



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02829413.0

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646189A

[22] 申请日 2002.8.5 [21] 申请号 02829413.0
 [86] 国际申请 PCT/JP2002/007963 2002.8.5
 [87] 国际公布 WO2004/012814 日 2004.2.12
 [85] 进入国家阶段日期 2005.2.2
 [71] 申请人 国立心血管中心总长代表的日本国
 地址 日本大阪府
 [72] 发明人 砂川贤二 杉町胜 佐藤隆幸

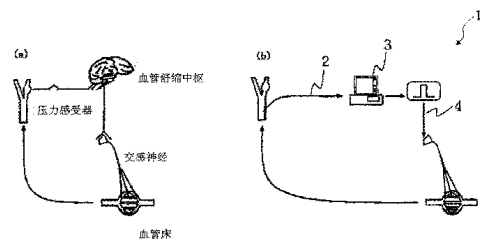
[74] 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司
 代理人 胡杰 郑小粤

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 8 页
 按照条约第 19 条的修改 3 页

[54] 发明名称 替代人体的自然生物调节功能来进行的医学治疗系统以及基于该医学治疗系统的
 心脏调节系统、血压调节系统和心脏调节系统和心脏病治疗系统

[57] 摘要

本发明公开了一种基于生物活动的治疗系统，其特征在于，包括用于感测由生物活动所产生的生物活动信息并输出生物活动信号的生物活动传感装置，用于接收、分析和处理来自于所述生物活动传感装置的生物活动信号，计算生物刺激信号并输出所述生物刺激信号的计算装置，以及接收由所述计算装置所计算的生物刺激信号，并根据所述生物刺激信号来刺激生物的生物刺激装置。本发明还公开了一种基于所述治疗系统的心脏调节系统，一种血压调节系统，和一种治疗心脏病的系统。



1. 一种基于生物体内的生物活动来进行疾病治疗的医学治疗系统，包括：
感测由生物活动所发出的生物活动信息并输出生物活动信号的生物活动传感装置；

接收由所述生物活动传感装置所感测的所述生物活动信号、分析并处理所述生物活动信号，以计算生物刺激信号并输出所述生物刺激信号的计算装置；和接收由所述计算装置所计算的生物刺激信号，并根据所述生物刺激信号来刺激生物的生物刺激装置。

2. 一种基于生物体内的生物活动来进行疾病治疗的医学治疗系统，包括：
感测由生物活动所发出的生物活动信息并输出生物活动信号的生物活动传感装置；

接收由所述生物活动传感装置所感测的所述生物活动信号、分析并处理所述生物活动信号以计算生物刺激信号并输出所述生物刺激信号的计算装置；

和接收由所述计算装置所计算的生物刺激信号，并根据所述生物刺激信号来刺激生物的生物刺激装置，其中，所述计算装置包括识别装置，所述识别装置用于识别所收到的生物活动信号是由正常的生物活动还是由异常的生物活动所产生，当识别出所收到的生物活动信号是由正常的生物活动所产生时，所述计算装置就不输出生物刺激信号，而当识别出所收到的生物活动信号是由异常的生物活动所产生时，所述计算装置就输出生物刺激信号。

3. 如权利要求1或2所述的基于生物体内的生物活动来进行疾病治疗的该治疗系统，其特征在于，所述生物刺激信号是由事先根据正常的生物活动的冲动反应和由所述生物活动传感装置所感测的生物活动信号之间的卷积积分来计算。

4. 一种基于生物体内的生物活动的心脏调节系统，包括：
感测心脏交感神经和/或迷走神经的神经活动并输出神经活动信号的神经活动传感装置；

接收由所述神经活动传感装置所感测的所述神经活动信号、分析并处理所述神经活动信号，以计算控制心率的调节信号并输出所述调节信号的计算装置；

和接收由所述计算装置所计算的调节信号，并根据所述调节信号来刺激心脏，以调节心率的调节装置。

5. 一种血压调节系统，该系统利用根据生物体内的血压变化、生物体内的神经活动做出相应的反应的自然调节规律来估算生物体内的血压变化，包括：

感测动脉内的血压并输出血压信号的血压传感装置；

接收由所述血压传感装置所感测的血压信号、分析并处理所述血压信号，以计算通过刺激血管床交感神经来进行血压调节的交感神经刺激信号，并输出所述交感神经刺激信号的计算装置；和接收由所述计算装置所计算的所述交感神经刺激信号，并根据所述交感神经刺激信号来刺激所述血管床交感神经以调节血压的刺激装置。

6. 一种基于生物体内的生物活动的治疗心脏病的系统，包括：

感测由心脏活动系统发出的心脏活动信息，并输出心脏活动信号的心脏活动传感装置；

接收由所述心脏活动传感装置所感测的心脏活动信号、分析并处理所述心脏活动信号，以计算神经刺激信号并输出所述神经刺激信号的计算装置；

和接收由所述计算装置所计算的神经刺激信号，并根据所述神经刺激信号来刺激神经的神经刺激装置。

替代人体的自然生物调节功能来进行的医学治疗系统以及基于该医学治疗系统的
心脏调节系统、血压调节系统和心脏病治疗系统

技术领域

5 本发明涉及一种通过替代人体的自然生物调节功能来治疗疾病的医学治疗系统；该医学治疗系统包括心脏调节系统、血压调节系统和心脏病治疗系统。本发明的目的在于提供一种用人工生物调节系统替代人体的自然生物调节功能来治疗疾病的系统，这种系统即便是在由于各种各样的原因中枢控制系统不能进行正常生理调节机能的情况下，也能够像中枢控制系统一样对各种器官起着正常生理调节作用；并且以该医学治疗系统为
10 基础同时提供心脏调节系统、血压调节系统和心脏病治疗系统。

背景技术

从陷入脑死亡的尸体进行心脏移植手术在日本已成为合法化，并且这种心脏移植手术已作为对严重心力衰竭的病人的一种新的治疗手段。不过，心脏捐献者的数量极其有限，因此用于心脏移植手术的心脏的短缺不仅在日本乃至在全世界一直以来都是一个严肃的讨论话题。
15

对严重心力衰竭病人可供选择的又一种治疗方法是人工心脏的植入。但是，即便是最新型的人工心脏也不是通过自然生物调节而进行调节，因此，它们并不总是能够与自然器官协同工作。

20 心脏起搏器一直以来用于治疗心搏缓慢的病人。心脏起搏器通过对心肌进行电刺激来使心肌进行人工的有节奏的收缩。

最近已开发出了心率响应调节器，这种调节器，通过对心电图的QT时间、体温或人体加速度来估算人体所固有的心率而使刺激速度进行相应的变化。可是，与人体自然心率调节相比，这种心率调节器所产生的心率调节的特异性、敏感性和瞬时反应并不令人
25 满意。

在一些疾病中，人体的异常生理调节机能反而会促使疾病的加重。我们熟知的心脏病，人体异常的调节机能促使心脏病加重。比如，急性心肌梗塞发作之后，所产生的人体交感神经活动的过度兴奋和异常的迷走神经活动的衰退会使病情加重。

除了心脏病之外，这种异常的生理调节机能也在心血管疾病中也能观察到。

即便是在正常人中在直立的情况下，300到800 mL的血液被转移而储存到心脏水平以下的内脏器官和下肢之中，从而导致静脉回流量的减少使血压降低。一般情况下，正常人具有血压调节机能以防止直立性低血压的产生并保持血压正常。不过，患有血压调节功能紊乱的病人就会有直立性低血压症状发生。例如，在患有Shy-Drager氏综合症的病人中，与压力反射性调节有关的神经系统变得异常，由于体位的改变而导致大的血压波动，严重影响了这些病人的日常生活质量。

正如前面所述的那样，人工心脏和心脏起搏器等各种人工脏器或者人工设备，因为并不是设计来受人体自然调节系统的控制，并不总是能够与自然器官进行协调作用。因此，在自然生理变化的感受性等方面并不令人满意。

对于心肌梗塞的治疗，目前采用如冠状血管舒张药、 β -受体阻断剂、抗血小板剂等药物性治疗以及基于导管干预的治疗方法和冠状动脉搭桥手术等疗法。

不过，即便是将所有的疗法：药物性治疗、导管疗法以及冠状动脉搭桥手术都集中在一起也不能够避免疾病的恶化甚至死亡。

又如在治疗具有直立性低血压症状的Shy-Drager氏综合症中，使用类肾上腺素显效剂，如肾上腺素、左旋多巴和安非他明等药物，同时对过多的摄入食盐进行控制以减轻症状。这种对症治疗虽然在某种程度上能够减轻症状，但对Shy-Drager氏综合症的根本性治疗是不可能的。

本发明的目的在于提供一种治疗疾病的系统，这种系统即便是在出于各种各样的原因中枢控制系统不能进行正常生理调节机能的情况下，也能够像中枢控制系统一样对各种器官起着正常生理调节作用；并且该医学治疗系统基于心脏调节系统、血压调节系统和心脏病治疗系统。

本发明的公开

权利要求1中所述的本发明涉及一种基于生物活动的治疗疾病的系统。包括：感测由生物活动所发出的生物活动信息并输出生物活动信号的生物活动传感装置；接收由所述生物活动传感装置所感测的所述生物活动信号、分析并处理所述生物活动信号，以计算生物刺激信号并输出所述生物刺激信号的计算装置；和接收由所述计算装置所计算的生物刺激信号，并根据所述生物刺激信号来刺激生物的生物刺激装置。

权利要求2中所述的本发明涉及一种基于生物活动的治疗疾病的系统。包括：感测由生物活动所发出的生物活动信息并输出生物活动信号的生物活动传感装置；接收由所

述生物活动传感装置所感测的所述生物活动信号、分析并处理所述生物活动信号以计算生物刺激信号并输出所述生物刺激信号的计算装置；和接收由所述计算装置所计算的生物刺激信号，并根据所述生物刺激信号来刺激生物的生物刺激装置，其中，所述计算装置包括，用于识别所收到的生物活动信号是由正常的生物活动还是由异常的生物活动所
5 产生的识别装置，当识别出所收到的生物活动信号是由正常的生物活动所产生时，所述计算装置就不输出生物刺激信号，并且当识别出所收到的生物活动信号是由异常的生物活动所产生时，所述计算装置就输出所计算的生物刺激信号。

权利要求3中所述的本发明涉及一种根据权利要求1或2所述的基于生物活动的治疗疾病的系统，所述生物刺激信号由先前得自于正常的生物活动的脉冲响应和由所述生物
10 活动传感装置所感测的生物活动信号之间的卷积积分来计算。

权利要求4中所述的本发明涉及一种基于生物活动的心脏调节系统。包括：感测心脏交感神经和/或迷走神经的神经活动并输出神经活动信号的神经活动传感装置；接收由所述神经活动传感装置所感测的所述神经活动信号、分析并处理所述神经活动信号，以计算控制心率的调节信号并输出所述调节信号的计算装置；和接收由所述计算装置所
15 计算的调节信号，并根据所述调节信号来刺激心脏，以调节心率的调节装置。

权利要求5中所述的本发明涉及一种血压调节系统，该系统是基于血压变化受神经活动的调节规律利用调整神经活动来进行的血压调节系统。包括：感测动脉内的血压并输出血压信号的血压传感装置；接收由所述血压传感装置所感测的血压信号、分析并处理所述血压信号，以计算通过刺激血管床交感神经来进行血压调节的交感神经刺激信号，并输出所述交感神经刺激信号的计算装置；和接收由所述计算装置所计算的所述交
20 感神经刺激信号，并根据所述交感神经刺激信号来刺激所述血管床交感神经以调节血压的刺激装置。

权利要求6中所述的本发明涉及一种基于生物活动的治疗心脏病的系统。包括：感测由心脏发出的心脏活动信息，并输出心脏活动信号的心脏活动传感装置；接收由所述
25 心脏活动传感装置所感测的心脏活动信号、分析并处理所述心脏活动信号，以计算神经刺激信号并输出所述神经刺激信号的计算装置；和接收由所述计算装置所计算的神经刺激信号，并根据所述神经刺激信号来刺激神经的神经刺激装置。

附图简述

图1 (a) 是示出了正常生理状态下通过压力反射系统来进行的血压调节的模式图, 图1 (b) 是如何将根据本发明的疾病治疗系统应用到异常生理状态的生物体内时压力反射系统的模式图。

图2是示出了一组本发明的疾病治疗系统的模式图解。

5 图3是示出了兔子的交感神经活动与心率之间的相关关系的曲线图。图3 (a) 示出了随着时间的变化而测得的交感神经活动和心率的变化; 图3 (b) 是示出了根据图3 (a) 中所获得的数据, 将交感神经活动与相对应的心率之间的相关关系的分散图; 图3 (c) 是从交感神经活动的冲动所预知的生物体内相对应的心率与实际所测得的心率之间的分散图。

10 图4是示出了从实验1所获得的结果。

图5是示出了从实验2所获得的结果。

图6是示出了从实验3所获得的结果。

图7是示出了从实验4所获得的结果。

15 图8是示出了从实验6所获得的结果。其中图8 (a) 示出了血压调节器受损的老鼠经过腹腔神经节的电刺激所产生的直立性血压变化; 图8 (b) 示出了正常老鼠所产生的直立性血压变化; 图8 (c) 示出了血压调节器受损的老鼠产生的直立性血压变化。

实现本发明的优选实施例

20 本发明所公开的治疗疾病的系统, 通过使用该系统可以替代生物体内所丧失的正常生理机能或异常的生理机能来恢复自然的正常生理调节机能, 使得生物体内能够起着正常的调节作用。具体的我们可以通过详细描述本发明在血压调节中的应用来解释所述的该治疗系统。图1 (a) 是示出了正常生理状态下通过压力反射系统来进行的血压调节的模式图, 即当血压发生变化时将这种冲动通过压力感受器传入到延髓的孤束神经核, 然后由孤束神经核刺激交感神经达到血管收缩进行血压调节。图1 (b) 是一组将本发明的

25 治疗系统(1)应用到异常生理状态的生物体内时压力反射系统的模式图。当血管舒缩中枢由于各种各样的原因而不能正常发挥作用时使用该系统也能够保持正常的血压调节。这就是说, 通过用血压传感装置(2)感测血压, 用计算装置(3)将所述血压信号变换成用神经刺激装置(4)进行刺激的神经刺激信号, 以及根据所述计算过的信号用神经刺激装置(4)对神经进行刺激, 血压就能够保持在一个正常的生理范围内。

30 以下, 我们将参考附图对本发明所公开的疾病治疗系统进行更加详细的描述。图2

是示出了一组根据本发明进行疾病治疗系统的模式图解。本发明所公开的疾病治疗系统(1)至少由生物活动传感装置(2)、计算装置(3)和生物刺激装置(4)所组成。

所述生物活动传感装置(2)能够通过感测由生物(S)所发出的生物活动信息将生物活动信号输出到其后的计算装置(3)。比如,所述的生物活动传感装置(2)包括电极和压力传感器。

根据生物活动传感装置(2)所感测的生物活动信号包括,例如但并不仅限于,交感神经活动和副交感神经活动、血流量、血压、体温、心电图、脑电图以及各种各样的生物化学指标。人们可选择系统所需的任何必要的生物活动信号来实现其目标。

对本发明中的所述疾病治疗系统(1)的所述生物活动传感装置(2)的数量并没有限制。虽然在图2中我们仅示出了所述疾病治疗系统(1)的一个生物活动传感装置(2),但可以提供两个或更多生物活动传感装置以满足本发明中的疾病治疗系统的要求。这两个或更多生物活动传感装置可位于生物内的相同或不同位置。

所述计算装置(3)能够分析和处理由所述生物活动传感装置(2)所感测并传输到所述计算装置的生物活动信号,以计算生物刺激信号。计算出的生物刺激信号又被传输到后面的生物刺激装置(4)。

具体来讲,将由所述生物活动传感装置(2)所感测的生物活动信号加到所述计算装置(3)内的放大器(31)中以将信号放大。同时,这些放大器(31)也包括了在一定波长范围内能够消除不必要的较高或较低频率的生物活动信号或电力线路噪音的过滤器(未示出)。

借助于模数(A/D)转换器(32),所述经过放大的信号从模拟信号转换成数字信号,然后被传输到分析器/处理器(33)。

所述分析器/处理器(33)对数据进行处理以计算传输到生物刺激装置(4)的信号。

我们通过心率调节的例子来解释上述的计算装置(3)如何分析和处理生物活动信号。图3(a)是随着时间的变化同时测得的心脏交感神经活动和心率的变化。如图3(a)所示,在一般情况下随着心脏交感神经活动的增加心率有增加的趋势,但是时时刻刻发生的神经活动的变化与同时发生的心率变化之间的相互关系却不可能一一对应(见图3(b))。因此,直接用交感神经活动本身的冲动来调节心率是不可能的。

不过,由于心率具有对交感神经活动具有冲动反应功能,有可能估算出符合生物体内所要求的心率。图3(c)是根据这种冲动反应功能所估算的心率与实际所测得的心率之间的分散图。如该图所示,实际测得的心率与估算的心率紧密相关(相关函数为0.93)。

因此，通过计算装置（3）对神经活动信号进行分析和处理，就能够得到生物体实际上所要求的心率。在上面的例子中，根据所估算的心率对心脏进行电刺激来调节心率，就好像是由正常的中枢神经系统所进行的调节一样。

除了上述的对心率进行调节的例子之外，还可以对各种其它的维持生物体内所必要的自然调节作出类似的相关解释，如血压调节。

也可在所述计算装置（3）中提供识别装置（未示出），该识别装置用于判断传入所述计算装置（3）的生物活动信号是由正常的生物活动还是由异常的生物活动所产生。为了对输入的来自正常的还是异常的生物活动的生物活动信号进行识别，将与正常生物活动的生物活动信号有关的信息储存在存储装置（未示出）中，并且将输入的生物活动信号与所存储的信息进行比较。在给定的时间内，如果差异超过先前确定的阈值范围，这些信号将会被判断为异常活动信号。

所述识别装置的提供，能够准确的识别传入的信号。当输入正常生理活动的生物活动信号时，所述生物刺激装置不输出任何信号，并且使生物体内自身的自然调节系统发挥作用。另一方面，对于异常生理活动的生物活动信号的输入，所述系统通过分析和处理生物活动信号来为所述生物刺激装置提供生物刺激信号，以校正所述异常生物活动。换言之，对于正常生物活动的输入来说，所述系统无需采取任何行动来维持正常活动；而对于异常生物活动的输入来说，所述系统将输出信号以校正异常生物活动为正常生物活动。

当提供了复数的生物活动传感装置时，每一个生物活动传感装置都进行上述的分析和处理工作。

所述生物刺激装置（4）从所述计算装置（3）接收所述生物刺激信号，并根据所述生物刺激信号来刺激生物。由所述生物刺激装置（4）进行刺激的例子可包括神经和心肌的电刺激、大脑和小脑的刺激、利用给药装置进行药物刺激、人工胰腺和人工心脏的刺激、人工呼吸机的刺激。

在下面的段落中，我们通过参考更具体的例子来对本发明中所述的疾病治疗系统进行解释。首先，作为本发明的第一个疾病治疗系统的实施例，我们对心脏起搏系统进行详细解释。

根据第一个实施例的心脏起搏系统的基本结构与图2中所示的治疗系统（1）相同。根据第一个实施例的心脏起搏系统包括至少所述生物活动（在此实例中为神经活动）传感装置（2）、所述计算装置（3）和所述生物刺激（在此实例中为心脏系统）装置（4）。

所述生物（神经）活动传感装置（2）感测心脏交感神经和/或迷走神经的神经活动并输出神经活动信号。

而且,本发明的益处在于所述心脏交感神经和迷走神经中都置入所述生物（神经）活动传感装置（2）以同时感测所述心脏交感神经和迷走神经的活动。这是因为人们熟知心率的调节通常与心脏交感神经和迷走神经都有关。在所述心脏交感神经和迷走神经均安装所述生物（神经）活动传感装置能够使所述迷走神经活动增强时使心率调节到较低状态,而使所述交感神经活动增强时使心率调节到较高状态。换言之,由于心脏是由两个神经系统控制从而使心率得到调节,所以仅通过一个神经系统将心率调节到任意目标是很难的。

10 虽然本发明在上面的描述中提供了两个生物（神经）活动传感装置（2），但根据本发明中的疾病治疗系统的目的,可提供所述传感装置中的任何一个。

用一个电极作为所述生物（神经）活动传感装置（2）的例子,但这种传感装置并不仅限于此,只要能够感测所述神经活动并输出所述神经活动信号即可。

15 所述计算装置（3）接收由所述神经活动传感装置（2）所感测的神经活动信号、分析并处理所述神经活动信号以及计算并输出用于调节心率的调节信号。

由所述神经活动传感装置（2）所感测的神经活动信号和同时测得的心率并不是以一对一的方式相互对应。因此,需要用所述计算装置（3）根据所述神经活动信号计算所述用于调节心率的调节信号。

20 为了由所述神经活动信号计算出用于调节心率的调节信号,人们可以利用心率变化与神经活动的冲动有对应关系来算出心率调节信号。

来自所述计算装置（3）的调节信号被传入到所述生物刺激（调节）装置（4）。所述生物刺激（调节）装置根据所述调节信号来刺激心脏以调节心率。

比如用一个心脏起搏器也可作为所述生物刺激（调节）装置（4）的例子,但这种刺激装置并不仅限于此,只要能够根据所述调节信号对心脏进行刺激以调节心率即可。

25 正如上面所详述的那样,与本发明相关的所述心脏调节系统是根据所述心脏交感神经和/或迷走神经的神经活动为基础,但并不将所述神经活动本身作为调节信号,而是所述系统利用以所述神经活动为基础所估算的心率调节信号,来对心脏进行调节。因此,所述系统具有特异性、敏感性和瞬时反应等优良的性能。

30 其次,我们把血压调节系统作为本发明的第二个实施例进行详细描述。根据第二个实施例的血压调节系统的基本结构与图2中所示的系统（1）相同。根据第二个实施例的

血压调节系统包括至少所述生物活动（在此实例中为血压）传感装置（2）、所述计算装置（3）和所述生物（在此实例中为神经）刺激装置（4）。

所述生物活动（血压）传感装置（2）感测血压并输出血压信号。可用一个血压传感器作为所述生物活动（血压）传感装置（2）的例子，但这种传感装置并不仅限于此，
5 只要能够通过感测血压来输出血压信号即可。

分布在颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器在感测血压升高时动脉壁的伸展，使得向延髓的孤束神经核的刺激冲动的传输增加。作为反射，所述孤束神经核抑制交感神经的活动并刺激副交感神经的活动。相反，当血压降低时，对压力感受器的刺激也降低，所述孤束神经核的活动减弱，使副交感神经的活动受到抑制，从而使交感神经的活动受到
10 刺激。这些反过来会提高心率并会使末梢血管收缩，因而使血压得到保持。静脉也会收缩以提高静脉血向心脏的回流。

根据本发明的第二个实施例的血压调节系统能够应用于由于某种原因使血压调节系统发生机能障碍而不能保持正常血压的病人。

所述计算装置（3）接收由所述生物活动（血压）传感装置（2）所感测的血压信号，
15 分析所述血压信号，计算能够通过刺激所述血管床交感神经对血压进行调节的刺激交感神经的信号，并输出经过计算的所述刺激交感神经的信号。

与上述的心率调节一样，血压调节也与之类似。即所述生物活动（血压）传感装置（2）所感测的血压信号与所述交感神经活动信号并不以一对一的方式相互关联。因此，需要通过所述计算装置（2）根据所述血压信号计算所述信号，以刺激血管床交感神经
20 来进行血压调节。

为了通过血压信号计算刺激血管床交感神经来进行血压调节的刺激交感神经的信号，人们可以利用，例如，血压信号的变化与与其相对应的交感神经活动刺激变化的冲动的相互关系，来计算能够调节血压的刺激交感神经的信号。

所述生物（神经）刺激装置（4）接收由所述计算装置（3）所计算的刺激交感神经
25 的信号，并通过根据所述刺激交感神经的信号来刺激所述血管床交感神经来调节血压。可选择交感神经节、脊髓表面和大脑内等位置作为所述交感神经刺激位置的例子。但并不仅限于此，只要它们能够刺激交感神经即可。

正如上面所详述的那样，根据本发明的所述血压调节系统是根据血压的，但并不将血压本身的信号直接用作刺激交感神经信号，而是根据所述血压信号所估算的刺激交感
30 神经信号来刺激所述交感神经。因此，所述系统能够像生物体内的自然的血压调节那样

来完成稳定的血压调节。

再次，我们把对心脏病治疗系统作为本发明的第三个实施例进行详细的描述。

根据第三个实施例的心脏病治疗系统的基本结构与图2中所示的系统(1)相同。根据第三个实施例的心脏病治疗系统包括至少所述生物活动(在此实例中为心脏活动)传感装置(2)、所述计算装置(3)和所述生物(在此实例中为神经)刺激装置(4)。

根据第三个实施例的所述心脏病治疗系统可以对由各种各样的疾病所引起的处于异常状态的的心脏功能进行有效的调节。例如，人们所熟知的异常的生理调节加重了心脏病，即患有心肌梗塞的情况下，交感神经活动异常的亢进，而迷走神经的活动则异常的衰退会导致病情的恶化。利用本发明的一系列治疗系统可以对异常的生理功能状态进行有效的调节来防止各种各样的疾病的加重。

在根据第三个实施例的所述心脏病治疗系统中，所述生物(心脏)活动传感装置(2)感测由自然心脏活动所发出的心脏活动信息并输出心脏活动信号。用心率和心电图信息来作为由所述生物(心脏)活动传感装置(2)所感测的心脏活动信息的例子。

所述计算装置(3)接收由所述生物(心脏)活动传感装置(2)所感测的心脏活动信息，分析和处理所述心脏活动信息，计算能够通过刺激神经来调节心脏活动的刺激神经信号，并输出所述刺激神经信号。

在可以使用根据本发明的心脏病治疗系统的病人生病之前，其自然生理调节机制是正常工作的。不过，一旦得了各种各样的心脏病，就会丧失所述的自然生理调节机制，就不会朝着治疗并恢复疾病的方向发挥作用。

在根据本发明的第三个实施例的所述心脏病治疗系统中，所述计算装置(3)包括一个识别系统(未示出)，该识别系统用于对加入所述计算装置的心脏活动信息是来自正常的生物活动还是来自异常的生物活动进行准确的识别。通过这种装置，当通过输入由所述生物(心脏)活动传感装置(2)所感测的心脏活动信息而识别出所述心脏在正常起作用时，所述计算装置并不计算用于刺激神经刺激信号的信号，也不向所述生物(神经)刺激装置(4)输出任何刺激神经信号。在这种情况下，所述生物由其自然生理调节机制进行调节。另一方面，当通过输入由所述生物(心脏)活动传感装置(2)所感测的心脏活动信息而识别出所述心脏不在起正常的作用时，所述计算装置计算刺激神经信号，以校正心脏的异常功能，并向所述生物(神经)刺激装置(4)输出信号。

将来自所述计算装置(3)的刺激神经信号加入所述生物(神经)刺激装置(4)。所述生物(神经)刺激装置(4)根据所述刺激神经信号来刺激神经以调节心脏活动。

用一个电极来作为所述生物（神经）刺激装置（4）的例子，但并不仅限于此，只要能够根据所述刺激神经信号来刺激神经以调节心脏活动即可。可选择用迷走神经、主动脉减压神经和大脑内作为所述神经刺激位置的例子。但并不仅限于此，只要它们能够调节心脏活动即可。

5

实施例

以下，通过参考实例来对本发明进行详细说明，但并不意味着本发明仅限于这些实验例。

（实验例1）

10 我们将20只麻醉老鼠的左冠状动脉的前下行段结扎在一起以产生心肌梗塞的老鼠。我们在规定的时间内将该组当中的老鼠的生存/死亡进行观察。

在另外的16只心肌梗死的老鼠中，我们通过在心肌梗塞发作后两分钟对迷走神经进行刺激（脉冲宽度：2 msec，脉冲电压：2 V，脉冲频率：2 Hz）来降低心率。我们也在规定的时间内将该组当中的老鼠的生存/死亡进行观察。

15 同样，在另外的15只心肌梗死的老鼠中，我们通过在心肌梗塞发作后两分钟对迷走神经进行刺激（脉冲宽度：2 msec，脉冲电压：2 V，脉冲频率：5 Hz）来降低心率。我们也在规定的时间内将该组当中的老鼠的生存/死亡进行观察。

生存率的结果在图4中示出。

20 从本实验例的结果显示，心肌梗塞但没有进行任何治疗措施的所有老鼠在30分钟内全部死亡（图4（a））。另一方面，当用脉冲频率为 2 Hz（图4（b））对迷走神经进行刺激时，从实验开始后的60分钟之后，死亡率降到了60%；而当用脉冲频率为 5 Hz（图4（c））对迷走神经进行刺激时，从实验开始后的60分钟之后，死亡率降到了20%。

这些结果表明刺激迷走神经对急性心肌梗塞的发作后的治疗是极其有效的。

（实验例2）

25 由于实验例1是在麻醉状态下进行的，为了消除麻醉的影响我们又进行了下面的实验。

在32只老鼠体内植入血压遥测计、迷走神经遥控刺激装置和冠状动脉血管闭塞装置以产生心肌梗死。

30 当这些老鼠从植入手术中完全恢复一周之后，用血管闭塞装置将其中的12只老鼠的左冠状动脉的前下行段人为的闭塞以产生急性心肌梗塞，而对迷走神经不做任何刺激的

情况下,在一定时间内我们将观察这些老鼠的生存/死亡。

同样我们对其中的另10只老鼠,也用冠状动脉血管闭塞装置进行闭塞产生急性心肌梗塞,同时立即对迷走神经进行刺激(脉冲宽度: 2 msec, 脉冲电流: 0.1 mA, 脉冲频率: 20 Hz)并持续60分钟。我们将对该组当中老鼠的生存/死亡进行观察。

5 进而我们另取10只老鼠,同样用冠状动脉血管闭塞装置进行闭塞产生急性心肌梗塞之后,立即对迷走神经进行刺激(脉冲宽度: 0.2 msec, 脉冲电流: 0.2 mA, 脉冲频率: 20 Hz)并持续60分钟。对迷走神经进行刺激的同时,我们对该迷走神经的中枢端采用了局部麻醉以避免所用的刺激电流(0.2 mA)通过迷走神经的中枢端传入大脑而带来异常刺激。同样我们将对该组当中老鼠的生存或死亡进行观察。

10 生存率的结果在图5中示出。

如图5所示,冠状动脉闭塞而没有进行迷走神经刺激的,66%的老鼠在60分钟之内死亡。(图5(a))。另一方面,当通过用0.1 mA 的电流对迷走神经进行刺激以使心率降低20下时,死亡率限制在40%(图5(b))。进而,用0.2 mA 的电流对迷走神经进行刺激时,死亡率限制在20%(图5(c))。

15 60分钟的迷走神经刺激结束后,我们进一步观察2小时,即从实验开始的3个小时之后,不采用迷走神经刺激的死亡率是83%,用0.1 mA 的电流进行刺激后的死亡率是50%,用0.2 mA 的电流进行刺激后的死亡率是30%,随着时间的推移死亡率的差距越大。

上述结果表明,不管是否有麻醉通过对迷走神经的刺激可以达到校正心肌梗塞之后的异常生理功能以降低死亡率。

20 (实验例3)

进而我们进行下面的实验以研究长期的效果。

采用与实验例1中相同的方式产生心肌梗塞,同时进行可能的急救措施之后生存下来的老鼠(一周之后的生存率大约为40%)恢复一周后再进行一次手术。用与实验例2中相同的方式在这些老鼠体内植入血压遥测计、迷走神经遥控刺激装置和冠状动脉血管闭塞装置以产生心肌梗塞。

25 又过了一周之后,对这些老鼠中的一半(13只)开始进行迷走神经刺激,刺激条件是将心率降低20下(脉冲宽度: 0.2 msec, 脉冲电流: 0.1到0.13 mA, 脉冲频率: 20 Hz),且每分钟对迷走神经刺激10秒钟并将该实验持续5周;而对剩余的另一半老鼠(13只)则不进行迷走神经刺激。在这5周中没有发现老鼠死亡。

30 对在整个实验期间的老鼠血压和心率变化进行测量。结果在图6中示出。图6(a)

示出了没有进行迷走神经刺激的老鼠的实验结果，图6（b）示出了进行了迷走神经刺激的老鼠的实验结果。

如图6所示，心率随着迷走神经的刺激而越来越低，但血压并没有随着迷走神经的刺激而发生较大的变化。

5 经过5周的实验结束后，我们对这些老鼠的心室重量进行了测量。结果在表1中示出。

表1

（每1 kg体重的重量）

| | 双心室重量 | 左心室重量 | 右心室重量 |
|------------|---------------|---------------|--------------|
| 进行了迷走神经刺激 | 2.71 ± 0.24 g | 1.86 ± 0.12 g | 0.85± 0.27 g |
| 没有进行迷走神经刺激 | 3.01 ± 0.31 g | 2.03 ± 0.18 g | 0.98± 0.30 g |

10 如表1所示，经过迷走神经刺激后的老鼠的心室重量明显减小，表明心肌梗塞之后的心室肥大受到了抑制。由于我们熟知心室肥大与心肌梗塞之后的慢性心功能不全的死亡率相互关联，所以上述结果表明迷走神经刺激能够调节心肌梗塞之后的异常生理机制并有可能降低长期死亡率。

（实验例4）

我们进一步进行下面的实验以研究迷走神经刺激对长期死亡率的效果。

15 用与实验例1中相同的方式在麻醉状态下产生心肌梗塞，在进行可能的急救措施之后生存下来的老鼠（一周之后的生存率大约为40%），恢复一周后再进行一次手术。用与实验例2中相同的方式在这些老鼠体内植入血压遥测计、迷走神经遥控刺激装置和冠状动脉血管闭塞装置以产生心肌梗死。又过了一周时间的恢复之后，对这些老鼠中的一半（22只）开始进行迷走神经刺激，刺激条件是将心率降低20下（脉冲宽度：0.2 msec，
20 脉冲电流：0.1到0.13 mA，脉冲频率：20 Hz），且每分钟对迷走神经刺激10秒钟并持续40天，该实验持续180天；而对剩余的一半老鼠（23只）则不进行迷走神经刺激。

如图7所示，实验观察期间没有进行迷走神经刺激的23只老鼠中有8只死亡，得出的最终累计存活率是0.57（图7（a））；另一方面，经过迷走神经刺激的22只老鼠中只有1只死亡，得出的最终累计存活率是0.95（图7（b））。

25 上述结果表明，通过迷走神经刺激能够调节心肌梗塞之后的异常的生理机制，并且也能够降低长期死亡率。

(实验例5)

在经过麻醉的日本白兔中，我们由经过实际测量的心率和心脏交感神经活动获得了生物体本身对此脉冲的反应功能。由于与清醒状态的动物相比，经过麻醉的动物的心率波动范围比较小，所以通过任意改变加在压力感受器上的压力来对心率进行人工改变。

5 具体来讲，首先给8只日本白兔注入镇静剂并将其麻醉，之后分别静脉注射泮库溴铵和肝素钠以消除由肌肉活动带来的杂音和避免血液凝固。

通过对兔子的颈部切开将两侧对称的颈动脉、大动脉减压神经和迷走神经暴露出来。将连接到由伺服控制的活塞泵的硅橡胶管插入两侧对称的颈总动脉内。通过对所述伺服泵采用限定频带的白色噪音来任意改变颈动脉窦的压力。为了避免诸如来自于主动
10 脉弓压力感受器和心肺压力感受器的其它压力反射系统的作用，将两侧对称的迷走神经和大动脉减压神经进行切割，且通过开胸手术，将左侧的心脏交感神经分离并切断。为了测量心脏交感神经活动（SNA），在中枢端附有一对铂金电极。对颈动脉窦的压力和大动脉的压力也进行测定。通过在左心耳附着的电极来测得心房的心电图。将心房的心电图输入到心率换算器中以同时测得瞬间的心率（HR）。作为示例，测得的心率和心脏交
15 感神经活动在图3（a）中示出。

心脏交感神经活动和心率的时间系列分成一些片段。每个片段都遵照傅里叶变换以确定交感神经活动的功率（ $S_{SNA-SNA}(f)$ ）、心率的功率（ $S_{HR-HR}(f)$ ）以及交感神经活动与心率之间的互功率（ $S_{HR-SNA}(f)$ ），然后按照下面的公式（公式1）来计算转移函数（ $H(f)$ ）。通过转移函数的逆傅里叶变换来计算冲动反应（ $h(t)$ ）。

20

$$H(f) = \frac{S_{HR-SNA}(f)}{S_{SNA-SNA}(f)} \dots (1)$$

接下来我们用从上述实验过程所得到的冲动反应来进行检验，即检验由心脏交感神经活动能够预测到的心率的精确程度的实验。

25 首先，利用与上述相同的方法对交感神经活动和心率进行测量。然后我们利用上面所得到的脉冲反应与测得的交感神经活动之间的卷积积分来从交感神经活动中预测心率（公式2）。

$$HR(t) = \sum_{\tau=1}^N h(\tau) \cdot SNA(t-\tau) \dots (2)$$

(其中: N 表示脉冲反应的长度, t 表示时间, τ 表示卷积积分参数, 所有的信号值都以每0.2 s离散。)

算得实际测得的与预测的心率之间的相关系数为高达0.80至0.96 (中间值0.88), 实际测得的与预测的心率之间的误差为6.6下/分钟 (中间值3.1下/分钟), 这个误差远
5 远小于平均心率的 $1.2 \pm 0.7\%$ 。

从上面的结果我们可以得出结论, 就是由心脏交感神经活动能够准确地预测心率。

(实验例6)

我们根据生物体内自然的血压调节中枢(血管舒缩中枢)是由血压信息确定交感神经活动的理论规律或逻辑, 对10只老鼠进行了实验。为了验证此规律或逻辑, 我们首先
10 将动物的压力感受器与循环系统的其余部分隔离, 并且测量随着加在压力感受器上的压力变化由血压调节中枢的调节而引起的血压变化。从所述输入(压力感受器上的压力)与输出(血压)之间的关系来确定压力反射系统的开环转移函数($H_{nactive}$)。其次, 我们测量了随着对交感神经刺激的变化而相应的进行变化的血压。由这些数据来求得从交感神经活动(STM)到血压(SAP)的转移函数($H_{STM \rightarrow SAP}$)。根据这些数据, 并进一步通过
15 $H_{nactive}/H_{STM \rightarrow SAP}$ 求得随着压力感受器(BRP)的压力变化对交感神经活动(STM)进行调节变化的所述血压调节中枢的转移函数($H_{BRP \rightarrow STM}$)。

具体来讲, 我们对10只老鼠进行麻醉后从口中插入内呼吸管进行人工呼吸。静脉注射泮库溴铵以消除肌肉活动带来的杂音。用血中气体测量装置对动脉血内的气体进行监控。将聚乙烯管插入右侧股静脉血管中, 并注入生理盐水以避免实验过程中的脱水现象。
20 通过右侧股动脉将顶部具有微型压力计的导管插入大动脉弓以测得血压。

将两侧对称的颈动脉窦与循环系统的其余部分进行隔离, 以切断压力反射系统的反馈环, 同时对迷走神经和大动脉减压神经也进行切割。我们用一截短聚乙烯管将插入颈动脉的变换器连接到伺服控制泵系统。

将左侧大内脏神经进行分离并于横隔膜的位置将其切割。将一对包覆聚四氟乙烯的
25 铂金线附在神经末梢上。我们将所附的铂金线的植入末端用硅橡胶进行包埋, 同时铂金线的自由端连接到恒压刺激装置, 该恒压刺激装置通过D/A转换器由电脑来控制。

利用伺服控制系统对颈动脉窦的压力在100至120 mmHg 之间进行任意的变化, 以求得开环时的压力反射系统的转移函数($H_{nactive}$)。同时测定颈动脉窦的压力和血压以确定所述转移函数。

为了确定其它的转移函数 ($H_{STM \rightarrow SAP}$)，使颈动脉窦的压力保持在120 mmHg时对交感神经活动在0到10 Hz 之间进行任意变化。

所述的随着压力感受器 (BRP) 上的压力变化对交感神经活动 (STM) 进行变化调节的血压调节中枢的转移函数 ($H_{BRP \rightarrow STM}$) 是通过 $H_{naive}/H_{STM \rightarrow SAP}$ 求得的。由于在自然生物体内，如血压是在压力感受器上起作用，所以我们编程序来根据下面的公式 (3) 计算所要求的随着瞬时间血压变化 (SAP) 而相对应的瞬时间交感神经活动 (STM)。

$$STM(t) = \int_0^{\infty} h(\tau) \cdot SAP(t - \tau) d\tau \dots (3)$$

(其中: $h(\tau)$ 表示通过 $H_{BRP \rightarrow STM}$ 的逆傅里叶变换所得到的冲动反应)

10 然后我们通过对压力感受器与循环系统的其余部分进行隔离,使得压力感受器上的压力与循环系统的压力得以分离,来模仿血压调节系统受到损害的疾病状态。同时用顶端带有人工压力传感器的导管来测量老鼠的血压变化。

为了替换自然的血压调节中枢,我们通过血压变化和生物体内的血压调节中枢的冲动反应之间的卷积积分来预测交感神经活动,并根据所预测的值,对作为一种交感神经节的腹腔神经节进行刺激。

为了评估在预测的交感神经活动对腹腔神经节进行刺激能否使老鼠从受到损害的血压调节中得到恢复,我们进行了老鼠被动的90度起立倾斜实验时的血压变化实验,并根据血压降低程度进行判断。

20 为了进行比较,对正常老鼠和血压调节受到损害的老鼠也进行90度起立实验以对血压降低程度进行评估。

结果在图8中示出。图8(a)示出了接受腹腔神经节刺激的老鼠的血压变化,图8(b)示出了正常老鼠的血压变化,图8(c)示出了血压调节受到损害的老鼠的血压变化。

根据对10只老鼠的实验结果,在起立后的2秒钟之内,血压下降了 34 ± 6 mmHg,而血压调节受到损害的老鼠在10秒钟之内血压下降了 52 ± 5 mmHg。另一方面,在采用了人工血压调节之后,血压在2秒钟之内下降了 21 ± 5 mmHg,在10秒钟之内下降了 15 ± 6 mmHg。

正如上面所详细描述的那样,在权利要求1和2所描述的本发明中,我们可以得到生物体内的自身生物活动的生物活动信号,根据得到的生物体内的自身生物活动信号算出生物体内所要求的生物刺激信号,并可以用此生物刺激信号来刺激生物,即由生物活动

信号计算得到的信号作为所需的刺激自然调节信号。利用这些生物活动信号，即便是在中枢控制器官本身出于各种各样的原因而不能正常调节的情况下，也能够对每个器官像生物体自身的中枢控制器官能够正常起作用那样进行调节。本发明能够应用在各种各样的所能涉及到的治疗措施中，如心脏调节、血压调节和心脏病的治疗。

5 在权利要求3所描述的本发明中，由于刺激生物信号是利用从正常生物活动中提前获取的脉冲反应来计算的，所以生物体所需的自然调节信号可通过算得的刺激生物信号而获得。

在权利要求4所描述的本发明中，根据来自心脏交感神经和/或迷走神经活动的信息对心脏进行调节，但并不是直接使用神经活动本身的信息，而是使用根据获得的神经活动信息所估算的心率。因此，根据本发明所制造的心脏调节系统在特异性、敏感性和瞬
10 时反应方面表现出优良的性能。

在权利要求5所描述的本发明中，根据血压信息对生物体内进行生理性调节，但并不是直接使用血压本身的信息，而是使用根据获得的血压信息所估算的刺激交感神经的刺激信号进行血压调节。因此，这种血压调节系统与自然调节相同的方式在生物体内
15 进行稳定的生理性血压调节。

在权利要求6所描述的本发明中，当生物体内的的心脏活动正常时，心脏由自然的生理调节机制进行调节，而当心脏活动发生异常时，本发明对心脏活动进行调节以恢复其正常活动。

20 工业应用潜力

本发明能够提供通过替代自然的生物调节功能来治疗疾病的系统，即便是在中枢控制器官本身由于各种各样的原因不能正常工作的情况下，这种系统也能够像中枢控制器官一样发挥正常作用并对所控制器官进行自然的生理性调节；基于该医学治疗系统同时也能够提供心脏调节系统、血压调节系统和心脏病治疗系统。

25

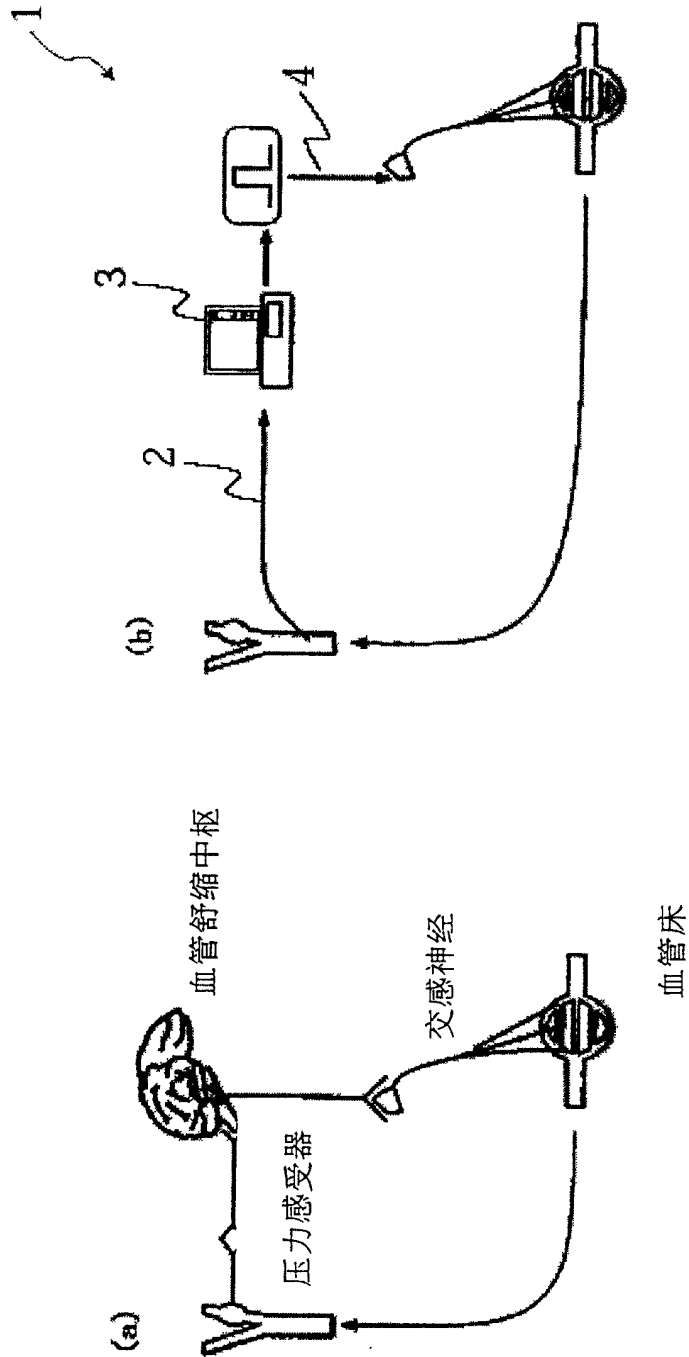


图 1

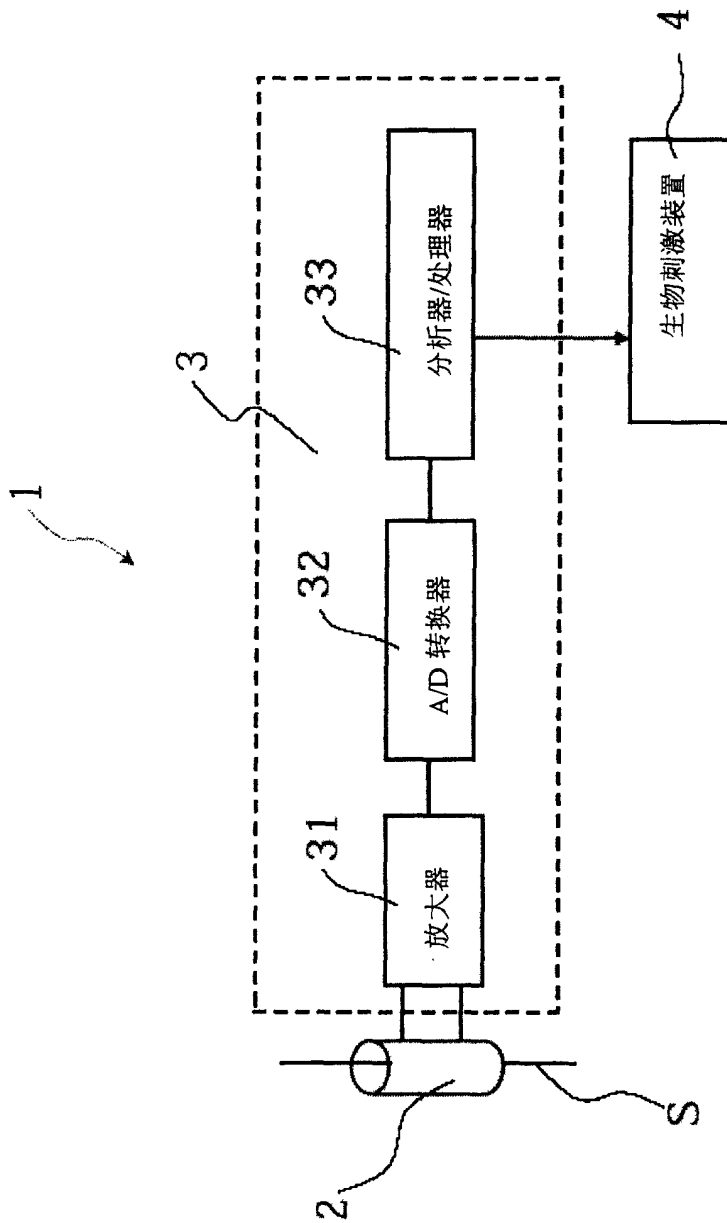


图 2

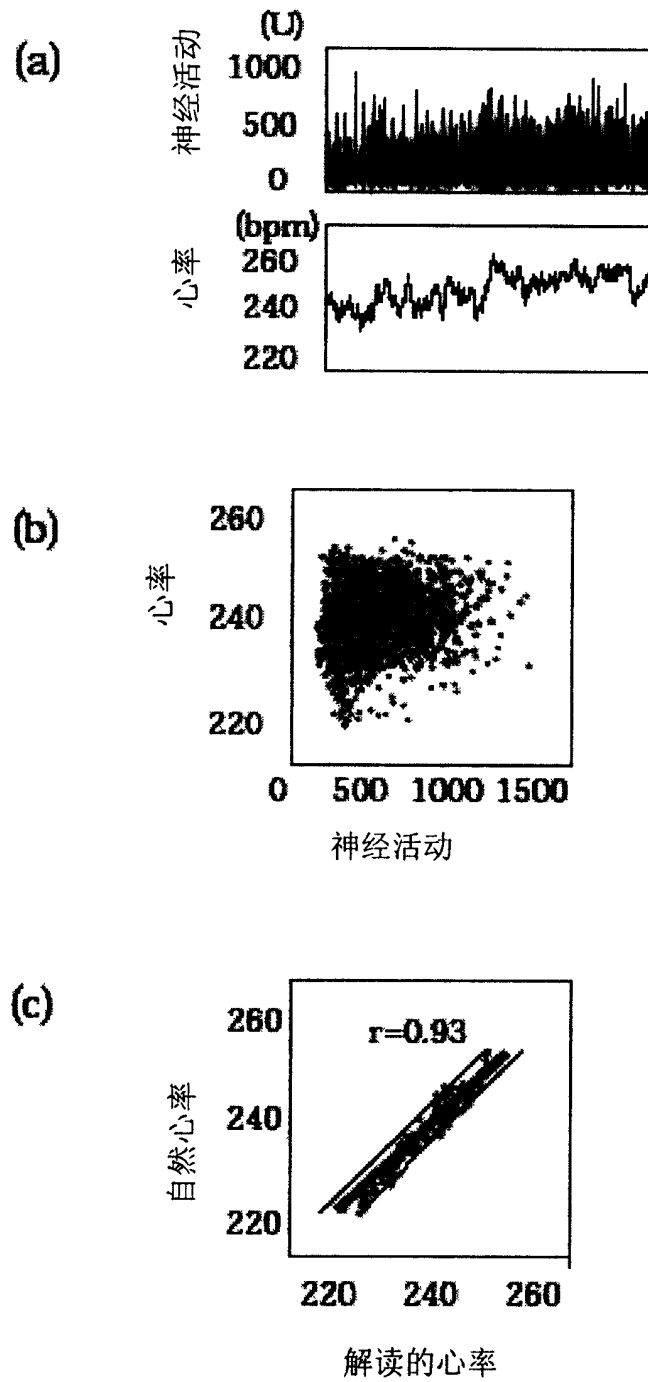


图 3

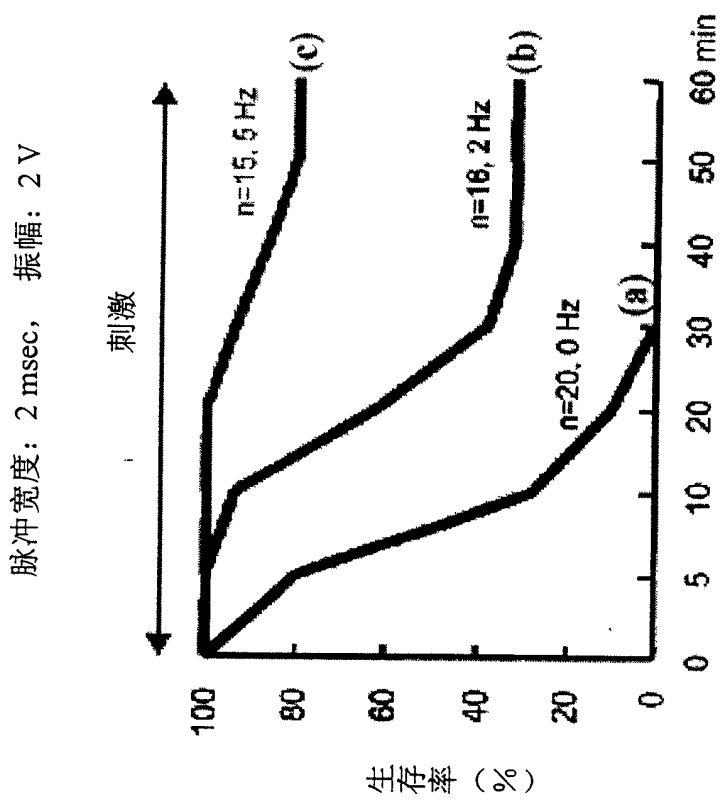


图 4

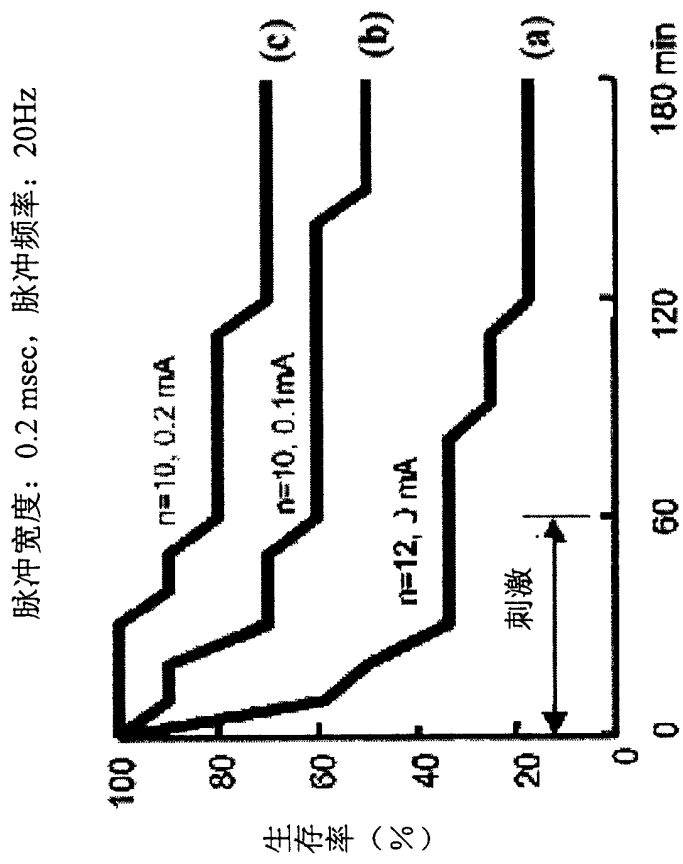


图 5

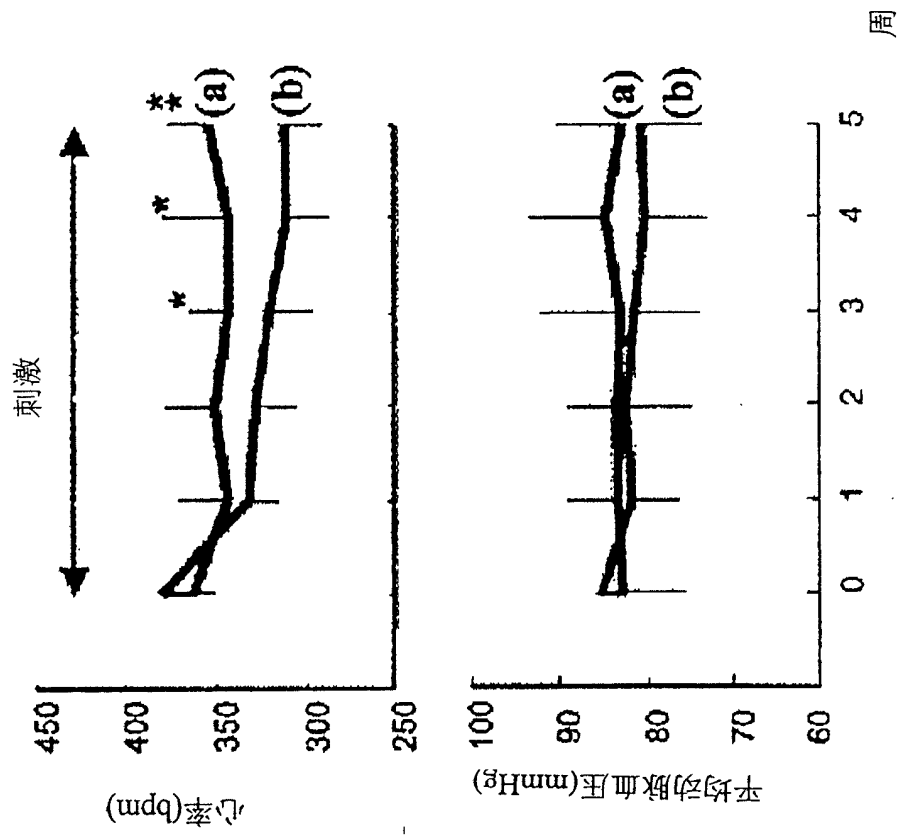


图6

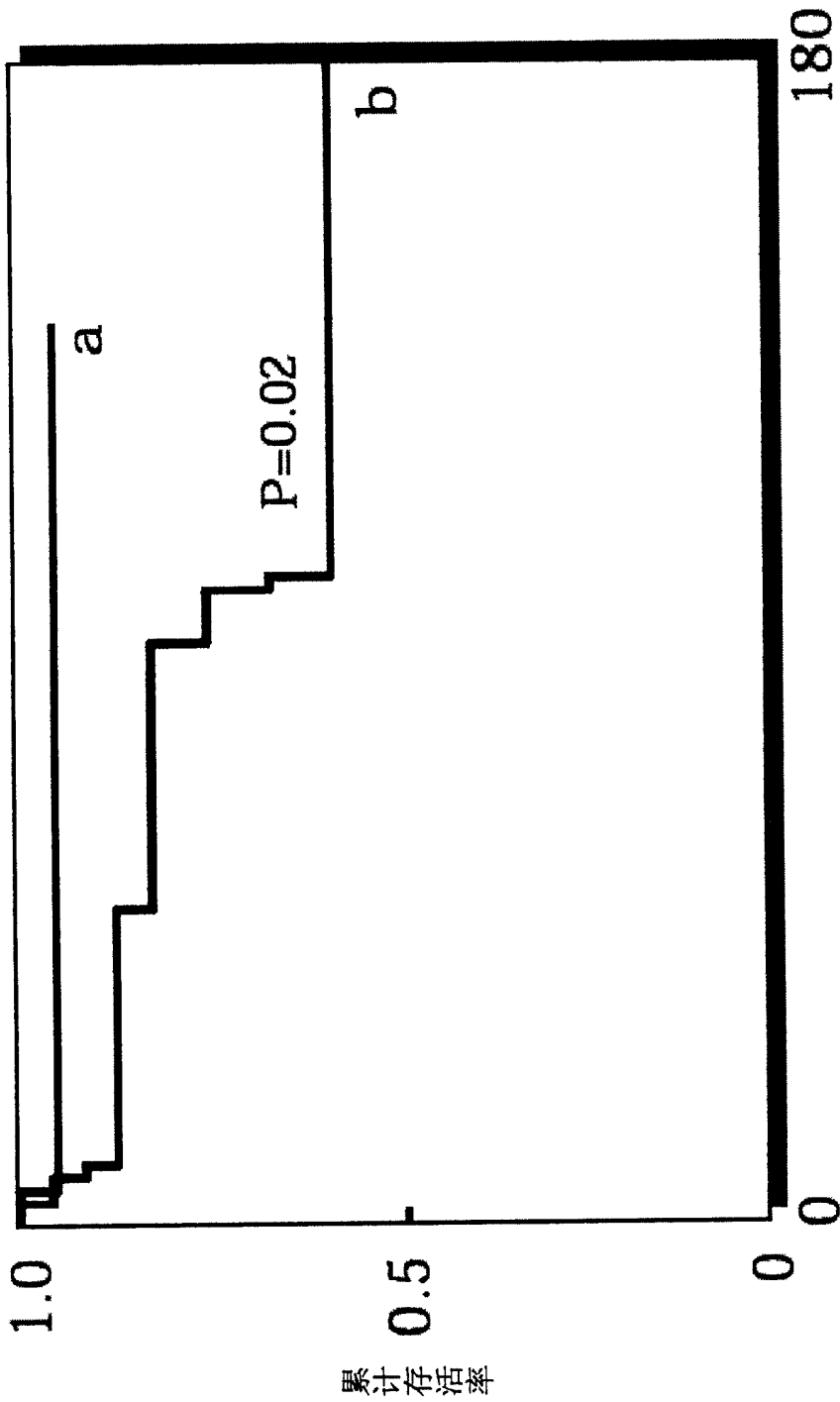


图 7

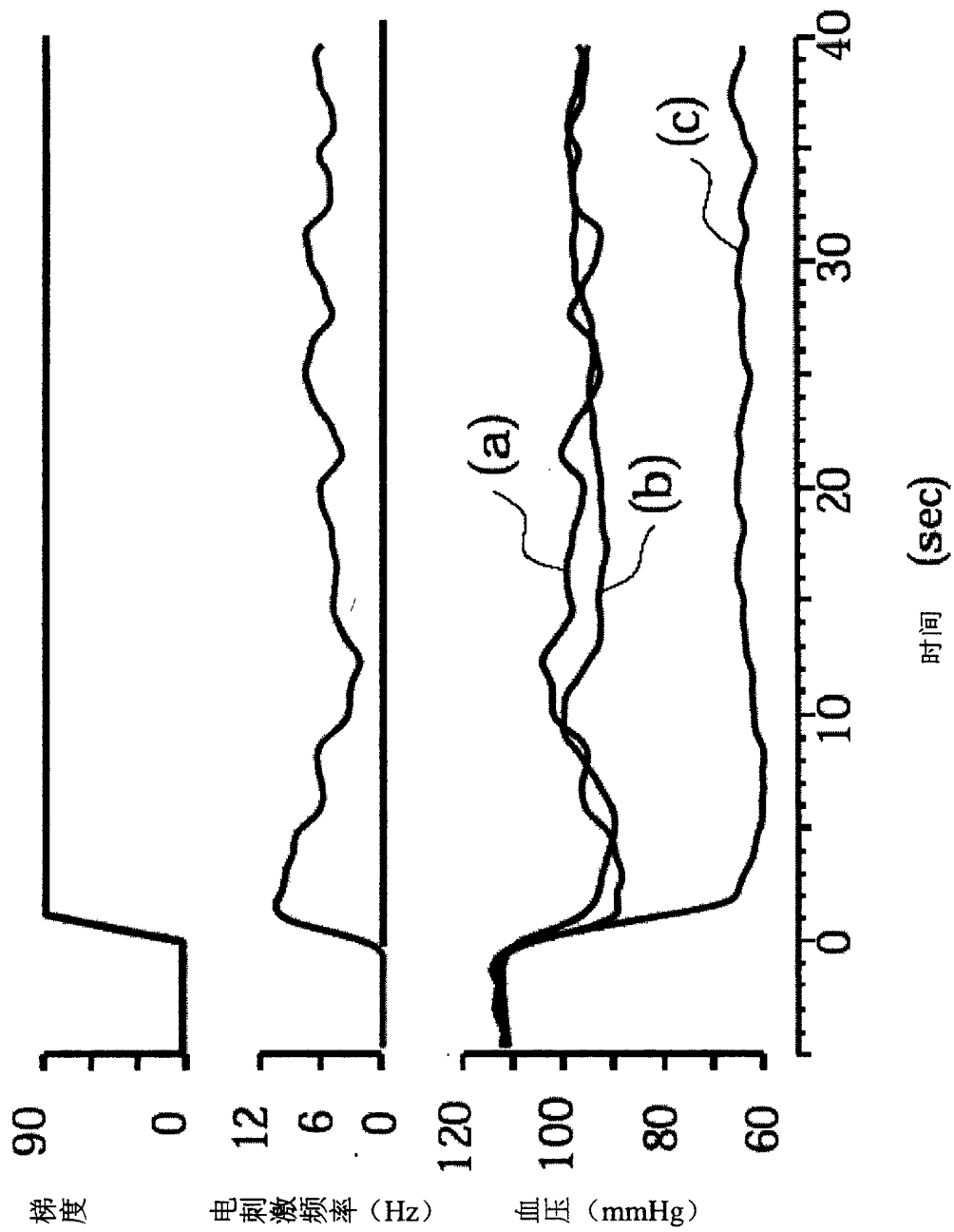


图 8

根据条约第19条修改的声明

对于权利要求1和2的补充修正是使计算方法进一步明确化,具体来讲是把权利要求3的内容附加到权利要求1和2的内容里,由此删除了权利要求3。

对于权利要求4的补充修正是使计算方法进一步明确化,具体来讲其特征在于,根据所述生物活动传感装置所感测的生物活动所产生的生物活动信息和正常的生物活动的冲动反应之间的卷积积分来计算心脏调节信号、神经刺激信号等。

对于权利要求6的补充修正是,进一步明确了使用该治疗系统适合于治疗心脏病,具体来讲只适合于心功能不全的治疗。所谓的心功能不全是由于心脏本身的心功能障碍而使全身的组织、脏器所需要的血流量和血液循环受到了阻碍,即所谓的心肌梗塞的末期症。

1. (修改后的) 一种基于生物体内的生物活动的治疗疾病的系统, 包括:

感测由生物活动所发出的生物活动信息并输出生物活动信号的生物活动传感装置;

接收由所述生物活动传感装置所感测的所述生物活动信号、通过先前得自于正常的生物活动的脉冲响应和由所述生物活动传感装置所感测的生物活动信号之间的卷积积分来计算生物刺激信号, 并输出所述生物刺激信号的计算装置; 和

接收由所述计算装置所计算的生物刺激信号, 并根据所述生物刺激信号来刺激生物的生物刺激装置。

2. (修改后的) 一种基于生物活动的治疗疾病的系统, 包括:

感测由生物活动所发出的生物活动信息并输出生物活动信号的生物活动传感装置;

接收由所述生物活动传感装置所感测的所述生物活动信号, 通过事先根据正常的生物活动的冲动反应和由所述生物活动传感装置所感测的生物活动信号之间的卷积积分来计算生物刺激信号, 并输出所述生物刺激信号的计算装置;

接收由所述计算装置所计算的生物刺激信号, 并根据所述生物刺激信号来刺激生物的生物刺激装置; 其中, 所述计算装置包括识别装置, 所述识别装置用于识别所收到的生物活动信号是由正常的生物活动还是由异常的生物活动所产生, 当识别出所收到的生物活动信号是由正常的生物活动所产生时, 所述计算装置就不输出任何生物刺激信号, 而当识别出所收到的生物活动信号是由异常的生物活动所产生时, 所述计算装置就输出生物刺激信号。

3. (删除)

4. (修改后的) 一种基于生物体内生物活动的心脏调节系统, 包括:

感测心脏交感神经和/或迷走神经的神经活动并输出神经活动信号的神经活动传感装置;

接收由所述神经活动传感装置所感测的所述神经活动信号, 通过事先根据正常的神经活动的冲动反应和由所述神经活动传感装置所感测的神经活动信号之间的卷积积分来计算用于控制心率的调节信号, 并输出所述调节信号的计算装置; 接收由所述计算装置所计算的调节信号, 并根据所述调节信号来刺激心脏, 以调节心率的调节装置。

5. 一种血压调节系统, 该系统利用根据生物体内的血压变化、生物体内的神经活动做出相应的反应的自然调节规律来估算生物血压变化, 包括:

感测动脉内的血压并输出血压信号的血压传感装置;

接收由所述血压传感装置所感测的血压信号、分析并处理所述血压信号, 以计算通过刺激血管床交感神经来进行血压调节的交感神经刺激信号, 并输出所述交感神经刺激信号的计算装置;

和接收由所述计算装置所计算的所述交感神经刺激信号, 并根据所述交感神经刺激信号来刺激所述血管床交感神经以调节血压的刺激装置。

6. 一种基于生物体内的生物活动的治疗心脏病的系统, 包括:

感测由心脏活动系统发出的心脏活动信息, 并输出心脏活动信号的心脏活动传感装置;

接收由所述心脏活动传感装置所感测的心脏活动信号、分析并处理所述心脏活动信号, 以计算神经刺激信号并输出所述神经刺激信号的计算装置;

和接收由所述计算装置所计算的神经刺激信号, 并根据所述神经刺激信号来刺激神经的神经刺激装置。