



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108136195 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(21)申请号 201680055265.9

(22)申请日 2016.08.08

(30)优先权数据

14/922,885 2015.10.26 US

15/214,726 2016.07.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/046043 2016.08.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/074532 EN 2017.05.04

(71)申请人 奥海视网膜科技有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·K·卢特鲁尔 D·B·常

B·W·L·马戈利斯

(74)专利代理机构 深圳市百瑞专利商标事务所
(普通合伙) 44240

代理人 金辉

(51)Int.Cl.

A61N 5/02(2006.01)

A61N 5/067(2006.01)

A61N 7/02(2006.01)

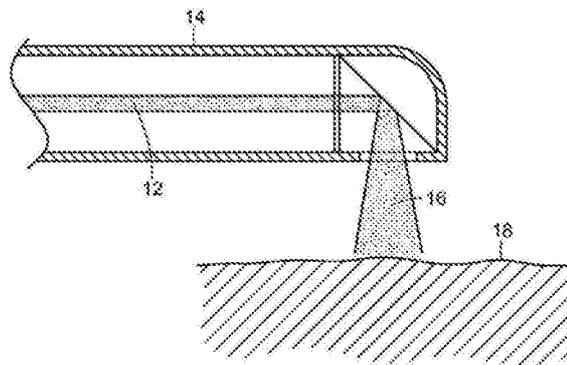
权利要求书2页 说明书18页 附图22页

(54)发明名称

使用脉冲的能量源进行生物组织热疗的方法

(57)摘要

用于热疗生物组织的方法包括提供具有选择的能量参数的脉冲的能量源,以把目标温度升高至达到治疗作用的水平,同时保持组织在长时间内平均温升在预设水平或以下,以便不会永久地损伤目标组织。把脉冲的能量源应用于目标组织引发热休克反应并刺激目标组织中的热休克蛋白活化,从而临床治疗目标组织。



1. 一种热疗生物组织的方法,包括以下步骤:

提供具有能量参数的脉冲的能量源,所述能量参数包括波长或频率、占空比和脉冲序列持续时间,选择所述能量参数以升高目标组织温度至高达11°C以实现治疗作用,其中保持组织在数分钟内平均温升在预设水平或以下,以避免永久地损伤目标组织;并且

把脉冲的能量源应用于目标组织以临床治疗目标组织。

2. 如权利要求1所述的方法,其中应用步骤包括刺激所述目标组织中的热休克蛋白活化的步骤。

3. 如权利要求1所述的方法,包括选择所述脉冲的能量源的能量参数的步骤,以使得在把所述脉冲的能量源应用于所述目标组织期间,目标组织温度至少升高介于约6°C至11°C之间。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述目标组织在数分钟内的平均温升保持在6°C或更低。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述保持目标组织在数分钟内平均温升在约1°C或更低。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中选择所述脉冲的能量源的能量参数以使得每立方厘米所述目标组织吸收大约20至40焦耳的能量。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中应用脉冲的能量源的步骤包括把装置插入身体的空腔中以把所述脉冲的能量源应用于所述目标组织。

8. 如权利要求1所述的方法,其中,应用所述脉冲的能量的步骤包括把所述脉冲的能量源引导至身体的外部,其与所述的目标组织相邻,或者具有靠近身体外部区域表面的血液供应。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述脉冲的能量源包括激光、微波、射频或超声波。

10. 根据权利要求1-4或6中任一项所述的方法,其中,所述脉冲的能量源包括介于大约3至6兆赫、介于大约2.5%至5%的占空比以及介于大约0.2至0.4s的脉冲序列持续时间的射频。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述射频是利用线圈半径介于约2至6mm之间且安培匝数介于约13至57之间的装置产生的。

12. 根据权利要求1-4或6中任一项所述的方法,其中所述脉冲的能量源包括介于大约10至20GHz之间的微波频率、介于大约0.2至0.6秒之间的脉冲序列持续时间以及介于大约2%至5%之间的占空比。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述微波具有介于约8瓦至52瓦之间的平均功率。

14. 根据权利要求1-4或6中任一项所述的方法,其中,所述脉冲的能量源包括脉冲的光束,所述脉冲的光束具有介于约530nm至1300nm之间的波长、小于10%的占空比以及介于约0.1至0.6秒之间的脉冲序列持续时间。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述脉冲的光束具有介于800nm至1000nm之间的波长以及介于约0.5至74瓦之间的功率。

16. 根据权利要求1-4或6中任一项所述的方法,其中所述脉冲的能量源包括脉冲的超声,所述脉冲的超声波具有介于约1MHz至5MHz之间的频率、介于约0.1至0.5秒之间的序列

持续时间以及介于约2%至10%之间的占空比。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中所述超声波具有介于约0.46至28.6瓦之间的功率。

使用脉冲的能量源进行生物组织热疗的方法

背景技术

[0001] 总体上本发明涉及一种生物组织的热疗方法。更加具体地,本发明涉及一种把脉冲的能量源应用于生物组织以刺激热休克蛋白活化并促进蛋白质修复而不损伤组织的方法。

[0002] 发明人发现,通过可控地升高组织温度至预设温度范围同时保持组织在数分钟内平均温升在预设水平或以下,以避免永久地损伤目标组织,这对于生物组织,特别是受损伤的或患病的生物组织具有治疗作用。相信以这种可控的方式升高组织温度选择性刺激热休克蛋白的活化和/或产生并促进蛋白质修复,是临床治疗组织的机制。

[0003] 热休克蛋白(HSP)是细胞响应其暴露于压力情况而产生的蛋白质家族。可以通过暴露于不同类的环境压力情况,例如感染、发炎、运动,把细胞暴露于毒素、饥饿、缺氧或缺水,而引发高水平地产生热休克蛋白。

[0004] 已知热休克蛋白在响应身体组织中大量异常情况方面起作用,异常情况包括病毒感染、发炎、恶性转变,或暴露于氧化剂、细胞毒素和缺氧环境。几种热休克蛋白起到细胞内其他蛋白质和的分子伴侣的作用,而由于它们对于保持蛋白质和简单地监控细胞蛋白质的重要作用,即便在非压力情况下,HSP家族成员以低到中等水平来表达或活化。这些活动是细胞自身修复系统的部分,称为细胞压力反应或热休克反应。

[0005] 热休克蛋白通常根据它们的分子量来命名。例如Hsp60、Hsp70和Hsp80分别指的是大约为60、70、80千道尔顿的热休克蛋白家族。它们以多种不同方式起作用。例如,Hsp70具有肽结合和ATP酶结构域,其稳定了展开和可组装状态下的蛋白质结构。线粒体Hsp60形成环状结构,从而促进蛋白质组装成天然状态。Hsp90通过与细胞酪氨酸激酶、转录因子和糖皮质激素受体结合而起到抑制调节作用。Hsp27抑制蛋白质聚合。

[0006] Hsp70热休克蛋白是细胞外的和膜结合的热休克蛋白的成员,它们涉及到结合抗原并把它们呈递给免疫系统。已发现Hsp70抑制甲型流感病毒核糖核蛋白的活性并阻止病毒的复制。来源于肿瘤的热休克蛋白引起特异性保护性免疫。实验和临床观察表明热休克蛋白涉及到调节自身免疫性关节炎、I型糖尿病、糖尿病、动脉硬化、多发性硬化和其他自身免疫反应。

[0007] 因此,相信能够在短时间内选择性且可控地升高目标组织温度至预设温度范围,同时在较长的时间内把组织的平均温升保持在预设温度是有利的。相信这引发了热休克响应,以响应感染或其他异常而增加身体组织中热休克蛋白的数量或活性。但是,这必须以可控的方式完成以避免损伤或破坏被治疗的身体组织或区域。本发明满足了这些需求,并提供了其他相关的优点。

发明内容

[0008] 本发明涉及一种热疗生物组织的方法,其通过把脉冲的能量源应用于目标组织以临床治疗目标组织。脉冲的能量源具有能量参数,包括波长或频率、占空比和脉冲序列持续时间。选择能量参数以升高目标组织温度至高达11℃以达到治疗作用,其中在数分钟内保

持组织平均温升在预设水平或以下,以避免永久地损伤目标组织。

[0009] 可以选择能量参数使得目标组织温度在把脉冲的能量源应用于目标组织的过程中至少升高大约6℃至11℃。保持目标组织在数分钟内平均温升在6℃或以下,例如在数分钟内大约1℃或以下。

[0010] 选择脉冲的能量源的能量参数以使得每立方厘米目标组织吸收大约20至40焦耳的能量。把脉冲的能量源应用于目标组织引发热休克响应并刺激目标组织中的热休克蛋白活化,而不会损伤目标组织。

[0011] 可以把装置插入身体的空腔中以把脉冲的能量应用于组织。脉冲的能量可以施加到与目标组织相邻的身体的外部区域,或者具有靠近身体外部区域表面的血液供应。

[0012] 脉冲的能量源可以包括射频。射频可以介于大约3至6兆赫(MHz)之间。它可以有介于约2.5%至5%之间的占空比。它可以有介于约0.2至0.4s之间的脉冲序列持续时间。可以利用线圈半径介于约2至6mm之间且安培匝数介于大约13至57之间的装置产生射频。

[0013] 脉冲的能量源可以包括介于10至20千兆赫(GHz)之间的微波频率,微波可以具有介于大约0.2至0.6s之间的脉冲序列持续时间。微波可以具有介于大约2%至5%之间的占空比。微波可以具有介于大约8至52瓦之间的平均功率。

[0014] 脉冲的能量源可以包括脉冲的光束,例如激光。光束可以具有介于约530nm至1300nm之间的波长,并且更优选地介于800nm至1000nm之间。脉冲的光束可以具有介于大约0.5至74瓦之间的功率。脉冲的光束具有小于10%的占空比,并且优选介于2.5%至5%之间。脉冲的光束可以具有介于大约0.1至0.6s之间的脉冲序列持续时间。

[0015] 脉冲的能量源可以包括脉冲的超声波。超声波具有介于大约1至5MHz之间的频率。超声波具有大约0.1至0.5s的序列持续时间。超声波可具有介于大约2%至10%之间的占空比。超声波具有介于大约0.46至28.6瓦之间的功率。

[0016] 结合附图,从以下的更详细的描述中,本发明的其它特征和优点将变得显而易见,这些附图举例例示了本发明的原理。

附图说明

[0017] 附图例示了本发明。在这些图中:

[0018] 图1A和1B是例示了与激光的源半径和脉冲序列持续时间相比的激光源的平均功率的曲线图;

[0019] 图2A和2B是例示了取决于激光源半径和波长的温度衰减时间的曲线图;

[0020] 图3-6是例示了各种射频、占空比和线圈半径下峰值安培匝数的曲线图;

[0021] 图7是描绘与射频线圈半径相比的温升衰减的时间的曲线图;

[0022] 图8和9是描绘与微波频率和脉冲序列持续时间相比的平均微波功率的曲线图;

[0023] 图10是描绘各种微波频率下温度衰减的时间的曲线图;

[0024] 图11是描绘与频率和脉冲序列持续时间相比的平均超声源功率的曲线图;

[0025] 图12和13是描绘各种超声频率下温度衰减时间的曲线图;

[0026] 图14是描绘与超声频率相比的焦热区域的体积的曲线图;

[0027] 图15是比较超声能量源的温度与脉冲持续时间的方程式的曲线图;

[0028] 图16和17是例示了作为温度和脉冲持续时间的函数的损伤的和HSP活化的

Arrhenius积分的对数的大小的曲线图；

[0029] 图18是根据本发明产生定时的脉冲序列的光产生单元的示意图，光产生单元具有从中延伸的光管；

[0030] 图19是根据本发明的把电磁能量传送到目标组织的光刺激传送装置的剖视图；

[0031] 图20是例示了根据本发明的用于产生激光束的系统的示意图；

[0032] 图21是根据本发明用于产生激光几何图案的光学元件的示意图；

[0033] 图22是例示了根据本发明的用于产生用于治疗组织的激光束的系统的另一个实施例的示意图；

[0034] 图23是例示了根据本发明的用于产生用于治疗组织的激光束的系统的又一个实施例的示意图；

[0035] 图24是根据本发明插入鼻腔并治疗其中的组织的内窥镜的端部的横截面和示意图；

[0036] 图25是根据本发明的支气管镜的示意性局部剖视图，该支气管镜延伸穿过气管并进入肺的支气管并对其提供治疗；

[0037] 图26是根据本发明的向身体的肠或结肠区域提供光刺激的结肠镜的示意图；

[0038] 图27是根据本发明插入胃内并对其进行治疗的内窥镜的示意图；

[0039] 图28是根据本发明使用的胶囊内窥镜的局部剖面透视图。

[0040] 图29是根据本发明的用于治疗体内组织的脉冲高强度聚焦超声的示意图；

[0041] 图30是根据本发明的用于通过耳垂向患者的血流提供治疗的示意图；

[0042] 图31是根据本发明用于通过耳垂把光刺激传送至血液的本发明的刺激治疗装置的剖视图。

具体实施方式

[0043] 如附图所示，并且如本文更充分地描述的那样，本发明涉及用于传送脉冲的能量源的系统和方法，例如激光、超声波、紫外线射频、微波射频等，其具有选择的能量参数以引起组织中的热时间过程 (thermal time-course)，该热时间过程在短时间内升高组织温度至足以达到治疗作用的水平，同时在长时间保持平均组织温度低于预设水平以避免永久地损伤组织。相信创建该热时间过程刺激热休克蛋白的活化或生成，并促进蛋白质修复而不造成任何损伤。

[0044] 本发明的发明人已经发现，可以以不破坏或损伤视网膜组织并同时实现对眼疾的有益效果的方式，把各种波长的激光形式的电磁辐射应用于视网膜组织。相信这可能是至少部分地由于热休克蛋白的刺激和活化以及促进视网膜组织中的蛋白质修复。这在2015年1月28日提交的美国专利申请序列号14/607,959,2013年3月13日提交的13/798,523以及2012年5月25日提交的13/481,124中公开，其内容通过引用并入本文，如同呈现全文。

[0045] 发明人已经发现，可以产生对视网膜组织细胞治疗性而亚致死的激光光束，并由此避免损伤视网膜组织中的光凝，其中光凝对眼睛视网膜组织提供预防性和保护性治疗。必须考虑和选择光束的各种参数，以使所选参数的组合达到治疗作用，同时不会永久地损伤组织。这些参数包括激光波长、激光源的半径、平均激光功率、总脉冲持续时间和脉冲序列的占空比。

[0046] 这些参数的选择可以通过要求HSP活化的Arrhenius积分大于1(or unity)来确定。Arrhenius积分用于分析活动对生物组织的影响。例如参见Frank Kreith编辑的CRC Handbook of Thermal Engineering, Springer Science and Business Media (2000)。同时,选择的参数必须不能永久地损伤组织。因此,也可以使用损伤的Arrhenius积分,其中求得的Arrhenius积分小于1(or unity)。可选地,满足FDA/FCC关于每单位克组织的能量沉积以及在数分钟时期内测得的温升的限制,从而避免永久地损伤组织。FDA/FCC对于超声源关于能量沉积和温升的要求被广泛地使用和引用,例如参见www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073817.htm#attachforelectromagneticsources,以及Anastasio和P.LaRivero编辑的Emerging Imaging Technologies. CRC Press (2012)。一般来说,介于6°C至11°C之间的组织温升可以如通过活化热休克蛋白而产生治疗作用,而在长时间,例如数分钟,例如六分钟,保持平均组织温度低于预设温度,如在某些情况下6°C甚至1°C或更低,不会永久地损伤组织。

[0047] 发明人已经发现,产生亚阈值的亚致死微脉冲激光束造成所需的视网膜光刺激而没有任何可见的烧伤区域或组织破坏,该亚阈值的亚致死微脉冲激光束在预设的强度或功率以及预设的脉冲长度或暴露时间下具有大于532nm的波长和小于10%的占空比。更特别地,具有介于550nm-1300nm之间的波长的激光束,并且在特别优选的实施例中,介于810nm至1000nm之间,具有大约2.5%-5%之间的占空比和预设的强度或功率(例如每平方厘米视网膜中介于100-590瓦之间,或者视网膜中每个治疗位点的每个激光点约1瓦)以及预设的脉冲长度或暴露时间(例如介于100至600ms之间或更短)造成了亚致死的、“真的亚阈值”视网膜光刺激,其保存了视网膜色素上皮细胞的暴露于激光照射的所有区域并可用于治疗。换句话说,发明人已经发现,使视网膜组织升高到至少达到治疗水平但低于细胞或组织致死水平,再现了现有技术方法的光晕效应的益处,而不破坏、烧伤或以其他方式损伤视网膜组织。这在本文中称为亚阈值二极管微脉冲激光治疗(SDM)。

[0048] 由于SDM不产生激光引发的视网膜损伤(光凝),并且没有已知的不良的治疗作用,并且已经报道为对于许多视网膜疾病(包括糖尿病性黄斑水肿(DME)增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)、视网膜分支静脉阻塞(BRVO)引起的黄斑水肿、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSR)、药物耐受性以及进行性退行性视网膜病变(诸如干性老年性黄斑变性、Stargardts症、视锥营养不良和视网膜色素变性)的逆转)是有效的治疗。SDM的安全性使其可以在20/20视敏度的眼睛中横穿中央凹地使用,以减少由于涉及中央凹的早期DME而导致视力丧失的风险。

[0049] SDM可能凭此起作用的的机制是生成或活化热休克蛋白(HSP)。尽管存在几乎无限种可能的细胞异常,所有类型的细胞享有共同的并高度保全的修复机制:热休克蛋白(HSP)。几乎任何类型的细胞压力或损伤都会几乎立即地,在几秒至数分钟内,引起HSP。在没有致死的细胞损伤的情况下,HSP在修复活细胞和把活细胞恢复为更正常的功能状态方面非常有效。虽然HSP是短暂的,一般在数小时内达到峰值并持续几天,其效果可能会持续很长时间。HSP减少炎症,而炎症是许多疾病的共同因素。

[0050] 激光治疗可引发HSP生成或活化并改变细胞因子表达。非致死的细胞压力(如激光照射)越突然和严重,则HSP的活化越快速和强烈。因此,特别是与暴露于连续波激光的非致死性亚阈值治疗(其只能翻倍低的平均组织温升)相比,每次SDM暴露产生的变化速度非常

急剧的(每100 μ s微脉冲升高约7 $^{\circ}$ C,或70,000 $^{\circ}$ C/s)一连串重复的低温热尖峰在刺激活化HSP方面特别有效。

[0051] 550nm以下的激光波长产生增加细胞毒性的光化学效应。在810nm,SDM产生光热而不是光化学的细胞压力。因此,SDM能够在不损伤组织的情况下影响组织。因此,SDM的临床益处主要由亚病态的光热细胞的HSP活化产生。在功能失调的细胞中,通过SDM的HSP刺激导致正常化的细胞因子表达,并因此改善结构和功能。然后通过应用“高密度”激光来放大这种“低强度”激光/组织相互作用的治疗作用,通过密集/融合地治疗大的组织区域,包括所有病理的领域,以使得目标组织区域中的所有功能失调的细胞恢复健康,从而使得治疗效果最大化。这些原理确定了本文所述的SDM的治疗策略。

[0052] 由于功能正常的细胞不需要修复,因此对正常细胞的HSP刺激往往没有显着的临床效果。近红外激光(如SDM)在各种细胞类型上的作用的“病态-选择性”与SDM的临床观察结果一致,其中近红外激光影响病态细胞但不影响正常细胞。与美国国家标准协会“允许的最大暴露”的预测一致,据报道SDM在视网膜激光模式中具有独一无二的广泛的临床治疗范围。虽然SDM可能引起直接的光热作用,如熵蛋白展开和分解,对于临床上安全和有效刺激HSP介导的修复,SDM似乎是最优化的。

[0053] 如上所述,尽管HSP的SDM刺激就疾病过程而言是非特异性的,HSP介导的修复的结果是由功能失调的状态所特有的性质决定的。HSP倾向于修复任何错误的地方。因此,观察到SDM在极为不同的视网膜状况中的有效性,例如BRVO、DME、PDR、CSR、与年龄相关的和遗传性视网膜病和耐药NAMD。从概念上讲,可以认为这种设施是SDM活动的一种“重置为默认”模式。对于细胞功能吃紧的各种疾病,SDM通过HSP介导的细胞修复触发“重置”(至“出厂默认设置”)以使得细胞功能正常化。

[0054] 发明人已经发现,对患有老年性黄斑变性(AMD)的患者的SDM治疗可以减缓进展甚至停止AMD的进展。大多数患者在SDM治疗后动态功能logMAR中间视敏度和中间对比视敏度有显著改善。相信SDM通过视网膜色素上皮细胞(RPE)的靶向、保全和“正常化”(移向正常)功能而起作用,

[0055] 尽管持续存在全身性糖尿病,SDM也表明可以停止或逆转糖尿病性视网膜病变的临床表现,而没有与治疗相关的损伤或不良作用。在此基础上,假设SDM可能通过在糖尿病影响的RPE细胞中引发朝向更正常的细胞功能和细胞因子表达的恢复而发挥作用,类似于点击电子设备的“重置”按钮以恢复出厂默认设置。基于上述信息和研究,SDM治疗可能通过目标组织中的热休克蛋白(HSP)活化而直接影响细胞因子表达。

[0056] 由于热休克蛋白在响应除眼组织以外的其他身体组织中的大量异常情况中起作用,相信类似的系统和方法可以有利地用于治疗这样的异常情况、感染等。如此,本发明涉及可控地把超声或电磁辐射施加到治疗可通过内窥镜或表面探针的光纤以及聚焦的电磁/声波触及的异常情况,包括炎症、自身免疫病和癌症。例如,具有最大转移威胁的前列腺表面的癌症可通过直肠镜中的光纤触及。结肠肿瘤可以通过光纤系统触及,如结肠镜检查中使用的那种。

[0057] 如上所述,在刺激眼组织中轻微错误折叠的蛋白质的直接修复方面,亚阈值二极管微脉冲激光(SDM)光刺激是有效的。除HSP活化之外,可能发生的另一种方式是因为以热时间过程形式的微脉冲引起的温度尖峰使得水在蛋白质内扩散,从而使得阻止蛋白质恢复

其天然状态的肽-肽氢键断裂。水向蛋白质的扩散导致约束氢键的数量增加了一千倍。因此,相信该过程也可以有利地应用于其它疾病。

[0058] 如上所述,必须确定和选择施加到目标组织的能量源的能量和运行参数,以达到治疗作用,同时不会永久地损伤组织。以光束能量源(例如激光束)为例,必须考虑激光波长、占空比和总脉冲序列持续时间的参数。其他可以考虑的参数包括激光源半径以及平均激光功率。调整或选择这些参数中的其中一个可能会影响至少一个其他参数。

[0059] 图1A和1B例示了显示出与激光源半径(介于0.1cm至0.4cm之间)和脉冲序列持续时间(介于0.1至0.6秒之间)相比的平均功率(瓦)的曲线图。图1A显示880nm的波长,而图1B则具有1000nm的波长。从这些图中可以看出,所需功率随着源半径减小、总序列持续时间增加以及波长减小而单调下降。激光源半径的优选参数是1mm-4mm。当激光源半径为1mm,总脉冲序列持续时间为600ms时,对于880nm的波长,功率最小值为0.55瓦。当激光源半径为4mm且总脉冲序列持续时间为100ms时,对于880nm波长,功率最大值为52.6瓦。然而当选择波长为1000nm的激光时,当激光源半径为1mm且总脉冲序列持续时间为600ms时,则功率最小值为0.77瓦,而当激光源半径为4mm且总脉冲持续时间为100ms时,则功率最大值为73.6瓦。单个脉冲期间,相应的峰值功率是通过用平均功率除以占空比而获得的。

[0060] 待加热的组织区域的体积由波长、相关组织中的吸收长度以及光束宽度确定。总脉冲持续时间和平均激光功率确定了传送给组织加热的总能量,而脉冲序列的占空比给出了与平均激光功率相关的相关尖峰、或峰值、功率。优选地,选择脉冲的能量源的能量参数以使得每立方厘米的目标组织吸收大约20到40焦耳的能量。

[0061] 视网膜色素上皮细胞中黑色素薄层的吸收长度很小。在身体的其他部位,吸收长度一般不会那么小。在400nm到2000nm的波长范围内,穿透深度和表皮的范围为0.5mm到3.5mm。穿透进入人体粘液组织的深度范围为0.5mm至6.8mm。因此,加热的体积将被限制在放置辐射源的外表面或内表面,其深度等于穿透深度,并且横向尺寸等于辐射源的横向尺寸。既然光束能量源用于治疗外表面附近或可触及的内表面附近的患病组织,半径介于1mm至4mm之间的源,当运行波长为880nm时产生大约2.5mm的穿透深度,而当运行波长为1000nm时则产生大约3.5mm的穿透深度。

[0062] 已经确定,目标组织可以在短时间内(如小于1s)加热至高达大约11°C,同时在长时间(如数分钟)把目标组织平均温度保持在较低温度范围(例如低于6°C或甚至低于1°C或更低),以产生本发明的治疗作用。选择占空比和总脉冲序列持续时间以提供散热的时间间隔。已经发现占空比小于10%,并且优选介于2.5%至5%之间,同时总脉冲持续时间介于100ms至600ms之间是有效的。图2A和2B例示了对于半径介于0.1cm至0.4cm之间的激光源从10°C衰减到1°C的时间,其中图2A中的波长是880nm,在图2B中的波长是1000nm。可以看出,当使用880nm的波长时,衰减时间较少,而两种波长都落入为实现本发明的益处而可接受的要求和运行参数范围内,不会引起永久的组织损伤。

[0063] 已经发现,在总辐射期间,期望的目标区域的平均温升增加至少6°C并且高达11°C,优选约10°C,导致HSP活化。目标组织温度的控制是通过选择源和目标参数来确定的,以使得HSP活化的Arrhenius积分大于1,同时确保符合FDA/FCC避免损伤的保守的要求或损伤的Arrhenius积分小于1。

[0064] 对于光束和其他电磁辐射源,为了满足保守的FDA/FCC限制以避免永久地损伤组

织,任何六分钟期间目标组织的平均温升为1℃或更低。上面的图2A和图2B例示了根据温升为从约10℃到1℃,通过热扩散而降低被加热的目标区域的温度所需的典型衰减时间,如图2A所示,当波长为880nm且源直径为1mm时,温度衰减时间为16s。当源直径为4mm时,温度衰减时间为107s。如图2B所示,当波长为1000nm且源直径为1mm时,温度衰减时间为18s,而当源直径为4mm时,温度衰减时间为136s。这完全在数分钟时间内保持平均温升的时间内,例如6分钟或更短。在把能量源应用于组织期间,尽管目标组织的温度非常快速地(例如在几分之一秒内)升高(例如大约10℃),相对低的占空比使得施加到组织的能量脉冲之间的时间段相对较长,并且相对较短的脉冲序列持续时间确保在相对较短的时间段内(包括数分钟,如6分钟或更少)有足够的温度扩散和衰减,因而没有永久地损伤组织。

[0065] 因为对于这些不同类型的能量源的组织吸收特性不同,针对各个能量源的参数有所不同,能量源包括微波、红外激光、射频和超声波。尽管不同组织类型的水含量可能不同,然而在正常或接近正常的条件下,观察到组织性质的一致性,这些条件允许临床医生在设计治疗时广泛使用的组织参数的发表。下面是例示了生物介质中电磁波特性的表格,表1涉及高含水量的肌肉、皮肤和组织,表2涉及低含水量的脂肪、骨头和组织。

[0066] 表1. 高含水量的肌肉、皮肤和组织的电磁波特性

频率 (MHz)	空气中的波介电常		传导率 σ (mho/m)	波长 (cm)	穿透深度 (cm)	反射系数			
	长 (cm)	数 ϵ				空气-肌肉界		肌肉-脂肪界面	
						r	θ	r	θ
1	30000	2000	0.400	436	91.3	0.982	+179		
10	3000	160	0.625	118	21.6	0.956	+178		
[0067] 27.12	1106	113	0.612	68.1	14.3	0.925	+177	0.651	-11.13
40.68	738	97.3	0.693	51.3	11.2	0.913	+176	0.652	-10.21
100	300	71.7	0.889	27	6.66	0.881	+175	0.650	-7.96
200	150	56.5	1.28	16.6	4.79	0.844	+175	0.612	-8.06
300	100	54	1.37	11.9	3.89	0.825	+175	0.592	-8.14
433	69.3	53	1.43	8.76	3.57	0.803	+175	0.562	-7.06
750	40	52	1.54	5.34	3.18	0.779	+176	0.532	-5.69
915	32.8	51	1.60	4.46	3.04	0.772	+177	0.519	-4.32
1500	20	49	1.77	2.81	2.42	0.761	+177	0.506	-3.66
2450	12.2	47	2.21	1.76	1.70	0.754	+177	0.500	-3.88
3000	10	46	2.26	1.45	1.61	0.751	+178	0.495	-3.20
[0068] 5000	6	44	3.92	0.89	0.788	0.749	+177	0.502	-4.95
5800	5.17	43.3	4.73	0.775	0.720	0.746	+177	0.502	-4.29
8000	3.75	40	7.65	0.578	0.413	0.744	+176	0.513	-6.65
10000	3	39.9	10.3	0.464	0.343	0.743	+176	0.518	-5.95

[0069] 表2. 低含水量的脂肪、骨头和组织的电磁波特性

频率 (MHz)	空气中的		波长			反射系数				
	波长 (cm)	介电常 数 ϵ_L	传导率 σ_L (mmho/cm)	λ_L (cm)	穿透深度 (cm)	空气-脂肪界面		脂肪-肌肉界面		
						r	θ	r	θ	
1	30000									
10	3000									
27.12	1106	20	10.9-43.2	241	159	0.660	+174	0.651	+169	
40.68	738	14.6	12.6-52.8	187	118	0.617	+173	0.652	+170	
100	300	7.45	19.1-75.9	106	60.4	0.511	+168	0.650	+172	
200	150	5.95	25.8-94.2	59.7	39.2	0.458	+168	0.612	+172	
[0070]	300	100	5.7	31.6-107	41	32.1	0.438	+169	0.592	+172
	433	69.3	5.6	37.9-118	28.8	26.2	0.427	+170	0.562	+173
	750	40	5.6	49.8-138	16.8	23	0.415	+173	0.532	+174
	915	32.8	5.6	55.6-147	13.7	17.7	0.417	+173	0.519	+176
	1500	20	5.6	70.8-171	8.41	13.9	0.412	+174	0.506	+176
	2450	12.2	5.5	96.4-213	5.21	11.2	0.406	+176	0.500	+176
	3000	10	5.5	110-234	4.25	9.74	0.406	+176	0.495	+177
	5000	6	5.5	162-309	2.63	6.67	0.393	+176	0.502	+175
	5900	5.17	5.05	186-338	2.29	5.24	0.388	+176	0.502	+176
	8000	3.75	4.7	255-431	1.73	4.61	0.371	+176	0.513	+173-
	10000	3	4.5	324-549	1.41	3.39	0.363	+175	0.518	+174-

[0071] 与身体尺寸相比,身体组织中的射频吸收长度较长。因此,加热区域由作为射频能量源的线圈的尺寸而不是由吸收长度所确定。在距线圈距离为r的远距离处,来自线圈的(近)磁场下降 $1/r^3$ 。在较小的距离处,电场和磁场可以用矢量磁势来表示,而矢量磁势又可以用第一类和第二类椭圆积分的闭合形式表示。加热只在大小方面与线圈源本身尺寸相当的区域发生。因此,如果需要优先加热以半径为特征的区域,则选择具有相似半径的源线圈。由于磁场下降 $1/r^3$,加热在半径的半球区域之外迅速下降。由于建议使用只能从外部或从内腔触及患病组织的射频,因此考虑线圈半径介于大约2至6mm之间是合理的。

[0072] 源线圈的半径以及源线圈的安倍匝数(NI)给出了磁场的大小和空间范围,而射频是把电场的大小与磁场的大小联系起来的因数。加热与传导率和电场的平方的乘积成比例。对于接近外表面或内表面的感兴趣的目标组织,传导率是皮肤和粘液组织的传导率。脉冲序列的占空比以及脉冲序列的总序列持续时间是传送多少总能量给组织的影响因素。

[0073] 射频能量源的优选参数已确定为:线圈半径介于2至6mm之间,射频范围3-6MHz,总脉冲序列持续时间0.2至0.4s,以及占空比介于2.5%至5%之间。图3-6显示了安倍匝数的量如何随着这些参数的变化而变化来提供温升,该温升产生约1的HSP活化的Arrhenius积分。参考图3,对于6MHz的RF频率,介于0.2至0.4s之间的脉冲序列持续时间,介于0.2至

0.6cm之间的线圈半径以及5%的占空比,峰值安培匝数(NI)在半径0.6cm的线圈下为13,而在半径0.2cm的线圈下则为20。对于3MHz的频率,如图4所示,当脉冲序列持续时间为0.4s并且线圈半径为0.6cm、占空比为5%时,峰值安培匝数为26。然而,在同样的5%的占空比下,当线圈半径为0.2cm且脉冲序列持续时间为0.2s时,峰值安培匝数为40。在图5和图6中采用2.5%的占空比。这产生了:如图5所示,对于6MHz的射频,线圈半径为0.6cm且脉冲序列持续时间为0.4s时,安培匝数为18;而当线圈半径仅为0.2cm且脉冲序列持续时间为0.2s时,安培匝数为29。如图6所示,对于2.5%的占空比,3MHz的射频,当脉冲序列持续时间为0.4s且线圈半径为0.6cm时,峰值安培匝数为36,而当脉冲序列持续时间为0.2s且线圈半径为0.2cm时,峰值安培匝数为57。

[0074] 图7示出了对于线圈半径介于0.2cm至0.6cm之间的射频能量源,使温升从约10°C衰减到约1°C的时间(秒)。当射频线圈半径为0.2cm时,温度衰减时间约为37s,而当射频线圈半径为0.5cm时,衰减时间约为233s。当射频线圈半径为0.6cm时,衰减时间约为336s,这仍然在可接受的衰减时间范围内,但在其较高的范围。

[0075] 微波是根据本发明可以使用的另一种电磁能量源。微波的频率确定了组织的穿透距离。与微波波长相比,圆锥形微波喇叭的增益较大,表明在这些情况下,能量主要辐射在狭窄的正向负载。通常,根据本发明使用的微波源具有厘米数量级或更小的线性尺寸,因此源比波长小,在这种情况下,微波源可以近似为偶极天线。这种小型微波源更容易插入身体内腔,也可用于辐射外表面。在那种情况下,加热区域可以近似为半球体,其半径等于被治疗的身体组织的微波的吸收长度。由于微波用于治疗外表面或从内腔可触及的表面附近的组织,因此使用10-20GHz范围内的频率,其中相应的穿透距离仅介于大约2至4mm之间。

[0076] 使用微波能量源时组织温升由微波的平均功率和总脉冲序列持续时间确定。脉冲序列的占空比确定脉冲序列中单个脉冲的峰值功率。由于使用小于大约1cm的源半径,并且使用的频率通常介于10至20GHz之间,所以所得的脉冲序列持续时间优选为0.2至0.6s。

[0077] 所需功率随着序列持续时间的增加和微波频率的增加而单调下降。对于10GHz的频率,当脉冲序列持续时间为0.6s时,平均功率为18瓦,而当脉冲序列持续时间为0.2s时,平均功率为52瓦。对于20GHz的微波频率,当脉冲序列为0.6s时,使用8瓦的平均功率;而当脉冲序列持续时间仅为0.2s时,可以使用26瓦的平均功率。相应的峰值功率通过平均功率简单地除以占空比而获得。

[0078] 现在参考图8,该曲线图描绘了频率为10GHz并且脉冲序列持续时间介于0.2s至0.6s之间的微波的平均微波功率(瓦)。图9是类似的曲线图,但其显示微波频率为20GHz的平均微波功率。因此可以看出,平均微波源功率随总序列持续时间和微波频率变化而变化。然而,控制条件为使加热区域中HSP活化的Arrhenius积分约为1。

[0079] 参考图10,该曲线图示出了与介于58MHz至20000MHz之间的微波频率相比,温度大约从10°C衰减到1°C的时间(秒)。对于微波频率的优选范围,当微波频率为20GHz时,最小的温度衰减为8s,而当微波频率为10GHz时,最大的温度衰减为16s。

[0080] 利用超声波作为能量源允许加热表面组织以及身体中不同深度的组织,包括相当深的组织。正如其在成像中的广泛应用所证明的那样,超声波在人体内的吸收长度相当长。因此,超声波可以聚焦在体内深处的目标区域,其中聚焦的超声波束的加热主要集中在大致圆柱形的束的聚焦区域中。加热区域的体积由Airy束的焦腰和焦腰区的长度所确定,即

共焦参数。也可以使用来自不同角度的源的多个束,加热发生在重叠焦点区域。

[0081] 对于超声波,确定组织温度的相关参数是超声频率、总序列持续时间和当给出超声换能器的焦距和直径时换能器的功率。频率、焦距和直径确定了超声波能量集中的焦点区域的体积。该焦点体积包含目标治疗组织的体积。直径约为5cm且焦距约为10cm的换能器是容易获得的。当超声频率在1到5MHz之间且总序列持续时间为0.1到0.5s时,可以获得有利的焦点尺寸。例如,对于10cm的焦距和5cm的换能器直径,焦点体积在5MHz时为0.02cc,而在1MHz时为2.36cc。

[0082] 现在参考图11,曲线图示出了频率(在1MHz至5MHz之间)、脉冲序列持续时间(在0.1和0.5s之间)下的平均源功率(瓦)。假设换能器焦距为10cm,源直径为5cm。为了使得HSP活化的Arrhenius积分约为1,所需的功率随频率增加和总序列持续时间增加而单调减小。给定优选参数,对于1GHz频率和0.5s脉冲序列持续时间,最小功率为5.72瓦,而对于1GHz频率和0.1s脉冲序列持续时间,最大功率为28.6瓦。对于5GHz频率,对于0.5s的脉冲序列持续时间需要0.046瓦,而其中对于0.1s的脉冲序列持续时间需要0.23瓦。通过简单地除以占空比来获得单个脉冲期间的相应峰值功率。

[0083] 图12示出了当超声频率介于1至5MHz之间时,温度从10°C扩散或衰减到6°C的时间(秒)。图13示出了对于超声频率介于1至5MHz之间,从约10°C衰减到约1°C的时间(秒)。对于优选的10cm的焦距和5cm的换能器直径,当超声频率为1MHz时,温度衰减的最大时间为366s,而当微波频率为5MHz时,最小温度衰减时间为15s。由于FDA仅要求在数分钟的测试时间内温升小于6°C,因此1MHz时在数分钟升高1°C的366s衰减时间是允许的。如图12和13所示,6°C的温升的衰减时间比1°C的小得多,两者相差约为70倍。

[0084] 图14示出了与超声频率为介于1至5MHz之间时焦点加热区域的体积(立方厘米)。考虑到1至5MHz范围内的超声频率,这些频率的对应焦点尺寸范围介于3.7mm至0.6mm之间,而焦点区域的长度范围介于5.6cm至1.2cm之间。相应的治疗体积范围介于约2.4cc至0.02cc之间。

[0085] 给出所需的HSP活化的Arrhenius积分大于1并且损伤的Arrhenius积分小于1的参数的例子是:5.8-17瓦之间的总超声功率,0.5s的脉冲持续时间,5s的脉冲之间的间隔,在50s的总脉冲流时间内脉冲总数为10。目标治疗体积边长大约为1mm。较大的治疗体积可以通过类似于激光衍射光学系统的超声系统,通过在多个同时应用的相邻但分离和间隔的柱应用超声来治疗。多个聚焦的超声波束聚焦在身体内的非常小的治疗目标上,聚焦使得除目标处重叠光束之外的加热最小。该区域将被加热并刺激HSP的活化且通过短暂高温峰值促进蛋白质修复。然而,鉴于本发明的脉冲方面以及在任何给定时间治疗的面积相对较小,该治疗符合FDA/FCC关于长期(分钟)平均温升<1K的要求。本发明与用于疼痛和肌肉拉伤的现有治疗性加热治疗的重要区别在于,现有技术中没有高T峰值,而这对于有效活化HSP和促进蛋白质修复以提供细胞水平的治愈是必需的。

[0086] 就活化补救性HSP和促进蛋白质修复而言,相对于单个脉冲或渐变的能量传送模式,脉冲的能量传送模式具有明显的优势。此优势中有两个考虑因素:

[0087] 首先,SDM能量传送模式中活化HSP和蛋白质修复的一大优势来自于产生大约10°C的尖峰温度。这种温度的大幅上升对Arrhenius积分有很大的影响,Arrhenius积分定量地描述了活化的HSP数量和水分扩散到蛋白质中的速率,水分扩散到蛋白质中促进了蛋白质

修复。这是因为温度进入到具有很大的放大效应的指数。

[0088] 重要的是温升不长时间保持在高值(10℃或更高),因为那样会违反FDA和FCC要求,FDA和FCC要求在数分钟时间内平均温升必须小于1℃(或在超声波的情况下小于6℃)。

[0089] 通过合理地选择功率、脉冲时间、脉冲间隔和待治疗的目标区域的体积,SDM能量传送模式独一无二地满足上述两个考虑因素。之所以选择治疗区域的体积,是因为温度必须以大约10℃相当快速地从高值衰减,以使得对于超声波频率,长期平均温升不超过FDA/FCC的6℃的长期限制,而对于电磁辐射能源,不超过1℃或更低的长期限制。

[0090] 对于线性尺寸L的区域,组织中峰值温度e倍所花的时间大约为 $L^2/16D$,其中 $D=0.00143\text{cm}^2/\text{sec}$ 是典型的热扩散系数。例如,如果 $L=1\text{mm}$,衰减时间大约为0.4s。因此,对于边长1mm的区域,由每个持续时间为0.5s、脉冲之间的间隔为5s的10个脉冲组成的序列可以实现所需的温度的瞬时高水平升高,同时平均长期温升仍然不超过1℃。以下进一步说明。

[0091] 加热体积的限制是RF电磁辐射不如超声波作为身体深部区域SDM型治疗的合适选择的原因。长的集肤深度(穿透距离)和沿着集肤深度的欧姆加热得到大的加热体积,其热惯性不同时允许获得活化HSP和促进蛋白质修复的高的峰值温度,以及满足FDA和FCC对长期平均温升的限制的快速的温度衰减。

[0092] 超声波已用于治疗性加热身体区域以缓解疼痛和肌肉劳损。然而,这种加热没有遵循SDM型协议,并且没有负责激发HSP的温度尖峰。

[0093] 然后,考虑一组指向身体深处的目标区域的聚焦的超声波束。为了简化数学运算,假设用球面形状的单源取代光束,该球面形状聚焦在球体的中心。超声波的吸收长度可能相当长。下面的表3示出了1MHz超声波的典型吸收系数。吸收系数与频率大致成比例。

[0094] 表3. 身体组织中1MHz超声波的典型吸收系数:

身体组织	1 MHz(cm^{-1})的衰减系数
水	0.00046
血液	0.0415
脂肪	0.145
[0095] 肝脏	0.115-0.217
肾脏	0.23
肌肉	0.3-0.76
骨头	1.15

[0096] 假设由聚焦引起的入射辐射的几何变化主导了由衰减引起的任何变化,距焦点距离r处的入射超声的强度可以近似写为:

$$[0097] \quad I(r) = P / (4\pi r^2) \quad [1]$$

[0098] 其中P表示总超声功率。

[0099] 那么在r处在短的脉冲持续时间 t_p 结束时的温升就是

$$[0100] \quad dT(t_p) = \alpha t_p / (4\pi C_v r^2) \quad [2]$$

[0101] 其中 α 是吸收系数, C_v 是比体积热容。直到r达到使得在 t_p 时热扩散长度与r相当的

程度,或达到达到聚焦束的衍射极限,就是这个情况。对于较小的 r ,温升基本上与 r 无关。作为一个例子,假设在径向距离处达到衍射极限,其中该径向距离小于热扩散确定的距离。那么

$$[0102] \quad r_{\text{dif}} = (4Dt_p)^{1/2} \quad [3]$$

[0103] 其中 D 是热扩散系数,当 $r < r_{\text{dif}}$,在 t_p 时的温升是

$$[0104] \quad dT(r_{\text{dif}}, t_p) = 3Pa / (8\pi C_v D) \quad \text{当 } r < r_{\text{dif}} \quad [4]$$

[0105] 因此,在脉冲结束时,我们可以写出温升:

$$[0106] \quad dT_p(r) = \{Pa t_p / (4\pi C_v)\} [(6/r_{\text{dif}}^2) U\{r_{\text{dif}} - r\} + (1/r^2) U(r - r_{\text{dif}})] \quad [5]$$

[0107] 把热扩散方程的格林函数,

$$[0108] \quad G(r, t) = (4\Omega Dt)^{-3/2} \exp[-r^2 / (4Dt)] \quad [6]$$

[0109] 应用到这个初始温度分布,我们发现在时间为 t 时在焦点 $r=0$ 处的温度 $dT(t)$ 是

$$[0110] \quad dT(t) = [dT_o / \{(1/2) + (\pi^{1/2}/6)\}] [(1/2) (t_p/t)^{3/2} + (\pi^{1/2}/6) (t_p/t)] \quad [7]$$

[0111] 而

$$[0112] \quad dT_o = 3Pa / (8\pi C_v D) \quad [8]$$

[0113] 方程式[7]的一个很好的近似为:

$$[0114] \quad dT(t) \approx dT_o (t_p/t)^{3/2} \quad [9]$$

[0115] 如图15所示,图15是在目标治疗区处方程[7]和[9]的对于 $dT(t)/dT_o$ 的比较。底部曲线是方程[9]的近似表达。

[0116] 现在可以用方程[9]给出的温升来求出 N 个脉冲的序列的Arrhenius积分。在这个表达中,

$$[0117] \quad dT_N(t) = \sum dT(t - nt_I) \quad [11]$$

[0118] 其中 $dT(t - nt_I)$ 是方程[9]的表达式, t 用 $t - nt_I$ 替代,其中 t_I 表示脉冲之间的间隔。

[0119] 可以通过把积分区间划分为出现温度尖峰的部分和没有温度尖峰的部分来大致求出Arrhenius积分。可以通过把拉普拉斯的终点公式应用于温度尖峰上的积分,简化温度尖峰上的贡献的总和。另外,注意到非尖峰温度非常迅速地上升达到渐近值,从而通过把变化的时间上升替代为其渐近值能获得良好的近似,从而可以简化没有尖峰的部分上的积分。当进行这些近似时,方程[10]变成:

$$[0120] \quad \Omega = AN \left[\left\{ t_p (2k_B T_o^2 / (3EdT_o)) \right\} \exp[-(E/k_B) 1 / (T_o + dT_o + dT_N(Nt_I))] \right]$$

$$[0121] \quad + \exp[-(E/k_B) 1 / (T_o + dT_N(Nt_I))] \quad [12]$$

[0122] 其中

$$[0123] \quad dT_N(Nt_I) \approx 2.5 dT_o (t_p/t_I)^{3/2} \quad [13]$$

[0124] (方程[13]中的2.5是由 $(N-n)^{-3/2}$ 中的 n 的总和产生的,并且是感兴趣的典型 N 的谐波数 $(N, 3/2)$ 的大小。)

[0125] 有趣的是把该表达与应用于视网膜的SDM的表达进行比较。第一项与视网膜情况中的尖峰贡献的第一项非常相似,除了对于这种3D汇聚束的情况,有效尖峰间隔减少了3倍。在视网膜情况中,涉及 $dT_N(Nt_I)$ 的第二项则小得多。此时背景温升与峰值温升大小相当。但在汇聚束情况下,背景温升以 $(t_p/t_I)^{3/2}$ 的比率,小得多。这指出了尖峰贡献对HSP的活化或生成和促进蛋白质修复的重要性,因为类似于连续的超声波加热情况中的背景温升与尖峰贡献相比是微不足道的。在脉冲序列结束时,这种低的背景温升甚至通过热扩散而迅速消失。

[0126] 图16和图17示出了,对于脉冲持续时间 $t_p=0.5s$ 、脉冲之间的间隔 $t_I=10s$ 以及脉冲总数 $N=10$ 的条件,对于损伤的和对于HSP的活化或生成的Arrhenius积分的对数大小,作为 dT_0 的函数。对于脉冲持续时间 $t_p=0.5s$,脉冲间隔 $t_I=10s$ 以及超声脉冲总数 $N=10$ 的条件,对于损伤的和对于HSP的活化的Arrhenius积分的对数(方程[12])是根据单个脉冲 dT_0 的温升(开氏温度)的函数。图16显示含有Arrhenius常数 $A=8.71 \times 10^{33} \text{sec}^{-1}$ 和 $E=3.55 \times 10^{-12} \text{ergs}$ 的损伤的积分的对数。图17显示含有Arrhenius常数 $A=1.24 \times 10^{27} \text{sec}^{-1}$ 和 $E=2.66 \times 10^{-12} \text{ergs}$ 的HSP活化的积分的对数。图16和图17中的曲线图显示在 dT_0 超过11.3K以前 Ω_{damage} 不超过1,而 Ω_{hsp} 在整个显示的时间间隔内大于1,这是细胞修复而没有损伤所需的条件。

[0127] 方程[8]表明,当 $\alpha=0.1 \text{cm}^{-1}$ 时,5.8瓦总超声功率可以实现11.5K的 dT_0 。这是容易实现的。如果 α 增加2或3倍,那么所得到的功率仍然容易实现。温度上升恒定的区域的体积(即相当于 $r=r_d=(4Dt_p)^{1/2}$ 的体积)为0.00064cc。这相当于一个边长为0.86mm的立方体。

[0128] 这个简单的例子说明聚焦超声波可用于通过容易获得的装置来刺激身体深处的修复性HSP:

	总超声功率:	5.8 - 17 瓦
	脉冲时间	0.5 秒
[0129]	脉冲间隔	5 秒
	序列总时长(N=10)	50 秒

[0130] 为了促进治疗更大的内部体积,可以使用SAPRA系统。

[0131] 脉冲的能量源可以指向身体的外部,其与目标组织相邻,或具有靠近身体外部的表面的血液供应。可选地,可以把装置插入身体的空腔中以把脉冲的能量源应用于目标组织。无论能量源是应用在身体外部还是体内,以及使用何种类型的装置都取决于选择的和用于治疗目标组织的能量源。

[0132] 根据本发明的光刺激可以利用内窥镜(例如气管镜,直肠镜,结肠镜等)有效地传送到身体的内表面区域或组织。它们中的每一个主要由柔性管构成,柔性管本身包含一个或多个内部管。通常,其中一个内部管包括光管或多模光纤,光管或多模光纤把光传导至镜以照亮感兴趣的区域并且使医生能够看到在照亮的端处的东西。另一内部管可以由带电流的电线构成,以使医生能够烧蚀照亮的组织。而另一个内部管可能由活组织检查工具构成,这个工具可以让医生剪掉并抓住任何照亮的组织。

[0133] 在本发明中,这些内部管中的一个用作电磁辐射管,诸如多模光纤,以传送SDM或其他输入到医生抓住端部的镜的电磁辐射脉冲。现在参考图18,光产生单元10,诸如具有所需的波长和/或频率的激光器,用于以可控的脉冲方式产生诸如激光的电磁辐射,电磁辐射通过光管或管12传送到镜14的远端,如图19所示,镜14插入到身体中,而激光或其他辐射16传送到待治疗的目标组织18。

[0134] 现在参考图20,其示出了用于产生电磁能量辐射的系统的示意图,电磁能量辐射例如是激光,包括SDM。该系统总体由标记20表示,包括激光控制台22,例如在优选实施例中的810nm近红外的微脉冲二极管激光器。激光器产生激光束,激光束根据需要穿过光学元件,例如一个或多个光学透镜或掩模24。激光投影仪光学元件24把成型的光束传送到诸如

内窥镜的传送装置26,以便于把激光束光投射到患者的目标组织上。将会理解,标记为26的框可以表示激光束投影仪或传送装置以及观看系统/相机(例如内窥镜),或者包括使用中的两个不同元件。观看系统/照相机26向显示监视器28提供反馈,显示监视器28还可以包括必要的计算机化硬件、数据输入和控制等,以便于操纵激光器22、光学元件24和/或投影仪/观看部件26。

[0135] 现在参考图21,在一个实施例中,激光束30可以穿过准直透镜32,然后穿过掩模34。在特别优选的实施例中,掩模34包括衍射光栅。掩模/衍射光栅34产生几何对象,或更典型地同时产生的多个激光点或其他几何对象的几何图案。这由标记为36的多束激光表示。可选地,多个激光点可以由多个光纤波导产生。产生激光点的任一方法都允许在非常广泛的治疗域上同时产生非常大量的激光点。事实上,可以同时产生非常大量的、可能数百甚至数千或更多的激光点,以覆盖目标组织的给定区域,或者可能甚至整个目标组织。可能需要同时施加小型分离的激光点应用的宽阵列,就此避免与大型激光点应用有关的某些已知的缺点和治疗风险。

[0136] 使用特征尺寸与所用激光的波长同等水平的光学装置,例如使用衍射光栅,有可能利用量子力学效应,量子力学效应允许对非常大的目标区域同时施加非常大量的激光点。由这种衍射光栅产生的各个斑点都与输入光束具有相似的光学几何结构,同时每个斑点的功率变化最小。结果是具有足够辐射度的多个激光点同时对大的目标区域产生无害而有效的治疗应用。本发明还设想使用由其他衍射光学元件产生的其他几何对象和图案。

[0137] 穿过掩模34的激光发生衍射,产生与掩模34相距一定距离的周期性图案,如图21中标记为36的激光束所示。单个激光束30因此已经形成为数百甚至数千个单独的激光束36,从而产生所需的斑点或其他几何对象的图案。这些激光束36可以穿过附加的透镜38、准直器40等,以便传送激光束并形成所需的图案。这些附加的透镜38、准直器40等可根据需要进一步对激光束36进行转换和重新导向。

[0138] 可以通过控制光学掩模34的形状、间隔和图案来构建任意图案。根据光学工程领域专家的应用需求,可以根据需要任意地创建和修改图案和暴露点。光刻技术,尤其是在半导体制造领域开发的光刻技术,可用于同时创建点或其他对象的几何图案。

[0139] 图22概略地示出了把多个光源耦合到上述生成图案的光学子组件的系统。具体而言,这个系统20'与上面图20中描述的系统20类似。替代系统20'和前述系统20之间的主要区别是包括多个激光控制台,激光控制台的输出各自输入到光纤耦合器42中。光纤耦合器产生单一的输出,如在前面的系统中所述的那样,该输出输入到激光投影仪光学元件24。用本领域中已知的光纤耦合器42实现多个激光控制台22到单个光纤的耦合。其他用于组合多个光源的已知机构也可用,并且可以用来代替本文描述的光纤耦合器。

[0140] 在这个系统20'中,多个光源22遵循如在前面的系统20中所述的那样的类似的路径,即校准、衍射、再校准然后引导到投影仪装置和/或组织。在这个替代系统20'中,衍射元件必须根据通过的光的波长而不同于之前所述地发挥功能,这样得到了稍微变化的图案。该变化与衍射的光源的波长成线性关系。通常,衍射角的差异足够小,使得不同的重叠的图案可以沿着相同光路穿过投影仪装置26而引导至待治疗的组织。

[0141] 由于对于每种波长所得到的图案会略有不同,所以对于每种波长实现完全覆盖的连续偏移(sequential offsetting)将是不同的。这种连续偏移可以在两种模式下完成。在

第一种模式下,所有光的波长是同时应用的而没有相同的覆盖范围。使用偏移操控模式(stearing pattern)以实现多种波长的其中之一的完全覆盖。因此,当选择的波长的光实现对组织的完全覆盖时,其他波长的应用实现了对组织的不完全覆盖或重叠覆盖。第二模式连续地利用适当的操控模式把每个变化波长的光源应用于实现对于该特定波长的组织的完全覆盖。此模式排除了使用多种波长同时治疗的可能性,但允许光学方法为每种波长实现相同的覆盖。这避免了任何光波长的不完全覆盖或重叠覆盖。

[0142] 这些模式也可以混合和匹配。例如,可以同时应用两种波长,一种波长实现完全覆盖,另一种实现不完全覆盖或重叠覆盖,接着继续应用第三种波长并实现完全覆盖。

[0143] 图23概略地示出了本发明的系统20”的另一个替代实施例。这个系统20”通常与图20中描绘的系统20相同地配置。主要区别在于包含调谐到光源的特定波长的多个生成图案的子组件通道。多个激光控制台22平行排列,每个激光控制台22直接引导到其自己的激光投影仪光学元件24。如上面的图21所述,每条通道44a、44b、44c的激光投影仪光学元件包括准直器32、掩模或衍射光栅34和校准器38、40——针对由相应的激光控制台22产生的特定波长进行调谐的全套光学元件。然后把来自每套光学元件24的输出引导至分束器46以便与其他波长组合。本领域技术人员已知,反向使用的分束器可用于把多个光束组合成单个输出。然后从最终分束器46c的组合通道输出被引导通过投影仪装置26。

[0144] 在这个系统20”中,调谐每条通道的光学元件以产生针对该通道的波长准确的指定图案。因此,当所有通道组合并且正确对准时,可以使用单个操控模式来实现对于所有波长的组织的完全覆盖。

[0145] 系统20”可以使用与治疗中使用的光波长一样多的通道(44a、44b、44c等)和分束器(46a、46b、46c等)。

[0146] 系统20”的实现方式可以利用不同的对称性来减少对准约束的数量。例如,所推荐的网格图案在两个维度上是周期性的,并且在两个维度上进行操纵以实现完全覆盖。因此,如果每条通道的图案与指定的图案相同,则每条通道的实际图案无需针对相同的操控模式进行对齐,以实现对所有波长的完全覆盖。每条通道只需要光学对齐即可实现高效组合。

[0147] 在系统20”中,每条通道从光源22开始,就如在其他生成图案的子组件的实施例中那样,光源22可以来自光纤。该光源22指向光学元件24进行准直、衍射、再校准,然后引导到分束器,分束器把通道与主输出组合起来。

[0148] 应该理解的是,图20-23中所示的激光产生系统是示例性的。可以使用其他装置和系统产生SDM的激光源,SDM的激光源通常以具有光管等的内窥镜的形式可以功能性穿过到投影仪装置。也可以产生和使用其他形式的电磁辐射,包括紫外波、微波、其他射频波和预设波长的激光。此外,还可以产生和使用超声波以在目标组织中产生足以在目标组织细胞中活化或生成的热休克蛋白而不损伤目标组织自身的热时间过程温度尖峰。为了这样做,通常提供超声波或电磁辐射能量的脉冲源,并以提高目标组织温度的方式应用于目标组织,例如短暂地提高6°C至11°C,而长期地,例如数分钟内,仅仅提高6°C或1°C或更低。

[0149] 对于不在内孔附近的深层组织,光管不是传送脉冲的能量的有效装置。在那种情况下,可以使用脉冲的低频电磁能或优选的脉冲的超声波来在目标组织中引起一系列的温度尖峰。

[0150] 因此,根据本发明,把脉冲的超声波或电磁辐射源应用于目标组织,以刺激HSP的

生成或活化并促进活体动物组织中的蛋白质修复。通常,电磁辐射可以是紫外波、微波、其他射频波、预设波长的激光等等。另一方面,如果把电磁能用于远离天然孔的深层组织目标,则根据目标组织的深度,吸收长度把波长限制为微波或射频波的波长。然而,对于远离天然孔的深层组织目标,超声波是长波长的电磁辐射的首选。

[0151] 超声波或电磁辐射是脉冲的,以在组织中产生热时间过程,该热时间过程刺激HSP的生成或活化并促进蛋白质修复而不引起被治疗的细胞和组织的损伤。还控制和最小化被治疗的组织的区域和/或体积,以使得温度尖峰在几度的数量级上,例如大约10°C,同时保持长期温升低于FDA规定的极限,如1°C。已经发现,如果治疗过大的组织区域或体积,组织中升高的温度不能足够快地扩散以满足FDA要求。然而,限制被治疗组织的区域和/或体积以及创建脉冲的能量源实现了本发明的目的,即通过加热或以其他方式加压细胞和组织来刺激HSP的生成或活化,同时使得被治疗细胞和组织产生的任意多余热量消散在可接受的范围内。

[0152] 相信根据本发明刺激HSP的生成可以有效地用于治疗各种组织异常、疾病、甚至感染。例如,引起感冒的病毒主要影响鼻道和鼻咽部呼吸道上皮细胞的小端口。与视网膜相似,呼吸道上皮细胞是薄而清晰的组织。参考图24,其示出了人体头部48的剖视图,其中内窥镜14插入到鼻腔50中,并且把能量16(例如激光等)引导到在鼻腔50内待治疗的组织18。待治疗的组织18可以在鼻腔50内,包括鼻道和鼻咽。

[0153] 为了保证激光能量或其他能量源的吸收,可以把波长调整为水的红外(IR)吸收峰值,或者可以使用佐剂染料作为光敏剂。在这种情况下,治疗将由饮用或局部施用佐剂,等待数分钟以使佐剂渗透表面组织,以及把激光或其它能量源16例如通过内窥镜14中的光纤施用于目标组织18持续几秒钟所构成,如图24所示。为了为患者提供舒适,可以在施用局部麻醉剂之后插入内窥镜14。如有必要,这个过手术可以定期重复,例如一天左右。

[0154] 该治疗将会刺激热休克蛋白的活化或生成并促进蛋白质修复而不损伤正被治疗的细胞和组织。如以上讨论,已经发现某些热休克蛋白在目标细胞和组织的免疫反应以及健康中发挥重要作用。能量源可以是单色激光,例如810nm波长的激光,以之前引用的专利申请中描述的类型方式,但是通过内窥镜等进行施用,如图24所示。将会选择佐剂染料以增加激光吸收。尽管这包括执行本发明的特别优选的方法和实施例,但是应该理解,根据本发明可以使用其他类型的能量和传送装置来实现相同的目标。

[0155] 现在参考图25,对于流感病毒而言存在类似的情况,其中主要目标是上呼吸道的上皮细胞,其在某段的直径大于约3.3mm,即上呼吸道的上六代(the upper six generations)。薄粘液层把目标上皮细胞与气道腔分开,并且在该层中发生抗原-抗体相互作用,导致病毒失活。

[0156] 继续参考图25,气管镜14的柔性光管12通过喉部和气管54插入个人的口腔52并进入呼吸道的支气管56。在那里施用激光或其它能量的源16并传送到该区域中最上部分的组织,从而以之前图24所述的相同方式治疗组织和区域。设想选择激光或其他能量的波长,以便与驻留在粘液(mucous)的水的IR吸收峰匹配,以加热组织并刺激HSP的活化或生成并促进蛋白质修复,还有伴随的益处。

[0157] 现在参考图26,结肠镜14可以具有插入肛门和直肠58并进入大肠60或小肠62的柔性光管12,以便把所选择的激光或其他能量源16传送到待治疗的区域和组织,如图所示。这

可以用来帮助治疗结肠癌以及其他胃肠道问题。

[0158] 通常,该手术可以类似于结肠镜检查来进行,其中对肠清除所有的粪便,而患者(他/她)将侧卧,并且医生把结肠镜14的细长的光管部分12插入直肠并把其移动到结肠、大肠60或小肠64的区域以到达待治疗的区域。医生可以通过显示屏观察插入的柔性构件12的路径并且甚至观察肠内的结肠镜14的末端处的组织,以便观察待治疗的区域。使用其他光纤或光管中的一个,引导镜的末端64至待治疗的组织,并且通过结肠镜14的光管之一将激光或其他辐射的源16投递到治疗待治疗的组织区域,如上所述,以刺激该组织18中的HSP的活化或生成。

[0159] 现在参考图27,可以有利地使用本发明的另一个例子,通常称为“泄漏肠道”综合症,该综合症以胃肠道(GI tract)的炎症和其他代谢功能失调为特征。由于胃肠道易发生与视网膜相似的代谢功能失调,因此预计其将会对本发明的治疗反应良好。这可以如之前讨论的那样,通过亚阈值的二极管微脉冲激光(SDM)治疗,或者通过本文讨论的和本领域已知的其他能量源和装置来完成。

[0160] 继续参考图27,内窥镜等的柔性光管12通过喉部和气管区域54插入患者口腔52并进入胃66,在那里它的末端或端部64引导至待治疗的组织18,而把激光或其它能量的源16引导至组织18。本领域技术人员将会理解,也可以使用结肠镜并通过直肠58并进入胃66或胃和直肠之间的任何组织。

[0161] 如果需要,可以把发色团颜料口服投递至胃肠道组织,以使其能够吸收辐射。例如,如果使用来自激光二极管或LED的未聚焦的810nm辐射,则颜料在810nm处或附近具有吸收峰值。可选地,可以把能量源的波长调节为水的吸收峰处的稍长的波长,从而不需要外加的发色团。

[0162] 本发明还设想了一种胶囊内窥镜68,例如图28所示,可用于施用根据本发明的辐射和能量源。这种胶囊尺寸相对较小,例如大约一英寸长,以便被患者吞咽。当胶囊或药丸68被吞咽而进入胃并通过胃肠道时,当在适当的位置时,胶囊或药丸68可以接收功率和信号(例如通过天线70),以活化能量源72(诸如激光二极管和相关电路),用合适的透镜74把生成的激光或辐射通过对辐射透明的盖76聚焦到待治疗的组织上。应该理解的是,胶囊内窥镜68的位置可以通过各种方式来确定,例如外部成像、信号跟踪或者甚至借助具有灯的微型照相机,医生通过该方式可以观察药丸或胶囊68正在通过的胃肠道的图像。胶囊或药丸68可以通过其自身的能源(例如借助于电池)供能,或者可以通过天线外部供能,以使得激光二极管72或其他能量产生源产生所需的波长和脉冲的能量源,以治疗待治疗的组织和区域。

[0163] 如同在以前的申请中治疗视网膜一样,辐射将是脉冲的,以利用微脉冲温度尖峰和相关的安全性,并且可以调整功率,以使得该治疗对组织完全无害。这可能涉及调整峰值功率、脉冲时间和重复频率,以提供约为10°C左右的尖峰温升,同时保持长期温升低于FDA规定的1°C的极限。如果使用药丸68的投递形式,则该装置可以由小型可充电电池供电或通过无线感应激励等来供电。受热/压力的组织将刺激HSP的活化或生成并促进蛋白质修复,还有伴随的益处。

[0164] 从上述示例中,本发明的技术限于在身体的表面或内表面附近的通过光纤或其他光学传送装置容易触及的情况的治疗。施用SDM以活化HSP活性限于身体的表面附近或光学

可触及区域的原因是IR或可见辐射在体内的吸收长度非常短。然而,存在使得在组织或身体内更深处症状,其可从本发明获益。因此,本发明设想使用在身体组织中具有相对较长吸收长度的超声波和/或射频(RF)以及波长甚至更短的电磁(EM)辐射,例如微波。为了活化表面SDM等不可触及的异常组织中的补救性HSP的活性,使用脉冲的超声波优于使用RF电磁辐射。脉冲的超声源也可用于表面或表面附近的异常。

[0165] 现在参考图29,利用超声波,可以通过使用一个或多个各自聚焦在目标部位上的束来具体地针对身体深处的具体区域。从而,脉冲的加热将主要仅在束聚焦和重叠的目标区域上。

[0166] 如图29所示,超声波换能器78等产生多个超声波束80,所述多个超声波束80通过声阻抗匹配凝胶与皮肤耦合,并且穿过皮肤82再穿过束80的焦点前方的未受损伤的组织而到达目标器官84,例如所示的肝脏,并且具体地到超声波束80聚焦的待治疗目标组织86。如上所述,脉冲的加热将仅在聚焦光束80重叠的作为目标的聚焦区域86处。聚焦区域86之前和之后的组织不会受到明显的加热或影响。

[0167] 本发明不仅设想治疗表面或表面附近的组织(例如使用激光等),治疗深层组织(使用例如聚焦的超声波束等),而且还设想治疗理血液疾病(例如败血症)。如上所述,聚焦的超声波治疗既可用于身体表面以及深部身体组织,也可应用于这种治疗血液的情况。然而,也可以设想,通常局限于上皮细胞等的表面或表面附近的治疗等的SDM和类似的治疗选择,可用于可通过相对较薄的组织层(例如耳垂)触及的区域的血液疾病的治疗。

[0168] 现在参考图30和31,血液病症的治疗仅需要把SDM或其他电磁辐射或超声波脉冲传送到耳垂88,其中SDM或其它能量的辐射源可穿过耳垂组织并进入流过耳垂的血液。可以理解的是,这种方法也可以发生在血流相对较高和/或靠近组织表面的身体的其他区域,例如指尖、口腔或喉咙内等处。

[0169] 再次参考图30和31,其显示耳垂88与配置为传送SDM辐射等的紧固装置90相邻。这例如可以通过一个或多个激光二极管92来实现,该激光二极管92把所需的脉冲和脉冲序列的所需频率传送到耳垂88。例如可以通过灯驱动器94来提供能源。可选地,灯驱动器94可以是实际的激光源,其能够通过适当的光学元件和电子元件传送到耳垂88。紧固装置90将仅用于夹紧到患者的耳垂上并且导致辐射被约束于患者的耳垂88。这可以通过镜子、反射器、扩散器等来实现。这可以通过控制计算机96来控制,该控制计算机96将通过键盘98等来操作。如果需要的话,例如,如果这个手术将由距离患者一定距离的操作者执行,则系统还可以包括显示器和扬声器100。

[0170] 所建议的使用电磁脉冲或超声波脉冲序列的治疗与包含单个短的或持续的(长的)脉冲的早期治疗相比,具有两个主要优点。首先,序列中短的(优选为亚秒的)单独的脉冲活化了细胞复位机制,如HSP活化,使得反应速率常数大于在更长(分钟或小时)程度时间的操作时的反应速率常数。其次,治疗中的重复的脉冲提供了大量的热尖峰(数量级为10,000),这使得细胞的修复系统能够更快地越过活化能垒,该活化能垒把功能失调的细胞状态和所需的功能状态区分开。最终结果是“更低的处理阈值”,意思是可以使用较低的平均施用功率和总施用能量来实现所需的治疗目标。

[0171] 尽管为了说明的目的已经详细描述了几个实施例,但是可以在不脱离本发明的范围和精神的情况下进行各种修改。因此,除了所附权利要求之外,本发明不受限制。

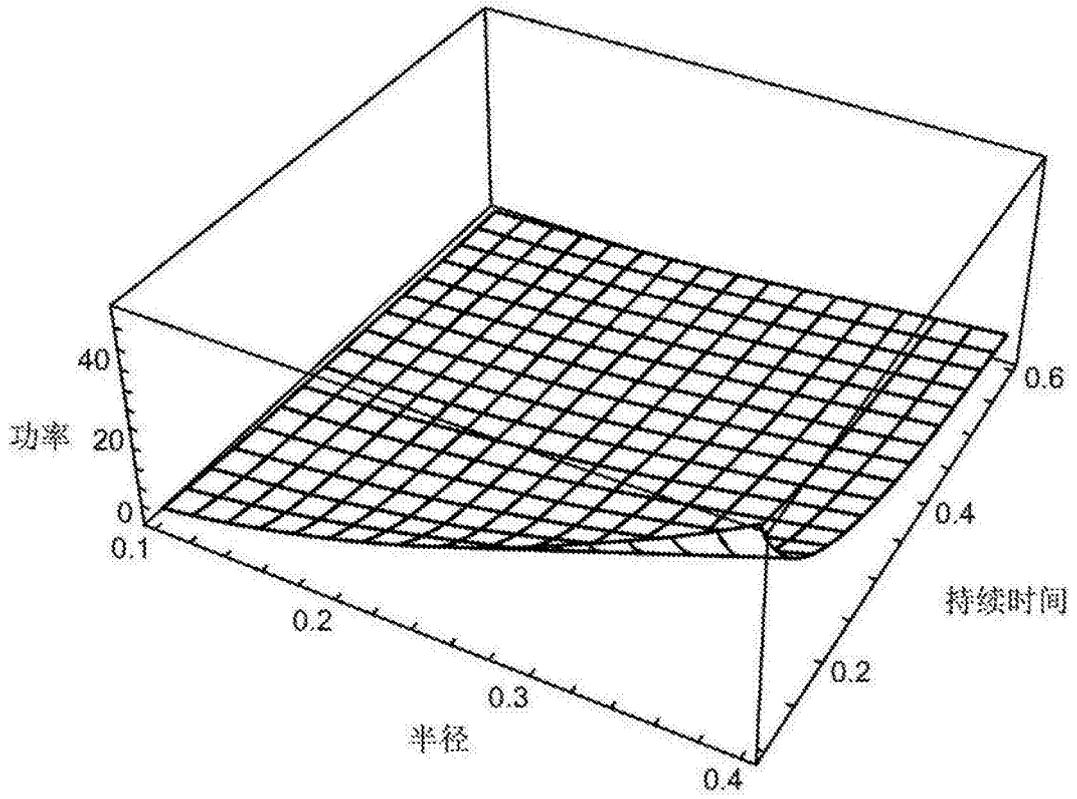


图1A

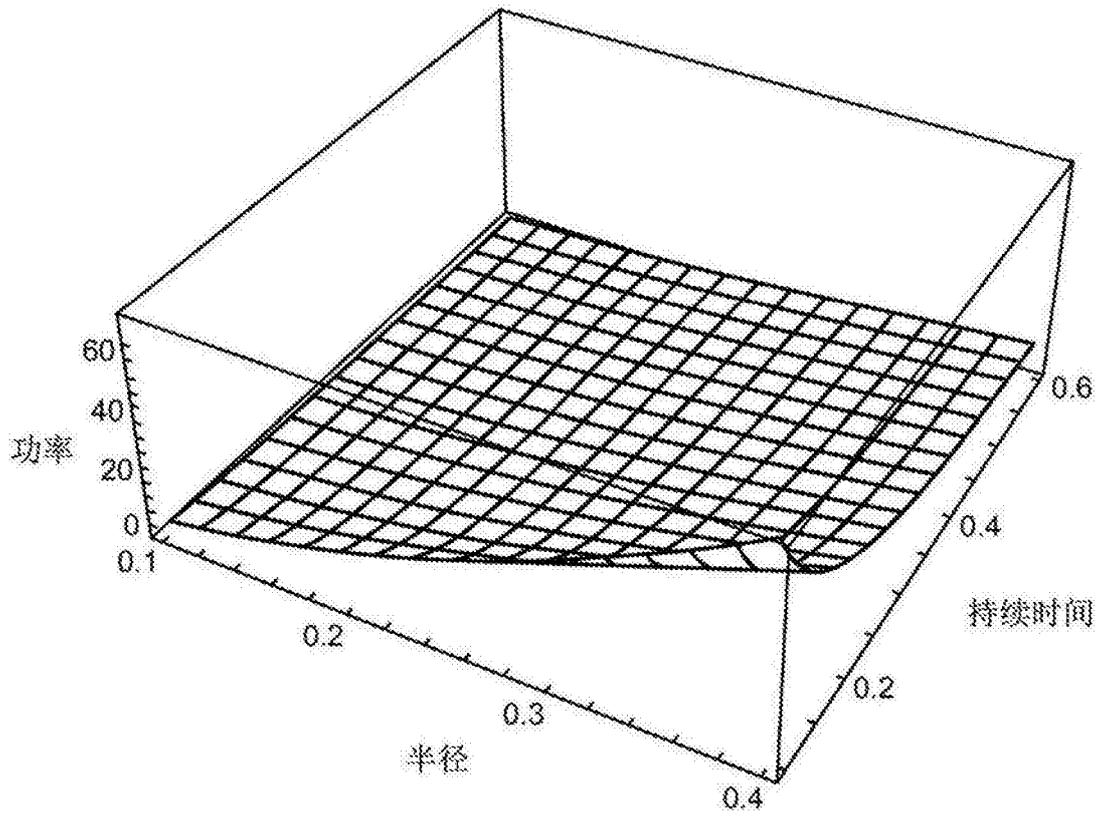


图1B

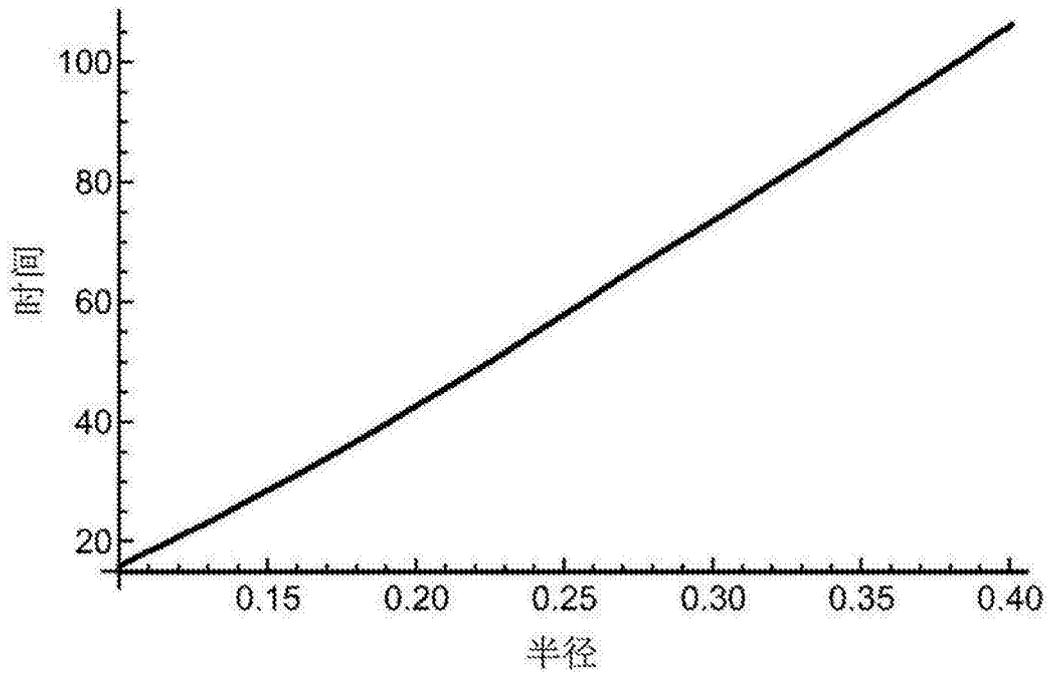


图2A

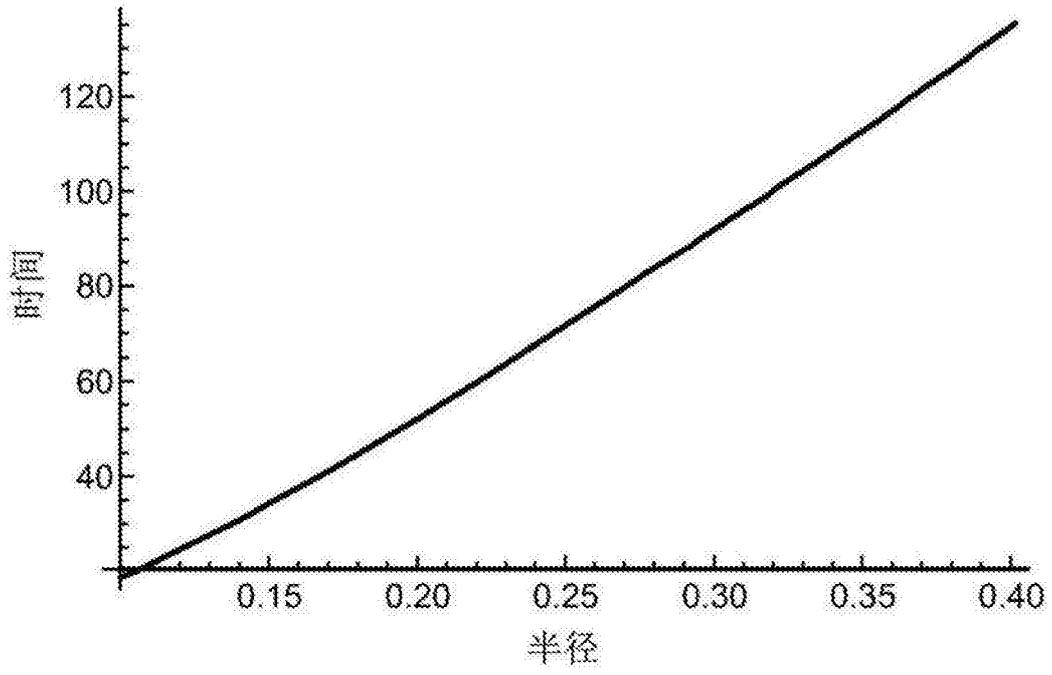


图2B

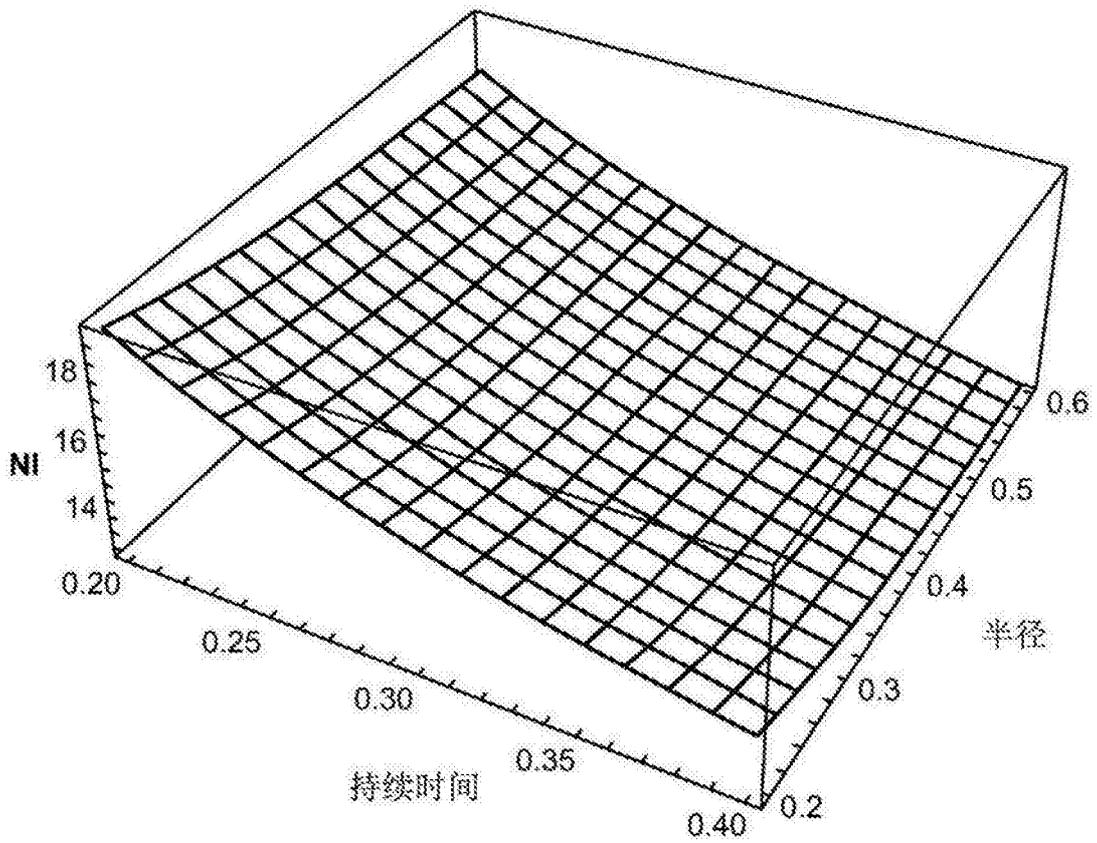


图3

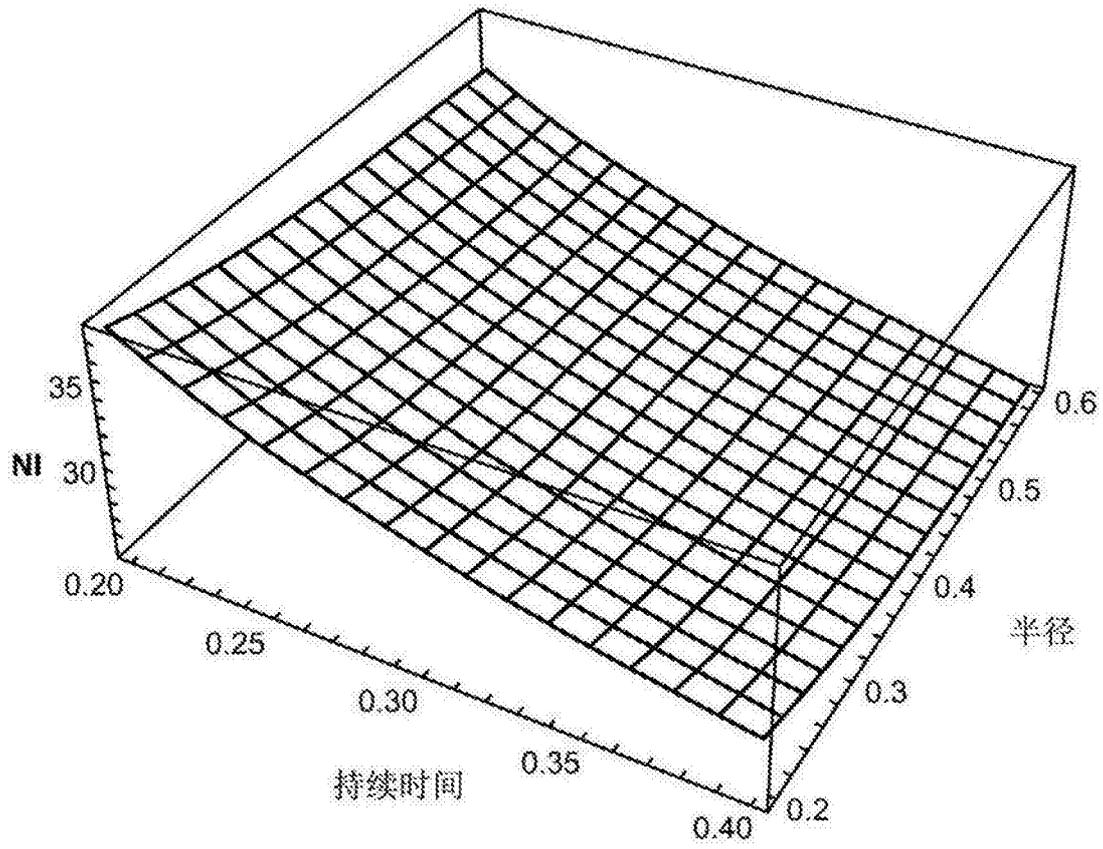


图4

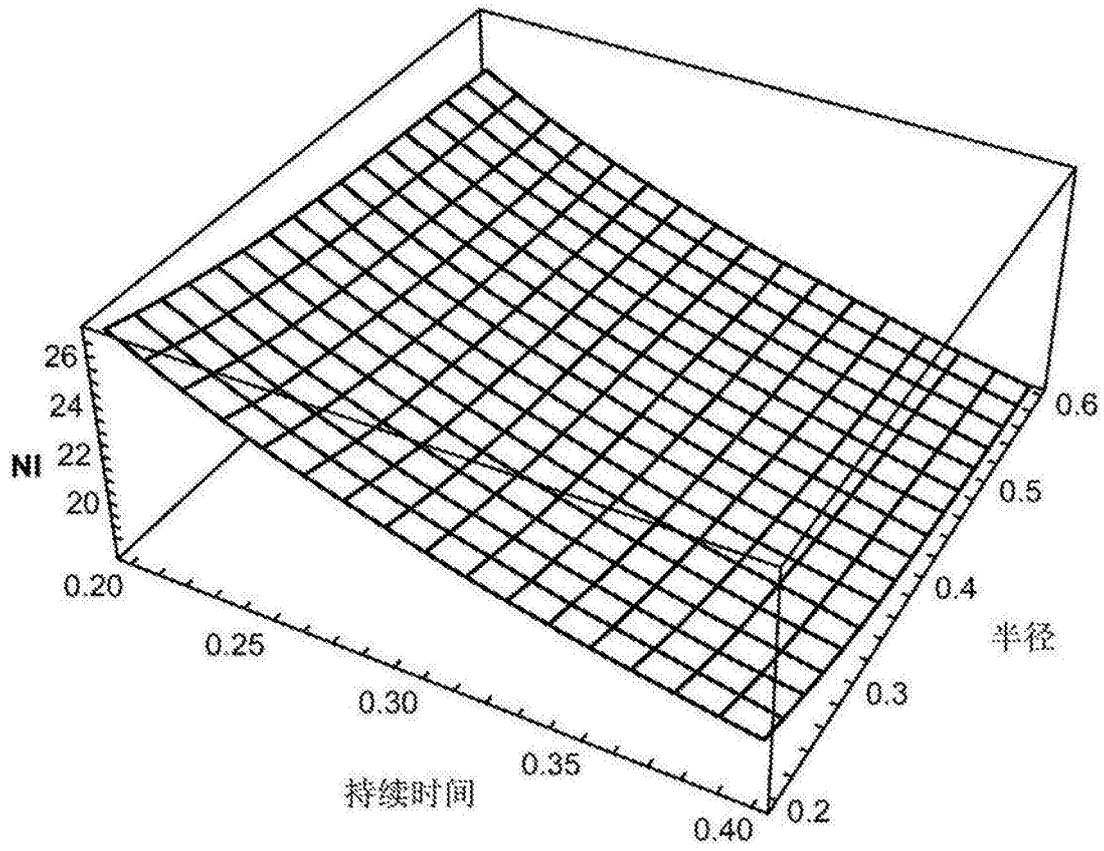


图5

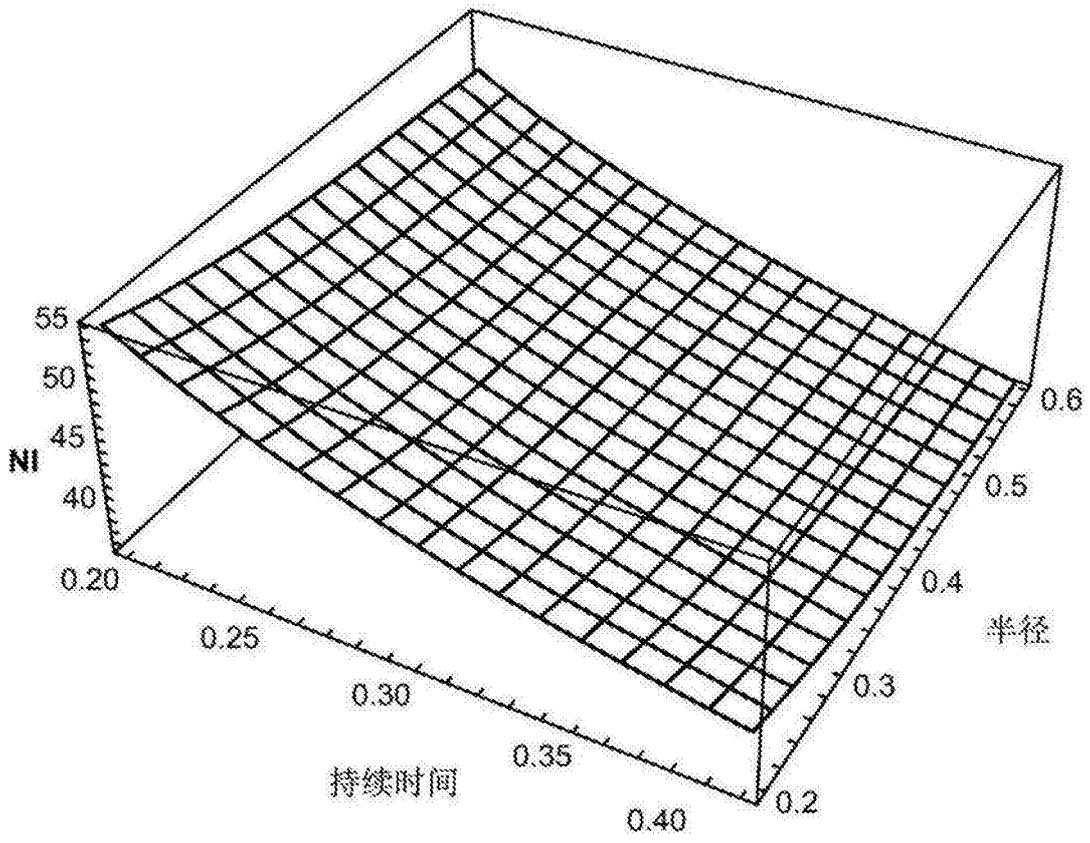


图6

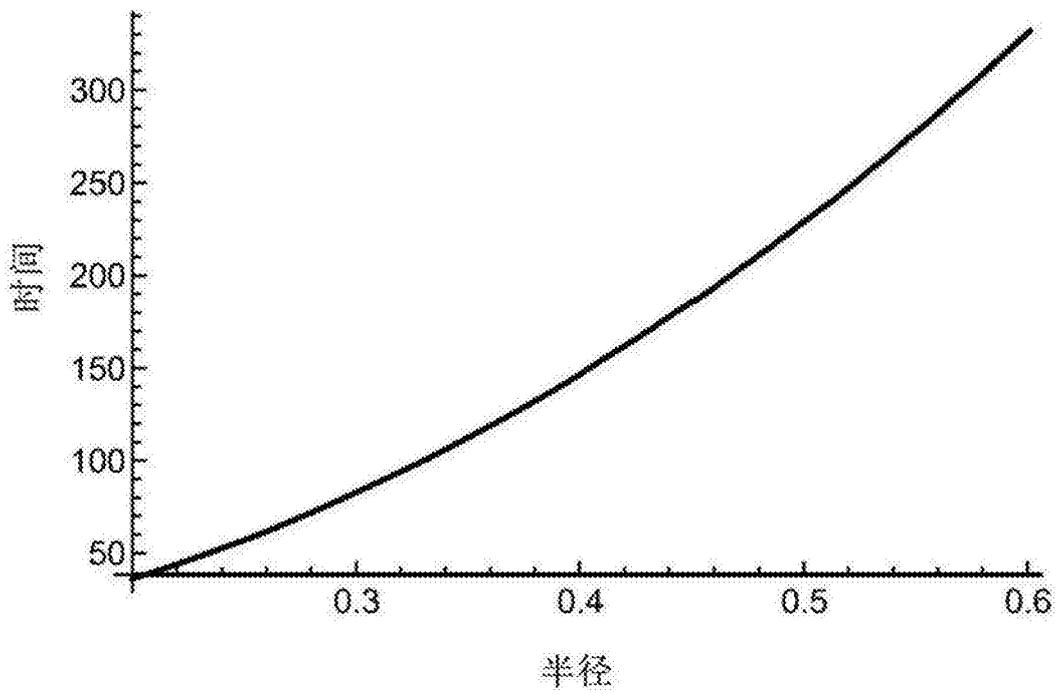


图7

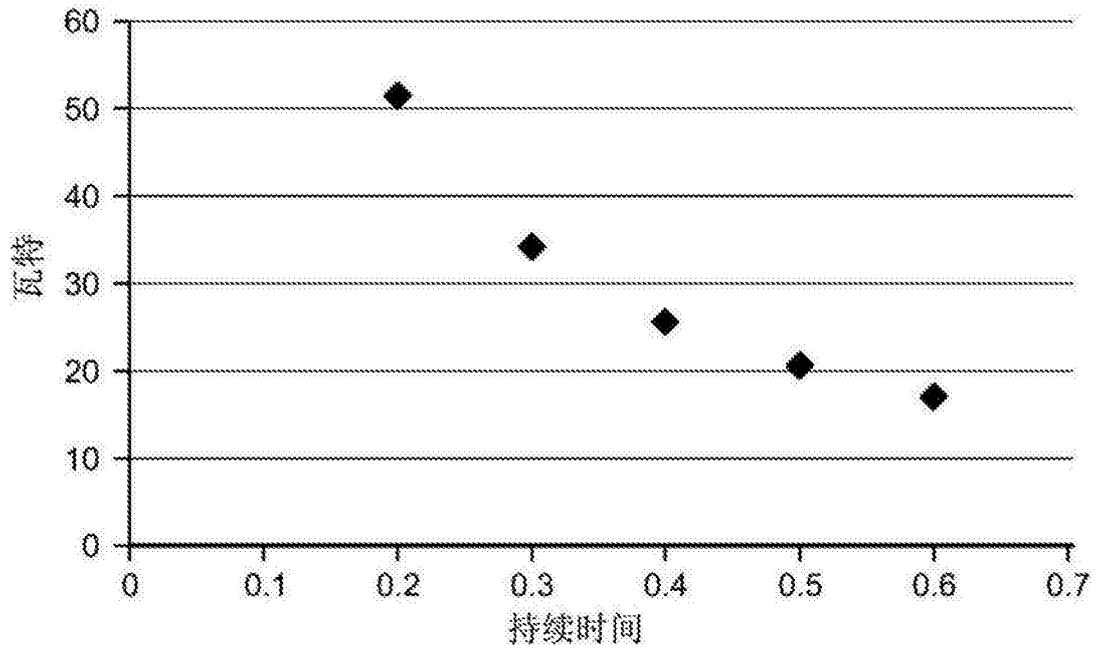


图8

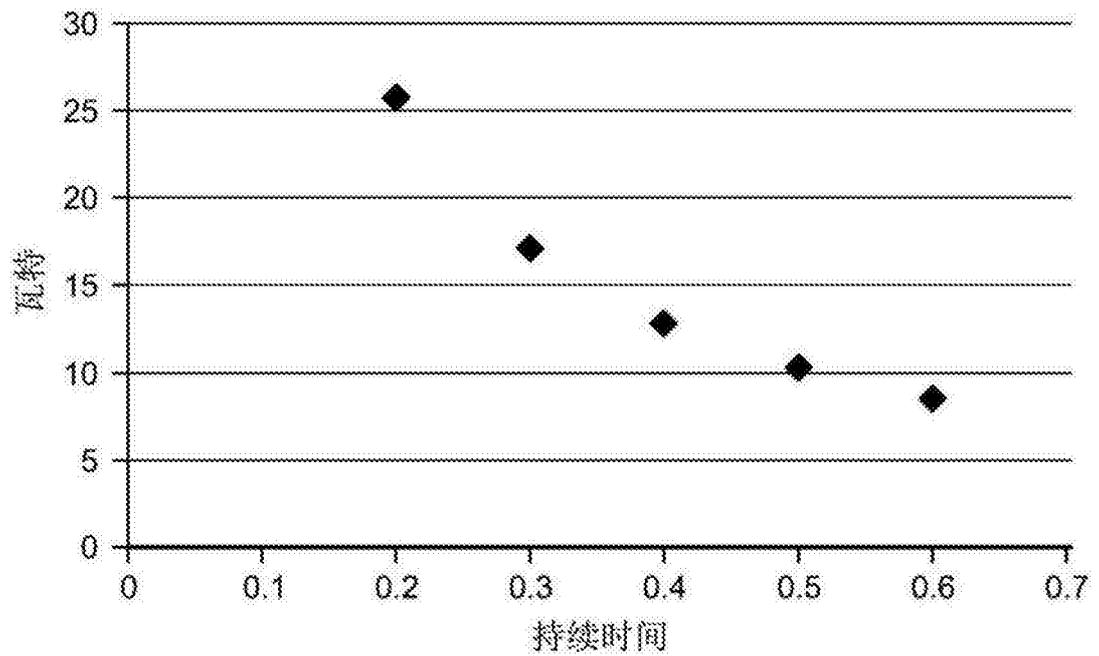


图9

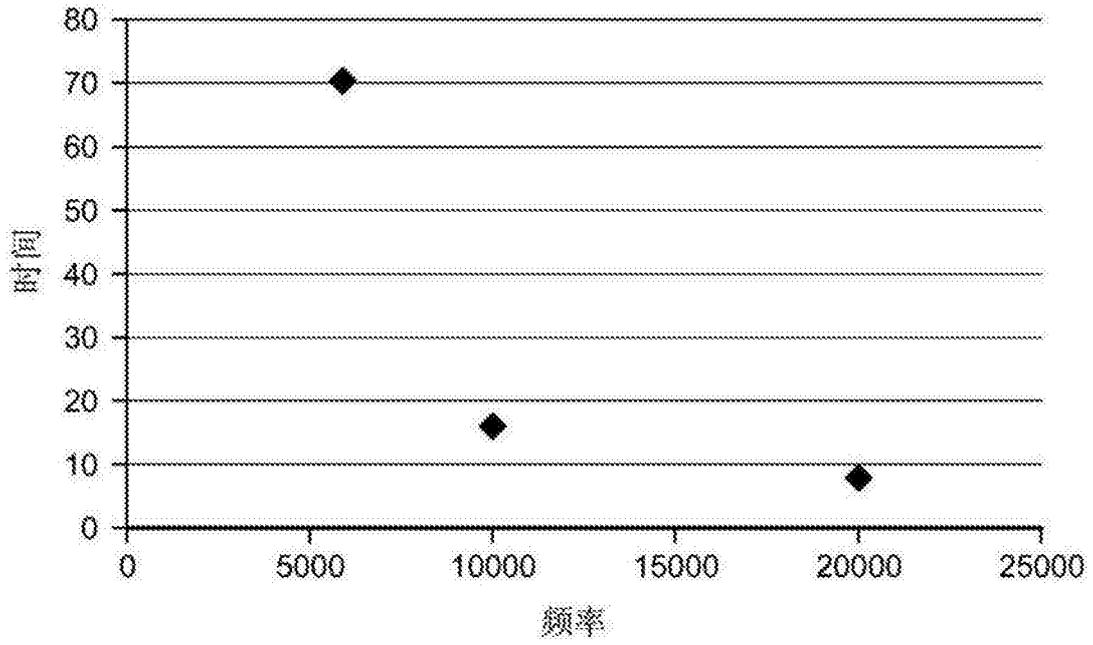


图10

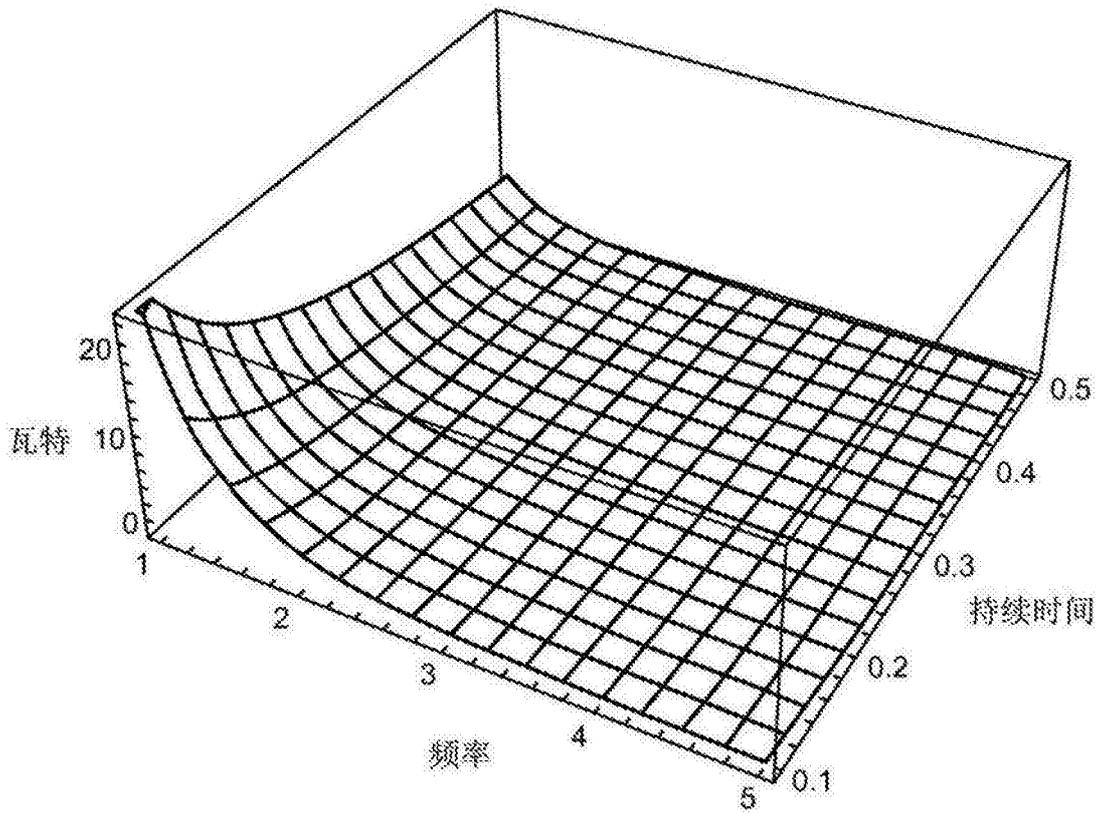


图11

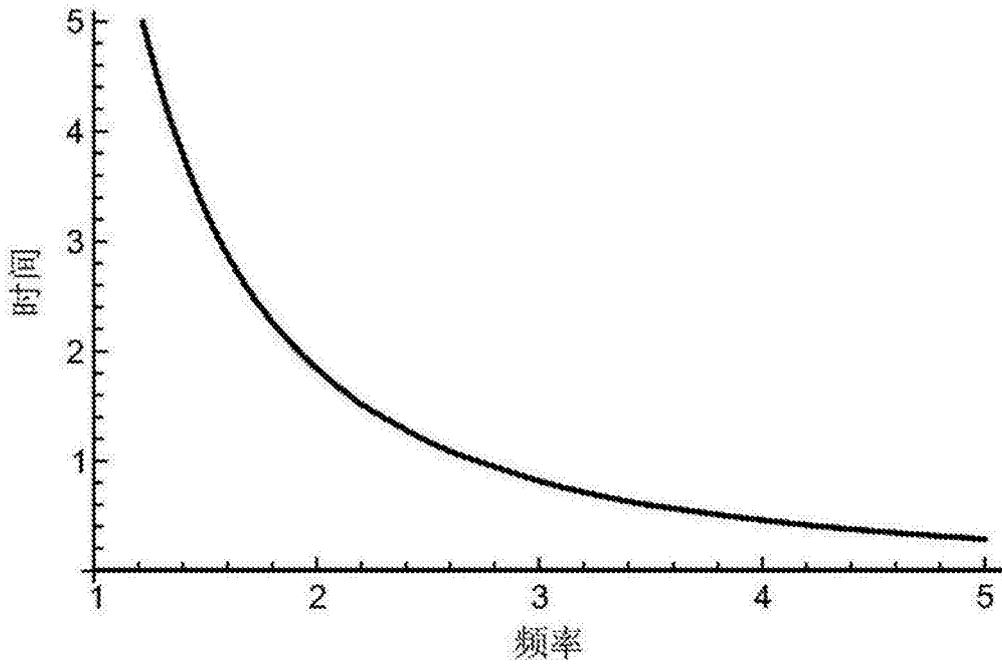


图12

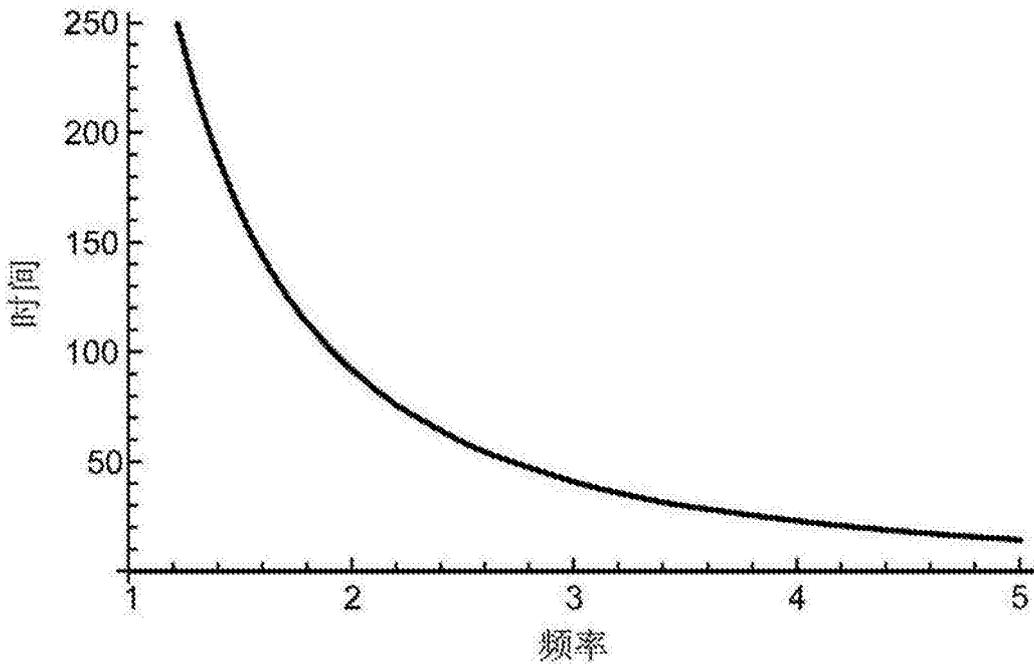


图13

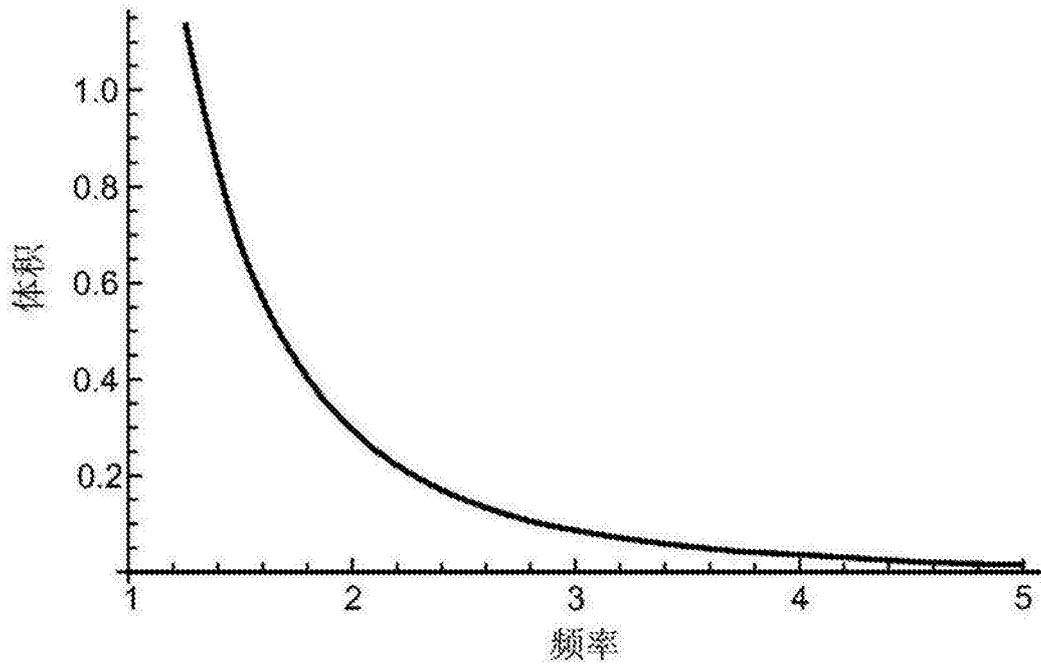


图14

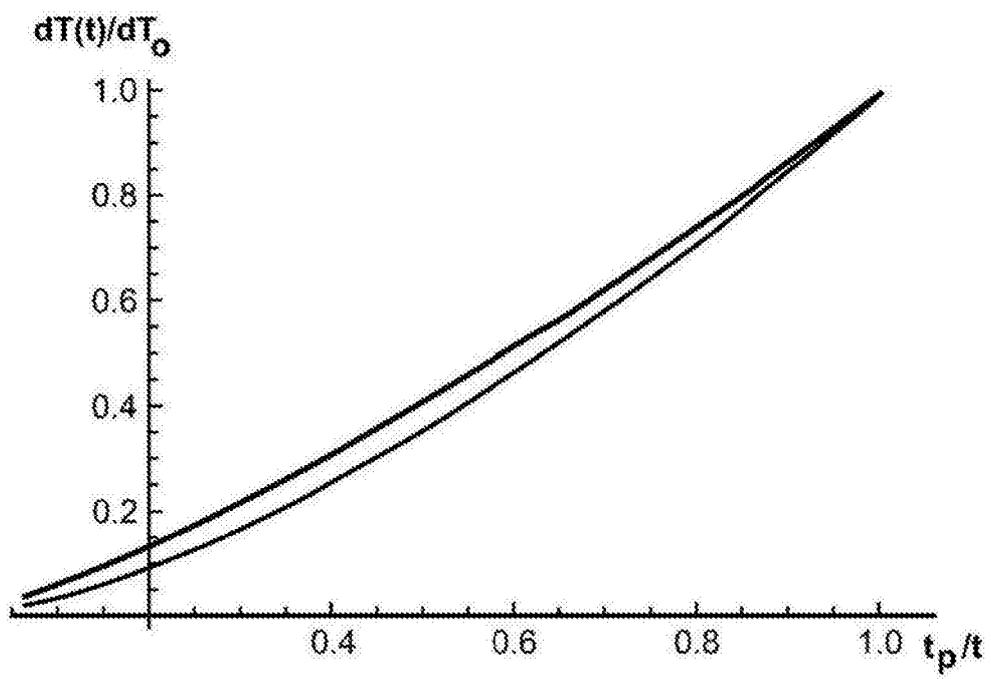


图15

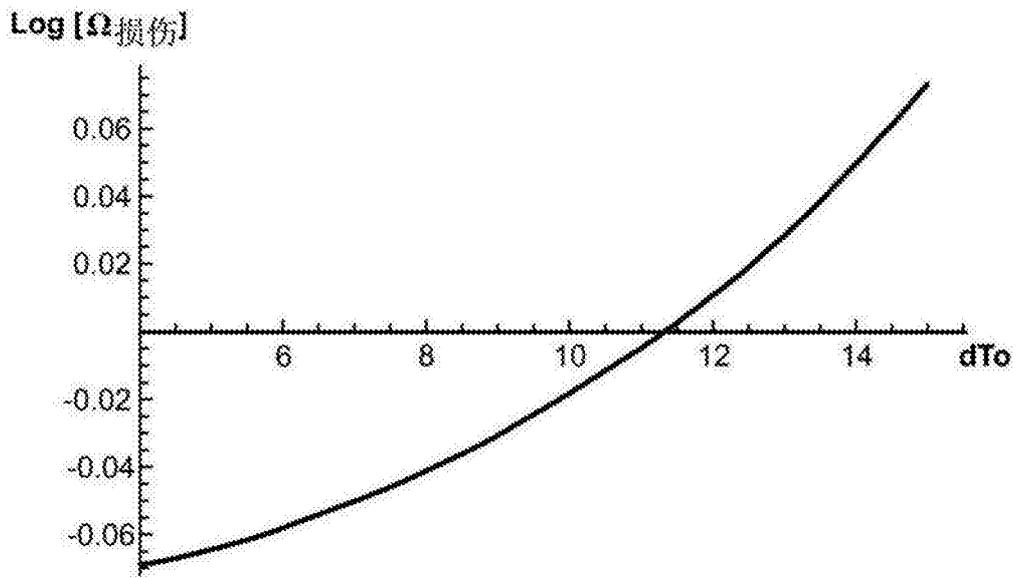


图16

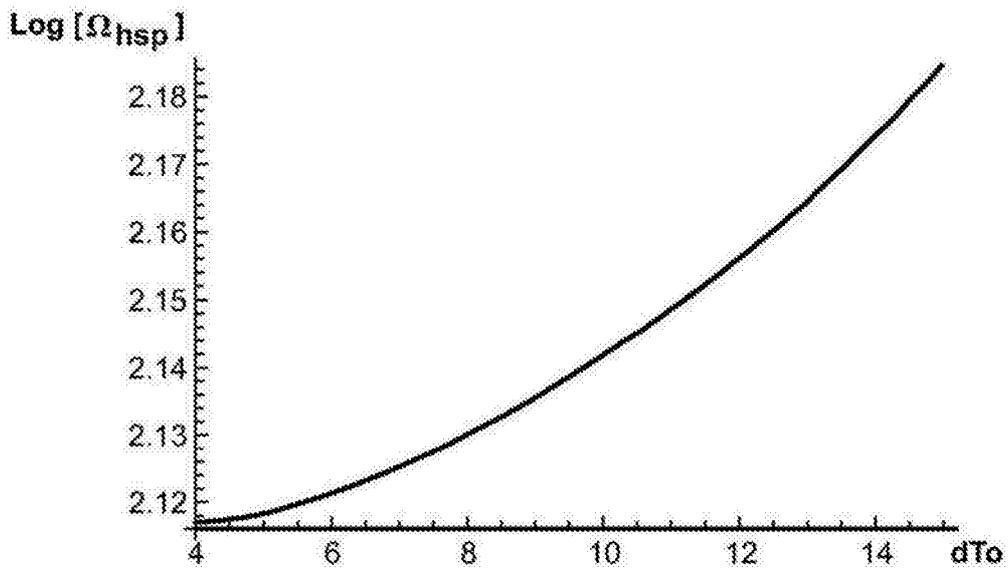


图17

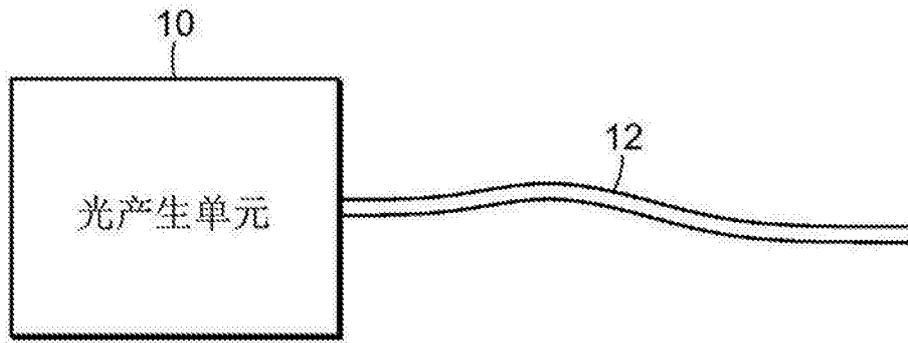


图18

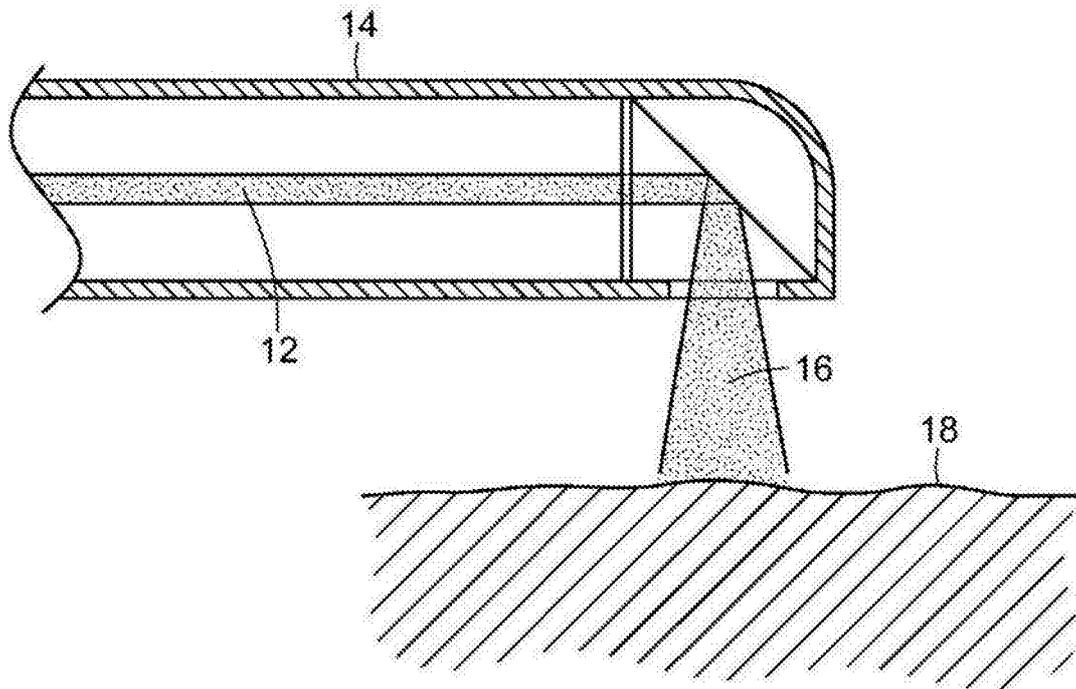


图19

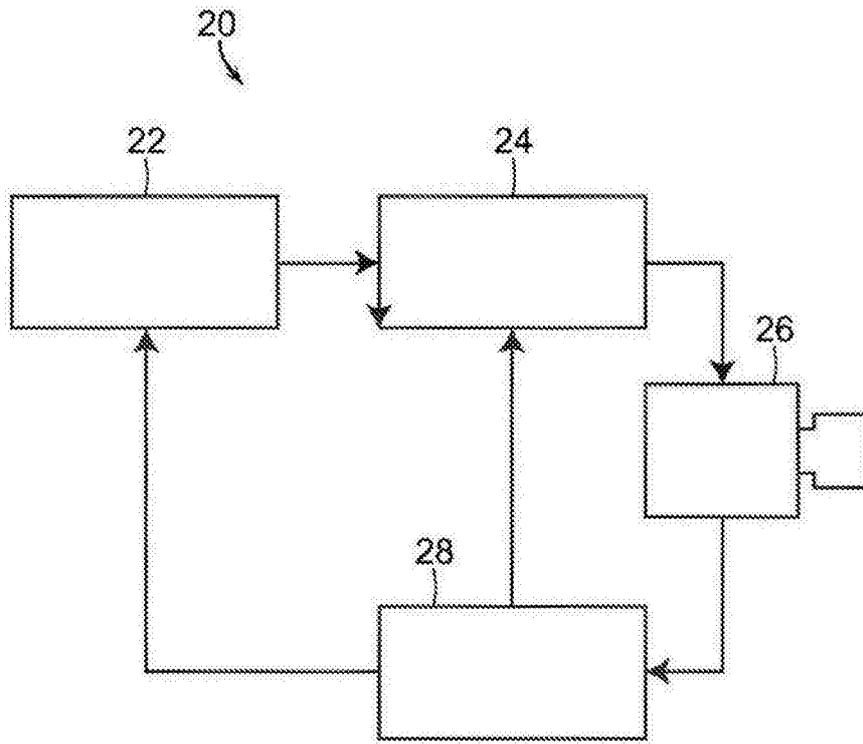


图20

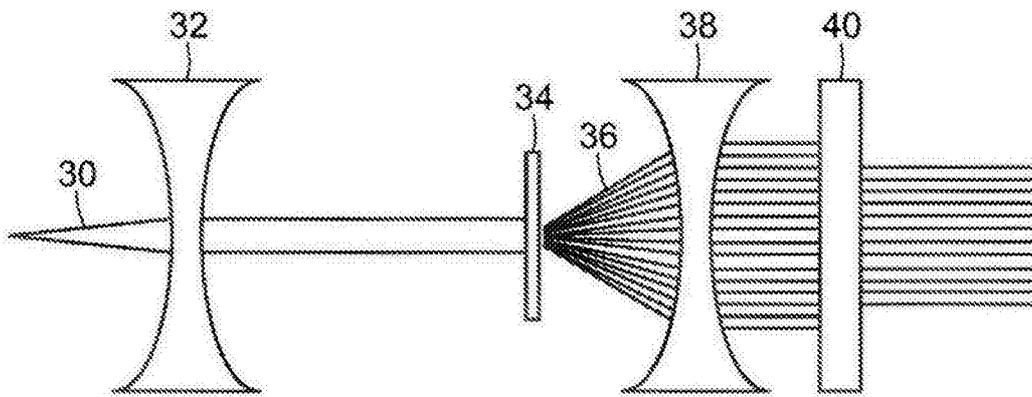


图21

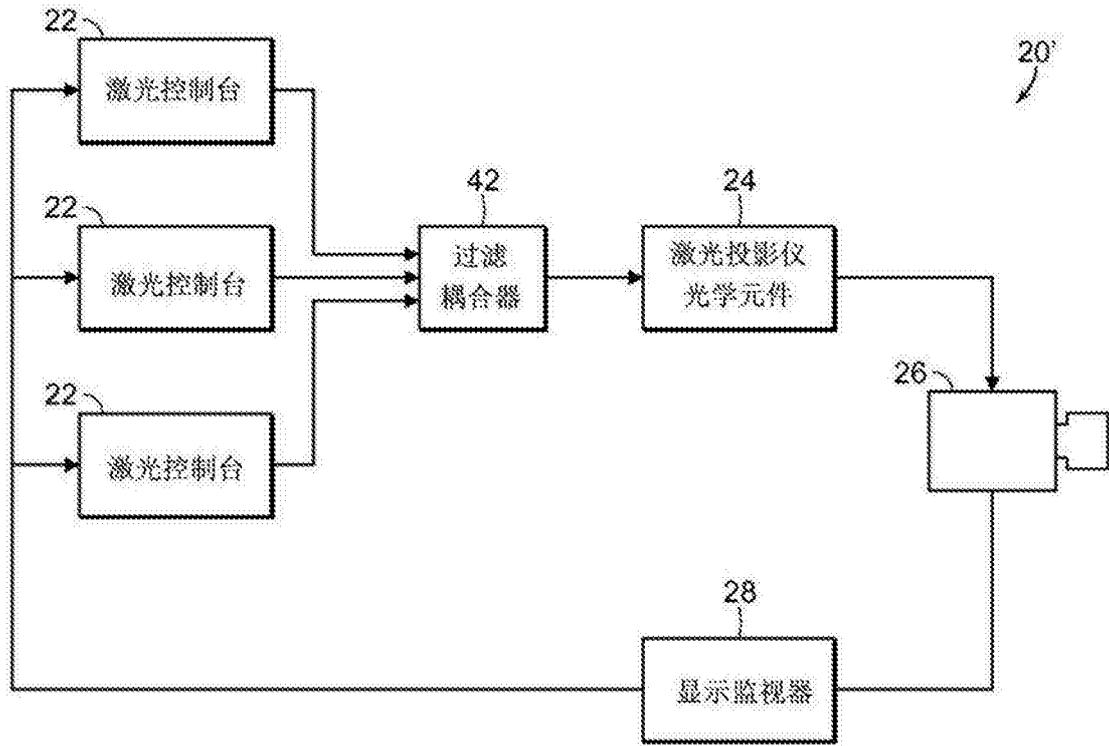


图22

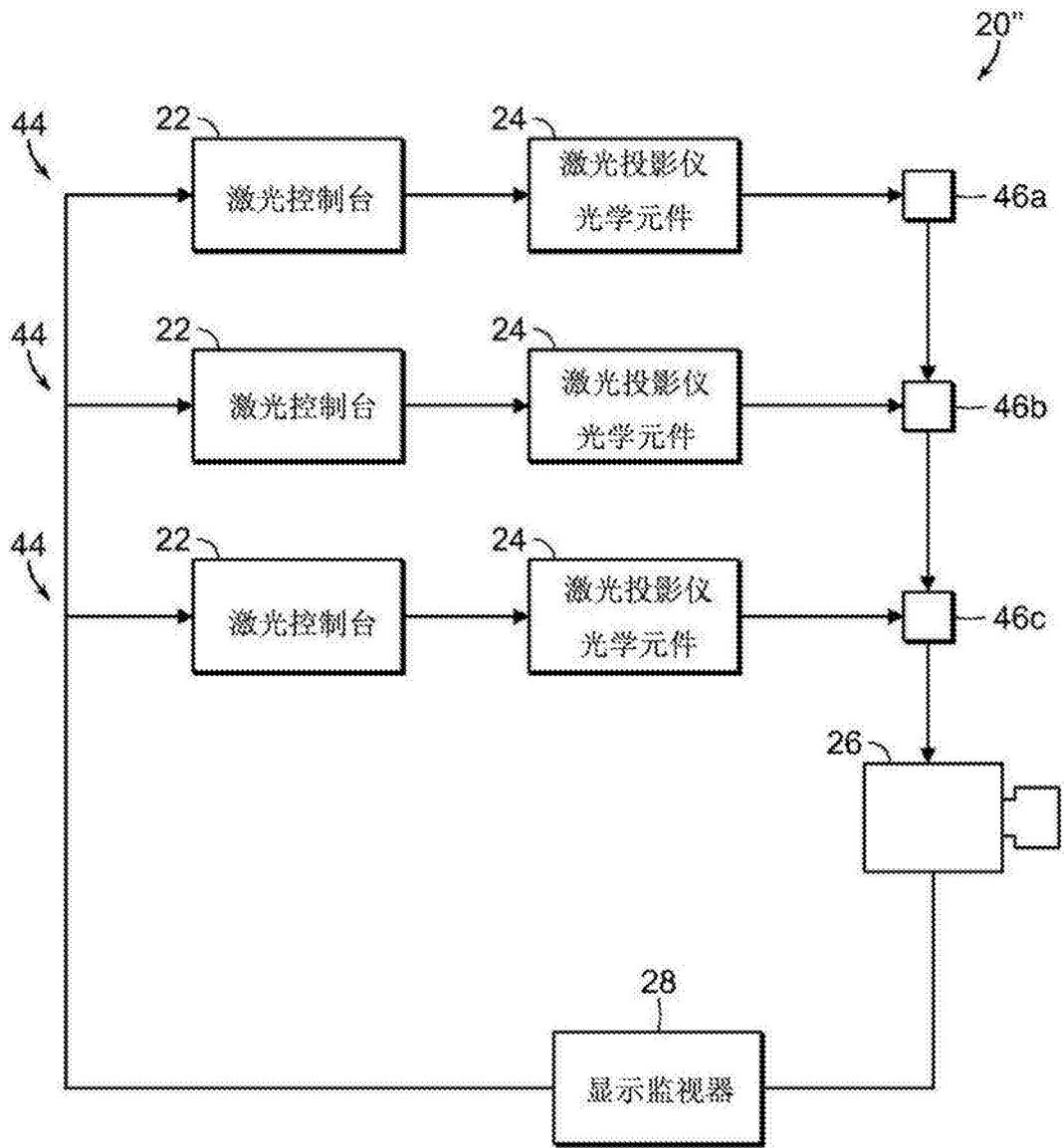


图23

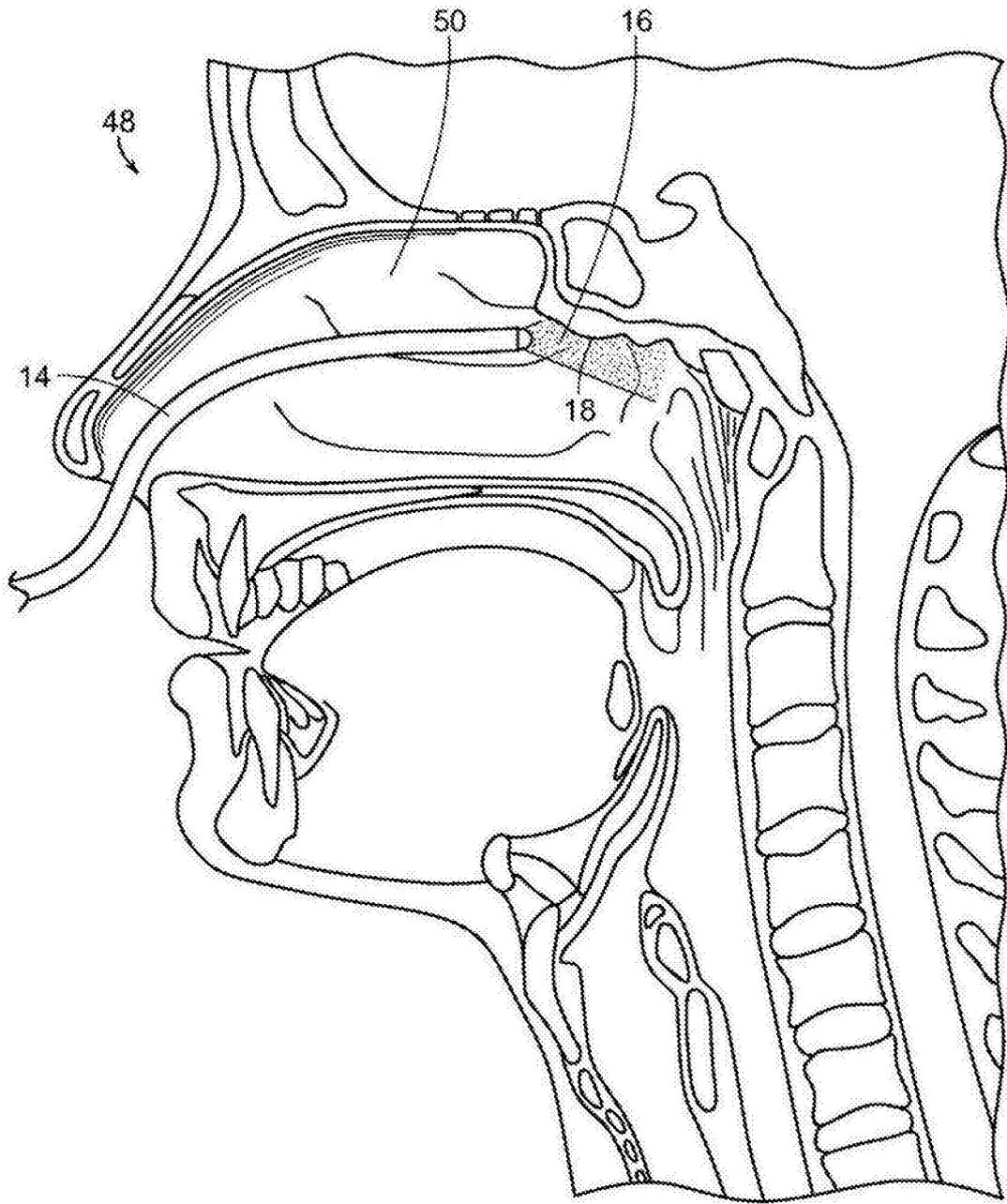


图24

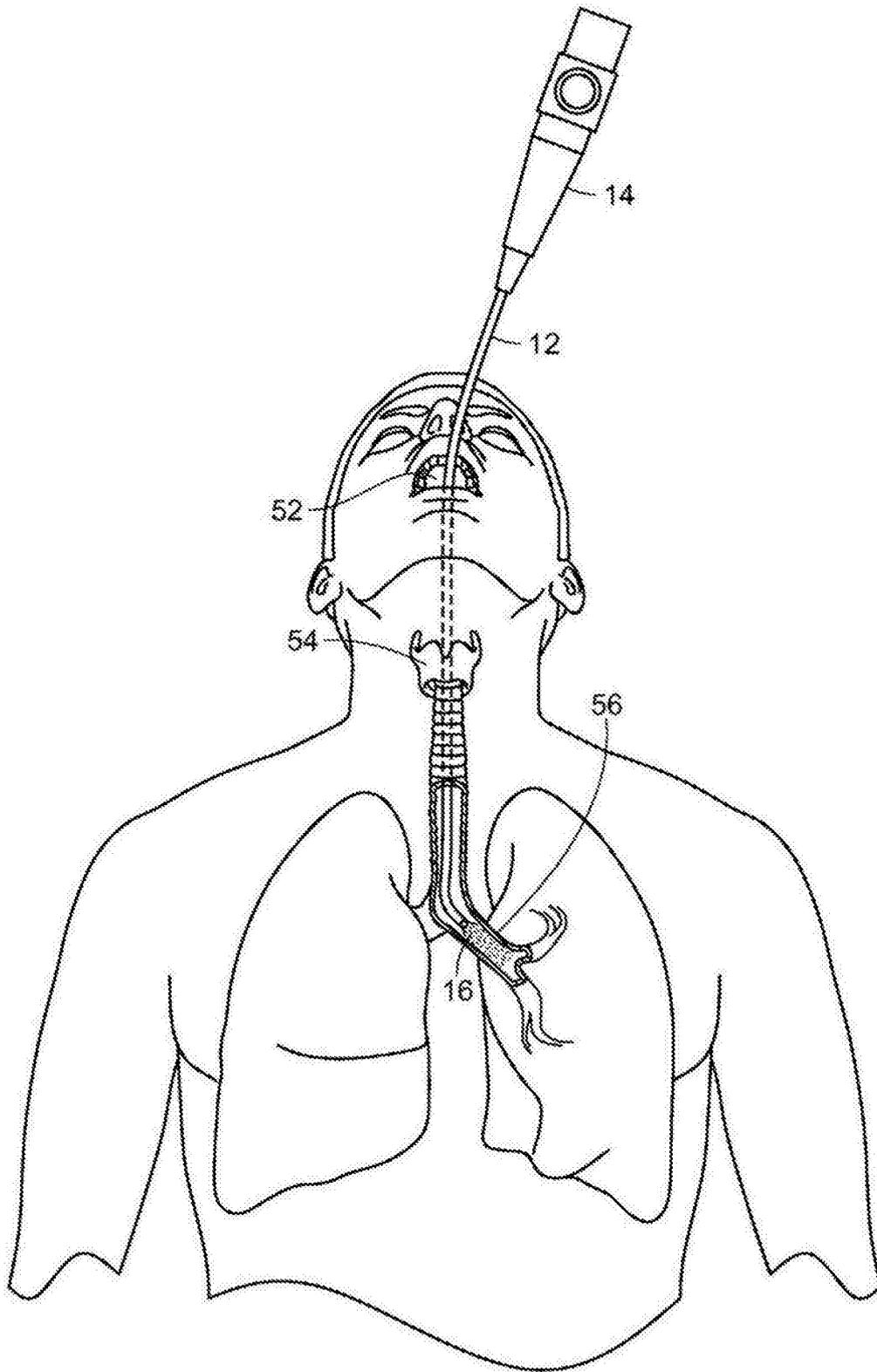


图25

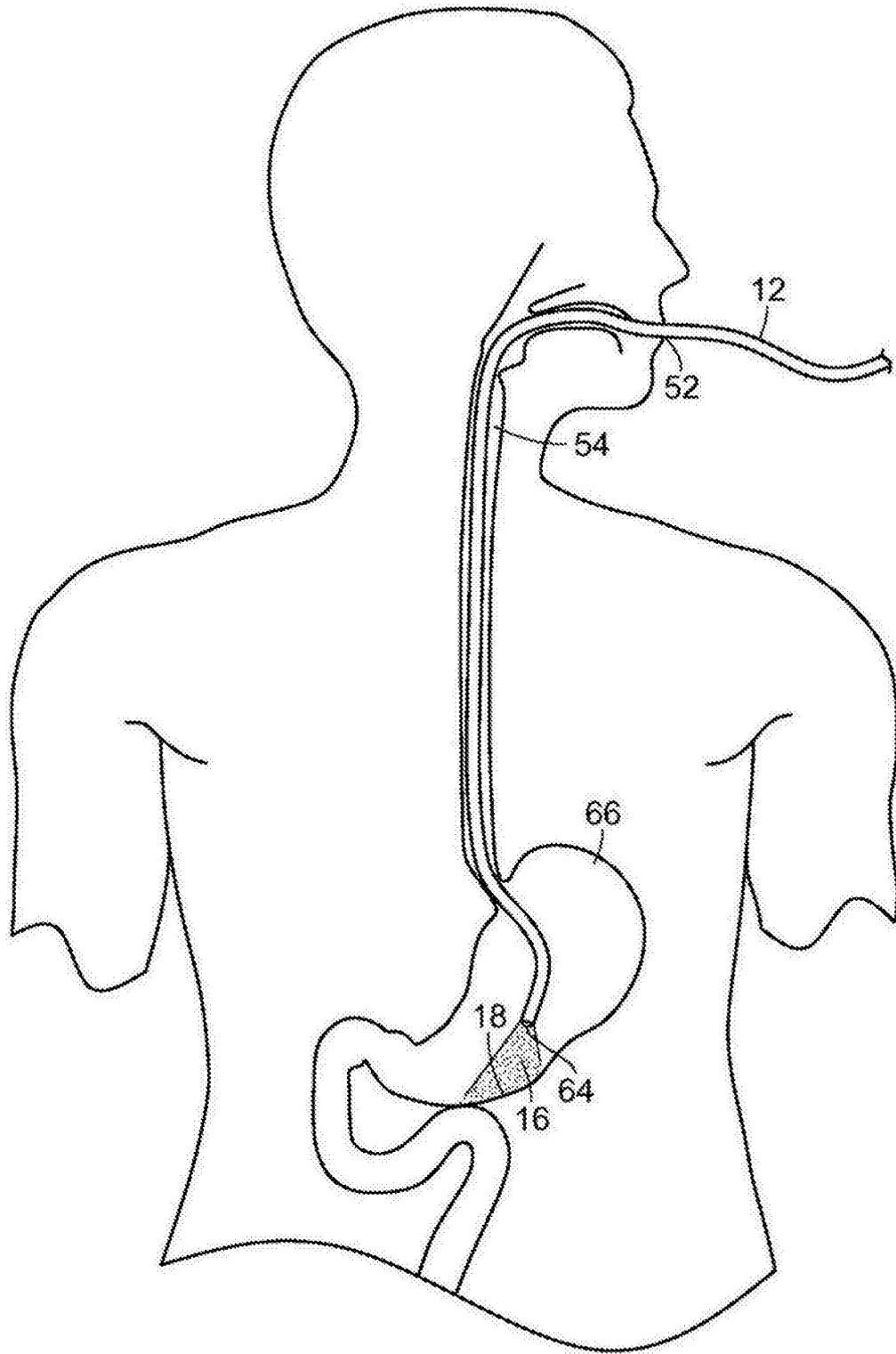


图27

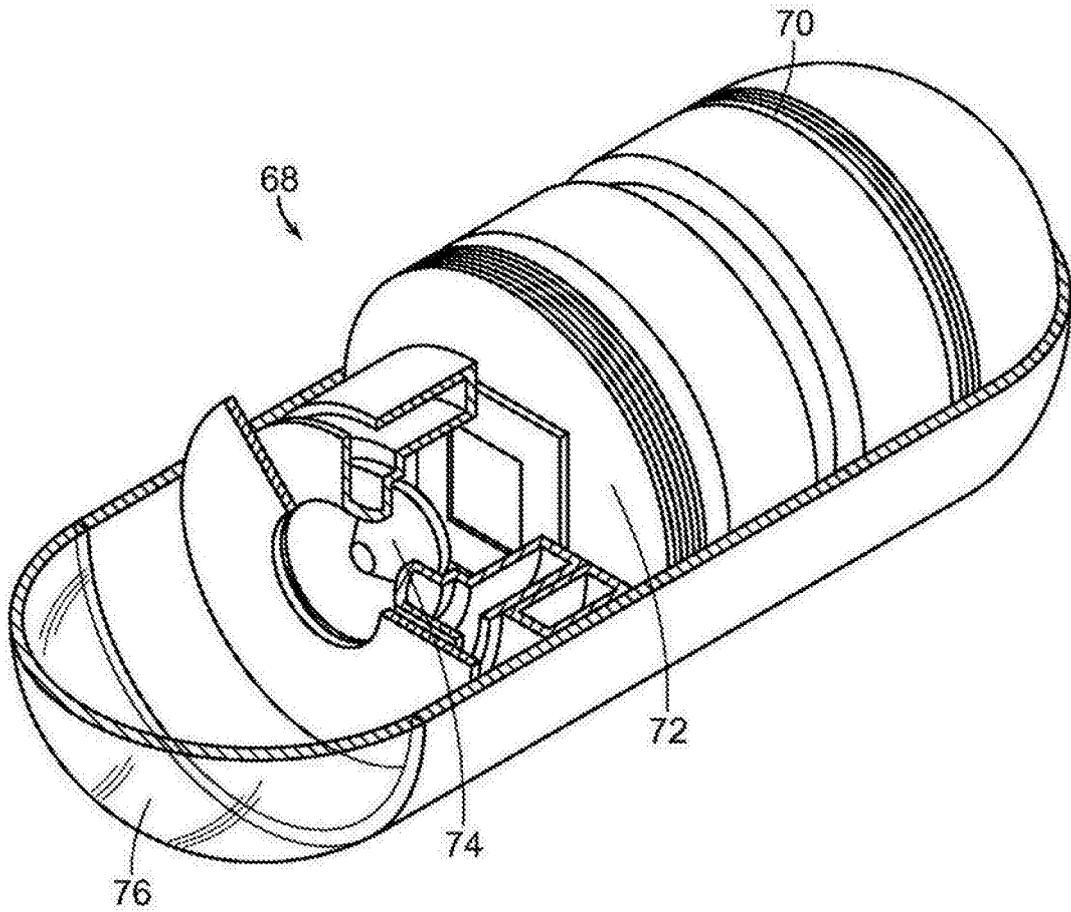


图28

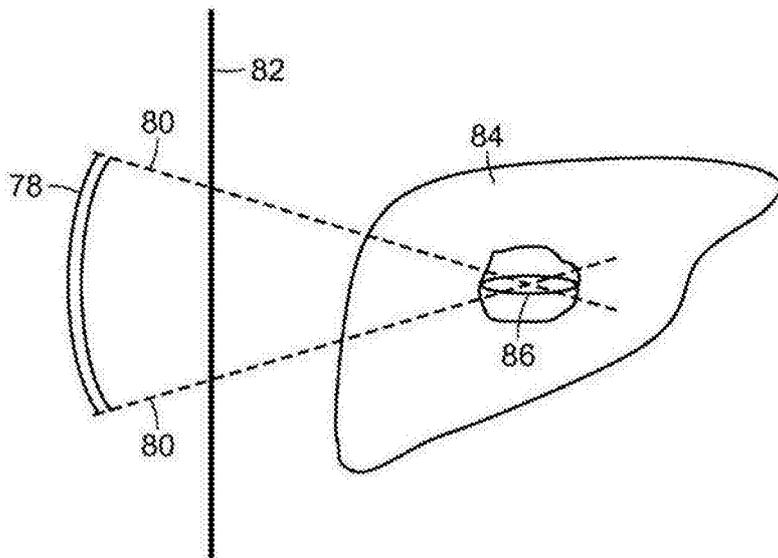


图29

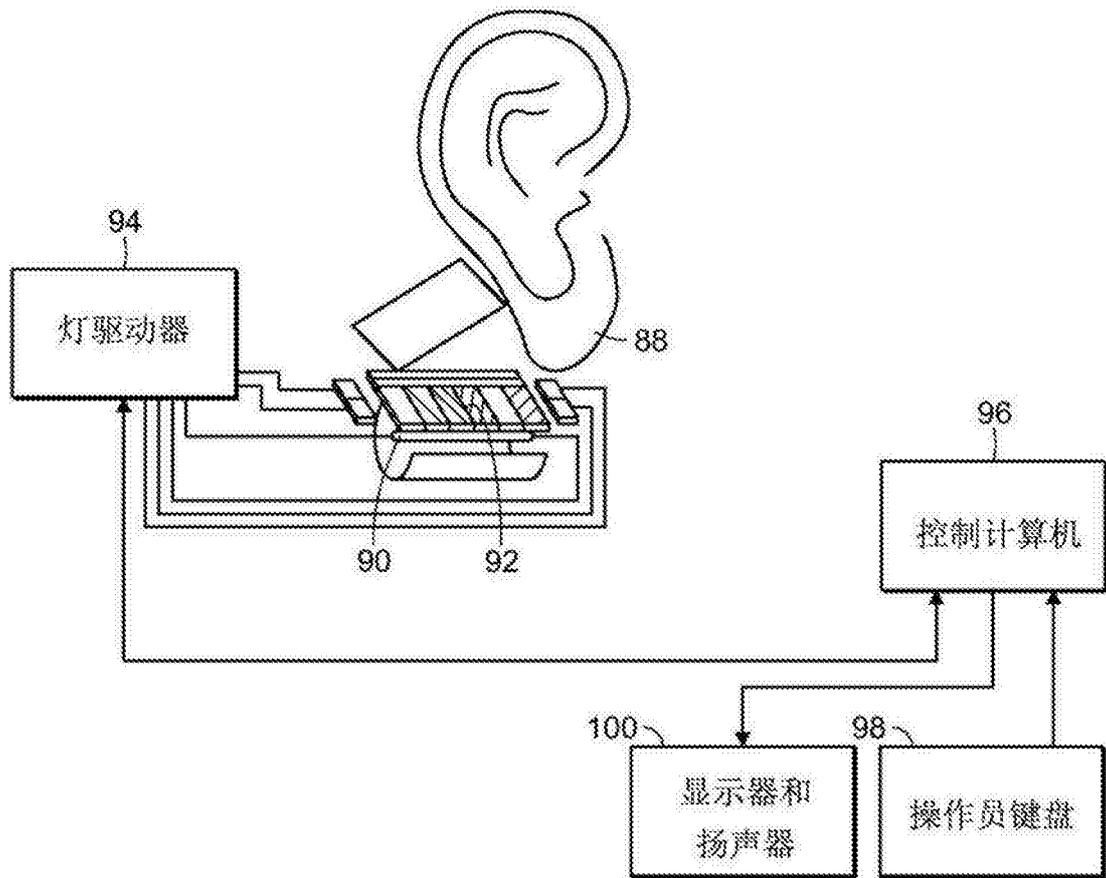


图30

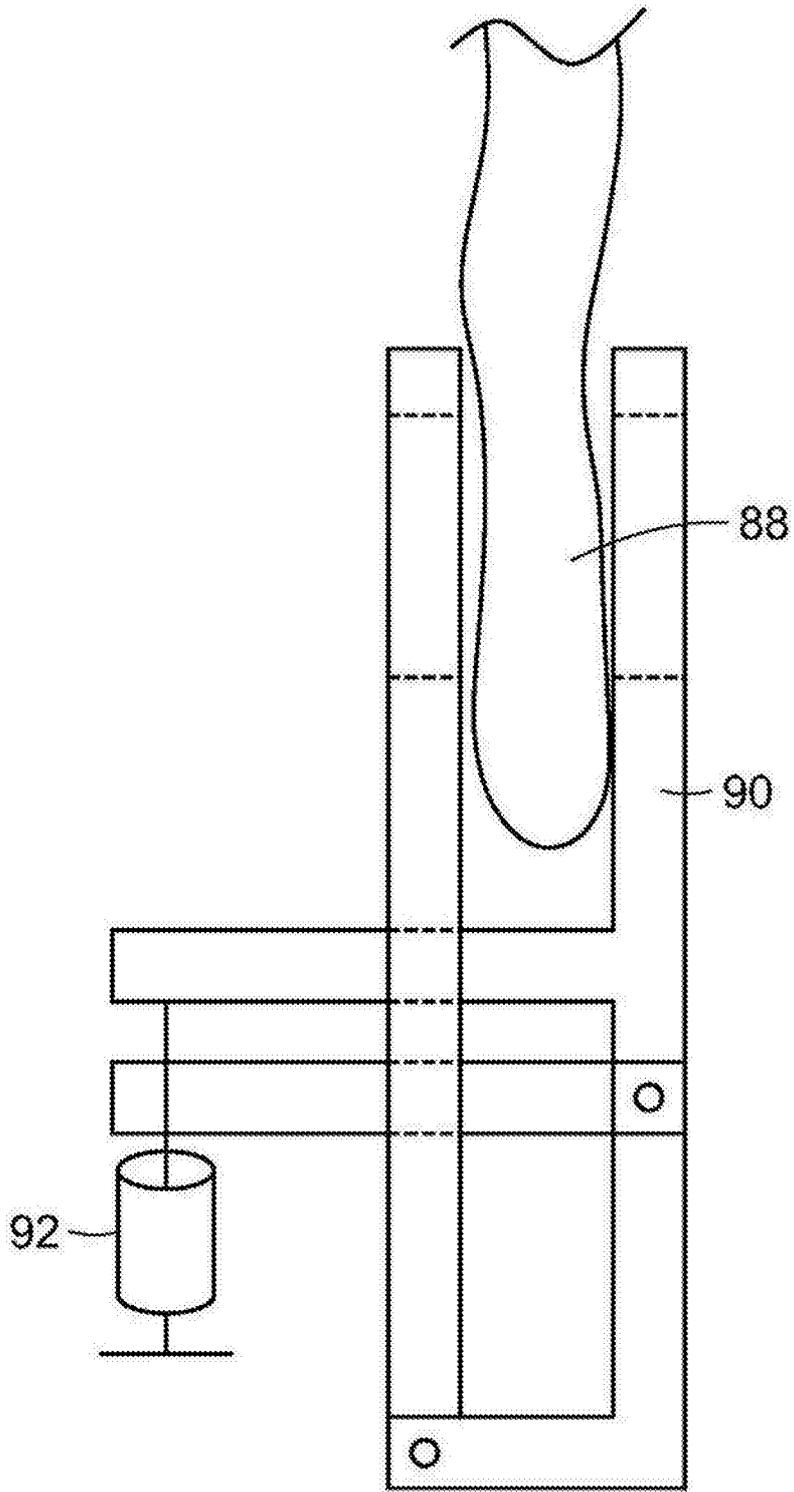


图31