[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/00 (2006.01)
A61N 1/18 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480003074.5

[45] 授权公告日 2009 年 12 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100566775C

[22] 申请日 2004.1.28
[21] 申请号 200480003074.5
[30] 优先权
[32] 2003.1.28 [33] IT [31] MO2003A000019
[86] 国际申请 PCT/EP2004/000724 2004.1.28
[87] 国际公布 WO2004/067087 英 2004.8.12
[85] 进入国家阶段日期 2005.7.28
[73] 专利权人 洛伦茨生物技术股份公司
地址 意大利摩德纳
[72] 发明人 A·扎内拉
[56] 参考文献
US2002/0165591A1 2002.11.7
CN1372985A 2002.10.9
US4977895 1990.12.18
US6029090A 2000.2.22
US4541432 1985.9.17
审查员 刘 曼
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英

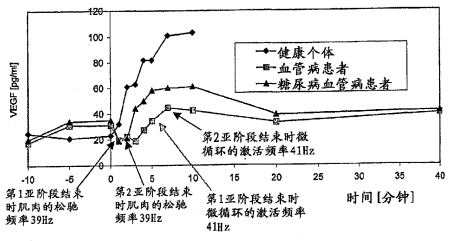
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 7 页

[54] 发明名称

电刺激仪器和相关数据支持

[57] 摘要

一种电刺激仪器，它包括电脉冲发生装置，它用于产生具有典型参数预设值的脉冲；应用装置，它可将一序列所述脉冲应用于机体，所述序列含有起始脉冲和终止脉冲；以及变化装置，该装置用于在所述起始脉冲和终止脉冲之间的某一时刻完成至少一种典型参数的实质性改变。一种可被数据处理装置读取的支持，含有大量典型参数预设值的数据，所述数据是用于发生一序列电脉冲，此脉冲通过电刺激技术应用于机体，所述序列含有起始脉冲和终止脉冲，在所述起始脉冲和所述终止脉冲之间的某时刻，对所述序列的至少一种典型参数进行实质性改变。



1、一种电刺激仪器，它包括电脉冲发生装置，用于产生具有典型参数预设值的脉冲；应用装置，它用于将形成一序列所述脉冲的许多亚阶段应用于机体，此序列脉冲含有起始脉冲和终止脉冲，所述仪器还包括变化装置，用于在起始脉冲和终止脉冲之间的某时刻，对至少一种典型参数进行实质性改变，所述变化装置包括通过在具有变化频率的亚阶段之后引起两个连续亚阶段之间大于 60Hz 的频率间断来改变所述脉冲频率的装置。

2、权利要求 1 的仪器，其中所述变化装置包括引起所述至少一种典型参数的值迅速降低的装置。

3、权利要求 2 的仪器，其中所述发生装置包括引起所述至少一种典型参数的值在所述迅速降低之前逐渐增长的装置。

4、权利要求 3 的仪器，其中在所述逐渐增长过程中提供至少一种典型参数的逐渐增量，所述逐渐增量比所述迅速降低小一个数量级。

5、权利要求 2 的仪器，其中所述发生装置包括引起所述至少一种典型参数在迅速降低后再一次逐渐增长的装置。

6、权利要求 1 的仪器，其中所述变化装置被配置成当机体的受刺激肌肉达到痉挛状态时启动所述实质性改变。

7、权利要求 1 的仪器，其中所述变化装置配置成当脉冲的频率使生长因子大量释放时，启动所述实质性改变。

8. 权利要求 7 的仪器，其中所述生长因子是血管内皮生长因子。

9、权利要求 1 的仪器，其中所述发生装置如此配置，从而在所述序列内产生第一个脉冲，它按照第一个增量具有逐渐增长的频率；和第二个脉冲，它按照第二个增量具有逐渐增长的频率，所述第二个增量大于所述第一个增量。

10、权利要求 9 的仪器，其中所述第二个增量比所述第一个增量大一个数量级。

11、权利要求 9 的仪器，其中所述序列在所述第一个脉冲和所述第二个脉冲之间包括一种中间系列脉冲，其频率基本上不变。

12、权利要求 11 的仪器，其中所述中间系列脉冲包括脉冲的宽度在最大和最小值之间振荡的脉冲，所述最大值基本上等于所述最小值的两倍。

13、权利要求 1 的仪器，其中在所述实质性改变后，所述至少一种典型参数在一些亚阶段保持不变。

14、权利要求 1 的仪器，其中所述发生装置是用于在所述序列后产生另一序列的电脉冲，使所述实质性改变重复超过一次。

15、权利要求 1 的仪器，其中所述变化装置包括用于改变所述脉冲宽度的装置。

16、权利要求 15 的仪器，其中所述变化装置如此配置，以便采用现有宽度值的增量百分率来增长所述脉冲的宽度。

17、权利要求 16 的仪器，其中所述增量百分率选自现有宽度值的 20%、现有宽度值的 25%、现有宽度值的 33%和现有宽度值的 50%。

18、权利要求 16 的仪器，其中在增量百分率和随后的增量百分率之间，存在一个随机选择的时间间隔。

19、权利要求 18 的仪器，其中所述时间间隔可在 15s - 60s 之间变化。

20、权利要求 15 的仪器，其中所述脉冲宽度增长至最大值，所述最大值被设置在 90-100μs 之间。

电刺激仪器和相关数据支持

发明领域

本发明涉及电刺激的仪器和方法，以及可被处理装置读取的数据支持。在此数据支持上，记录操作此仪器和启动此方法所必需的数据。

本发明电刺激的仪器和方法特别适于进行生物活性的神经刺激，而且适于细胞因子、生长因子和酶细胞代谢的调节。

发明背景

临床数据显示西方国家中一半以上人口患有血管病变，特别是影响心血管系统的病变。血管壁改变频繁的发生，它是由退行性病变引起的，诸如动脉硬化，它与血栓形成一起都是周围动脉梗阻最常见的因素之一，而且也是影响心肌和大脑的因素之一。

在糖尿病患者中，动脉硬化表现得尤其明显，而且可在早期发生，糖尿病患者约占欧洲人口的 3%，在意大利人口中的比例也相似。此病变伴随长期并发症，它们可极大地使患者丧失能力，这是由于较大血管退化（大血管病）、较小血管退化（小血管病）以及周围和植物神经系统退化（神经病）引起的。糖尿病患者的周围大血管病产生的症状与非糖尿病患者中观察到的症状类似；但是它在早期就开始表现，而且发生地更频繁，恶化地相当快。

由于上述原因，血管病变使糖尿病患者的死亡率为非糖尿病患者的 2 倍，而且使其住院时间延长，并对经济和社会的影响显著。

另外，在糖尿病患者中，动脉硬化是大多数下肢截肢（50-70%）的

原因，这些患者接受截肢的是非糖尿病患者的 5 倍。膝以下小口径和中等口径远端动脉的闭塞可使坏疽发展。另外，糖尿病患者发生间歇性跛行更多见，这是腓肠肌、大腿肌或臀肌缺血引起的。

最近已经发现了一些物质，并在文献中进行了描述，它们是由内皮细胞产生的，可引起新血管的形成（血管生成）和血管舒张，例如成纤维细胞生长因子（FGF）、神经元生长因子（NGF）、上皮生长因子（EGF）、血管内皮生长因子（VEGF）和血管生成素-2。

为了促进血管生成，VEGF 和其它血管生成因子，诸如 FGF，都可直接注射入缺血和/或闭塞影响的血管床。

但是，直接注射 VEGF 或其它血管生成因子存在许多缺点，这主要是由于难以释放至所有受损细胞。事实上，小于 2%的注射 VEGF 与新血管生成有效地相关；而且，此方法存在潜在的毒性。

Kanno 等进行的实验表明，通过脉冲对分离的动物肌肉给予持续电刺激，进行 5 天，其中该脉冲宽度为 0.3 ms，频率为 50 Hz，强度为 0.1 V，这样可发现 VEGF 产生增加，而且通过毛细血管数量的增加及血流增加而促进新血管生成。

尽管所述实验似乎暗示肌肉电刺激对循环可产生有益的作用，但是它们并不是要传授如何对人应用电刺激。

另外，它们需要治疗持续数天，由于时间过长，这样可使患者感到不适。

而且，已知应用激光心肌血运重建术可减轻心绞痛引起的疼痛；这决定心肌及毛细血管和小动脉的内皮细胞中 VEGF 水平的增高(Lee, SH,

Wolf PL, Escudero R, N Eng. J. Med. 2000 ; 342, 626 - 33）。但是，激光心肌血运重建术是一种侵入性技术，它的效果受到限制。

US 2002/0010492 中描述了一种电刺激装置，它用于血管生成生长因子的可控生成，凭借此装置，通过持续电刺激至少 8 小时，VEGF 水平可在体外提高 30-40%。

但是，即使在这种情况下，仍需要长期的治疗，这可使患者明显不适。

WO 02/09809 公开了一种治疗血管、肌肉或肌腱病变的仪器，凭借此仪器，可将一序列宽度为 10-40μs、强度为 100-170μA 的脉冲应用于患者。通过此方法，可使 VEGF 生成增多，结果产生血管舒张和新血管生成。

发明内容

本发明的目的是改善血管病变患者的病情，更特别的是改善患有所述病变的糖尿病患者的病情。

本发明的另一个目的是刺激一些物质的大量生成，这些物质促进新血管的形成和已存在血管的扩张，特别是 VEGF，其所用治疗时间相当短，即不会使患者接受持续数小时的治疗。

特别是，期望诱导 VEGF 或其它生长因子的生成，其数量基本上大于 WO 02/09809 所述仪器产生的数量。

在本发明的第一个方面中，提供了一种电刺激仪器，它包括电脉冲发生装置，它用于产生具有典型参数预设值的脉冲；应用装置，它可将一序列所述脉冲应用于机体，此序列脉冲含有起始脉冲和终止脉冲，

其特征在于它还包括变化装置，它用于在起始脉冲和终止脉冲之间的某时刻，对至少一种典型参数进行实质性改变。

在本发明的第二方面中，提供了一种支持，它可被数据处理装置读取，其中含有大量典型参数预设值的数据，所述数据是用于发生一序列电脉冲，此脉冲通过电刺激技术应用于机体，所述序列脉冲中含有起始脉冲和终止脉冲，其特征在于在起始脉冲和终止脉冲之间的某时刻，对至少一种典型参数进行实质性改变。

在一个实施方式中，被显著改变的参数是该脉冲的频率。

在另一个实施方式中，被显著改变的参数值表现为下降。

这种下降可为数量级。

如下面将要描述的那样，实验数据已经表明，由于本发明，而且特别是由于对电脉冲序列中一种典型参数所进行的实质性改变，可能对肌肉纤维起到松弛的作用，对血管和神经受体起到活化作用，并释放生长因子。另外，可能获得抗炎作用，并抑制引起炎症的细胞因子。最后，本发明可刺激神经病学上的小传入纤维，并获得与运动系统之间较好的相互作用。

由于显著的有利作用是与典型参数的实质性改变相关联的，这些改变几乎是瞬间发生的，所以不再需要患者接受持续数小时的治疗，因为仅仅几分钟就可观察到所述改善。

另外，可经皮应用此电脉冲，即通过应用一种非侵入性的技术，而且该技术不会给患者带来特别的不适。

为了能够清楚而完全地公开本发明，现在通过实施例并以附图作为参考进行描述，此实施例并不对本发明的范围进行限制，在这些附图中：

附图简述

附图 1 的表公开了具有松弛作用的刺激序列的亚阶段；

附图 2 的表公开了具有抗炎作用的刺激序列的亚阶段；

附图 3 的表公开了活化微循环系统的刺激序列的亚阶段；

附图 4 显示附图 3 所示活化微循环系统的序列过程中，操作参数的改变；

附图 5 的表公开了患者中观察到的 VEGF 水平，他们接受了本发明的电刺激治疗；

附图 6 显示了腿远端区域实验性刺激中检测的 VEGF 值；

附图 7 显示附图 6 的详情；

附图 8 显示低张肌肉第一部分神经肌肉刺激序列的亚阶段；

附图 9 显示第二部分序列的亚阶段，其第一部分见附图 8。

电刺激装置引起包括一种或多种电脉冲的发生器，可用带有微处理器的控制装置对其进行控制。此控制装置可根据预设序列，调节电脉冲的频率和/或宽度和/或强度。这些电脉冲可为阈值下的，即被保持在可引起患者肌肉收缩或痛觉的值以下。

此仪器还包括应用装置，它用于将电脉冲应用于机体，例如人或实验室动物。该应用装置可包括表面具有高度传导性的电极，可将它们直接放置在患者皮肤上，经皮传送脉冲。

根据受刺激神经-肌肉组织的基强度和/或时值，或者一般情况下根据生物反应，来定义辨别脉冲的参数。基强度是兴奋组织所需的最小电流强度，而时值是强度为基强度 2 倍的电脉冲必须可产生刺激的最小持续时间。

生物反应定义为所用脉冲末端与下一脉冲前端之间所用的时间，即在下一脉冲应用之前可用于预定组织的生物反应时间。

还提供了变化装置，它用于改变所用脉冲的典型参数，即频率和/或宽度和/或强度。

在第一个实施方式中，本发明仪器所产生脉冲的宽度为 1-90μs，频率为 0.1Hz - 1KHz。它们的峰电压大于 50V，并且可达 300V。

在第二个实施方式中，该脉冲的宽度为 1 - 49μs，频率为 0.1Hz - 100Hz，峰电压达 200V。

在第三个实施方式中，该脉冲的宽度为 1 - 40μs，频率为 0.1Hz - 100Hz，峰电压最大达 300V。

此电刺激仪器的这种配置方式，是为了应用一序列刺激，其中包含预设连续的亚序列。每个亚序列都是按照方案对频率、宽度和强度进行调节的结果，此方案是依据对细胞和组织所需的生化作用而制定的。

例如，为了对肌肉纤维产生松弛作用，应用一序列阈值下脉冲，其以逐渐提高的频率刺激肌肉，直到达到强直，在这种条件下肌肉达到痉挛状态。其后将频率急速减小到 1Hz，以产生一种创伤，并使肌肉放松。

附图 1 为所述序列的一个实施例，按照所示参数它包括 27 个亚阶段。在第一个亚阶段中，将脉冲列发送给患者，时间间隔为 20 秒。在此期间，其频率为每秒 1 个脉冲（1 Hz），每个脉冲的宽度为 10 微秒。在持续 5 秒的第二个亚阶段中，用于患者的该脉冲列的脉冲频率为 1Hz，每个脉冲的持续时间为 20 微秒。然后，每个亚阶段的脉冲频率逐渐提高，直到达到 13 亚阶段，在此亚阶段，其频率达 29Hz，脉冲宽度为 40 微秒。在随后的亚阶段中，迅速降低脉冲的频率，其数量级从 29Hz 降低至 1Hz，而且脉冲宽度从 40 微秒降至 10 微秒。在此迅速降低后，再将脉冲频率和脉冲宽度逐渐提高，直到它们的终值分别为 39Hz 和 40 微秒。

实验结果表明，迅速降低用于肌肉的脉冲频率，可使肌肉放松。为了加强频率下降的正作用，可能会将附图 1 的序列重复几遍，在这种情况下，将发生更多次频率间断。

另一方面，为了对血管产生有效的作用，并且获得抗炎作用，必须

释放一些物质，诸如促进新血管生成和产生细胞因子的生长因子，它们可产生抗炎作用。同时，必须抑制其它细胞因子的形成，诸如 TNF-α、白介素-6、干扰素-α和皮质醇，它们可引起炎症。

为了达到此目的使不过长时间地刺激组织，并最低限度地释放能量，将用于患者的脉冲序列的频率快速提高，直到达到所需值。按照所释放、产生或抑制的物质来改变此值。

本发明人认为，通过细胞和分子的脉冲极化和去极化，电刺激仪器所施用电场产生一系列振荡。这种振荡可在结缔组织的细胞亚结构，特别是在内皮细胞、肌肉、真皮和表皮的亚结构中，例如细胞膜、线粒体和/或免疫分子或复合体中诱发共振。这样可使特异酶、细胞因子和生长因子释放至组织间隙中，由此释放至循环血液中。

根据在细胞亚结构中诱导的不同的共振模型，获得不同分子的释放或转录。因此，适当改变所用脉冲的频率，可能会达到典型的共振频率，它与所希望释放或抑制的分子类型相对应。

附图 2 描述了为获得抗炎作用而应用的脉冲序列中的一个实例，它们是按照上述机理操作的。

如果非常希望活化微循环系统，那么可应用附图 3 所示的脉冲序列类型。后者的脉冲典型参数的改变见附图 4。

正如可注意到的那样，附图 3 所示的序列包括起始亚序列，它基本上与附图 1 所示序列的起始部分相似，而且它主要是为了获得松弛作用。随后，在亚阶段 13 期间，频率急速减小到 1Hz，随后升高至 11Hz。此后，频率不变，保持几秒钟，以便对血管产生有效的血管作用。然后，从亚阶段 38 起，每个亚阶段将频率升高 10Hz，直到频率达到 41Hz，

在此值周围，实验性建立起 VEGF 的最大释放。所述频率似乎应当是 VEGF 的共振频率。

为了获得血液中更高水平的 VEGF，可将附图 3 中所示的序列一天重复数遍。

通过将相同序列连续重复数遍，发现意外的协同作用，因为观察到所得结果大于逻辑上可预期结果的总和，此预期结果是应用两个彼此独立的序列而获得的。

这似乎是由于所用脉冲频率的迅速减小，即从相当高的频率急速转变为 1Hz 的起始值，这在所用脉冲中引入了间断性。这样产生显著的能量变化。将亚序列重复数遍，则出现与水力学中所谓的“水锤作用”相似的作用，通过这样，阈值下电脉冲的刺激可使弱化学键被打断，而且可使大量所需分子被释放或转化，同时不会诱发能量明显传递至组织。

在一种实施方式中，所用频率的改变大于 20Hz。在另一种实施方式中，所用频率的改变大于 40Hz。在再一种实施方式中，这种改变可大于 60Hz。

通过刺激 10 名糖尿病患者、10 名非糖尿病患者和 10 名健康受试者的下肢，而对上述假设进行试验，其中 10 名健康受试者的行为作为对照。将这些脉冲用于腿的远端。

在上述方法中，用于参加试验的所有个体的刺激序列包括两个连续的亚序列，以达到松弛肌肉的目的，随后接着是两个活化微循环系统的亚序列。其后将刺激应用 10 分钟，其频率固定为 100Hz，脉冲宽度固定为 40 微秒。

分别在刺激前 10 分钟和 5 分钟，刺激开始后的 0、1、2、3、4、5、7、10、20 和 40 分钟抽取参加实验的个体体循环的血样（样品采自肱静脉）。结果见附图 5、6 和 7。

特别是，附图 5 显示所示时间点不同患者血样中测定的平均 VEGF 值。-10 和-5 分钟的值指刺激前期，在肌肉松弛的亚序列阶段记录 0、1 和 2 分钟的值，在微循环活化的亚序列阶段记录 3、4、5 和 7 分钟的值。在频率和宽度固定的最后亚序列阶段记录 10、20 和 40 分钟的值。附图 6 和 7 中以图表形式显示所记录的 VEGF 的模式。

正如可注意到的那样，每个亚序列末端都出现测定的 VEGF 值的迅速升高。健康受试者 VEGF 高于它们的基线值达 5 倍，而糖尿病患者 VEGF 高于起始值达 3 倍。

还注意到，如果未以适当的方式应用电刺激，则 VEGF 不会升高。这种情况见于最后阶段，其中脉冲的频率和宽度保持固定，而且不论在糖尿病患者，还是非糖尿病患者中，VEGF 均倾向于降低，在 10 分钟内返回到基线值。

适当地改变刺激频率，通过此方式以达到产生 VEGF 的细胞典型的共振频率，然后迅速降低，以产生一种创伤事件，仅仅在这种情况下，才会使生长因子有效而一致地增长，这是通过一种机理而实现的，在某些方面此机理类似于测定所谓“水锤作用”的机理。

如果考虑到是从受试者肱静脉的血样中测定 VEGF，而电刺激是在腿的远端进行的，那么附图 5、6 和 7 中所示 VEGF 的增长似乎特别明显。这意味着，在刺激区域产生的 VEGF 快速扩散到整个机体，因此决

定了患者血液中平均 VEGF 值在全身水平上的显著增长。

因此，在糖尿病患者肱静脉所采集血液中，VEGF 从电刺激 2 分钟后的 21 pg/ml 增长到电刺激 7 分钟后的 60 pg/ml，这提示血管闭塞影响的刺激区域 VEGF 存在更显著的增长。在该刺激区域，这种情况对患者基本上是有益的，这是通过新血管的形成和现存血管的扩张获得的。

最后，建议使用类似附图 8 和 9 中所示的序列，以刺激小的传入神经纤维和它们与运动单元的相互作用。附图 8 和 9 的数据实际上构成一个单个序列，只是为了清楚地表示，才将它们放置在分开的两张纸上。

正如可注意到的那样，这个最后序列是改变的肌肉松弛的亚序列，其后为血管作用亚序列。然后，提供活化小神经纤维的亚序列，直到脉冲频率达到 220Hz。这样造成患者预感知（prioreception）和周围敏感性的逐渐升高，他们是患有截瘫、四肢麻痹或偏瘫，继发性脑损害，头或脊柱的创伤，或者卒中等疾病的患者。

按照本发明的实施方式，也可改变脉冲宽度，而且特别是它可在现有值基础上增长，直到达到预设的最大值。最大的值可约为 90-100μs。

脉冲宽度的增长等于现有（current）脉冲宽度值的百分比，例如现有值的 20%、25%、33%或 50%。实验表明，如果选择现有脉冲宽度的 20%作为增长百分比，那么可获得最佳的结果。

在脉冲宽度增长和随后的增长之间，存在时间间隔，其持续时间可在最小值和最大值之间随机变化。特别是，此持续时间的最小值可约为 15 秒，而最大值可约为 60 秒。

当达到预设最大脉冲宽度时，脉冲宽度迅速减小到它的起始值。

可将这种脉冲宽度的改变重复几遍。特别是当脉冲频率保持不变时，可采用这种宽度的改变，例如当将前面参照附图公开的序列应用于患者时，可在频率不变的情况下应用刺激若干分钟。

通过改变频率宽度，避免患者中出现适应现象，这是指患者不会习惯所用的脉冲，这种适应现象可能会降低疗效。

亚阶段	亚阶段期间 [s]	频率 [Hz]	脉冲宽度 [μs]	生物反应 [μs]
1	20	1	10	999990
2	5	1	20	999980
3	3	1	40	999960
4	1	2	40	499960
5	1	3	40	333293
6	1	4	40	249960
7	1	5	40	199960
8	1	6	40	166627
9	1	7	40	142817
10	1	8	40	124960
11	1	9	40	111071
12	1	19	40	52592
13	1	29	40	34443
14	4	1	10	999990
15	2	1	20	999980
16	2	1	40	999960
17	1	2	40	499960
18	2	3	40	333293
19	1	4	40	249960
20	2	5	40	199960
21	1	6	40	166627
22	2	7	40	142817
23	1	8	40	124960
24	2	9	40	111071
25	1	19	40	52592
26	1	29	40	34443
27	1	39	40	25601

图1

亚阶段	亚阶段期间 [s]	频率 [Hz]	脉冲宽度 [μs]	生物反应 [μs]
1	20	1	10	999990
2	3	1	20	999980
3	3	1	40	999960
4	1	2	40	499960
5	1	3	40	333293
6	1	4	40	249960
7	1	5	40	199960
8	4	6	20	166647
9	4	6	40	166627
10	4	6	20	166647
11	4	6	40	166627
12	4	7	20	142837
13	4	7	40	142817
14	4	7	20	142837
15	4	7	40	142817
16	1	8	40	124960
17	1	9	40	111071
18	1	19	40	52592
19	1	29	40	34443

图2

			肌肉放松的序列			微循环系统激活序列				频率100Hz -宽度μs		
时间[分钟]	-10	-5	0	1	2	3	4	5	7	10	20	40
健康个体的VEGF值[pg/ml]	25,0	21,0	23,0	32,0	61,0	63,0	82,0	82,0	101,0	103,0		
血管病变患者的VEGF值[pg/ml]	17,7	31,0	31,1	19,7	22,3	19,0	27,3	34,3	44,7	42,3	33,2	40,2
糖尿病血管病变患者的VEGF值[pg/ml]	20,0	34,0	35,0	19,0	21,0	44,0	50,0	58,2	60,0	61,0	39,1	42,0

图5

亚阶段	亚阶段期间 [s]	频率 [Hz]	脉冲宽度 [μs]	生物反应 [μs]
1	20	1	10	999990
2	5	1	20	999980
3	3	1	40	999960
4	1	2	40	499960
5	1	3	40	333293
6	1	4	40	249960
7	1	5	40	199960
8	1	6	40	166627
9	1	7	40	142817
10	1	8	40	124960
11	1	9	40	111071
12	1	19	40	52592
13	8	1	10	999990
14	4	1	20	999980
15	2	1	30	999970
16	1	1	40	999960
17	8	2	40	499960
18	4	3	40	333293
19	2	4	40	249960
20	1	5	40	199960
21	8	6	10	166657
22	4	6	20	166647
23	2	6	30	166637
24	1	6	40	166627
25	8	7	40	142817
26	4	8	40	124960
27	2	9	40	111071
28	1	10	40	99960
29	4	11	20	90889
30	4	11	40	90869
31	4	11	20	90889
32	4	11	40	90869
33	4	11	20	90889
34	4	11	40	90869
35	4	11	20	90889
36	4	11	40	90869
37	4	11	20	90889
38	4	11	40	90869
39	1	21	40	47579
40	1	31	40	32218
41	1	41	40	24350

图3

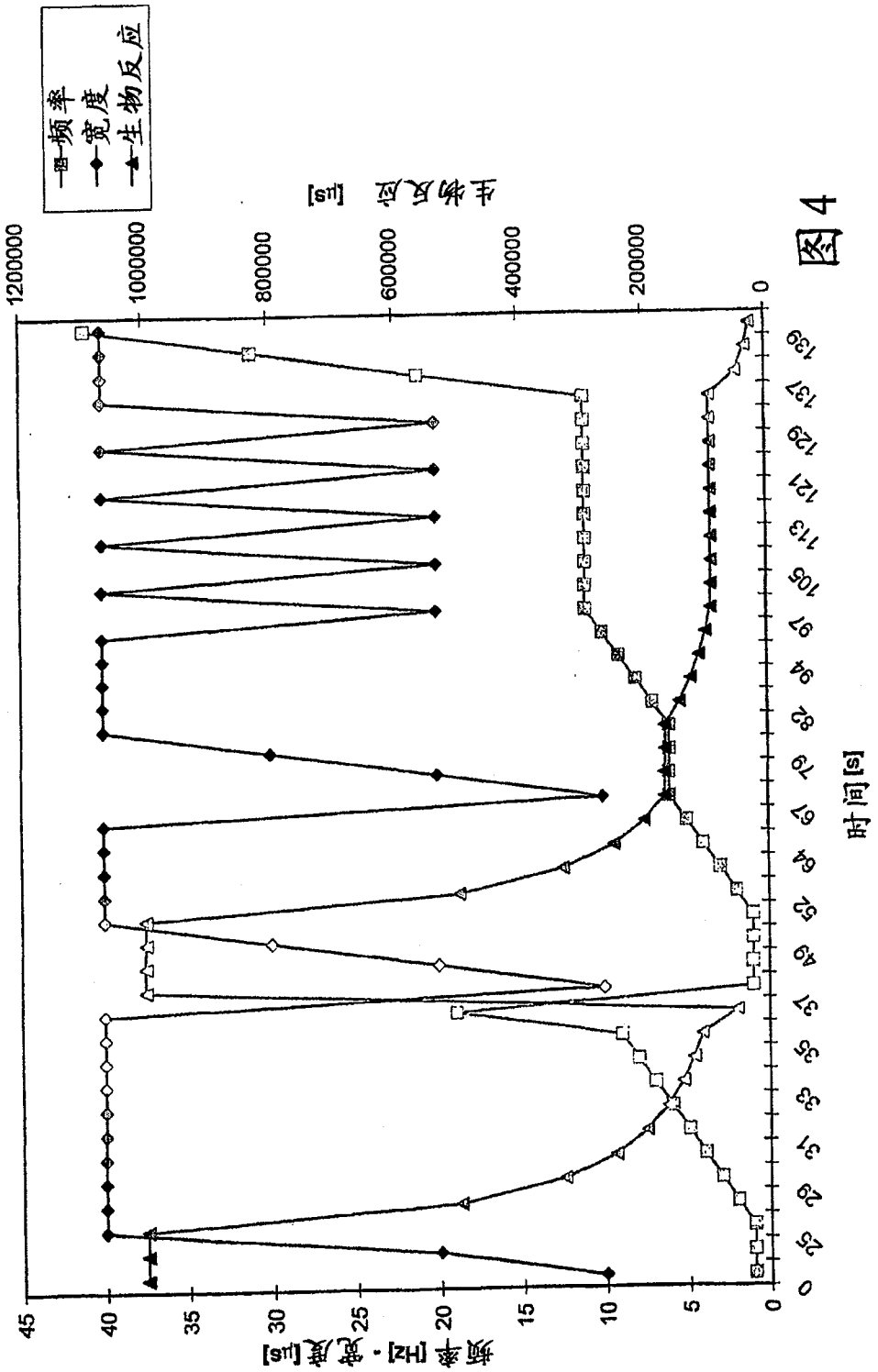

频率
宽度
生物反应
生物反应 [μs]
频率 [Hz] - 宽度 [μs]
时间[s]
1200000
1000000
800000
600000
400000
200000
0
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
25
29
33
37
41
49
52
56
64
67
71
79
82
86
94
97
105
113
121
129
137
139

图 4

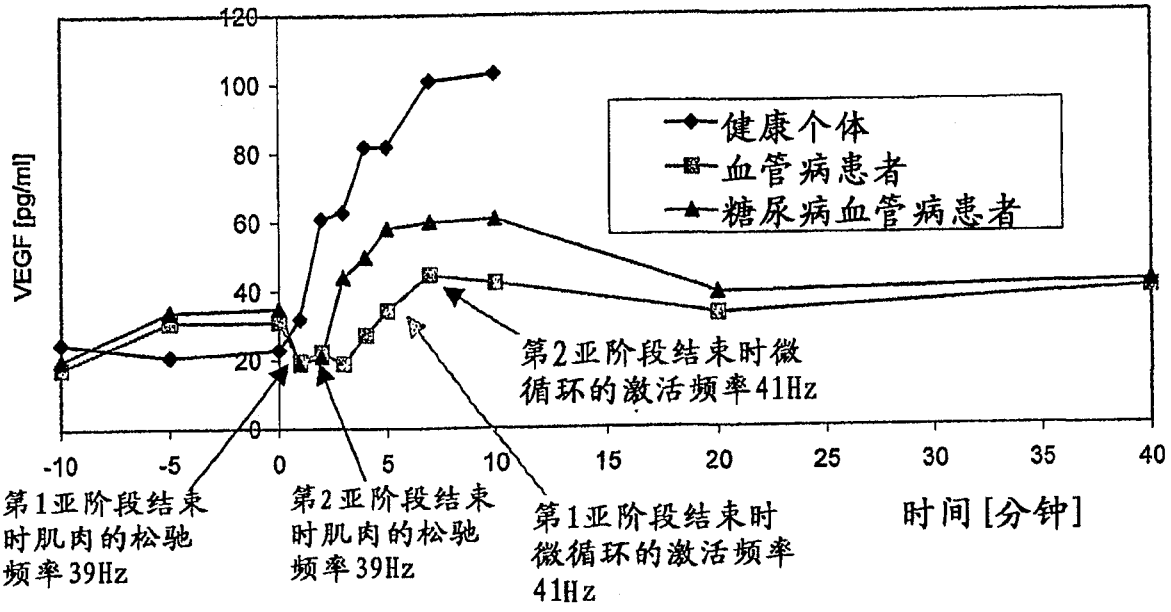

VEGF [pg/ml]
120
100
80
60
40
20
0
-10
-5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
健康个体
血管病患者
糖尿病血管病患者
第2亚阶段结束时微循环的激活频率41Hz
第1亚阶段结束时肌肉的松驰频率39Hz
第2亚阶段结束时肌肉的松驰频率39Hz
第1亚阶段结束时微循环的激活频率41Hz
时间 [分钟]

图6

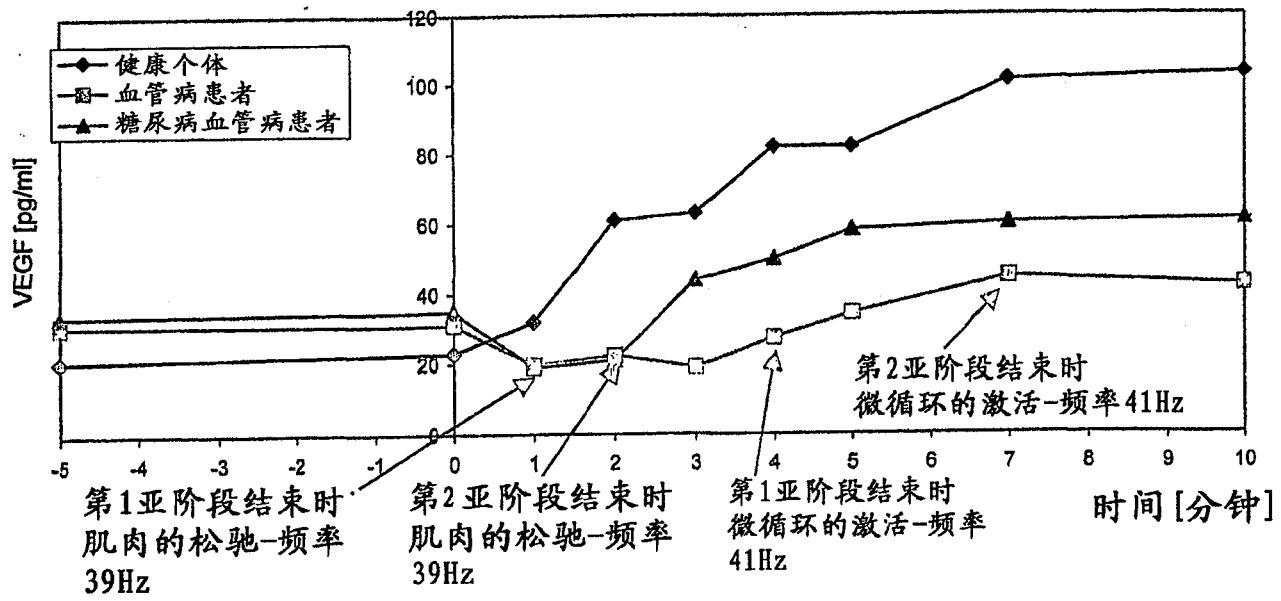

健康个体
血管病患者
糖尿病血管病患者
VEGF [pg/ml]
120
100
80
60
40
20
0
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
第2亚阶段结束时微循环的激活-频率41Hz
第1亚阶段结束时肌肉的松驰-频率39Hz
第2亚阶段结束时肌肉的松驰-频率39Hz
第1亚阶段结束时微循环的激活-频率41Hz
时间 [分钟]

图7

亚阶段	亚阶段期间 [s]	频率 [Hz]	脉冲宽度 [μs]	生物反应 [μs]
1	30	1	1	999990
2	5	1	2	999980
3	5	1	4	999960
4	1	2	4	499960
5	1	3	4	333293
6	1	4	4	249960
7	1	5	4	199960
8	1	6	4	166627
9	1	7	4	142817
10	1	8	4	124960
11	1	9	4	111071
12	30	11	2	90889
13	4	11	4	90869
14	30	11	2	90889
15	4	15	4	66627
16	2	16	4	62460
17	2	19	4	52592
18	30	1	1	999990
19	5	1	2	999980
20	5	1	4	999960
21	1	2	4	499960
22	1	3	4	333293
23	1	4	4	249960
24	1	5	4	199960
25	1	6	4	166627
26	1	7	4	142817
27	1	8	4	124960
28	1	9	4	111071
29	1	19	4	52592
39	8	1	1	999990
30	4	1	2	999980
31	2	1	3	999970
32	1	1	4	999960
33	8	2	4	499960
34	4	3	4	333293
35	2	4	4	249960
36	1	5	4	199960
37	8	6	1	166657
38	4	6	2	166647
39	2	6	3	166637

图8

亚阶段	亚阶段期间 [s]	频率 [Hz]	脉冲宽度 [μs]	生物反应 [μs]
40	1	6	4	166627
41	8	7	4	142817
42	4	8	4	124960
43	2	9	4	111071
44	1	10	4	99960
45	4	11	2	90889
46	4	11	4	90869
47	4	11	2	90889
48	4	11	4	90869
49	4	11	2	90889
50	4	11	4	90869
51	4	11	2	90889
52	4	11	4	90869
53	4	11	2	90889
54	4	11	4	90869
55	1	21	4	47579
56	1	31	4	32218
57	1	41	4	24350
58	60	2	1	499990
59	30	2	2	499980
60	15	2	4	499960
61	30	4	4	249960
62	1	8	2	124980
63	1	16	1	62490
64	1	8	2	124980
65	1	4	4	249960
66	30	6	4	166627
67	2	12	2	83313
68	2	24	2	41647
69	2	24	2	41647
70	2	24	3	41637
71	2	24	4	41627
72	30	30	4	33293
73	20	40	4	24960
74	60	50	4	19960
75	30	60	4	16627
76	60	90	4	11071
77	60	130	4	7652
78	40	160	4	6210
79	1	200	4	4960
80	120	220	4	4505

图9