



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I621420 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：100112175

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61B17/12 (2006.01)

G06Q50/00 (2012.01)

(30)優先權：2010/04/08 美國

61/322,070

(71)申請人：病童醫院(加拿大) THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN (CA)
加拿大

(72)發明人：卡爾達羅 克里斯多夫 CALDARONE, CHRISTOPHER (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

JP 2005-514168A

JP 2005-535665A

JP 2008-534453A

WO 2008/070164A2

WO 2008/148062A1

Bøtker HE 等人，"Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial"，Lancet，2010 年 2 月 27 日

審查人員：簡妥芸

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：5 共 58 頁

(54)名稱

遠距缺血處理於創傷性傷害的用途

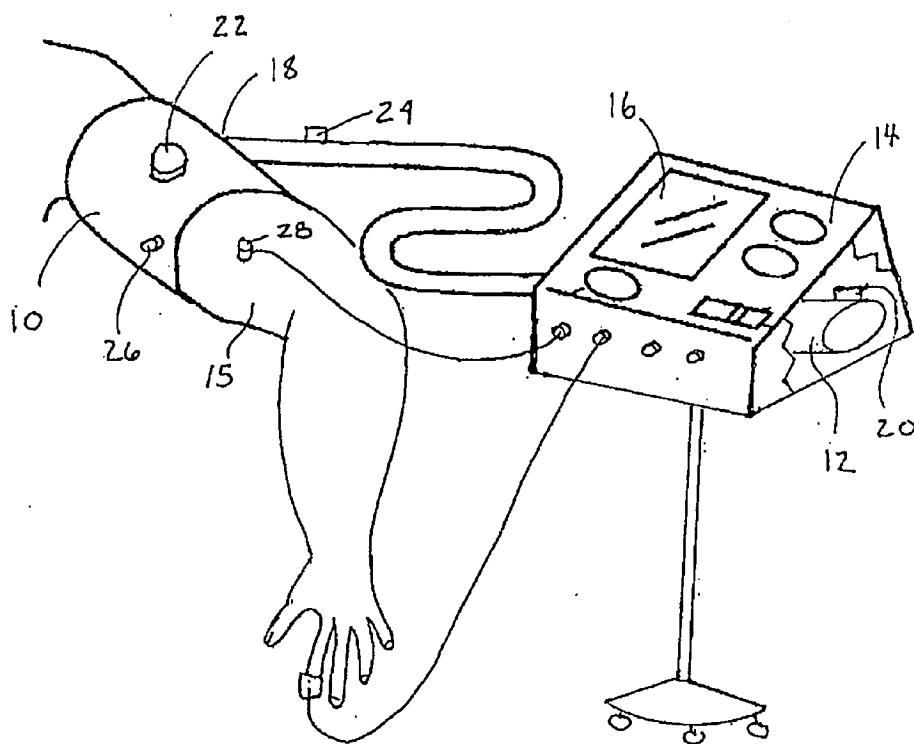
USE OF REMOTE ISCHEMIC CONDITIONING FOR TRAUMATIC INJURY

(57)摘要

本發明提供藉由使用缺血處理減輕創傷性傷害之方法。

The invention provides methods for reducing traumatic injury through the use of ischemic conditioning.

指定代表圖：



符號簡單說明：

10 . . . 袖帶

12 . . . 致動器

14 . . . 控制器

15 . . . 肢部

16 . . . 使用者介面

18 . . . 連接口

20 . . . 釋放閥

22 . . . 安全釋放機構

26 . . . 感測器

28 . . . 振動及/或超音波感測器

圖1

鉀通道開放劑包括(但不限於)尼可地爾(nicorandil)、二氮吡(diazoxide)、敏樂定(minoxidil)、吡那地爾(pinacidil)、阿普卡林(aprikalim)、色滿卡林(cromokulim)及衍生物 U-89232、P-1075(選擇性質膜 K-ATP 通道開放劑)、依馬卡林(emakalim)、YM-934、(+)-7,8-二氫-6,6-二甲基-7-羥基-8-(2-側氧基-1-哌啶基)-6H-哌喃并[-2,3-f]苯并-2,1,3-噁二唑(NIP-121)、R0316930、RWJ29009、SDZPCO400、利馬卡林(rimakalim)、斯馬卡林(symakalim)、YM099、2-(7,8-二氫-6,6-二甲基-6H-[1,4]噁吡并[2,3-f][2,1,3]苯并噁二唑-8-基)吡啶 N-氧化物、9-(3-氟基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氫-1,8-(2H,5H)-吡啶二酮(ZM244085)、[(9R)-9-(4-氟-3-125 碘苯基)-2,3,5,9-四氫-4H-哌喃并[3,4-b]噻吩并[2,3-e]吡啶-8(7H)-酮-1,1-二氧化物]([125I]A-312110)、(-)-N-(2-乙氧基苯基)-N'-(1,2,3-三甲基丙基)-2-硝基乙烯-1,1-二胺(Bay X 9228)、N-(4-苄醯基苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙胺(ZD6169)、ZD6169(K-ATP 開放劑)及 ZD0947(K-ATP 開放劑)、WAY-133537 及新穎二氫吡啶鉀通道開放劑 A-278637。另外,鉀通道開放劑可選自 BK 活化劑(亦稱為 BK 開放劑或 BK(Ca)型鉀通道開放劑或大電導鈣活化鉀通道開放劑),諸如苯并咪唑酮衍生物 NS004(5-三氟甲基-1-(5-氯-2-羥丙基)-1,3-二氫-2H-苯并咪唑-2-酮)、NS1619(1,3-二氫-1-[2-羥基-5-(三氟甲基)苯基]-5-(三氟甲基)-2H-苯并咪唑-2-酮)、NS1608(N-(3-(三氟甲基)苯基)-N'-(2-羥基-5-氯苯基)脲)、

BMS-204352、瑞替加濱 (retigabine) (亦為 GABA 促效劑)。亦存在中間物 (例如 苯并噁唑、氯唑沙宗 (chlorzoxazone) 及 氯苯唑胺 (zoxazolamine)) 及小電導鈣活化鉀通道開放劑。據信開放 K-ATP 通道之其他化合物包括左西孟旦 (Levosimendan) 及硫化氫氣體 (H_2S) 或 H_2S 供體 (例如 硫氫化鈉, $NaHS$)。

腺苷受體促效劑包括 (但不限於) N^6 -環戊基腺苷 (CPA)、 N -乙基甲醯胺基腺苷 (NECA)、2-[p -(2-羧乙基)苯乙基-胺基-5'- N -乙基甲醯胺基腺苷 (CGS-21680)、2-氯腺苷、 N^6 -[2-(3,5-去甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基苯基)]乙基腺苷、2-氯- N -6-環戊基腺苷 (CCPA)、 N -(4-胺基苄基)-9-[5-(甲基羰基)- β -D-呋喃核糖基]-腺嘌呤 (AB-MECA)、([1S-[1a,2b,3b,4a(S*)]]-4-[7-[[2-(3-氯-2-噻吩基)-1-甲基-丙基]胺基]-3H-咪唑[4,5-b]吡啶基-3-基]環戊烷甲醯胺 (AMP579)、 N^6 -(R)-苯基異丙基腺苷 (R-PLA)、胺基苯基乙基腺苷 (APNEA) 及環己基腺苷 (CHA)。

腺苷 A_1 受體促效劑包括 (但不限於) N -[3-(R)-四氫呋喃基]-6-胺基嘌呤核糖苷 (CVT-510)，或部分促效劑，諸如 CVT-2759 及立體異位增強劑，諸如 PD81723。其他促效劑可包括 N^6 -環戊基-2-(3-苯基胺基羰基三氮烯-1-基)腺苷 (TCPA)。

在一些具體實例中，可投予個體消炎劑、 β 阻斷劑 (亦即 β -腎上腺素激導性阻斷劑) 及/或鈣通道阻斷劑。

消炎劑包括 (但不限於) 阿氯芬酸 (Alclofenac)、二

丙酸阿氯米松 (Alclometasone Dipropionate)、丙縮阿爾孕酮 (Algestone Acetonide)、 α 澱粉酶 (Alpha Amylase)、安西法爾 (Amcinafal)、安西非特 (Amcinafide)、胺芬酸鈉 (Amfenac Sodium)、鹽酸胺普立糖 (Amiprilose Hydrochloride)、阿那白滯素 (Anakinra)、阿尼羅酸 (Anirolac)、阿尼紫芬 (Anitrazafen)、阿紫丙宗 (Apazone)、巴柳氮二鈉 (Balsalazide Disodium)、苳達酸 (Bendazac)、苳噁洛芬 (Benoxaprofen)、鹽酸苳達明 (Benzydamine Hydrochloride)、鳳梨蛋白酶 (Bromelain)、溴哌莫 (Broperamole)、布地奈德 (Budesonide)、卡洛芬 (Carprofen)、環洛芬 (Cicloprofen)、辛噴他宗 (Cintazone)、克利洛芬 (Cliprofen)、丙酸氯倍他索 (Clobetasol Propionate)、丁酸氯倍他松 (Clobetasone Butyrate)、氯苳吡咯酸 (Clopirac)、丙酸氯替卡松 (Cloticasone Propionate)、醋酸可米松 (Cormethasone Acetate)、可托多松 (Cortodoxone)、地夫可特 (Deflazacort)、地索奈德 (Desonide)、去氧米松 (Desoximetasone)、二丙酸地塞米松 (Dexamethasone Dipropionate)、雙氯芬酸鉀 (Diclofenac Potassium)、雙氯芬酸鈉 (Diclofenac Sodium)、醋酸雙氯拉松 (Diflorasone Diacetate)、二氟米酮鈉 (Diflumidone Sodium)、二氟尼柳 (Diflunisal)、二氟潑尼酯 (Difluprednate)、地弗他酮 (Diftalone)、二甲亞砷、羥西奈德 (Drocinonide)、恩甲羥松 (Endrysone)、恩莫單抗 (Enlimomab)、依諾利康鈉 (Enolicam Sodium)、依匹唑

(Epirizole)、依託度酸 (Etodolac)、依託芬那酯 (Etofenamate)、聯苯乙酸 (Felbinac)、非那莫 (Fenamole)、芬布芬 (Fenbufen)、芬氯酸 (Fenclofenac)、苯克洛酸 (Fenclorac)、芬度柳 (Fendosal)、苯吡帕酮 (Fenpipalone)、芬替酸 (Fentiazac)、夫拉紫酮 (Flazalone)、氟紫可特 (Fluazacort)、氟芬那酸 (Flufenamic Acid)、氟魯咪唑 (Flumizole)、醋酸氟尼縮松 (Flunisolide Acetate)、氟胺煙酸 (Flunixin)、氟胺煙酸葡胺 (Flunixin Meglumine)、氟可丁丁酯 (Fluocortin Butyl)、醋酸氟米龍 (Fluorometholone Acetate)、氟喹宗 (Fluquazone)、氟比洛芬 (Flurbiprofen)、氟瑞托芬 (Fluretofen)、丙酸氟替卡松 (Fluticasone Propionate)、呋喃洛芬 (Furaprofen)、呋羅布芬 (Furobufen)、哈西奈德 (Halcinonide)、丙酸鹵貝他索 (Halobetasol Propionate)、醋酸鹵潑尼松 (Halopredone Acetate)、異丁芬酸 (Ibufenac)、異布洛芬 (Ibuprofen)、異布洛芬鋁 (Ibuprofen Aluminum)、皮考異布洛芬 (Ibuprofen Piconol)、伊洛達普 (Ilonidap)、吲哚美辛 (Indomethacin)、吲哚美辛鈉 (Indomethacin Sodium)、吲哚洛芬 (Indoprofen)、吲哚克索 (Indoxole)、吲四唑 (Intrazole)、醋酸異氟潑尼松 (Isoflupredone Acetate)、伊索克酸 (Isoxepac)、伊索昔康 (Isoxicam)、酮洛芬 (Ketoprofen)、鹽酸洛非咪唑 (Lofemizole Hydrochloride)、氟諾昔康 (Lornoxicam)、依碳酸氟替潑諾 (Loteprednol Etabonate)、甲氯滅酸鈉 (Meclofenamate Sodium)、甲氯滅

酸 (Meclofenamic Acid)、二丁酸甲氯松 (Meclorisone Dibutyrate)、甲芬那酸 (Mefenamic Acid)、美沙拉吡 (Mesalamine)、美西拉宗 (Meseclazone)、磺庚甲潑尼龍 (Methylprednisolone Suleptanate)、嗎尼氟酯 (Morniflumate)、萘丁美酮 (Nabumetone)、萘普生 (Naproxen)、萘普生鈉 (Naproxen Sodium)、萘普索 (Naproxol)、尼馬宗 (Nimazone)、奧沙拉吡鈉 (Olsalazine Sodium)、奧古蛋白 (Orgotein)、奧帕諾辛 (Orpanoxin)、奧沙普吡 (Oxaprozin)、羥基保泰松 (Oxyphenbutazone)、鹽酸瑞尼托林 (Paranyline Hydrochloride)、戊聚糖多硫酸酯 (Pentosan Polysulfate Sodium)、甘油保泰松鈉 (Phenbutazone Sodium Glycerate)、吡非尼酮 (Pirfenidone)、吡羅昔康 (Piroxicam)、肉桂酸吡羅昔康 (Piroxicam Cinnamate)、吡羅昔康乙醇胺 (Piroxicam Olamine)、吡洛芬 (Pirprofen)、潑那紫特 (Prednazate)、普立非酮 (Prifelone)、普羅度酸 (Prodolic Acid)、普羅喹宗 (Proquazone)、普羅沙唑 (Proxazole)、檸檬酸普羅沙唑 (Proxazole Citrate)、利美索龍 (Rimexolone)、氯馬紫利 (Romazarit)、柳膽來司 (Salcolex)、沙那西丁 (Salnacedin)、雙水楊酸酯 (Salsalate)、水楊酸酯 (Salicylate)、血根氯銨 (Sanguinarium Chloride)、司克拉宗 (Seclazone)、絲美辛 (Sermetacin)、舒多昔康 (Sudoxicam)、舒林酸 (Sulindac)、舒洛芬 (Suprofen)、他美辛 (Talmetacin)、他尼氟酯 (Talniflumate)、他洛柳酯 (Talosalate)、特丁非隆

(Tebufelone)、替尼達普 (Tenidap)、替尼達普鈉 (Tenidap Sodium)、替諾昔康 (Tenoxicam)、替昔康 (Tesicam)、台斯米德 (Tesimide)、四氫達明 (Tetrydamine)、硫平酸 (Tiopinac)、特戊酸替可的松 (Tixocortol Pivalate)、托美汀 (Tolmetin)、托美汀鈉 (Tolmetin Sodium)、三氯奈德 (Triclonide)、三氟米酯 (Triflumidate)、齊多美辛 (Zidometacin)、糖皮質激素、佐美酸鈉 (Zomepirac Sodium)。一種較佳消炎劑為阿斯匹靈 (aspirin)。

鈣通道阻斷劑為化學性質多樣之化合物種類，其在控制多種疾病方面具有重要治療價值，該等疾病包括若干心血管病症，諸如高血壓、絞痛及心律不整 (Fleckenstein, *Cir. Res.* 第 52 版 (增刊 1), 第 13-16 頁 (1983); Fleckenstein, *Experimental Facts and Therapeutic Prospects*, John Wiley, New York (1983); McCall, D., *Curr Pract Cardiol*, 第 10 版, 第 1-11 頁 (1985))。鈣通道阻斷劑為一組異質藥物，其藉由調控細胞鈣通道而阻止或減緩鈣進入細胞中 (Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 19 版, Mack Publishing Company, Eaton, PA, 第 963 頁 (1995))。大多數當前可用且適用於本發明之鈣通道阻斷劑屬於五大化學藥物群組之一。此等群組為二氫吡啶類，諸如硝苯地平 (nifedipine)、尼卡地平 (nicardipine) 及尼莫地平 (nimodipine); 苯基烷基胺類，諸如維拉帕米 (verapamil); 苯并噻氮呋類，諸如地爾硫卓 (diltiazem); 二芳基氨基丙胺醚類，諸如苧普地爾 (bepridil); 及經苯并咪唑取代之四

氫化茶 (tetraline) 類，諸如米貝地爾 (mibefradil)。

適用於本發明之其他鈣通道阻斷劑包括 (但不限於) 胺聯吡啶酮 (amrinone)、胺氯地平 (amlodipine)、苄環烷 (bencyclane)、非洛地平 (felodipine)、芬地林 (fendiline)、氟桂利嗪 (flunarizine)、伊拉地平 (isradipine)、哌克昔林 (perhexilene)、加洛帕米 (gallopamil)、替阿帕米 (tiapamil) 及替阿帕米類似物 (諸如 1993RO-11-2933)、苯妥英 (phenytoin)、巴比妥酸酯 (barbiturate) 及肽類強啡肽 (dynorphin)、 ω -芋螺毒素 (omega-conotoxin) 及 ω -美洲蜘蛛毒素 (omega-agatoxin) 及其類似物及/或其醫藥學上可接受之鹽。

β -腎上腺素激導性受體阻斷劑為一類拮抗兒茶酚胺 (catecholamine) 在心絞痛、高血壓及心律不整中之心血管作用的藥物。 β -腎上腺素激導性受體阻斷劑包括 (但不限於) 阿替洛爾 (atenolol)、醋丁洛爾 (acebutolol)、阿普洛爾 (alprenolol)、苯呋洛爾 (befunolol)、倍他洛爾 (betaxolol)、布尼洛爾 (bunitrolol)、卡替洛爾 (carteolol)、西利洛爾 (celiprolol)、赫多洛爾 (hedroxalol)、茆諾洛爾 (indenolol)、拉貝洛爾 (labetalol)、左布諾洛爾 (levobunolol)、甲吲洛爾 (mepindolol)、美替洛爾 (methypranol)、美汀洛爾 (metindol)、美托洛爾 (metoprolol)、美唑洛爾 (metrizoranolol)、氧烯洛爾 (oxprenolol)、品多洛爾 (pindolol)、普萘洛爾 (propranolol)、普拉洛爾 (practolol)、普拉洛爾 (practolol)、索他洛爾 (sotalolnadolol)、替普洛

爾 (tiprenolol)、托馬洛爾 (tomalolol)、噻嗎洛爾 (timolol)、布洛洛爾 (bupranolol)、噴布洛爾 (penbutolol)、三甲苯心安 (trimepranol)、2-(3-(1,1-二甲基乙基)-胺基-2-羥基丙氧基)-3-吡啶甲腈鹽酸鹽、1-丁基胺基-3-(2,5-二氯苯氧基)-2-丙醇、1-異丙基胺基-3-(4-(2-環丙基甲氧基乙基)苯氧基)-2-丙醇、3-異丙基胺基-1-(7-甲基莖滿-4-基氧基)-2-丁醇、2-(3-第三丁基胺基-2-羥基-丙硫基)-4-(5-胺甲醯基-2-噻吩基)噻唑、7-(2-羥基-3-第三丁基胺基丙氧基)苯酞。上述化合物可以異構體混合物之形式或以其各別左旋或右旋形式使用。

在一些具體實例中，可投予個體抗氧化劑。

抗氧化劑為減輕或預防與組織或器官中之氧化相關之損害的藥劑。抗氧化劑包括（但不限於）別嘌醇 (allopurinol)、肌肽 (carnosine)、組胺酸、輔酶 Q 10、n-乙醯基-半胱胺酸、超氧化歧化酶 (SOD)、麩胱甘肽還原酶 (GR)、麩胱甘肽過氧化酶 (GP) 調節劑及調控劑、觸酶及其他金屬酶、NADPH 及 AND(P)H 氧化酶抑制劑、麩胱甘肽、U-74006F、維生素 E、托洛克 (Trolox) (維生素 E 之可溶形式)、其他生育酚 (γ 及 α 、 β 、 δ)、生育三烯酚 (tocotrienol)、抗壞血酸、維生素 C、 β -胡蘿蔔素 (維生素 A 之植物形式)、硒、 γ 亞麻油酸 (GLA)、 α -硫辛酸、尿酸 (尿酸酯)、薑黃素 (curcumin)、膽紅素 (bilirubin)、原花青素 (proanthocyanidin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯 (epigallocatechin gallate)、葉黃素 (Lutein)、番茄紅素

(lycopene)、生物類黃酮(bioflavonoid)、多酚、托洛克(R)、二甲基硫脲、坦波爾(R)(tempol(R))、類胡蘿蔔素(carotenoid)、輔酶Q、抑黑素(melatonin)、類黃酮(flavonoid)、多酚、胺基吡啶、普羅布可(probucol)及硝替卡朋(nitecapone)、21-胺基類固醇或拉紫洛依(lazaroid)、含氫硫基化合物(噻唑啉、依布硒(Ebselen)、二硫雜環戊二烯硫酮(dithiolethione))及N-乙醯基半胱胺酸。

其他抗氧化劑包括下文更詳細描述之ACE抑制劑。其他抗氧化劑包括 β -巰基丙醯基甘胺酸、O-啡啉、二硫代胺基甲酸酯、司來吉利(selegilize)、去鐵敏(desferrioxamine)(得斯芬(Desferal))、5'-5-二甲基-1-吡咯啉酮-N-氧化物(DMPO)及(a-4-吡啶基-1-氧化物)-N-第三丁基硝酮(POBN)。其他抗氧化劑包括硝酮自由基清除劑 α -苯基-N-第三丁基硝酮(PBN)及衍生物PBN(包括二硫衍生物); OH自由基之特定清除劑N-2-巰基丙醯基甘胺酸(MPG); 脂肪加氧酶抑制劑正二氫癒創酸(nordihydroguaretic acid, NDGA); α 硫辛酸(Alpha Lipoic Acid); 硫酸軟骨素(Chondroitin Sulfate); L-半胱胺酸; 奧昔嘌醇(oxypurinol); 及鋅。

血管收縮素系統抑制劑為干擾血管收縮素II之功能、合成或異化之藥劑。此等藥劑包括(但不限於)血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、血管收縮素II受體拮抗劑、活化血管收縮素II之異化的藥劑及阻

止血管收縮素 II 最終所來源之血管收縮素 I 合成的藥劑。腎素-血管收縮素系統與血液動力學及水與電解質平衡之調控有關。降低血容量、腎灌注壓或血漿中 Na^+ 之濃度的因子傾向於活化該系統，而增加此等參數之因子傾向於抑制該系統之功能。

血管收縮素 II 拮抗劑為藉由結合於血管收縮素 II 受體且干擾其活性而干擾血管收縮素 II 之活性的化合物。血管收縮素 II 拮抗劑為熟知的，且包括肽化合物及非肽化合物。大多數血管收縮素 II 拮抗劑為稍加修飾之同類物，其中促效劑活性係藉由在 8 位上用某種其他胺基酸置換苯丙胺酸而削弱；穩定性可藉由減緩活體內降解之其他置換而增強。血管收縮素 II 拮抗劑之實例包括：肽類化合物（例如肌丙胺素（saralasin）、 $[(\text{Sar}^1)(\text{Val}^5)(\text{Ala}^8)]$ 血管收縮素-(1-8)八肽及相關類似物）；N 上經取代之咪唑-2-酮（美國專利第 5,087,634 號）；乙酸咪唑衍生物，包括 2-N-丁基-4-氯-1-(2-氯苯甲基)咪唑-5-乙酸（參見 Long 等人，J. Pharmacol. Exp. Ther. 247(1), 1-7 (1988)）；4,5,6,7-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸及類似衍生物（美國專利第 4,816,463 號）；N2-四唑 β -葡萄糖醛酸苷類似物（美國專利第 5,085,992 號）；經取代之吡咯、吡唑及三唑（美國專利第 5,081,127 號）；苯酚及雜環衍生物，諸如 1,3-咪唑（美國專利第 5,073,566 號）；咪唑并稠合之 7 員環雜環（美國專利第 5,064,825 號）；肽（例如美國專利第 4,772,684 號）；針對血管收縮素 II 之抗體（例如美國專利第 4,302,386 號）；

及芳烷基咪唑化合物，諸如經聯苯-甲基取代之咪唑（例如 EP 第 253,310 號，1988 年 1 月 20 日）；ES8891（N-嗎啉基乙醯基-(-1-萘基)-L-丙胺醯基-(4-噻唑基)-L-丙胺醯基(35,45)-4-胺基-3-羥基-5-環己基戊醯基-N-己基醯胺，日本東京 Sankyo 有限公司）；SKF108566（E- α -2-[2-丁基-1-(羧基苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基-[亞甲基]-2-噻吩丙酸，Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, PA）；洛沙坦（Losartan）（DUP753/MK954，DuPont Merck Pharmaceutical 公司）；雷米克林（Remikirin）（R042-5892，F. Hoffman LaRoche AG）；A₂ 促效劑（Marion Merrill Dow）；及某些非肽雜環（G.D.Searle and Company）。

ACE 抑制劑包括胺基酸及其衍生物、肽（包括二肽及三肽）及針對 ACE 之抗體，其藉由抑制 ACE 活性，從而減少或消除升壓物質血管收縮素 II 之形成來干預腎素-血管收縮素系統。ACE 抑制劑已在醫學上用於治療高血壓、充血性心臟衰竭、心肌梗塞及腎病。已知適用作 ACE 抑制劑之化合物種類包括醯基巯基及巯基烷醯基脯胺酸，諸如卡托普利（captopril）（美國專利第 4,105,776 號）及佐芬普利（zofenopril）（美國專利第 4,316,906 號）；羧烷基二肽，諸如依那普利（enalapril）（美國專利第 4,374,829 號）、賴諾普利（lisinopril）（美國專利第 4,374,829 號）、喹那普利（quinapril）（美國專利第 4,344,949 號）、雷米普利（ramipril）（美國專利第 4,587,258 號）及培哌普利（perindopril）（美國專利第 4,508,729 號）；羧烷基二肽模擬物，諸如西拉普

利 (cilazapril) (美國專利第 4,512,924 號) 及貝那普利 (benazapril) (美國專利第 4,410,520 號); 膦基烷醯基脯胺酸, 諸如福辛普利 (fosinopril) (美國專利第 4,337,201 號) 及群多普利 (trandolopril)。

在一些具體實例中, 投予個體 HMG-CoA 還原酶抑制劑。實例包括 (但不限於) 辛伐他汀 (simvastatin) (美國專利第 4,444,784 號)、洛伐他汀 (lovastatin) (美國專利第 4,231,938 號)、普伐他汀鈉 (pravastatin sodium) (美國專利第 4,346,227 號)、氟伐他汀 (fluvastatin) (美國專利第 4,739,073 號)、阿托伐他汀 (atorvastatin) (美國專利第 5,273,995 號)、西立伐他汀 (cerivastatin) 及以下專利中所述之眾多其他藥劑: 美國專利第 5,622,985 號、美國專利第 5,135,935 號、美國專利第 5,356,896 號、美國專利第 4,920,109 號、美國專利第 5,286,895 號、美國專利第 5,262,435 號、美國專利第 5,260,332 號、美國專利第 5,317,031 號、美國專利第 5,283,256 號、美國專利第 5,256,689 號、美國專利第 5,182,298 號、美國專利第 5,369,125 號、美國專利第 5,302,604 號、美國專利第 5,166,171 號、美國專利第 5,202,327 號、美國專利第 5,276,021 號、美國專利第 5,196,440 號、美國專利第 5,091,386 號、美國專利第 5,091,378 號、美國專利第 4,904,646 號、美國專利第 5,385,932 號、美國專利第 5,250,435 號、美國專利第 5,132,312 號、美國專利第 5,130,306 號、美國專利第 5,116,870 號、美國專利第

5,112,857 號、美國專利第 5,102,911 號、美國專利第 5,098,931 號、美國專利第 5,081,136 號、美國專利第 5,025,000 號、美國專利第 5,021,453 號、美國專利第 5,017,716 號、美國專利第 5,001,144 號、美國專利第 5,001,128 號、美國專利第 4,997,837 號、美國專利第 4,996,234 號、美國專利第 4,994,494 號、美國專利第 4,992,429 號、美國專利第 4,970,231 號、美國專利第 4,968,693 號、美國專利第 4,963,538 號、美國專利第 4,957,940 號、美國專利第 4,950,675 號、美國專利第 4,946,864 號、美國專利第 4,946,860 號、美國專利第 4,940,800 號、美國專利第 4,940,727 號、美國專利第 4,939,143 號、美國專利第 4,929,620 號、美國專利第 4,923,861 號、美國專利第 4,906,657、美國專利第 4,906,624 號及美國專利第 4,897,402 號，該等專利之揭示內容以引用的方式併入本文中。

應瞭解，本發明涵蓋一或多種前述任何藥劑與本發明 RIC 組合之用途。

RIC

如本文所用之 RIC 攝生法為至少一次如下循環：誘導短暫缺血事件、隨後再灌注事件。典型地，藉由限制個體之肢部或周邊組織中之血流，接著移除血流限制且使血液再灌注肢部或組織來進行此等攝生法。攝生法可包含單次循環或多次循環，包括 2、3、4、5 或 5 次以上循環。在一

個重要具體實例中，攝生法包含 4 次缺血與再灌注循環。

血流限制典型地採用向肢部或組織施加壓力以使血流阻塞之形式。向肢部或組織施加之壓力可高於收縮壓（亦即超收縮壓）。其可高於（或大於）收縮壓約 5、約 10、約 15、約 20 mmHg 或 20 mmHg 以上。由於個體之間的收縮壓將不同，故個體之間誘導缺血所需之絕對壓力將變化。在其他具體實例中，壓力可預設為例如 200 mmHg。在一些具體實例中，所施加之壓力小於收縮壓，只要使血流阻塞即可。應瞭解，如本文所用之血流阻塞係指血流中止。如本文所述，該血流阻塞或中止在遠離傷害部位之身體區域或防止該傷害之一或多個器官中發生。舉例而言，血流阻塞或中止可在下肢及/或上肢中發生。

由於本發明在此方面不受限制，故可使用任何方法達成血流限制或阻塞。典型地可用充氣式袖帶來達成，但壓血帶系統亦為適合的。進行 RIC 之自動裝置的其他實例描述於下文。

誘導缺血事件為短暫的。亦即，其持續時間可為約 1 分鐘、約 2 分鐘、約 3 分鐘、約 4 分鐘、約 5 分鐘或 5 分鐘以上。類似地，再灌注事件之持續時間可為約 1 分鐘、約 2 分鐘、約 3 分鐘、約 4 分鐘、約 5 分鐘或 5 分鐘以上。

若使用肢部進行，則可使用上肢或下肢。在一些情況下，上肢較佳。在一些情況下，下肢較佳。在一些情況下，RIC 在身體之兩個不同部位上，以重疊或同時之方式進行。

可使用任何裝置進行 RIC，只要該裝置能夠誘導短暫缺

血及再灌注即可（無論手動抑或自動）。

方法之最簡單形式之一可使用血壓計（亦即典型地用於量測個體血壓之儀器）來進行。將血壓計之袖帶圍繞個體肢部（例如臂或腿）置放且充氣至高足以阻塞血流通過肢部的壓力（亦即壓力高於個體收縮血壓）。維持袖帶處於充氣狀態中以阻止血流通過肢部持續特定時段，本文中稱作缺血持續時間。缺血持續時間之後，自袖帶釋放壓力以允許血液再灌注通過肢部持續一定時段，本文中稱作再灌注持續時間。接著對袖帶再充氣且立即重複該程序多次。

方法可類似地使用手動型壓血帶來進行。亦可使用諸如公開之 PCT 申請案 WO 83/00995 及公開之 US 申請案 20060058717 中所述之裝置。

可使用之另一系統描述於公開之 US 申請案 20080139949 中。此系統之優勢在於其使用可不依賴於從醫者，且其自動誘導所需 RIC 攝生法。此系統就部分而言例示於圖 1 中，其說明袖帶 10、致動器 12、控制器 14 及使用者介面 16。袖帶經組態可圍繞個體之肢部 15（諸如個體之臂或腿）置放。致動器在致動時促使袖帶在肢部周圍收縮以阻塞血流通過肢部。控制器執行包含重複循環一或多次之程序。循環本身包括致動袖帶以阻止血流，使袖帶於致動狀態中維持缺血持續時間，釋放袖帶，且維持袖帶處於鬆弛狀態中以允許再灌注。

圖 2 展示代表可用於進行 RIC 之流程的方塊圖。流程開始為將袖帶圍繞個體之肢部置放。接著啟動系統且經控

制器開始執行程序。在一個具體實例中，由專業醫務人員啟動系統。在另一具體實例中，可由個體啟動系統。袖帶收縮以將高於收縮壓之初始壓力施加於個體之肢部。如本文所論述，初始壓力可為系統之預設值或可程式設計於特定程序中。袖帶接著放氣以鑑別個體之收縮壓。此可藉由監測個體之科羅特科夫音（Korotkoff sound）或振動之開始來達成。或者或另外，可使用末端遠距感測器（例如在指尖上對流動存在或不存在或流動維持敏感的裝置）。一旦已鑑別收縮壓，系統即開始執行程序之第一次循環。在一些具體實例中，鑑別收縮壓可作為程序之初始部分。如本文所用之術語程序與攝生法可互換使用。

當袖帶收縮以將高於個體收縮壓（高出之量在程序中規定）之目標壓力施加於個體之肢部時，循環開始。此阻塞血流通過個體肢部。使施加於個體肢部之外部壓力保持程序中規定之缺血持續時間。系統在缺血持續期間根據壓力釋放標準監測個體，該標準可包括系統電力故障、系統電力尖波及快速釋放機構之手動啟動。系統亦在缺血持續期間監測個體之再灌注通過個體肢部之任何跡象，且因此增加袖帶所施加之外部壓力以阻止該再灌注。再灌注跡象可包括科羅特科夫音或振動之開始。缺血持續時間過後，袖帶自個體肢部周圍釋放壓力以允許再灌注。允許再灌注維持循環中所規定之再灌注持續時間。

初始循環典型地在再灌注持續時間之後結束。此時，當致動袖帶以圍繞個體肢部收縮，從而阻塞血流通過肢部

維持另一缺血持續時間時，後續循環可開始。

圖 1 中所說明之袖帶經組態以圍繞個體之肢部定位且當致動時圍繞肢部收縮。在一個具體實例中，袖套捲繞於個體之上臂、小腿或大腿且緊貼就位。袖帶之部分可包括可用於將袖帶圍繞個體肢部緊固就位的鉤型及環型材料。致動器對袖帶充氣以壓縮肢部至阻塞血流通過個體肢部之點。

所說明之袖帶包括充氣式氣囊（圖中未示），其接收流體（諸如空氣）以使袖帶膨脹並圍繞個體肢部收縮。氣囊由不透氣材料建構，諸如可撓性塑膠或橡膠。連接口 18 存在於氣囊之一端以允許空氣在充氣期間進入氣囊，或在放氣期間退出氣囊。該口可包括啣合特徵以有助於經諸如空氣軟管連接至致動器。此等特徵可包括螺紋、夾具及其類似物。儘管所說明之具體實例包括定位於袖帶內之單一氣囊，但應瞭解，其他具體實例亦為可能的。舉例而言，根據一些具體實例，織物袖套本身可為不透氣的，從而不需要獨立的氣囊。由於本發明之態樣在此方面不受限制，故在其他具體實例中，可將多個獨立的充氣式氣囊併入常用袖套中。

經歷 RIC 之個體的一般體型可能變化極大，尤其在考慮到方法可應用之物種範圍的情況下。考慮到此變化，袖帶之一些具體實例可能需要在在大範圍內作調整以適應可預期之各種個體肢部圍長。根據一些具體實例，袖帶包含長度大於三呎之充氣式織物袖套，以便可適應至多三呎之圍

長。袖帶之具體實例可包括小至兩吋、一吋或甚至小於一吋之寬度，以便適應更小個體（包括新生嬰兒）之上臂或腿。然而，應瞭解，由於本發明之態樣在此方面不受限制，故其他具體實例可經組態以環繞更小範圍之肢部尺寸。

多種裝置可用作致動器以壓縮圍繞個體肢部的袖帶，或釋放袖帶。如圖 1 之具體實例中所說明，致動器包括氣動泵以經空氣軟管向充氣式袖帶提供壓縮空氣。致動器亦包括釋放閥 20，其在致動時打開充氣式袖帶與外部環境之間的通道以允許壓縮空氣自袖帶中逸出，從而使圍繞個體肢部的袖帶鬆散。

空氣泵可包含能夠傳遞壓縮空氣之任何裝置。根據一些具體實例，空氣泵包括活塞式壓縮機，但亦可使用其他類型之泵，如離心泵及渦卷式壓縮機。根據一些具體實例，泵可經組態以提供高達 50 psi 高差壓力、0.1 至 20 立方呎/分鐘速率之氣流。然而，由於本發明之態樣在此方面不受限制，故其他流速及/或壓力為可能的。

因此，裝置可包含壓縮空氣罐或筒或適於與壓縮空氣罐或筒一起使用。接著可使用壓縮氣體（例如空氣）對箍帶充氣，從而壓縮肢部。在某些情況下，包括在創傷性傷害為常見的或可能發生（例如在戰場上）之情況下，使用壓縮氣體可能比其他充氣或壓縮機構更為適合。舉例而言，壓縮氣體罐或筒不太可能由於可能遭遇之碎屑（例如在戰場環境中存在之泥漿、汙物、水等）而變得堵塞或以其他方式受污染。

如上文所論述，致動器亦可包括釋放機構以自個體肢部周圍釋放袖帶。在所說明之具體實例，釋放機構包含定位於控制器外殼內之釋放閥 20。所展示之釋放閥可為在完全閉合位置與完全開放位置之間快速移動之螺線管以自袖帶中快速釋放空氣，且繼而自個體快速釋放袖帶。根據一些具體實例，該釋放閥或另一釋放閥亦可經致動以緩慢開啟，諸如以調整袖帶壓力或更可控地釋放壓力，諸如當維持個體血壓時可能需要如此。

系統之具體實例可包括允許袖帶自個體肢部快速釋放的安全特徵。此外，一些此等具體實例可容易由個體啟動，諸如當個體感覺不適時。在一個具體實例中，安全釋放機構 22 包括定位於袖帶上或袖帶附近之大按鈕。就此而言，安全釋放機構位於個體可達範圍內。在其他具體實例中，安全釋放機構可包含獨立的致動器，諸如可固持於個體空手中之致動器。啟動安全釋放機構可使氣動袖帶之釋放閥開啟，從而使空氣自袖帶中快速移除。

系統亦可包括連續操作之袖帶釋放機構。舉例而言，可將緩慢釋放閥併入氣動袖帶中以提供壓縮空氣自袖帶中之連續緩慢釋放。連續緩慢釋放機構可提供個體肢部之安全釋放，即使在面臨電力故障或可能阻止冗餘安全特徵適當操作之其他事件的情況下。由於連續緩慢釋放機構不限於氣動袖帶，故可將類似類型之結構併入不利用氣動充氣式袖帶之具體實例中。

系統之具體實例包括控制器，其接收來自程序及系統

中之任何其他感測器的資訊，繼而控制致動器進行 RIC。控制器與程序組合可依眾多方式中之任一者來實施。舉例而言，在一個具體實例中，可使用硬體、軟體或其組合來實施控制器與程序組合。當以軟體實施時，可在任何適合處理器或處理器集合（無論提供於單台電腦中或分佈於多台電腦中）上執行軟體代碼。應瞭解，執行本文所述之功能的任何組件或組件集合通常可視為一或多個控制本文所論述之功能的控制器。一或多個控制器可依眾多方式實施，諸如使用專用硬體，或使用通用硬體（例如一或多個處理器），該通用硬體係使用微碼或軟體進程式設計以執行上文所述之功能。一或多個控制器可包括於一或多個主電腦中、一或多個儲存系統中，或可包括一或多個耦接至一或多個控制器之儲存裝置的任何其他類型之電腦中。在一個具體實例中，控制器包括與遠端位置無線通信或經由電纜或光纜通信的通信鏈路。

在此方面，應瞭解，本發明具體實例之一個實施例（implementation）包含至少一個經呈電腦程式形式（亦即多個指令）之程序所編碼之電腦可讀媒體（例如電腦記憶體、軟磁碟、光碟、磁帶等），其當由控制器執行時執行本文所論述之本發明具體實例之功能。電腦可讀媒體為可傳輸的以使得其上儲存之程序可加載至任何電腦系統資源上以實施本文所論述之本發明態樣。另外，應瞭解，提及在執行時執行本文所論述之功能的程序或控制器並不限於在主電腦上運作之應用程式。實際上，本文中所用術語程序在一

般意義上係指可用於對處理器進程式設計以實施本文所論述之本發明態樣的任何類型之電腦代碼（例如軟體或微碼）。

系統亦可包含一或多個感測器 26，其接收來自個體及/或系統本身之部分的資訊。該等感測器可接收關於個體任何部分（包括所治療之肢部）中之血流的資訊。此等感測器亦可接收關於系統之其他操作參數的資訊，諸如氣動袖帶內之氣壓、袖帶所施加之壓力的直接讀數或張緊帶之部分內的張力。

氣動袖帶可包括用以量測袖帶內之壓力的感測器。袖帶壓力常常直接指示袖帶下之肢部血管內存在的壓力。系統之控制器常常經程式設計以將特定袖帶壓力作為目標，如本文所論述，在循環之缺血持續期間應維持該壓力。在包括氣動袖帶之具體實例中，壓力感測器可定位於袖帶、空氣軟管之加壓空間內的任何地方或甚至定位於致動器本身內。壓力感測器亦可定位於袖帶之內表面上以直接量測袖帶與個體肢部外表面之間的壓力。在使用中，袖帶可經定向以使得壓力感測器直接定位於個體動脈上方，以提供相關血管處壓力之更直接量測。

在一個具體實例中，系統亦可包括一或多個振動及/或超音波感測器 28 以鑑別科羅特科夫音。一般應瞭解，當將收縮與舒張之間的壓力外部施加於個體動脈時存在科羅特科夫音。收縮壓與完全阻塞血流通過個體血管的壓力值相關，且就此而言，系統可用其作為反饋以鑑別何時系統中

之壓力低足以允許血液流動或高足以阻塞血流。

可包括一或多個感測器以確認接收袖帶之肢部中血流中止或再灌注。舉例而言，在一些具體實例中，脈衝血氧計 30 可定位於接收袖帶之肢部的末端部分上，諸如肢部之手指或腳趾上。脈衝血氧計可提供關於脈動通過個體血管之血液及氧飽和之血紅素之百分比的資訊。脈衝血氧計將偵測當血流未通過肢部時脈衝之不存在以確認血流阻塞。此外，脈衝血氧計亦可偵測氧飽和之血紅素之百分比，其將隨著通過肢部之血流中止而下降。應瞭解，由於本發明之態樣在此方面不受限制，故亦可使用其他偵測器來確認血流中止，諸如光體積變化描記傳感器 (photoplethysmographic transducer)、超音波流傳感器、溫度傳感器、紅外偵測器及近紅外傳感器。

如上文所提及，系統包括經控制器指導系統操作之程序。程序之具體實例包括包含以下之循環：袖帶致動、缺血持續時間、袖帶釋放及再灌注持續時間。在程序之許多具體實例中，循環可重複多次。另外，程序之一些具體實例包括收縮壓鑑別。

循環之袖帶致動部分包含收縮圍繞個體肢部的袖帶以阻塞血流通過肢部。藉由控制器自程序讀取指令，諸如袖帶壓力之目標設定點，接著藉由起動控制器以使袖帶達到目標設定點來達成袖帶收縮。可經本文所述之任何感測器及技術來感測達到目標設定點。

在循環之缺血階段期間，維持個體肢部周圍之壓力以

阻止再灌注血流通過肢部。缺血階段之時長，稱為缺血持續時間，典型地由醫生或其他專業醫務人員規定，且經程式設計於程序中。由於本發明之態樣在此方面不受限制，故缺血持續時間可短至數秒，或長達 20 分鐘，或甚至更長。在一些具體實例中，缺血持續時間在同一程序期間之不同循環之間有變化，但在其他具體實例中，缺血持續時間保持恆定。

控制器起作用以維持袖帶所施加之壓力處於高於個體收縮壓之設定點。袖帶之具體實例可隨時間而相對於個體肢部鬆弛，從而降低壓力且最終允許再灌注。此可由多種因素促成，包括個體肢部中之肌肉鬆弛、圍繞肢部之袖帶拉伸、空氣滲漏（有意或無意）及其類似因素。為此，感測器可向控制器提供壓力讀數作為反饋。控制器可量測設定點與實際壓力讀數之間的任何差異且可向致動器提供任何必要命令以補償誤差。

可使用多種方法來為控制器限定缺血持續期間之適當設定點。根據一個具體實例，設定點由醫生（或其他專業醫務人員）手動輸入程序中。或者，醫生可依據個體之收縮血壓來選擇設定點。在一個具體實例中，可將設定點選為壓力高於個體收縮血壓某一固定量，諸如高於個體收縮壓 5 mmHg、10 mmHg、15 mmHg、20 mmHg、25 mmHg、30 mmHg 或任何其他固定量。由於本發明之態樣在此方面不受限制，故在其他具體實例中，可將設定點定義為個體收縮血壓之百分比，諸如收縮壓之 102%、105%、110%、115%

及其他百分比。高於收縮壓之點可由專業醫務人員設定且可視若干因素而定，包括（但不限於）個體體型、個體肢部之尺寸、個體血壓、血流中止之確認及其類似因素。在其他具體實例中，可設定壓力低於收縮壓，諸如（但不限於）收縮壓之 95%、96%、97%、98%或 99%，只要血流在該壓力下阻塞即可，如可藉由改變袖帶參數而達成。

根據一些具體實例，程序包括鑑別個體收縮血壓之階段。可允許圍繞個體肢部的袖帶自據信高於收縮壓之點，以系統化方式鬆釋，同時感測器監測肢部之科羅特科夫音或振動之開始。一旦鑑別收縮壓，程序即按正常過程繼續。

收縮壓之鑑別可視情況在程序期間之任何時間進行，或根本不會進行。根據一些具體實例，各循環始於鑑別個體之收縮血壓。在其他具體實例中，收縮壓在程序之初始部分期間僅鑑別一次。在其他具體實例中，當在各循環之袖帶釋放部分期間釋放袖帶時，可鑑別收縮壓。又，由於本發明之態樣在此方面不受限制，故在程序期間可能根本不會鑑別如本文所論述之收縮壓。

系統可經組態以在缺血持續期間調整壓力設定點。如本文所論述，系統可包括偵測再灌注開始之感測器。舉例而言，此可藉由偵測科羅特科夫音或振動之存在來達成。在缺血持續期間科羅特科夫音之存在可指示袖帶壓力已降至收縮壓以下，或收縮壓已升至先前高於收縮壓之設定點以上。或者或另外，可使用其他裝置，包括例如在指/趾（digit）上偵測血流存在或不存在之裝置。在此種情況下，

控制器可基於新鑑別之收縮壓及/或其他資訊來調整設定點，且就此而言，可鑑別並阻止否則可能會發生之不當再灌注。

循環之袖帶釋放部分在缺血持續時間結束時進行且包括釋放袖帶至低於舒張壓之點。根據一些具體實例，袖帶釋放包含釋放袖帶之壓力或張力。在利用氣動袖帶之具體實例中，此可簡單地涉及移動空氣釋放閥至完全開啟位置以使袖帶壓力快速下降且相應地使圍繞個體肢部的袖帶快速鬆弛。然而，應瞭解，由於本發明之態樣在此方面不受限制，故在其他具體實例中，袖帶鬆弛可依更緩慢、更可控之方式發生。另外，如本文所論述，袖帶釋放可藉由監測科羅特科夫音或振動之開始以鑑別或確認個體之收縮壓來達成。

在循環之具體實例中，再灌注持續時間緊隨袖帶釋放之後。再灌注通過肢部的時段，稱為再灌注持續時間。極其類似於缺血持續時間，再灌注的時間長度可不一，短至五秒、一分鐘或一分鐘以上，及長達 20 分鐘或甚至更長。由於本發明之態樣在此方面不受限制，故再灌注持續時間在常用程序期間在各循環之間可保持恆定，或在各循環之間可變化。

程序可包含任何次數之循環。如本文所論述，常用循環可簡單地重複多次，諸如兩次、三次、四次或四次以上，以完成程序。或者，程序之循環可用不同參數進行程式設計，諸如不同缺血持續時間、再灌注持續時間、缺血持續

期間之壓力設定點及其類似參數。

在一些具體實例中，系統可包括資料登入特徵，其在程序之所有階段期間記錄系統參數，諸如袖帶壓力或張力。亦可記錄操作日期。諸如用以鑑別個體之個人資訊的其他特徵亦可由系統記錄。

系統之具體實例可合併告知個體或專業醫務人員關於程序之進程的各種特徵。聲訊或視訊指示器可伴隨程序之任何階段。舉例而言，時鐘可展示已流逝之時間量或程序之既定部分或整個程序所持續之時間量。由於本發明之態樣在此方面不受限制，故具體實例亦可包括使個體及/或專業醫務人員知情的其他特徵。

根據一些具體實例，系統包括用以阻止個體篡改或意外改寫程式之特徵。舉例而言，在一些具體實例中，僅在輸入代碼之後方可存取可改寫程式之特徵。此可阻止個體錯誤地改寫程序程式或以其他方式干擾系統操作。應瞭解，亦可使用其他裝置來阻止意外改寫程式，諸如電子鍵盤、機械鎖及其類似物。

系統可經組態以供多種環境中使用。舉例而言，系統可安裝於具有腳輪之攜帶型架子上以有助於輕易移動。架子可將控制器、使用者介面及與袖帶之連接件定位於對個體適宜之高度。在其他具體實例中，系統經組態以供攜帶式使用。在該等具體實例中，系統可經組態以準備置放於手提箱中以便於運輸。

系統亦不限於圖 1 之具體實例中所說明之組件。舉例

六、發明說明：

相關申請案

本申請案主張 2010 年 4 月 8 日申請之名稱為「USE OF REMOTE ISCHEMIC CONDITIONING FOR TRAUMATIC INJURY」之美國臨時申請案第 61/322070 號的權益，該案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於藉由使用缺血處理減輕創傷性傷害之方法。

【先前技術】

創傷性傷害為兒童及青少年死亡之主要原因之一。另外，其在健康照護費用中佔顯著比例。創傷一般係指嚴重身體傷害或傷口，典型地由可能因跌倒、車禍、家庭或工業事故及戰鬥中產生之鈍力所致。創傷性傷害應立即加以處理以預防或減輕該等傷害之影響。然而，已知至少適用於創傷性傷害之急性期的許多干預及/或療法並非總是可利用。

【發明內容】

本發明部分地係基於以下驚人之發現：有意在個體身體之遠離創傷發生區域之區域或防止創傷影響之區域中進行一或多次如下循環可減輕該創傷之影響：短暫血流阻

塞、隨後再灌注。創傷可為直接創傷或間接創傷。創傷可能與或可能不與血容量過低相關。即使進行復甦療法，且更令人驚訝的是，即使復甦療法延遲，本發明之方法仍提供益處。

因此，本發明提供遠距缺血處理（RIC）於治療創傷性傷害之用途。本發明涵蓋 RIC 於已經歷、正經歷或可能經歷創傷之個體的用途。在已經歷或正經歷創傷之個體中，本發明要求在創傷期間或之後，或在創傷期間及之後進行 RIC。在可能經歷創傷之個體中，本發明要求在預期創傷發生之前及視情況在該創傷發生期間及/或之後進行 RIC。

因此，在一個態樣中，本發明提供一種減輕或預防因創傷引起之對身體細胞、組織或器官之傷害的方法，其包含在創傷之前、期間及/或之後對個體進行一或多次如下循環：血流阻塞、隨後再灌注，其中該血流阻塞與再灌注在身體之遠端區域處發生，包括（但不限於）一或多個下肢及/或上肢。應瞭解，血流阻塞與再灌注循環將以減輕或預防傷害之量及頻率進行。在另一態樣中，本發明提供一種減輕或預防因創傷引起之對身體細胞、組織或器官之傷害的方法，其包含在創傷之前、期間及/或之後對個體進行個別或重複 RIC 攝生法。應瞭解，RIC 攝生法將以足以減輕或預防傷害之量及頻率進行。

在一些具體實例中，傷害影響多個器官，且可稱作多器官傷害或功能障礙。在一些具體實例中，傷害針對肺及/或肝。在一些具體實例中，傷害為神經傷害或功能障礙。

在另一態樣中，本發明提供一種治療經歷創傷之個體的方法，其包含在創傷期間及/或之後對個體進行一或多次如下循環：血流阻塞、隨後再灌注，其中血流阻塞與再灌注在身體之遠端區域處發生，包括（但不限於）一或多個下肢及/或上肢。在另一態樣中，本發明提供一種治療經歷創傷之個體的方法，其包含在創傷期間及/或之後對個體進行個別或重複 RIC 攝生法。

在另一態樣中，本發明提供一種方法，其包含對經歷或可能經歷創傷之個體進行一或多次如下循環：血流阻塞、隨後再灌注，其中該一或多次循環在創傷之前、期間及/或之後進行，其中血流阻塞與再灌注在身體之遠端區域處發生，包括（但不限於）一或多個下肢及/或上肢。在另一態樣中，本發明提供一種方法，其包含對經歷或可能經歷創傷之個體進行個別或重複 RIC 攝生法，其中一或多次 RIC 攝生法在創傷之前、期間及/或之後進行。

本發明涵蓋個體經歷一次或一次以上 RIC 攝生法。該等多次攝生法可執行單日及/或為期數日。

在一些具體實例中，創傷為出血性休克。在一些具體實例中，個體可為低血壓及/或低血容量個體。在一些具體實例中，個體已損失總全血容量之 10%、15%、20%、25%、30% 或 30% 以上。在一些具體實例中，個體已接受復甦療法。在一些具體實例中，個體尚未接受復甦療法。

在一些具體實例中，創傷與血容量過低不相關（例如創傷可為衝擊波傷害）。

在一些具體實例中，重複 RIC 攝生法包含單日進行一次以上 RIC 攝生法。在一些具體實例中，重複 RIC 攝生法包含單日進行兩次、三次、四次或五次 RIC 攝生法。在一些具體實例中，重複 RIC 攝生法包括長於一日之一或多次 RIC 攝生法。

在一些具體實例中，在創傷 30 分鐘或 1 小時內進行至少一次 RIC 攝生法。在一些具體實例中，在創傷之後立即進行至少一次 RIC 攝生法。

在一些具體實例中，重複 RIC 攝生法包含每日進行一或多次 RIC 攝生法為期一個月。

在一些具體實例中，RIC 攝生法在創傷之前進行，在此狀況下，可將其視為遠距缺血預處理攝生法。在一些具體實例中，RIC 攝生法在創傷之前及之後進行。在一些具體實例中，RIC 攝生法在創傷之前、期間及之後進行。在一些具體實例中，RIC 攝生法在創傷期間及之後進行。在一些具體實例中，RIC 攝生法在創傷之後進行。

在一些具體實例中，個體為人類。

在前述態樣之一些具體實例中，對個體進行一次 RIC 循環（亦即對個體進行一段時間的血流阻塞、隨後為一段時間的再灌注）。在一些具體實例中，循環包含約 10 分鐘之血流阻塞及約 10 分鐘或短於 10 分鐘之再灌注。

在一些具體實例中，至少一次個別 RIC 攝生法（例如在重複 RIC 攝生法內）包含至少兩次、至少三次或至少四次循環，每次循環包含血流阻塞及再灌注。在一些具體實

例中，至少一次 RIC 攝生法包含至少四次循環，每次循環包含血流阻塞及再灌注。在一些具體實例中，至少一次 RIC 攝生法包含一或多次如下循環：約 5 分鐘之血流阻塞及約 5 分鐘之再灌注。在一些具體實例中，至少一次 RIC 攝生法包含一或多次如下循環：約 10 分鐘之血流阻塞及約 10 分鐘之再灌注。

在一些具體實例中，藉由向身體之遠端區域施加高於收縮壓之壓力來實現血流阻塞。在一些具體實例中，藉由向身體之遠端區域施加低於收縮壓之壓力來實現血流阻塞。

在一些具體實例中，至少一次個別 RIC 攝生法（例如在重複 RIC 攝生法內）包含至少兩次、至少三次或至少四次循環，每次循環包含超收縮壓（supra-systolic pressure）及再灌注。在一些具體實例中，至少一次 RIC 攝生法包含至少四次循環，每次循環包含超收縮壓及再灌注。在一些具體實例中，至少一次 RIC 攝生法包含一或多次如下循環：5 分鐘超收縮壓及 5 分鐘再灌注。在一些具體實例中，超收縮壓為高於收縮壓 1-5 mmHg、或 1-10 mmHg、或 1-15 mmHg 之壓力。在一些具體實例中，超收縮壓為高於收縮壓至少 15 mmHg 之壓力。在一些具體實例中，超收縮壓為約 200 mmHg 之壓力。

在一些具體實例中，至少一次個別 RIC 攝生法（例如在重複 RIC 攝生法內）包含至少兩次、至少三次或至少四次循環，每次循環包含欠收縮壓（below-systolic pressure）

及再灌注。

在一些具體實例中，個別或重複 RIC 攝生法在同一部位處進行。在一個具體實例中，個別或重複 RIC 攝生法在上肢上進行。在一個具體實例中，個別或重複 RIC 攝生法在下肢上進行。在一個具體實例中，個別或重複 RIC 攝生法係使用兩個或兩個以上裝置進行，諸如兩個或兩個以上定位於身體不同部位處之袖帶（例如每個上肢（或臂）一個袖帶、單個上肢上兩個袖帶、每個下肢（或腿）一個袖帶、單個下肢上兩個袖帶、上肢上一個袖帶及下肢上一個袖帶，等）。

在各個具體實例中，可投予個體兩個或兩個以上此等上述作用物（agent）。

本文中將更詳細地論述本發明之此等及其他態樣及具體實例。

【實施方式】

附圖未按比例繪製。在圖中，各圖中所說明之各相同或幾乎相同之組件由相同數字表示。為清楚起見，每個圖中可能未標註每個組件。

現參考附圖，舉例描述本發明之各個具體實例。

本發明就部分而言提供治療已經歷創傷之個體的方法，其係藉由在創傷期間及/或之後對該等個體進行一或多次 RIC 攝生法來達成。本發明就部分而言亦提供減輕可能經歷創傷之個體之創傷影響的方法，其係藉由在創傷之前

進行一或多次 RIC 攝生法來達成。儘管不希望受任何作用機制或理論約束，但涵蓋一或多次 RIC 循環或一或多次 RIC 攝生法可減輕創傷所影響之細胞、一或多個組織及/或一或多個器官的傷害程度。RIC 攝生法當在缺血或再灌注之前或期間進行時，能夠改善缺血及再灌注傷害之影響。RIC 與免疫介體受抑制相關，據信該等免疫介體導致創傷相關病狀。

本發明係關於 RIC 於治療（包括改善）與創傷性傷害相關之全身性影響的效能。可根據本發明治療之創傷性傷害之實例包括（但不限於）鈍器創傷及出血（例如出血性休克）。在本發明之一些態樣中，罹患創傷性傷害之個體將在身體上未受傷害之位置（例如未受傷害之肢部）經歷一或多次如下循環：有意誘導之血流阻塞與再灌注。在本發明之一些態樣中，罹患創傷性傷害之個體在身體上未受傷害之位置（例如未受傷害之肢部）經歷一或多次如下循環：有意誘導之缺血與再灌注。如下文更詳細描述，此等循環構成攝生法。攝生法可包含 1、2、3、4、5 或 5 次以上循環。每次循環包含第一時段之誘導阻塞或缺血、隨後第二時段之再灌注。第一時段與第二時段彼此可相同或不同。作為一個非限制性實例，攝生法之一或多次循環可包含約 5 分鐘阻塞或缺血、隨後約 5 分鐘再灌注。作為另一非限制性實例，一或多次循環可包含約 10 分鐘阻塞或缺血、隨後約 10 分鐘再灌注。若僅使用單一循環，則再灌注時段可短於阻塞或缺血時段（例如其可不到約 1 分鐘、不到約 30 秒、不到約 10 秒等）。

本發明涵蓋由第一回應者（亦即照顧個體之第一合格者）對個體進行 RIC。因此，可使用自動化裝置（諸如血壓袖帶）或手動（使用壓血帶）進行 RIC。在其他干預（包括靜脈內輸液復甦）不可用或延遲之情形下，單獨使用 RIC 達成治療效益之能力極有價值。此等情形包括（但不限於）在軍事衝突期間之戰場條件。因此，本發明涵蓋 RIC 可用於在復甦療法尚未進行或延遲之情況下減輕及/或預防創傷誘發之傷害（例如出血性休克）。RIC 可在創傷之前、復甦療法之前及/或復甦療法之後進行。本發明提供以輕質、較佳自動化之缺血處理裝置形式進行的干預，其可由接受最少培訓之任何人以治療所需之最短時間進行。同樣地，本發明亦涵蓋對準備經歷可能創傷性傷害（包括例如在軍事交戰或對質之前）之個體進行 RIC。

因此，可藉由對個體有意且重複地進行誘導短暫缺血與再灌注循環（亦即 RIC 攝生法）來減輕創傷性傷害之程度及/或嚴重度。此等個體包括正經歷創傷之個體及可能經歷創傷之個體。此等方法之使用簡便性使其可經受住特定情形，包括（但不限於）戰場傷害。對該等個體提供療法之能力，尤其在其他療法或干預並不立即可用之情況下頗有價值。同樣地，此等方法可用於其他療法或干預不能立即可用之其他緊急情況，諸如在災難性事件（諸如地震）及其他自然災害、轟炸及其類似事件之後可能出現之情況。

在一些態樣中，本發明涵蓋對個體進行重複 RIC 攝生法。如本文所用之 RIC 攝生法（或個別 RIC 攝生法）意謂

至少一次如下循環：誘導短暫缺血事件、隨後再灌注事件。因此，個別 RIC 攝生法可包含 1、2、3、4、5 或 5 次以上此等循環。

如本文亦使用之重複 RIC 攝生法為單日進行兩次或兩次以上個別 RIC 攝生法及/或多日進行一或多次 RIC 攝生法。舉例而言，重複 RIC 攝生法可包含單日進行多次 RIC 攝生法，或多日進行單次 RIC 攝生法，或多日進行多次 RIC 攝生法。若單日進行重複 RIC 攝生法，則個別攝生法之間隔時間可為例如至少 10 分鐘、至少 20 分鐘、至少 40 分鐘、至少 1 小時、至少 2 小時或至少 6 小時。本發明涵蓋可在預期創傷（諸如戰場傷害）之前的較短時段內進行一次以上 RIC 攝生法以使個體為創傷作準備。

顯而易見，重複 RIC 攝生法中之任何或所有 RIC 攝生法在時序、每次攝生法之循環數、超收縮壓、位置及其類似方面不必皆相同。此外，即使在一次攝生法內，各循環之間在缺血及再灌注時間上亦可不同。然而，出於使用簡便性，指定攝生法內之循環典型地為相同的。本發明另外涵蓋，與在創傷性傷害期間或之後進行之攝生法相比，在創傷性傷害之前進行之攝生法可包含更多次循環且潛在地可更加頻繁及/或次數更多。

在一些情況下，RIC 可在身體之創傷性傷害區域之遠端區域中進行。然而，在一些情況下，創傷性傷害之影響為全身性的（例如多器官傷害或功能障礙），且因此 RIC 在易接近且較佳不具有開放性傷口之身體區域中進行。較佳但

並非排他地，RIC 攝生法為非侵入性的。因此，RIC 可在諸如上肢或下肢之肢部上進行。重複 RIC 攝生法可在身體中之單個部位或多個部位上進行。舉例而言，重複 RIC 攝生法可包含在右上臂上進行第一次 RIC 攝生法、隨後在左上臂上進行第二次 RIC 攝生法。重複 RIC 攝生法可在身體部位之間交替進行或循環進行。在一些情況下，RIC 攝生法可在重疊時間（包括同時）在個體上之兩個不同部位處進行。在該等情況中，可使用兩個裝置。此等裝置可彼此通信或其可彼此獨立地發揮功能。

本發明之個體較佳將為人類，但亦涵蓋非人類個體，諸如伴侶動物（例如狗、貓等）、農業動物或獲獎型動物（例如賽馬等）。基本上，可經歷創傷性傷害之任何個體皆可根據本發明治療。

如本文所用之創傷係指危急或嚴重之身體傷害、傷口或休克。此等形式之創傷典型地需要某種形式之復甦療法。復甦療法典型地涉及補充體液，包括（但不限於）輸血或其他生理食鹽水輸液。休克泛指循環功能障礙。休克可為出血性或低血容量休克（與血容量不足相關），或其可為心原性休克（與血液自心臟輸出不足相關）。因此，與失血相關之創傷典型地亦涉及休克。與休克相關之症狀包括（但不限於）低血壓（亦即血壓過低）、血容量過低、換氣過度及皮膚青紫。在一些情況下，創傷涉及創傷性腦傷害（例如傷害針對頭部）。在一些情況下，創傷不涉及創傷性腦傷害（例如傷害可針對軀幹或一或多個肢部）。

因此，RIC 可對低血容量及/或低血壓之個體進行。低血容量個體可為已損失全血容量之 5%、10%、15%、20%、25%、30% 或 30% 以上之個體。血容量損失之原因可為外出血、內出血或因伴隨腹瀉、嘔吐及灼傷可能發生之其他體液過度流失而引起的血容量減少。

創傷可由直接傷害所致，諸如穿透性傷害（例如槍彈傷）。創傷亦可由間接傷害所致，諸如在例如爆炸後暴露於壓力波而發生的衝擊波傷害。該等後一類創傷可在不存在血容量過低之情況下發生。在一些情況下，本發明涵蓋在與血容量過低無關之創傷性傷害之後使用 RIC。在此等及其他情況下，RIC 可減少對包括神經傷害及多器官功能障礙之傷害之反應的全身性表現。

由於重要的是儘可能快地治療患者，故本發明涵蓋本文所提供之方法可在醫院背景下或在包括創傷發生環境之非醫院背景下進行。RIC 可在創傷發生之前及/或創傷發生之後（包括在進行復甦療法之前及/或之後）進行。

重複 RIC 攝生法可在創傷之前、期間及/或之後進行。在一些具體實例中，在創傷之前進行至少一次 RIC 攝生法。此等攝生法稱作遠距缺血預處理攝生法。在此等具體實例中，可在創傷之前約 48 小時內、約 24 小時內、約 12 小時內、約 6 小時內、約 4 小時內、約 2 小時內或約 1 小時內進行至少一次 RIC 攝生法。

在一些具體實例中，在已發生創傷之後進行至少一次 RIC 攝生法。舉例而言，個體可能不再出現低血壓或低血容

量，但 RIC 仍可進行。此等攝生法稱作遠距缺血後處理攝生法。在此等具體實例中，在創傷發生之後或在個體已穩定（例如個體不再出現低血容量及/或低血壓）之後約 48 小時內、約 24 小時內、約 12 小時內、約 6 小時內、約 4 小時內、約 2 小時內、約 1 小時內、約 30 分鐘內、約 20 分鐘內、約 10 分鐘內、約 5 分鐘內或即刻進行至少一次 RIC 攝生法。

在一些具體實例中，重複 RIC 攝生法為期多日，包括 2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、15 日或 30 日或 30 日以上。應瞭解，在該等情況下，個體可例如每日或每 2 日、每 3 日、每 4 日、每 5 日或每 6 日經歷 RIC 攝生法。另外，RIC 攝生法可依無規律或隨機方式進行。

其他療法

本發明之重複 RIC 攝生法可與旨在治療創傷性傷害、失血、出血及/或休克之其他療法或程序組合使用。視具體實例而定，可在一或多次 RIC 攝生法之前、同時或之後，及/或在創傷之前、同時或之後投予此等藥劑中之一或多者。可向創傷受害者簡單投予麻醉劑以緩和與創傷性傷害相關之疼痛。

在一些具體實例中，投予個體鉀通道開放劑或促效劑。在一些具體實例中，投予個體腺苷受體促效劑。在一些具體實例中，投予個體前述兩種藥劑。

而言，根據其他具體實例，如圖 3 中所說明，袖帶可經組態以經替代性機構壓縮個體之肢部。在所說明之具體實例中，袖帶經組態成具有定位於一端之帶棘輪機構的箍帶。在使用中，箍帶捲繞於個體之肢部，其中箍帶之自由端通過帶棘輪機構。在此種具體實例中，致動器可包含牽引箍帶之自由端進一步通過帶棘輪機構以收縮圍繞肢部之袖帶的機構，或鬆開帶棘輪機構以釋放箍帶，繼而使箍帶脫離肢部的機構。由於本發明之態樣在此方面不受限制，故其他機構為可能的，諸如壓血帶機構。

如上文關於圖 3 所述，一些具體實例可具有包含不充氣，而是由另一機構緊繞於個體肢部之箍帶的袖帶。在該等具體實例中，致動器可包含拉緊機構，其經組態可相對於箍帶之其他部分移動箍帶之一端，從而將箍帶置於拉緊狀態。如所示，機構可包括外殼內彼此緊鄰固持之對置滾筒。外殼包括接收箍帶自由端之狹槽及固定附接於箍帶相對端之固定點。箍帶自由端穿入狹槽中及滾筒之間。滾筒可藉由諸如電動馬達機械致動以相對於彼此旋轉，以牽引自由端通過外殼且從而將圍繞個體肢部的箍帶繃緊。

拉緊機構可包括安裝於帶棘輪之自由輪機構上之對置滾筒。自由輪機構使箍帶在一個方向上以最小阻力牽引通過狹槽，從而可將箍帶快速牽引至個體肢部周圍之適貼位置（snug position）。自由輪機構亦阻止箍帶在鬆釋方向上移動通過狹槽，除非釋放該機構或致動對置滾筒。應瞭解，由於本發明之態樣在此方面不受限制，故並非所有具體實

例皆包括自由輪機構。

對置滾筒在任一方向上旋轉以在使用期間繃緊及鬆釋箍帶。需要時，滾筒可快速旋轉直至箍帶達到特定張力為止。可進一步致動滾筒以在使用期間對箍帶中之張力作微小調整。當袖帶脫離個體肢部時，可釋放帶棘輪機構或離合器，以允許對置滾筒自由移動，從而快速釋放張力。

本發明涵蓋將袖帶或含袖帶裝置（諸如本文所述者）置放於衣服內，包括（但不限於）軍用制服。袖帶可置放於衣服之褲管或褲腿部分中或袖套或衣袖部分中。衣服可經設計以使穿著者能夠起動一或多次血流阻塞與再灌注循環。裝置能夠在穿著者不能起動阻塞/再灌注循環之情況下進行遠距操作。

本發明之態樣不限於本文所說明之袖帶的具體實例。

實施例

創傷之後的出血性休克復甦已知會導致初始創傷損傷存活者之後期器官功能障礙的發展，且由此導致此患者群體之發病率及死亡率。許多機制已牽涉此過程，但活化促發炎信號傳導級聯、直接經由細胞凋亡路徑或者藉由預致敏（priming）先天免疫細胞系統引起細胞死亡已顯示為起作用的機制。旨在阻止此等路徑開始之策略顯然可潛在地有利於降低隨之而來的與器官傷害相關之發病率及死亡率。

遠距缺血處理（RIC）（一種促使遠端血管床暫時缺血

之方法) 保護器官免受缺血/再灌注 (I/R) 傷害之影響。舉例而言, 短暫遠距血管阻塞已顯示可保護心、肝、肺、腸及腎免受 I/R 傷害。此實施例展示出血性休克之後 RIC 對末端器官傷害、尤其對肺及肝傷害的影響。

材料與方法：

出血性休克 (HS) 之動物模型。根據加拿大動物照護委員會 (Canadian Council on Animal Care) 所闡述之準則來照護動物。用腹膜內氯胺酮 (ketamine) (200 mg/kg) 及甲苯噻吩 (xylazine) (10 mg/kg) 將重 20 至 30 g 之 C57B1/6 小鼠 (Charles River, St Constant, Quebec) 麻醉。將導管插入右股動脈以進行出血性休克及復甦。如先前所報導, 藉由經 15 分鐘抽出相當於 20% 血容量 (22.5 毫升血液/公斤) 之血液而引發出血性休克。為阻止凝固, 在 3.8% 檸檬酸鈉存在下收集放出之血液。1-10 分鐘或 60 分鐘之低血壓時段之後, 藉由使用時控輸送泵系統輸注放出之血液加上等體積之林格氏乳酸鹽 (Ringer's Lactate) 使動物復甦。將總復甦時間標準化為兩小時。對假手術動物 (sham animal) 進行儀器操作但不放血。最後, 在復甦時段結束時用超劑量戊巴比妥 (pentobarbital) 處死動物。

在復甦時段結束時 ($t=0$) 及 $t=2$ 、4 及 6 小時後, 進行氣管造口術且利用支氣管肺泡灌洗術 (BAL) 回收肺泡細胞。在一些研究中, 在吉姆沙染色 (Giemsa staining) 之後進行細胞計數及分類 (differential), 且在其他研究中收集

肺以進行組織病理學分析及測定濕/乾比作為肺傷害之量度。已報導，在復甦時段結束時自 BAL 回收之細胞展現預致敏表型（Rizoli 等人，J Immunol 61(11):6288-6296, 1998）。接種在 HS 復甦之後 $t=0$ 時所回收之細胞，接著在試管內用 LPS (100 ng/ml) 刺激。回收上清液以利用 ELISA 量測 TNF- α 。在一些實驗中，使集結之細胞再懸浮於無血清 DMEM 中且加以處理以進行免疫螢光染色或流動式細胞量測分析。亦已報導，預致敏細胞在其質膜上展現增強之 Toll 樣受體 4 作為預致敏之量度（Powers 等人，J Exp Med 203(8): 1951-1961, 2006）。

量測在復甦時段結束之後於不同時間獲得之血液樣品中的血清丙胺酸胺基轉移酶（ALT）含量，此為肝細胞傷害之指標。使用 BIOTRON 診斷套組量測 ALT。藉由浸入甲醛中來固定肝組織，用石蠟包埋，接著切成 5 μ m 薄片。用蘇木精（haematoxylin）及曙紅（eosin）染色之後，利用光學顯微術評估切片。使用 DeadEnd Fluorometric TUNEL 套組（Promega 公司）偵測脫蠟切片中凋亡性細胞核之 TUNEL 染色。

RIC 程序。使用環繞大腿之彈性箍帶使動物經受單側後肢缺血（或假手術）持續不同時間，接著釋放等量時間，隨後引發血性休克。使動物經受 10 分鐘缺血，隨後 10 分鐘再灌注。

統計分析。數據表示為 n 次測定之平均值 $\pm$ 標準誤差，如圖例所指示。藉由單因子變異數分析及使用 Prism 軟體

(GraphPad, San Diego, CA) 進行之紐曼-科伊爾斯多重比較事後檢驗 (Newman-Keuls Multiple Comparison Test post-hoc) 來分析數據。當 $p \leq 0.05$ 時，結果視為顯著。顯著性以星號指示。

結果：

圖 4 展示 RIC 對休克復甦誘發之肝損害的影響，如經處理個體中之 ALT 含量所指示。圖 4A 展示來自個別個體之結果，而圖 4B 展示以平均值 $\pm$ 標準誤差表示之結果。將動物如下分成五組：

(i) 基線，其中如上文針對假手術所述對動物進行處理；

(ii) S/R-0'，其中使動物經受休克（15 分鐘抽血），接著在 0-10 分鐘內進行復甦；

(iii) S/R-0' + 後肢，其中在休克之前對動物進行缺血處理，接著經受休克，接著在 1-10 分鐘內進行復甦；

(iv) S/R - 1 HR，其中使動物經受休克，接著在 60 分鐘後進行復甦；及

(v) S/R - 1 HR + 後肢，其中在休克之前對動物進行缺血處理，接著經受休克，接著在 60 分鐘後進行復甦。

圖 4 顯示，平均而言，RIC 阻止已經歷出血性休克之個體的肝損害，如依據 ALT 含量所量度。RIC 減輕及/或阻止在休克之後立即接受復甦療法之個體及接受延遲復甦療法之個體的肝損害。

圖 5 展示 RIC 對休克復甦誘導之 TNF- α 血清含量的影響。TNF- α 為全身性發炎之介體且可用作肝損害之指標。圖 5A 展示來自個別個體之結果，而圖 5B 展示以平均值 $\pm$ 標準誤差表示之結果。如上文針對圖 4 所述，將動物分成五組。

圖 5 顯示，RIC 在休克及復甦之後阻止 TNF- α 含量之誘導。在接受 RIC 且在休克 0-10 分鐘內進行復甦之個體中，血清 TNF- α 不可偵測，相比之下，未接受 RIC 之個體中的平均含量為 6.9 pg/ml。在接受 RIC 且在休克後 60 分鐘進行復甦之個體中，平均而言，血清 TNF- α 含量下降至未接受 RIC 之個體的 25 分之一。接受 RIC 及延遲復甦之個體中血清 TNF- α 含量與假手術（未處理）個體中之含量更密切相似。

因此，數據顯示 RIC 減輕或預防休克造成之傷害，無論個體接受即刻復甦療法抑或延遲復甦療法。

結論：

RIC 代表一種使處於出血性休克風險之個體之器官傷害降至最低的安全且有效之方法。此等發現與手術前外科背景以及民間與軍事創傷性傷害相關聯。

以上所著之說明書應視為足以使一般此項技術者能夠實施本發明。本發明之範疇不受所提供之實施例限制，因為該等實施例僅欲作為本發明之一或多個態樣的說明。其他功能上等效之具體實例視為處於本發明之範疇內。熟習

此項技術者根據上述說明將顯而易知除本文所示及所述者以外之對本發明的各種修改。本發明之各範圍可涵蓋本發明之各種具體實例。因此預期，涉及任一要素或要素組合的本發明之各範圍可包括於本發明之各態樣中。本發明之應用不限於如圖式中闡述或說明之建構細節及組件配置。本發明能夠涵蓋其他具體實例且能夠以各種方式實施或進行。

又，本文所用之措辭及術語係出於描述之目的，且不應視為具限制性。「包括」、「包含」或「具有」、「含有」、「涉及」及其變化形式之使用意欲涵蓋其後所列之項目及其等效物以及其他項目。

【圖式簡單說明】

圖 1 為遠距缺血處理系統之一個具體實例的示意圖，其包括經組態可圍繞個體肢部收縮之氣動充氣式袖帶。

圖 2 為 RIG 系統之操作流程之一個具體實例的方塊圖。

圖 3 展示經組態可圍繞個體肢部收縮之袖帶的替代性具體實例。

圖 4 展示在個別小鼠中 (A) 及平均而言 (B) RIC 對休克及復甦誘發之肝損害的影響。

圖 5 展示在個別小鼠中 (A) 及平均而言 (B) RIC 對休克及復甦誘導之血清 TNF- α 含量的影響。

【主要元件符號說明】

- 10：袖帶
- 12：致動器
- 14：控制器
- 15：肢部
- 16：使用者介面
- 18：連接口
- 20：釋放閥
- 22：安全釋放機構
- 26：感測器
- 28：振動及/或超音波感測器

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100112175

※ 申請日： 100/04/08

※IPC 分類： A61B 17/12 (2006.01)
G06Q 50/00 (2012.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

遠距缺血處理於創傷性傷害的用途

USE OF REMOTE ISCHEMIC CONDITIONING FOR
TRAUMATIC INJURY

二、中文發明摘要：

本發明提供藉由使用缺血處理減輕創傷性傷害之方法。

三、英文發明摘要：

The invention provides methods for reducing traumatic injury through the use of ischemic conditioning.

七、申請專利範圍：

1.一種鉀通道開放劑或促效劑、腺苷受體促效劑、消炎劑、 β -腎上腺素激導性阻斷劑及鈣通道阻斷劑中至少一者之用途，其係用於製備醫藥品，該醫藥品適用於結合進行一或多次遠距缺血處理（remote ischemic conditioning, RIC）攝生法投予至正經歷或可能會經歷由創傷性損傷造成的低血容量之個體，以保護該個體的器官免於與低血容量相關之影響，其中在進行復甦療法之前以非侵入性的方式進行一或多次 RIC 攝生法，其中該 RIC 攝生法在該器官的遠端之該個體的肢體（limb）上進行。

2.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該個體具有低血壓。

3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中因創傷性損傷而引起之對個體之細胞、組織或器官之傷害被預防或減輕。

4.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法包括單日進行之超過一次的 RIC 攝生法。

5.如申請專利範圍第 4 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法包括單日進行之兩次、三次、四次或五次 RIC 攝生法。

6.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法包含長於一日之一或多次 RIC 攝生法。

7.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中至少一次 RIC 攝生法在該創傷性損傷之 30 分鐘或 1 小時內進行。

8.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法包含每日進行一或多次 RIC 攝生法為期一個月。

9.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法在該創傷性損傷之前進行。

10.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法在該創傷性損傷之前及之後進行。

11.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法在該創傷性損傷之前、期間及之後進行。

12.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法在該創傷性損傷期間及之後進行。

13.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法在該創傷性損傷之後進行。

14.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中至少一次 RIC 攝生法包含至少四次循環，每次循環包含阻塞及再灌注。

15.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中至少一次 RIC 攝生法包含一或多次如下循環：5 分鐘之阻塞與 5 分鐘之再灌注。

16.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中至少一次 RIC 攝生法包含至少四次循環，每次循環包含超收縮壓（supra-systolic pressure）及再灌注。

17.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中至少一次 RIC 攝生法包含一或多次如下循環：超收縮壓與 5 分鐘之再灌注。

18.如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該超收縮壓為高於收縮壓至少 15 mmHg 之壓力。

19.如申請專利範圍第 18 項之用途，其中該超收縮壓為約 200 mmHg 之壓力。

20.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法在一個部位處進行。

21.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法在上肢上進行。

22.如申請專利範圍第 1 或 2 項之用途，其中該一或多次 RIC 攝生法在下肢上進行。

八、圖式：

(如次頁)

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 1。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10：袖帶

12：致動器

14：控制器

15：肢部

16：使用者介面

18：連接口

20：釋放閥

22：安全釋放機構

26：感測器

28：振動及/或超音波感測器

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無