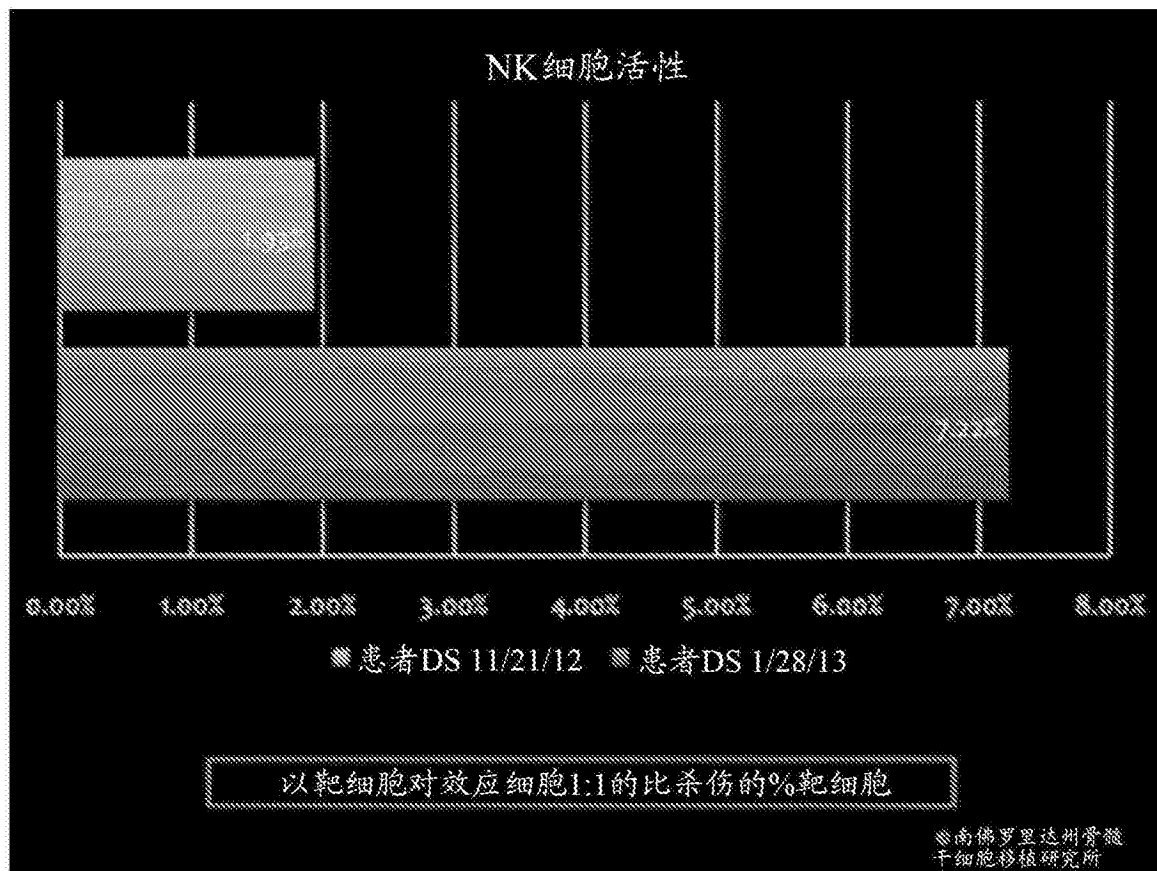


图 21

患者6

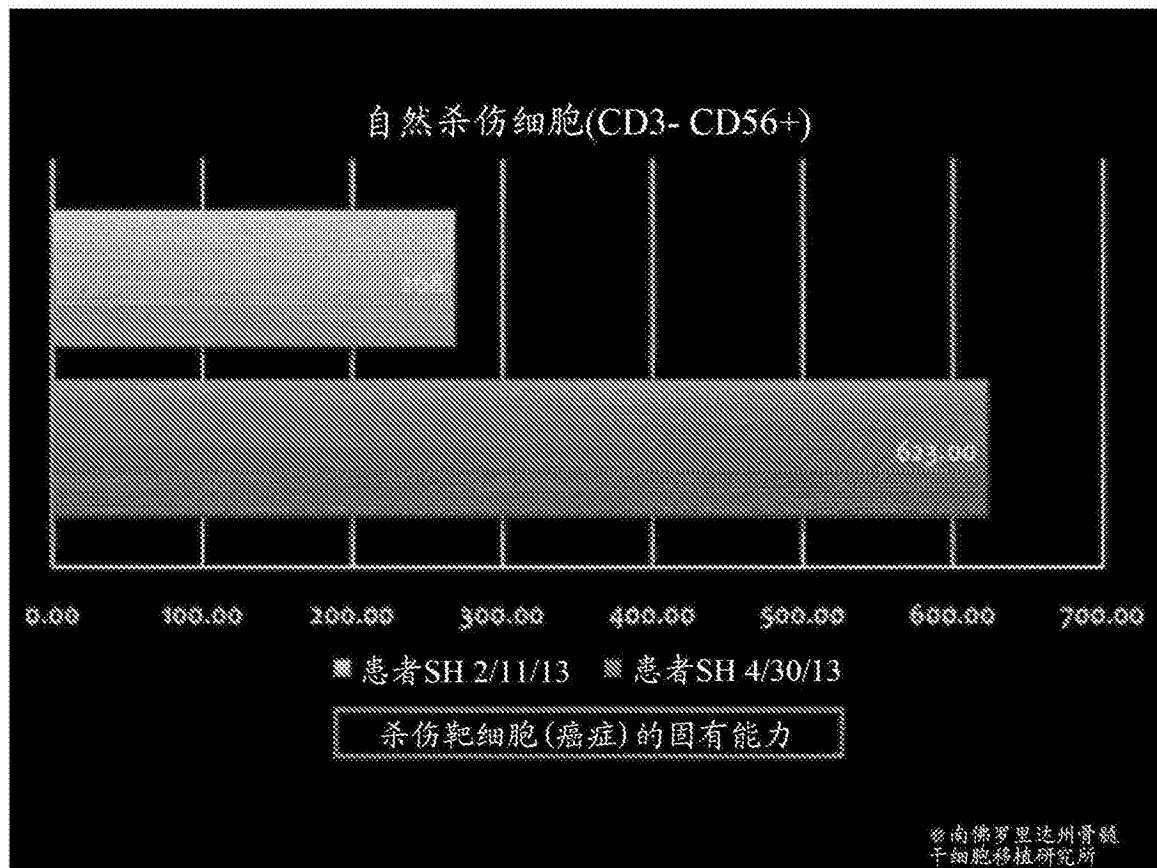


图 22

患者7

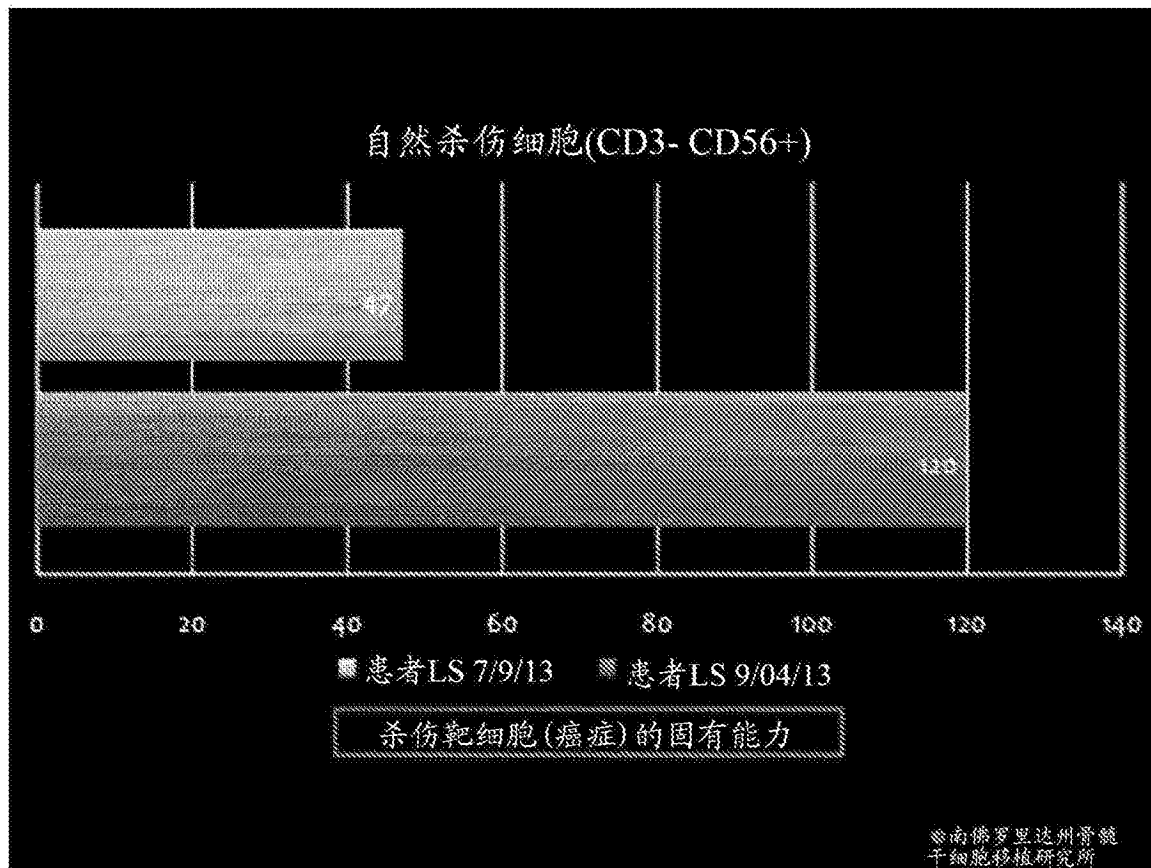


图 23

患者7

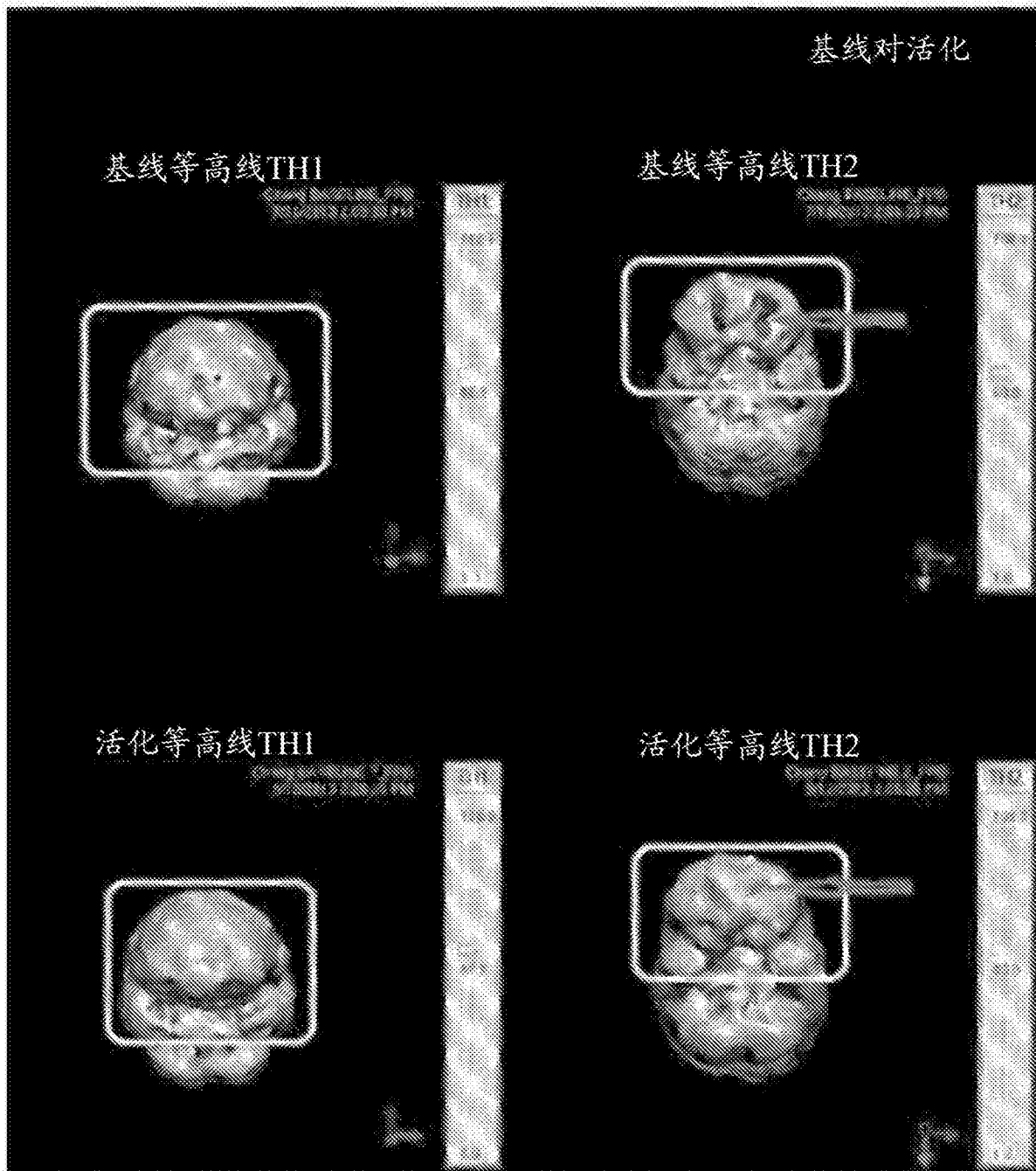


图 24

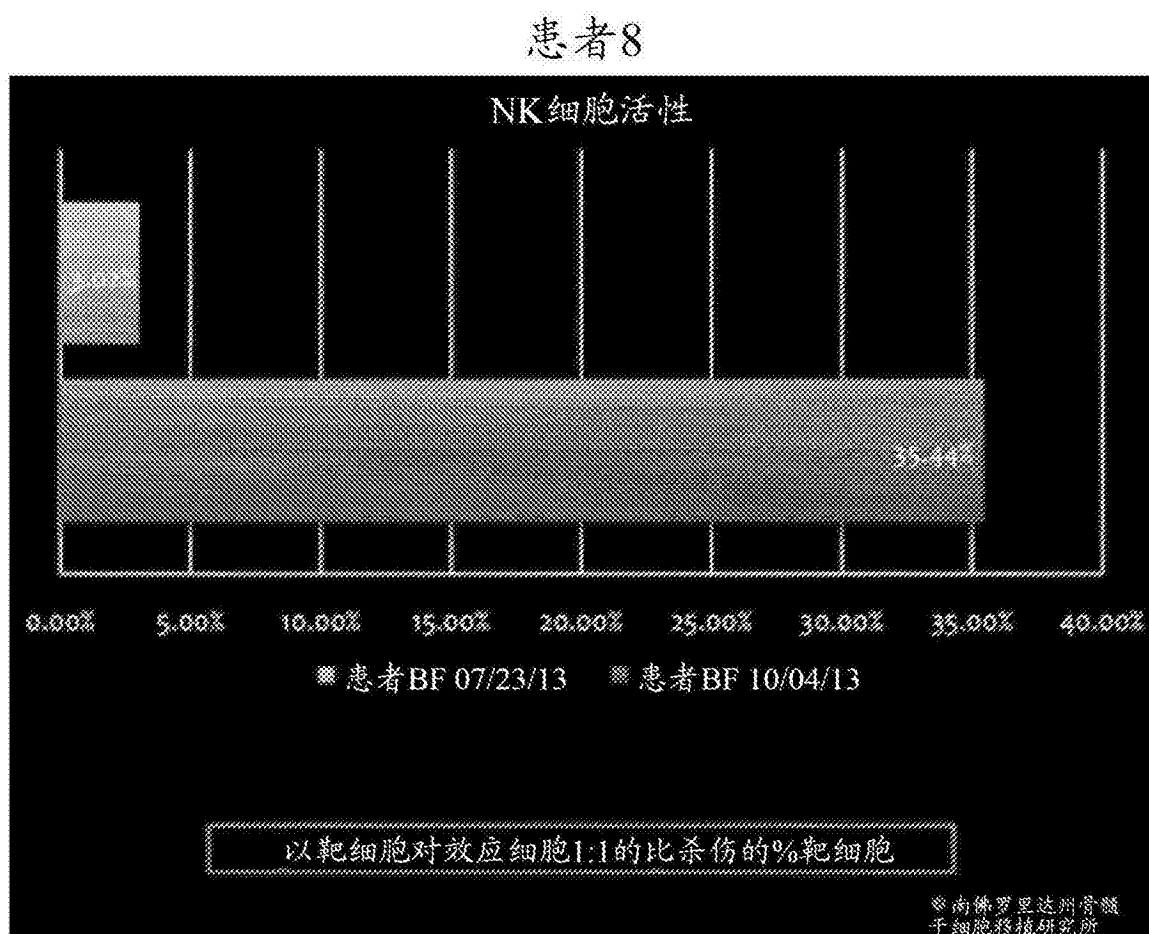


图 25

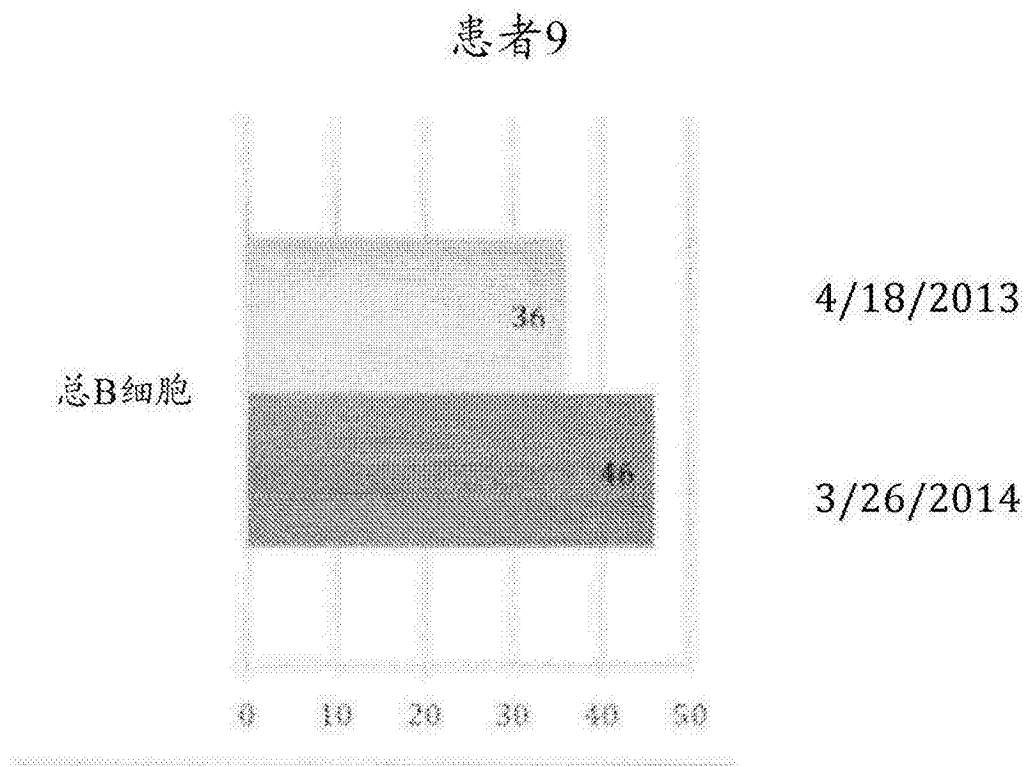


图 26

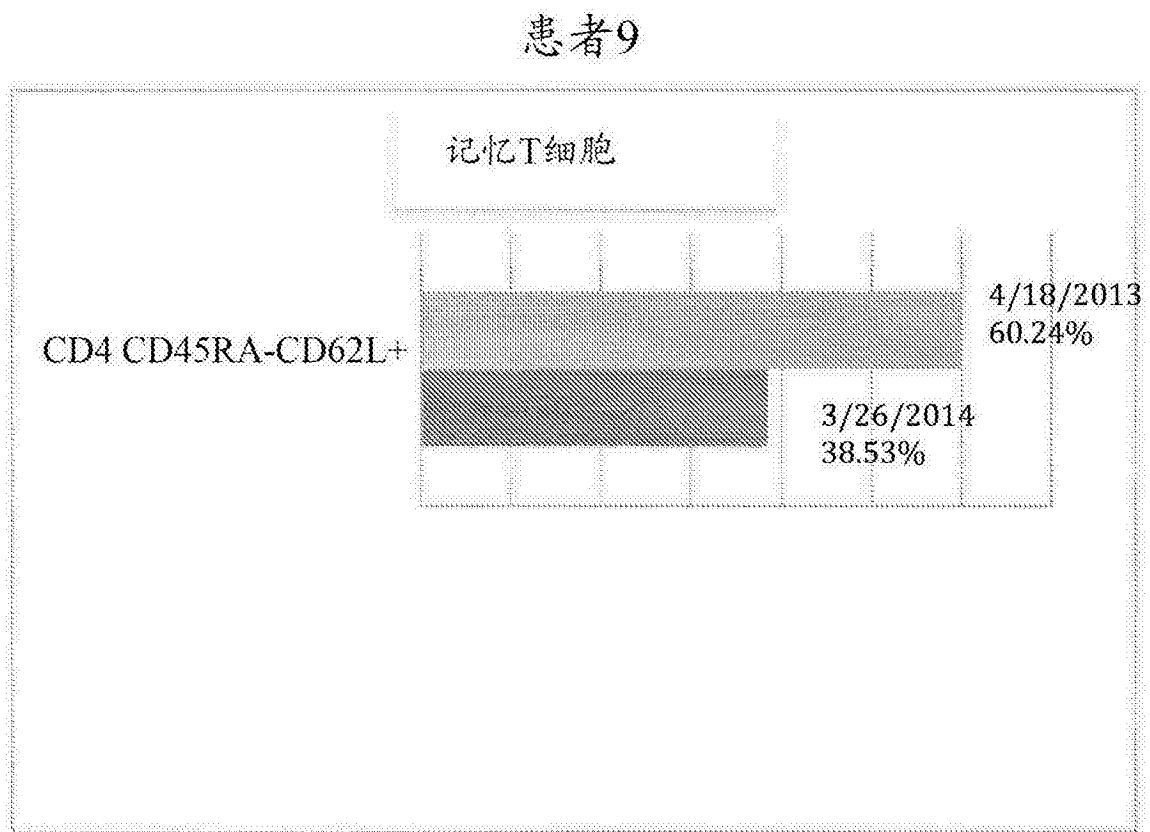


图 27

患者9

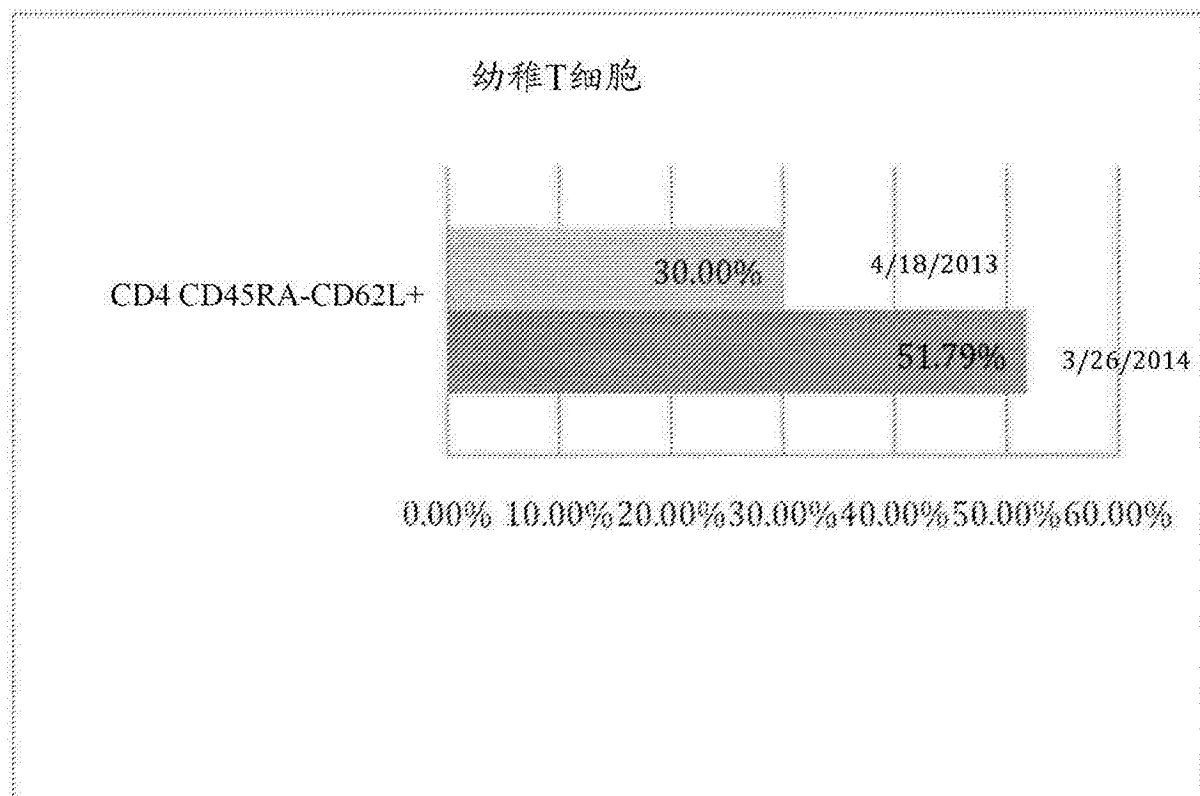


图 28

患者9

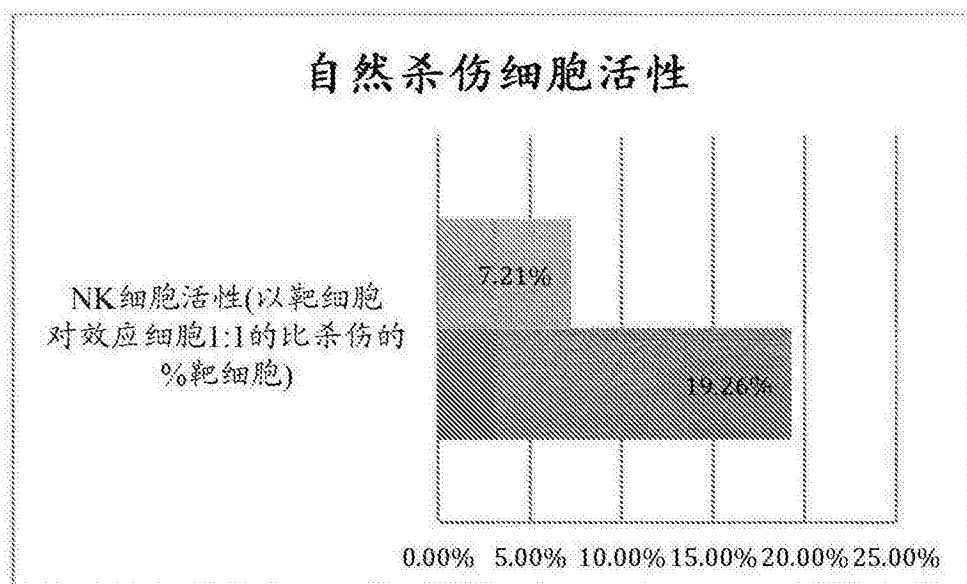


图 29