

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102892454 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 23

(21) 申请号 201180006941. 0

(22) 申请日 2011. 01. 26

(30) 优先权数据

61/336, 838 2010. 01. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 07. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/022653 2011. 01. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02011/094367 EN 2011. 08. 04

(71) 申请人 迈克尔·A·埃文斯

地址 美国加利福尼亚州

申请人 康达帕瓦勒·T·文卡特斯瓦拉-拉奥

艾米丽·A·斯坦

(72) 发明人 迈克尔·A·埃文斯

康达帕瓦勒·T·文卡特斯瓦拉-拉奥

艾米丽·A·斯坦

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武晶晶 杨淑媛

(51) Int. Cl.

A61M 25/06 (2006. 01)

A61M 25/00 (2006. 01)

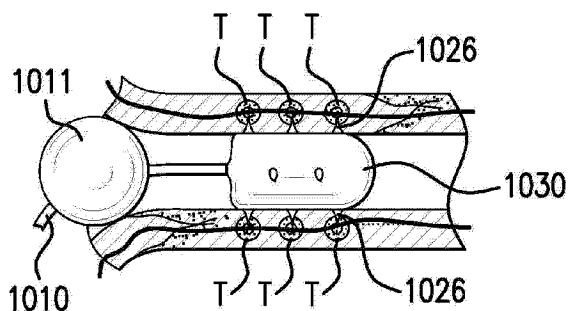
权利要求书 4 页 说明书 20 页 附图 18 页

(54) 发明名称

用于去神经支配的方法、装置以及药剂

(57) 摘要

在此描述了将一种药剂局部地递送到肾神经上的不同递送装置。这些递送装置被定位在肾动脉中的并且穿入肾动脉的壁以便将药剂递送到肾神经上。这些递送装置可以用于根据这些肾神经相对于肾动脉的纵向位置、径向位置以及深度来递送这种药剂。另外,在此描述了对肾神经和其他神经组织进行去神经处理、调节或以其他方式产生影响的不同方法。并且,在此描述了对肾神经和其他神经组织进行去神经处理、调节或以其他方式产生影响的不同药剂。



1. 一种用于将药剂靶向性递送到肾动脉壁内的多个肾神经靶位点的装置,这些肾神经靶位点与以下各项相关联,即:(1)相对于该肾动脉的开口的多个纵向位置,(2)相对于该肾动脉的圆周的多个径向位置,以及(3)相对于该肾动脉的内壁的多种深度,该装置包括:

一个导管;以及

一个递送元件,该递送元件可滑动地连接到该导管上,该递送元件被配置成有待至少部分地定位在该肾动脉之内,该递送元件包括多个递送点,这些递送点被连接到该递送元件上,该递送元件具有一种收回的配置,其中这些递送点被收回,该递送元件具有一种展开的配置,其中这些递送点能够穿入该肾动脉的内壁并且将该药剂实质上同时地递送到这些肾神经靶位点上;

其中这些递送点是以一种模式来配置的,该模式与这些肾神经靶位点的这些纵向位置、径向位置以及深度相对应。

2. 如权利要求1所述的装置,其中该递送元件是一个递送管,并且这些递送点被连接到该递送管的一个外表面上。

3. 如权利要求1所述的装置,其中该递送元件是一个螺旋件,并且这些递送点被连接到该螺旋件的一个面向外的表面上。

4. 如权利要求1所述的装置,其中该递送元件是一个气球,并且这些递送点被连接到该气球的一个外表面上。

5. 如权利要求1所述的装置,其中该递送元件是一个自膨胀式结构,并且这些递送点从该自膨胀式结构中的多个开孔伸出。

6. 如权利要求5所述的装置,其中该自膨胀式结构是一个自膨胀式网状物。

7. 如权利要求1所述的装置,其中该模式是预先确定的。

8. 如权利要求1所述的装置,其中该模式是由使用者来选择的。

9. 如权利要求1所述的装置,其中该模式是非环外周的。

10. 如权利要求1所述的装置,其中这些递送点被配置成用于递送很小量的该药剂。

11. 如权利要求1所述的装置,其中这些递送点中各自包括用于递送该药剂的一个递送管腔,这些递送管腔的尺寸随着离该肾动脉开口的距离而变化,这些递送管腔随着离该肾动脉开口的距离而递送变化量的该药剂。

12. 如权利要求1所述的装置,其中这些递送点中的一个或多个是实心的并且涂有该药剂。

13. 如权利要求1所述的装置,其中该导管界定了能够将一种冲洗剂递送到该肾动脉中的一个冲洗口,其中该冲洗剂能够对任何从这些肾神经靶位点处漏出的该药剂的至少一部分进行中和。

14. 如权利要求1所述的装置,进一步包括:

连接到该递送元件上的一个能量源,该能量源能够通过该递送点递送一种能量以增强该药剂的生物利用度。

15. 如权利要求14所述的装置,其中该能量源是一个超声波能量源。

16. 如权利要求14所述的装置,其中该能量源是一个热能量源。

17. 一种用于将药剂靶向性递送到肾动脉壁内的多个肾神经靶位点的方法,该方法包括:

确定该肾神经的一个位置；

基于该肾神经的位置选择多个肾神经靶位点，这些肾神经靶位点与以下各项相关联，即：(1) 相对于该肾动脉开口的多个纵向位置，(2) 相对于该肾动脉圆周的多个径向位置，以及 (3) 相对于该肾动脉内壁的多个深度；

选择一种递送元件，该递送元件包括多个递送点，这些递送点被连接到该递送元件上，这些递送点具有一种配置，该配置与这些肾神经靶位点的这些纵向位置、径向位置以及深度相对应；

在该肾动脉中展开该递送元件；

推动这些递送点进入该肾动脉的内壁以便穿透该肾动脉的内壁；

将该药剂通过这些递送点递送到这些肾神经靶位点处。

18. 如权利要求 17 所述的方法，进一步包括：

将一种冲洗剂通过该导管中的一个冲洗口递送进入该肾动脉中，其中该冲洗剂能够对任何从这些肾神经靶位点处漏出的该药剂的至少一部分进行中和。

19. 如权利要求 17 所述的方法，进一步包括：

使用连接到该递送元件上的一个超声波能量源通过该递送点递送一种超声波能量以增强该药剂的生物利用度。

20. 如权利要求 17 所述的方法，其中对该位置进行标测包括使用一个电标测导管。

21. 一种用于在哺乳动物中杀灭靶向的神经细胞的方法，该方法包括：

将一种增效剂局部地递送到这些神经细胞上，所用的量足以增强由一种刺激剂诱导的一种兴奋性信号的毒性作用；并且

将一种刺激剂局部地递送到这些神经细胞上，所用的量足以过度刺激这些神经细胞从而促进这些神经细胞的凋亡。

22. 如权利要求 21 所述的方法，其中该药剂是一种强心苷。

23. 如权利要求 23 所述的方法，其中该强心苷是地高辛、海葱次苷、或哇巴因(ouabin)。

24. 如权利要求 21 所述的方法，其中该刺激剂是谷氨酸盐或软骨藻酸。

25. 如权利要求 21 所述的方法，其中该刺激剂是一种强心苷。

26. 如权利要求 21 所述的方法，其中该刺激剂是针对一种神经生长因子(NGF)受体的一种抗体。

27. 如权利要求 21 所述的方法，其中该增效剂是连接到一种嗜神经性配体上，该嗜神经性配体对于多种神经特异性受体具有亲和力。

28. 如权利要求 21 所述的方法，其中该刺激剂是连接到一种嗜神经性配体上，该嗜神经性配体对于多种神经特异性受体具有亲和力。

29. 如权利要求 21 所述的方法，进一步包括：

将一种冲洗剂递送给围绕这些神经细胞的组织，该冲洗剂能够对任何过量的增效剂或刺激剂进行中和。

30. 如权利要求 29 所述的方法，其中该冲洗剂是地高辛免疫 Fab。

31. 如权利要求 21 所述的方法，进一步包括：

在递送该增效剂之前，将一种预备剂递送给围绕这些神经细胞的组织，该预备剂能够

降低该增效剂以及该刺激剂对围绕这些神经细胞的组织的一种作用。

32. 如权利要求 31 所述的方法,其中该预备剂是一种血管收缩剂。

33. 一种用于在哺乳动物中杀灭靶向的神经细胞的方法,该方法包括:

将一种增效剂局部地递送到这些神经细胞上,所用的量足以增强一种通道阻断剂的毒性作用;并且

将一种通道阻断剂局部地递送到这些神经细胞上,所用的量足以阻断该神经细胞的作用电位和复极化。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中该增效剂是一种强心苷。

35. 如权利要求 34 所述的方法,其中该强心苷是地高辛、海葱次苷、或哇巴因。

36. 如权利要求 33 所述的方法,其中该通道阻断剂是一种代谢物。

37. 如权利要求 36 所述的方法,其中该代谢物是一种河豚毒素、芋螺毒素、或其他毒素。

38. 如权利要求 33 所述的方法,其中该通道阻断剂是一种小分子。

39. 如权利要求 38 所述的方法,其中该小分子是维拉帕米、卡马西平、氨氯地平、或地尔硫卓。

40. 如权利要求 33 所述的方法,其中该通道阻断剂是一种竞争性离子。

41. 如权利要求 40 所述的方法,其中该竞争性离子是锂。

42. 如权利要求 33 所述的方法,其中该增效剂是连接到一种嗜神经性配体上,该嗜神经性配体对于多种神经特异性受体具有亲和力。

43. 如权利要求 33 所述的方法,进一步包括:

将一种冲洗剂递送给围绕这些神经细胞的组织,该冲洗剂能够对任何过量的增效剂进行中和。

44. 如权利要求 43 所述的方法,其中该冲洗剂是地高辛免疫 Fab。

45. 如权利要求 33 所述的方法,进一步包括:

在递送该增效剂之前,将一种预备剂递送给围绕这些神经细胞的组织,该预备剂能够降低该增效剂对围绕这些神经细胞的组织的一种作用。

46. 如权利要求 45 所述的方法,其中该预备剂是一种血管收缩剂。

47. 一种用于在哺乳动物中杀灭靶向的神经细胞的方法,该方法包括:

将一种刺激剂局部地递送到这些神经细胞上,所用的量足以过度刺激这些神经细胞从而促进这些神经细胞的凋亡;并且

将一种通道阻断剂局部地递送到这些神经细胞上,所用的量足以阻断该神经细胞的作用电位和复极化。

48. 如权利要求 47 所述的方法,其中该刺激剂是谷氨酸盐或软骨藻酸。

49. 如权利要求 47 所述的方法,其中该刺激剂是一种强心苷。

50. 如权利要求 47 所述的方法,其中该刺激剂是针对一种神经生长因子(NGF)受体的一种抗体。

51. 如权利要求 47 所述的方法,其中该通道阻断剂是一种代谢物。

52. 如权利要求 51 所述的方法,其中该代谢物是一种河豚毒素、芋螺毒素、或其他毒素。

53. 如权利要求 47 所述的方法,其中该通道阻断剂是一种小分子。
54. 如权利要求 53 所述的方法,其中该小分子是维拉帕米、卡马西平、氨氯地平、或地尔硫卓。
55. 如权利要求 47 所述的方法,其中该通道阻断剂是一种竞争性离子。
56. 如权利要求 55 所述的方法,其中该竞争性离子是锂。
57. 如权利要求 47 所述的方法,其中该刺激剂是连接到一种嗜神经性配体上,该嗜神经性配体对于多种神经特异性受体具有亲和力。
58. 如权利要求 47 所述的方法,进一步包括:
将一种冲洗剂递送给围绕这些神经细胞的组织,该冲洗剂能够对任何过量的刺激剂进行中和。
59. 如权利要求 47 所述的方法,进一步包括:
在递送该增效剂之前,将一种预备剂递送给围绕这些神经细胞的组织,该预备剂能够降低该刺激剂对围绕这些神经细胞的组织的一种作用。
60. 如权利要求 59 所述的方法,其中该预备剂是一种血管收缩剂。
61. 一种用于在哺乳动物中杀灭靶向的神经细胞的方法,该方法包括:
将一种强心苷局部地递送到这些神经细胞上,所用的量足以杀灭这些神经细胞。
62. 如权利要求 61 所述的方法,其中该强心苷是地高辛。
63. 如权利要求 62 所述的方法,其中该量是 0.0001 到 10mM。
64. 如权利要求 61 所述的方法,其中该强心苷是海葱次苷。
65. 如权利要求 64 所述的方法,其中该量是 0.0001 到 10mM。
66. 一种用于在哺乳动物中杀灭靶向的神经细胞的方法,该方法包括:
将软骨藻酸局部地递送到这些神经细胞上,所用的量足以杀灭这些神经细胞。
67. 如权利要求 66 所述的方法,其中该量是 0.00005 到 0.005mM。
68. 一种用于在哺乳动物中杀灭靶向的神经细胞的方法,该方法包括:
将一种芋螺毒素局部地递送到这些神经细胞上,所用的量足以杀灭这些神经细胞。
69. 如权利要求 68 所述的方法,其中该量是 0.00005 到 0.001mM。
70. 一种用于在哺乳动物中杀灭靶向的神经细胞的方法,该方法包括:
将一种黄曲霉毒素局部地递送到这些神经细胞上,所用的量足以杀灭这些神经细胞。
71. 根据权利要求 70 所述的方法,其中该量是 0.00001 到 0.003mM。

用于去神经支配的方法、装置以及药剂

[0001] 发明人：迈克尔·A·埃文斯，康达帕瓦勒·T·文卡特斯瓦拉-拉奥，和艾米丽·A·斯坦

相关申请的交叉引用

本申请要求了2010年1月26日提交的美国临时申请案序列号61/336,838的权益，该美国临时申请通过引用结合在此。

背景技术

[0002] 血管或其他身体通路可以用于通入身体的多个部分以将药剂递送到血管壁中的靶位点。举例来说，肾动脉可以用作通入路径以将治疗剂递送到这些肾神经，这些肾神经在这些肾动脉的壁内延伸。然而，要想充分精确地将治疗剂递送到这些肾神经可能很难。一种方法是使用该药剂“淹没”肾动脉圆周周围的整个区域。此方法使用的药剂大于必需量，并且可能对患者或周围组织有毒性。此外，毒性问题还会明显限制对杀死神经的特定治疗剂的选择以及提供有效治疗的能力。

[0003] 需要的是对实现所希望的治疗反应所必需的量的药剂进行局部地递送同时降低对周围组织的损伤或损害的一种途径。还需要的是更加精确地将药剂递送到血管壁内的靶位点的一种途径，以及对过量的药剂进行去除或中和以降低潜在毒性作用或血管伤害的一种途径。

[0004] 神经的去神经支配可以用于管理高血压、充血性心脏衰竭、末期肾病、以及其他病状。肾神经的射频(RF)切除已经实行过并且往往缺乏精细控制，并且可能引起对相邻组织(如构成血管壁的内皮衬里血管和平滑肌)的无意损害，从而导致血管损伤或闭塞。

[0005] 需要的是用于肾去神经支配的多种方法、装置、以及药剂，这些方法、装置以及药剂提供的对该去神经支配过程的控制高于RF切除或快速注射，以及用于受控制的递送和后续的中和以减少血管闭塞、痉挛或其他组织损伤的适当化学作用。

概述

[0006] 在此描述了一种用于将一种药剂靶向性递送到多个肾神经靶位点的装置。这些肾神经靶位点是在一个肾动脉的壁内。这些肾神经靶位点与以下各项有相关联，即：(1) 相对于该肾动脉的一个开口的多个纵向位置，(2) 相对于该肾动脉的一个圆周的多个径向位置，以及(3) 相对于该肾动脉的一个内壁的多种深度。

[0007] 该装置包含一个导管和一个递送元件，该递送元件可滑动地连接到于该导管上。该递送元件被配置成至少部分地定位在该肾动脉之内。该递送元件包含多个递送点，这些递送点被连接到该递送元件上。该递送元件具有一种收回的配置，其中这些递送点被收回。该递送元件具有一种展开的配置，其中这些递送点能够穿入该肾动脉的内壁并且将该药剂实质上同时地递送到这些肾神经靶位点上。

[0008] 这些递送点以一种模式来配置的，该模式与这些肾神经靶位点的这些纵向位置、径向位置以及深度相对应。

附图简要说明

[0009] 图 1A 示出了腹主动脉、肾动脉、肾神经以及肾的正视图。图 1B 示出了一个肾动脉 RA 和多个肾神经 RN 的剖视图。

[0010] 图 2A-2H 示出了一种递送装置的不同实施方案。

[0011] 图 3A-3G 示出了一种递送装置的不同实施方案。

[0012] 图 4A 示出了一种具有一个不透射辐射标示物的递送装置。

图 4B 示出了一种具有多个深度标记的递送装置。图 4C 示出了一种具有一个超声波传感器的递送装置。图 4D 示出了一种具有一个超声装置的递送装置。图 4E 示出了一种具有一个观测装置的递送装置。图 4F 示出了一种具有一个深度控制器的递送装置。

[0013] 图 5A 示出了一种具有多个冲洗口的递送装置。图 5B 示出了一种具有双气球的递送装置。

[0014] 图 6 示出了一种具有一个闭合的反馈回路的递送系统。

[0015] 图 7A 示出了一种药物洗脱支架。图 7B 示出了一种随时间释放的药剂。

[0016] 图 8A-8H 示出了使用递送装置 100 的一种方法的一个实施方案。

[0017] 图 9A-9E 示出了使用递送装置 1000 的一种方法的一个实施方案。

[0018] 图 10A 示出了定量时间内由数种药剂引起的细胞死亡的量。

[0019] 图 10B 示出了由数种药剂引起的细胞死亡的量与时间的关系。

详细描述

[0020] 在此描述了提供暂时性和永久性神经阻断的多种方法、装置、药剂、以及递送方法,这些方法、装置、药剂以及递送方法在特定位点对神经系统进行去神经支配,并且杀死神经细胞以治疗疾病。在此描述了多种递送系统和药剂,这些递送系统和药剂提供特定位点的治疗和控制这样使得控制作用被限于局部并且可以随时间加以调整来中断或调节神经反应以及上调或下调器官功能。还以使这些药剂靶向神经物质或对神经物质具有亲和力的方式对这些药剂进行配制。药剂还可以按时间依赖性的释放配置来递送,该配置将以持续方式集中治疗所希望的神经物质,同时降低对周围组织和相关功能的负面作用并且保护血管衬里和周围组织。药剂还可以组合递送或依次递送以提供药剂对靶向的神经物质的增强的生物利用度或生物活性。一些神经调节剂在通过使用机械、热、电、磁、电磁、低温或其他能量形式的方法递送以提供更高能量输入、生物利用度、穿透、热或化学活性时将具有较强作用。

[0021] 已使用不同的药剂、化学物质、蛋白质以及毒素来提供暂时性神经阻断。这些药剂中有一些,包括位点 1 钠通道阻断剂,如河豚毒素(TTX)、蛤蚌毒素(STX)、脱氨甲酰基蛤蚌毒素、类香草素(vanilloid)、以及新蛤蚌毒素(neosaxitoxin),被用作局部麻醉调配物。其他药剂,如利多卡因(lidocaine)可以用作暂时性神经阻断药剂,而芋螺毒素也可以提供暂时性神经阻断。尚不知能够提供神经阻断的其他药剂是影响肌肉收缩力的药物,如强心苷,这些药物已用于治疗充血性心脏衰竭和心律不整,并且最近已鉴别出霍米德(hoiamide)展现了影响肌肉收缩力的特性。这些药剂对于实现暂时性神经阻断是有用的,并且在过量或与影响肌肉收缩力的药剂组合时,实现了长期神经阻断并且增强了神经细胞损伤。要求用于实现永久性神经阻断、去神经支配和/或神经调节以控制身体功能(如心率、高血压、代谢功能、疼痛、关节炎等)的多种装置、药剂和/或控制方法。另外,需要能够永久地削弱神经细胞的功能或确切地杀死神经细胞并且诱导细胞凋亡,从而影响神经传导

路径的多种化合物或多种药剂。药剂的实例是神经毒素,如河豚毒素、血清毒素、 ω -芋螺毒素;神经性毒剂(nerve agent),如有机磷酸盐、萨林(sarin)、以及其他药剂;针对神经生长激素(如神经生长因子(NGF),为神经妥乐平(neurotropin)家族的典型成员)的拮抗剂抗体;过量或与影响肌肉收缩力的药物组合的兴奋性氨基酸,如谷氨酸盐和软骨藻酸。过量浓度的一种以上通道阻断剂(如锂、卡马西平、以及维拉帕米)或一种以上这些通道阻断剂的组合可以用于促进神经细胞死亡。

[0022] 用于递送位点特异性的去神经支配药剂的装置要求对靶位置、组织深度、以及神经物质的位置进行精确控制。这类方法和装置可包含多个导管,这些导管与空心注射口或涂有药剂的实心伸出物以及定位结构(如可充气式气球或自膨胀式弹簧样结构)整合在一起,采用最小侵袭性的介入术中使用的标准的基于导管的递送和展开方法。在一种方法中,由如弹簧钢、镍钛等材料形成的机械膨胀式装置、自膨胀式装置或编织的结构可以置于在所希望的位点处,并且在适当的位置被活化或释放,以允许按预定模式将药剂递送到在离管腔表面特定深度处的沿动脉壁的离散的不相邻位点,神经物质存在于这些特定深度处或神经信号路径位于这些特定深度处。这些膨胀式装置可以允许在治疗过程中进行灌注,并且还可以用于提供一个停止或转位机构以向使用者提供离主动脉开口预定长度的治疗。

[0023] 这些装置还可以是具有将药剂灌注或注射到组织或一个血管的壁中的实心伸出物的气球,或管和注射器递送方法。可以使用一种编织的结构来将一个递送导管锚固并且帮助将该递送导管固定在一个血管(如肾动脉)中并且将药剂实质上同时地递送到沿该动脉的一或多个位点。这些用于递送的位点的深度、线性间距以及圆周间距对在保持血管结构(内皮细胞、内膜、以及中膜)和功能,同时降低由施加热、RF或其他形式的能量引起的对易损的血管衬里的损伤的同时实现所谢昂的治疗作用来说很重要。另外,该编织的结构可以由在低膨胀压力下适应于血管以定位用于药剂递送的伸出物同时降低内皮剥脱的材料构造。该编织的结构还可以包含在去神经支配过程中非阻塞性功能(在肾动脉的情况下,血流灌注;或在肝中,胆汁分泌)的特征。

[0024] 其他递送系统可以包含由生物可降解或涂布过的非生物可降解的装置(如具有伸出结构(实心伸出物或管)的支架)制成的气球和可植入系统以用于递送会影响神经阻断和/或控制神经信号传导同时治疗动脉粥样硬化疾病等的神经的去神经支配药物或分子。可以在递送系统中增加超声或其他形式的机械搅拌以进一步辅助并且增强进入外膜中的药剂递送、扩散以及活动。

[0025] 其他递送方法可以包括局部化治疗,该局部化治疗将药剂包装在一种可以调节药剂的递送速率或对药剂的半衰期有影响的递送介质中,同时降低对周围组织的影响。这类配置可以包含从具有特定衰变速率和递送特征曲线(profile)的生物可降解的聚合物或水凝胶和流体释放的随时间释放的微球。神经纤维再生的潜在性也可以通过能够持续杀死或阻断随时间再生的神经纤维的随时间释放的系统来解决。

[0026] 为了更精确地定位靶神经物质,可以与用于递送疗法的递送系统组合使用不同诊断装置。这类成像手段包括电脑断层摄影(CT)、磁共振成像(magnetic-resonance imaging, MRI)、透视检查、或超声波。超声可以是外部的或内部引导的,并且可以使用不同药剂,如超声波造影剂或超声波微泡剂来辅助对神经物质、其位置以及用于去神经支配的位点进行成像。超声可以测量血管壁厚度和递送装置的安置以确保准确递送。不同于血管

造影术,超声、还能够对斑块进行成像并且帮助确定接触到神经物质所需的穿透深度。举例来说,在健康的动脉中,主要存在于血管壁的外膜区中的神经元位于离血管的内部管腔约2-3毫米处。当患病时,此距离的增加量为斑块的厚度。动脉粥样硬化斑块通常是沿血管的圆周和长度不均匀分布的。超声引导的成像可以帮助定位用于去神经支配的靶位置。

[0027] 电解剖标测和MRI方法也可以用于鉴别靶位置并且递送药剂。在电解剖标测中,使用与外部电磁场连接的标测传感器来对导电路径以及血管和组织周围的神经元信号活动进行标测。外部(线圈磁体)和内部(基于导管的线圈)MRI成像方法也可以用来对神经物质和神经信号活动进行标测。

[0028] 递送这些药剂的另一方面是降低对周围组织和器官的有害作用。所描述的递送系统和方法可以包含一个中和剂冲洗系统,该中和剂冲洗系统使任何超出所希望的递送位点的药剂或任何不结合靶位点内的靶神经元的药剂失活。为了提供此控制和中和剂功能,递送系统可以包含双隔离气球,其中药剂在气球或系统之间进行递送,这些气球或系统在药剂递送过程中或之后抽吸或中和任何过量材料或流体。聚合物递送系统还可以合并有利用用于实现程序化失活或破坏的包衣(如氧化剂等)通过预定方式或在预定时间内使残余药剂失活或破坏残余药剂的材料。作为替代方案,递送的药剂可以配制在一种随时间释放的材料中,当该材料被展开时,未结合的药剂即被肾冲洗。

[0029] 图1A示出了腹主动脉AA、肾动脉RA、肾神经RN以及肾K的正视图。这些肾神经在该肾动脉的壁内纵向延伸。图1B示出了肾动脉RA和肾神经RN的剖视图。

[0030] 在此描述了用于将一种药剂局部靶向性递送到这些肾神经的不同递送装置。这些递送装置被定位在肾动脉中并且穿透进入肾动脉的壁以便将该药剂递送到这些肾神经。这些递送装置可以用于根据以下三个参数来递送该药剂:

[0031] (1) 纵向位置。这些肾神经沿该肾动脉纵向延伸。所描述的递送装置不是将一种药剂递送到这些神经的仅仅一个纵向位置,而是可以用于将一种药剂递送到这些神经的沿肾动脉长度的多个离散(不相邻)的纵向位置。

[0032] (2) 径向位置。这些肾神经位于相对于该肾动脉的一个圆周的不同的径向位置。所描述的递送装置不是将药剂递送到仅仅一个径向位置,而是可以用于将药剂同时递送到肾动脉的多个径向位置。

[0033] (3) 深度。这些肾神经位于相对于该肾动脉的一个内壁的不同深度处。所描述的递送装置不是将药剂递送到一个固定的深度或距离,而是可以用于将药剂递送到一定范围的所希望的深度或距离。这些所希望的深度可以沿递送装置的纵向轴线而变化以适应(account for)沿肾动脉长度的解剖变化。

[0034] 所描述的递送装置能够将药剂递送到沿肾神经长度的离散并且不相邻的多个点,从而有效增加所治疗的或暴露于该药剂的肾神经的量。所描述的递送装置还允许通过以一种更精确地靶向的方式递送药剂来递送少量的欲使用的药剂。

[0035] 图2A示出了一种递送装置100的一个实施方案。递送装置100包含一个导管110和一个递送管120,该递送管120可滑动地连接于导管110内。递送管120包含一个远端124,该远端124具有一个递送点126。递送管120可以包含一个递送管腔125。作为替代方案,递送管120可以是实心的,而不是空心的。

[0036] 递送管120从导管110的一个纵向轴线向外偏离。递送管120可以由一种形状记

忆性并且具超弹性的合金制成,该合金如镍钛、不锈钢、或强度和韧性足以实现所希望的深度的穿透的其他适合的材料。递送管 120 可以利用镍钛的形状记忆特性或超弹性特性或钢或用于制造弹簧的其他合金的弹簧特性来预成形为所希望的三维配置,这样使得导管一经撤回,递送管 120 立即与壁 W 接触并且穿透进入壁 W 中。递送点 126 可以是尖锐的。递送管腔 125 可以具有一个内表面,该内表面用聚乙烯或其他适合的材料进行涂布或处理以降低药剂因在递送该药剂时粘着在递送管腔 125 内部所致的损失或降解

[0037] 递送管 120 是以收缩的状态递送到导管 110 内部的,其中递送点 126 不暴露。递送管 120 被定位在一个血管 V 中的一个靶位点 T 的纵向位置处。导管 110 还可以旋转以将递送点 126 定位在靶位点 T 的一个径向位置处。递送管 120 然后从导管 110 中延伸以暴露递送点 126 并且穿透进入壁 W。递送管 120 延伸直到递送点 126 被定位在靶位点 T 的一个深度处。递送管 120 然后将一种药剂通过递送管腔 125 递送到靶位点 T。作为替代方案,递送点 126 可以用一种能够被靶位点 T 吸收的药剂进行处理或涂布。

[0038] 图 2B 示出可一种递送装置 200 的另一实施方案。

递送装置 200 与递送装置 100 相似,但包含多个递送管 120。每个递送管 120 可以独立地从导管 110 中延伸并且收缩。递送装置 200 允许同时对同一纵向位置处的多个靶位点 T 进行治疗。

[0039] 图 2C-2D 示出了一种递送装置 300 的另一实施方案。

图 2C 示出了递送装置 300 的一个侧视图。图 2D 示出了递送装置 300 的一个端视图。递送装置 300 包含一个导管 310,该导管 310 具有多个端口 316。端口 316 是相对于导管 310 的一个纵向轴线成同一角度而形成的。递送装置 300 还包含多个递送管 320,这些递送管 320 可滑动地连接于导管 310 内。递送管 320 可以均匀地或不规则地间隔。每个递送管 320 包含一个远端 324,该远端具有一个递送点 326。每个递送管 320 可以包含一个递送管腔 325。作为替代方案,一或多个递送管 320 可以是实心的,而不是空心的。

[0040] 递送管 320 从导管 310 的一个纵向轴线向外偏离。递送管 320 可以由一种形状记忆合金制成,该合金如镍钛或其他适合的材料。递送管 320 可以利用镍钛的形状记忆特性或超弹性特性或钢或用于制造弹簧的其他合金的弹簧特性来预成形为一种所希望的三维配置,这样使得导管一经撤回,递送管 320 立即与壁 W 接触并且穿透进入壁 W。递送点 326 可以是尖锐的。递送管腔 325 可以具有多个内表面,这些内表面用聚乙烯或其他适合的材料进行涂布或处理以降低药剂因粘着在递送管腔 325 内部所致的损失或降解。

[0041] 递送管 320 是以收缩的状态递送到导管 310 内部的,其中递送点 326 不暴露。递送管 320 被定位在一个血管 V 中的一个靶位点 T 的纵向位置处。导管 310 还可以旋转以将递送点 326 定位在靶位点 T 的一个径向位置处。递送管 320 然后从导管 310 中延伸通过端口 316 以暴露递送点 326 并且穿透进入壁 W。递送管 320 可以延伸直到递送点 326 被定位在靶位点 T 的一个深度处。递送管 320 然后将一种药剂通过递送管腔 325 递送到靶位点 T。或者,递送点 326 可以用一种能够被靶位点 T 吸收的药剂进行处理或涂布。递送装置 300 允许同时对一个相似径向位置处的一个较长的靶位点 T 进行治疗。

[0042] 图 2E-2F 示出了一种递送装置 400 的另一实施方案。

图 2E 示出了递送装置 400 的侧视图。图 2F 示出了递送装置 400 的端视图。递送装置 400 与递送装置 300 相似,但包含多个端口 316,这些端口 316 是相对于导管 310 的一个纵向

轴线成不同角度而形成的。因而递送管 320 以不同角度从导管 310 中延伸。递送装置 400 允许同时对多个径向位置处的多个更长的靶位点 T 进行治疗。

[0043] 图 2G 示出了一种递送装置 500 的另一实施方案。

递送装置 500 包含一个导管 510, 该导管具有多个端口 516, 每个端口 516 是在一个分开的导管区段 518 上形成的。每个导管区段 518 可以可滑动地布置在它前面的导管区段 518 内。递送装置 500 还包含多个递送管 520, 这些递送管可滑动地连接于导管 510 内。每个递送管 520 包含一个远端 524, 该远端具有一个递送点 526。每个递送管 520 可以包含一个递送管腔 525。作为替代方案, 一或多个递送管 520 可以是实心的, 而不是空心的。

[0044] 递送管 520 从导管 510 的一个纵向轴线向外偏离。递送管 520 可以由一种形状记忆合金制成, 该合金如镍钛或其他适合的材料。递送管 520 可以利用镍钛的形状记忆特性或超弹性特性或钢或用于制造弹簧的其他合金的弹簧特性来预成形为一种所希望的三维配置, 这样使得导管一经撤回, 递送管 520 立即与壁 W 接触并且穿透进入壁 W。递送点 526 可以是尖锐的。递送管腔 525 可以具有多个内表面, 这些内表面用聚乙烯或其他适合的材料进行涂布或处理以降低药剂因粘着在递送管腔 525 内部所致的损失或降解。

[0045] 递送管 520 是以收缩的状态递送到导管 510 内部的, 其中递送点 526 不暴露。每个导管区段 518 可以独立地延伸并且收缩以将递送管 520 定位在靶位点 T 的纵向位置处。每个导管区段 518 还可以独立地旋转以将递送点 526 定位在靶位点 T 的径向位置处。递送管 520 然后从导管区段 518 中延伸通过端口 516 以暴露递送点 526 并且穿透进入壁 W。每个递送管 520 可以独立地延伸直到递送点 526 被定位在靶位点 T 的一定深度处。递送管 520 然后将一种药剂通过递送管腔 525 递送到靶位点 T。作为替代方案, 递送点 526 可以用一种能够被靶位点 T 吸收的药剂进行处理或涂布。递送装置 500 允许同时对不同纵向位置、径向位置以及深度的多个靶位点进行治疗。

[0046] 图 2H 示出了一种递送装置 600 的另一实施方案。

递送装置 600 包含一个导管 610, 该导管具有一个线圈 620, 该线圈沿其长度具有一或多个递送点 626。线圈 620 还包含一个递送管腔 625。

[0047] 线圈 620 是自膨胀式的。线圈 620 可以由一种形状记忆合金制成, 该合金如镍钛或任何其他适合的材料。线圈 620 可以利用镍钛的形状记忆特性或超弹性特性或钢或用于制造弹簧的其他合金的弹簧特性来预成形为一种所希望的三维配置, 这样使得导管一经撤回, 线圈 620 立即膨胀并且与壁 W 接触并且递送点 626 穿透进入壁 W。递送点 626 可以是尖锐的。递送管腔 625 可以具有一个内表面, 该内表面用聚乙烯或其他适合的材料进行涂布或处理以降低药剂因粘着在递送管腔 625 内部所致的损失或降解。

[0048] 线圈 620 是以未膨胀的配置递送到导管 610 内部的, 其中递送点 626 不暴露。线圈 620 被定位在一个血管 V 中的多个靶位点 T 的纵向位置处。导管 610 然后被拉回以允许线圈 620 打开并且暴露递送点 626 以穿透进入壁 W。线圈 620 然后将一种药剂通过递送管腔 625 递送到靶位点 T。作为替代方案, 递送点 626 可以用一种能够被靶位点 T 吸收的药剂进行处理或涂布。

[0049] 图 3A 示出了一种递送装置 700 的另一实施方案。

递送装置 700 与递送装置 100 相似, 但是还包含一个气球 130, 该气球 130 连接于导管 110 的一个远端 114 上。

[0050] 气球 130 可以具有一个端口 132, 递送管 120 可以通过该端口 132。气球 130 可以通过一个充气管腔管 135 充气 and 放气。当充气后, 气球 130 可以将导管 110 的远端 114 锚固在血管 V 内。

[0051] 图 3B 示出了一种递送装置 800 的另一实施方案。

递送装置 800 与递送装置 200 相似, 但还包含一个气球 130, 该气球 130 连接于导管 110 的一个远端 114 上。

[0052] 图 3C 示出了一种递送装置 900 的另一实施方案。

递送装置 900 与递送装置 400 相似, 但在每个端口 316 附近包含一个气球 330。

[0053] 图 3D 示出了一种递送装置 1000 的另一实施方案。

递送装置 1000 包含一个导管 1010, 该导管具有一个气球 1030。多个递送点 1026 连接于气球 1030 的表面上。导管 1010 包含一个递送管腔 1025, 该递送管腔 1025 与多个递送点 1026 流体连通。导管 1010 还包含一个充气管腔 1035, 该充气管腔连接于该气球上。

[0054] 递送点 1026 可以是尖锐的。递送管腔 1025 可以用聚乙烯或其他适合的材料进行涂布或处理以降低药剂因粘着在递送管腔 1025 内部所致的损失。

[0055] 气球 1030 是以放气的配置递送到导管 1010 内部的, 其中递送点 1026 不暴露。气球 1030 被定位在一个血管 V 中的多个靶位点 T 的纵向位置处。导管 1010 然后被拉回, 并且气球 1030 被充气以暴露递送点 1026, 从而穿透进入壁 W。递送点 1026 然后将一种药剂递送到靶位点 T。

[0056] 图 3E 示出了一种递送装置 1100 的一个实施方案。递送装置 1100 包含一个导管 1110 和多个递送管 1120, 这些递送管可滑动地连接于导管 1110 内。每个递送管 1120 包含一个远端 1124, 该远端具有一个递送点 1126。每个递送管 1120 可以包含一个递送管腔 1125。作为替代方案, 一或多个递送管 1120 可以是实心的, 而不是空心的。

[0057] 递送装置 1100 还包含一个气球 1130, 该气球在递送管 1120 的中心处可滑动地连接于导管 1110 内。气球 1130 不连接于递送管 1120 上。气球 1130 可以通过一个充气管腔 1135 充气 and 放气。当充气后, 气球 1130 可以将导管 1110 的远端 1114 锚固在血管 V 内。

[0058] 递送管 1120 可以由一种形状记忆性并且具超弹性的合金制成, 该合金如镍钛、不锈钢、或强度和韧性足以实现所希望深度的穿透的其他适合的材料。递送点 1126 可以是尖锐的。递送管腔 1125 可以具有多个内表面, 这些内表面用聚乙烯或其他适合的材料进行涂布或处理以降低药剂因粘着在递送管腔 1125 内部所致的损失或降解。

[0059] 递送管 1120 是以收缩的状态递送到导管 1110 内部的, 其中递送点 1126 不暴露。递送管 1120 被定位在一个血管 V 中的靶位点 T 的纵向位置处。导管 1110 还可以旋转以将递送点 1126 定位在靶位点 T 的一个径向位置处。递送管 1120 然后从导管 1110 中延伸以暴露递送点 1126。气球 1130 然后从导管 1110 中向远端延伸到递送管 1120, 并且通过充气管腔 1135 充气以推动递送点 1126 朝向壁 W。递送管 1120 可以继续延伸以进一步推动递送朝向壁 W 并且进入壁 W 中。递送管 1120 延伸直到递送点 1126 被定位在靶位点 T 的一定深度处。递送管 1120 然后将一种药剂通过递送管腔 1125 递送到靶位点 T。作为替代方案, 递送点 1126 可以用一种能够被靶位点 T 吸收的药剂处理或涂布。

[0060] 图 3F 示出了一种递送装置 1200 的一个实施方案。递送装置 1200 与递送装置 1110 相似, 但是还包含多个递送管 1120, 这些递送管在气球 1130 的近端与远端。

[0061] 图 3G 示出了一种递送装置 1300 的一个实施方案。递送装置 1300 包含一个导管 1310 和多个递送管 1320, 这些递送管可滑动地连接于导管 1310 内。每个递送管 1320 包含一个远端 1324, 该远端具有一个递送点 1326。每个递送管 1320 可以包含一个递送管腔 1325。作为替代方案, 一或多个递送管 1320 可以是实心的, 而不是空心的。

[0062] 递送装置 1300 还包含一个定位装置 1330, 该定位装置 1330 可滑动地连接于导管 1310 内。定位装置 1330 可以是一种具有一种开放式网样构造的自膨胀式结构。

[0063] 递送管 1320 可以由一种形状记忆性并且具超弹性的合金制成, 该合金如镍钛、不锈钢、或强度和韧性足以实现所希望深度的穿透的其他适合的材料。递送点 1326 可以是尖锐的。递送管腔 1325 可以具有多个内表面, 这些内表面用聚乙烯或其他适合的材料进行涂布或处理以降低药剂因粘着在递送管腔 1325 内部所致的损失或降解。

[0064] 递送管 1320 是以收缩的状态递送到导管 1310 内部的, 其中递送点 1326 不暴露。递送管 1320 被定位在一个血管 V 中的一个靶位点 T 的纵向位置处。导管 1310 还可以旋转以将递送点 1326 定位在靶位点 T 的一个径向位置处。定位结构 1330 是以未膨胀的状态递送到导管 1310 内部的。定位结构 1330 从导管 1310 中延伸并且膨胀, 将导管 1310 的远端 1314 锚固在血管 V 内。递送管 1320 然后从导管 1310 中延伸以暴露递送点 1326 并且穿过定位结构 1330 而穿透进入壁 W。递送管 1320 延伸直到递送点 1326 被定位在靶位点 T 的一定深度处。递送管 1320 然后将一种药剂通过递送管腔 1325 递送到靶位点 T。作为替代方案, 递送点 1326 可以用一种能够被靶位点 T 吸收的药剂进行处理或涂布。

[0065] 定位装置 1330 和递送点 1326 可以缩回, 进一步向前进并且被再定位在动脉内部以用于再沿肾动脉的数个位置递送药剂。

[0066] 图 4A 示出了具有一个不透辐射的标示物 140 的递送装置 100, 该不透辐射的标示物连接于导管 110 的远端 114 上。不透辐射的标示物 140 用作一个对递送管 120 进行定位的辅助物。不透辐射的标示物 140 可由金、铂、铂铱合金或其他适合的材料制成。

[0067] 图 4B 示出了在递送管 120 上具有不透辐射的深度标记 150 的递送装置 100。深度标记 150 辅助测量了穿透的深度, 同时将递送管 120 的递送点 126 导向靶位点 T。递送管 120 还可以容纳一个应变测定仪或其他适合的力传感器(transducer)或感测器(sensor)以对与壁 W 的接触和穿透的深度进行监测。

[0068] 图 4C 示出了具有一个超声传感器 160 的递送装置 100, 该超声传感器 160 连接于导管 110 的远端 114 上。超声传感器 160 允许对递送管 120 的位置进行成像并且对递送管的位置和深度以及递送的药剂的体积进行监测。靶位置的基于超声的成像可以通过使用造影剂介质(造影剂增强的超声)来增强, 该造影剂介质如气体填充的微泡, 这些微泡是在该程序之前经静脉内投予到全身性循环的。另外, 这些气体填充的微泡还可以用结合某些由关注的成像区域表示的分子标示物的配体来靶向。造影剂介质是以一剂小推注剂进行全身注射, 并且对结合的微泡的检测显示关注的区域或在关注的区域中鉴别出特定细胞。

[0069] 图 4D 示出了具有一个超声装置 170 的递送装置 100, 该超声装置连接于递送管 120 的一个近端 122 上。超声装置 170 通过递送管 120 将超声波能量传输到递送点 126, 该超声波能量可以增强该药剂的生物利用度。

[0070] 图 4E 示出了具有一个观测装置 180 的递送装置 100, 该观测装置连接于导管 110 的远端 114 上。观测装置 180 允许直接观测递送管 120 和壁 W。观测装置 180 可以是电磁

传感器、磁共振成像(MRI)传感器、毛细血管显微镜、照相机或其他适合的装置。

[0071] 观测装置 180 可以是一个电磁传感器,该电磁传感器包含一或多个电极对,这些电极对连接于导管 110 的远端 114 上。电磁传感器结合由放置在患者下方的手术台上的电磁线圈所产生的一个低水平的磁场(5×10^{-6} 到 5×10^{-5} 特斯拉)来工作。电磁传感器能够沿血管移动以记录并且标测沿肾动脉整个表面的电活动。这些电信号对肾动脉周围的末梢神经系统的神经元活动或电路径进行标测,并且辅助鉴别用于递送药剂的靶位置。

[0072] 观测装置 180 可以是一个磁共振成像(MRI)传感器,该磁共振成像传感器连接于导管 110 的远端 114 上。MRI 传感器结合一种特定造影剂来工作,该造影剂以一剂推注剂形式递送到患者以帮助对肾动脉周围的末梢神经系统的电导进行成像,并且帮助鉴别用于去神经支配的靶位点。

[0073] 图 4F 示出了具有一个深度控制器 190 的递送装置 100,该深度控制器 190 连接于导管 110 的近端 112 和递送管 120 的近端 122 上。深度控制器 190 包含指示递送管 120 已延伸到多远的记号。

[0074] 图 4G 示出了在导管中具有一个独立的管腔端口的递送装置 100,该端口用于在成像术过程中注射不透辐射的造影剂以使用 X 射线荧光检查或血管造影术对导管的位置和靶位点进行成像。

[0075] 图 5A 示出了具有一个导管 110 的递送装置 100,该导管 110 具有多个冲洗口 117。冲洗口 117 可以将一种中和物质引入血管 V 中,该中和物质对漏回到血管 V 中的由递送管 120 递送的药剂的至少一部分进行中和。

[0076] 图 5B 示出了一种递送装置 1400 的一个实施方案。递送装置 1400 包含一个导管 1410,该导管 1410 具有一个递送管端口 1416 和一个抽吸口 1417。递送装置 1400 还包含一个递送管 1420,该递送管 1420 可滑动地连接于导管 1410 内。递送管 1420 包含一个远端 1424,该远端 1424 具有一个递送点 1426。递送管 1420 还可以包含一个递送管腔 1425。作为替代方案,递送管 1420 可以是实心的,而不是空心的。递送装置 1400 还包含多个气球 1430,这些气球在递送管端口 1416 和抽吸口 1417 的近端与远端处连接于导管 1410 上。导管 1410 在气球 1430 的远端和近端处包含灌注口 1419。

[0077] 递送管 1420 从导管 1410 的一个纵向轴线向外偏离。递送管 1420 可以由一种形状记忆性合金制成,该合金如镍钛或其他适合的材料。递送管 1420 可以利用镍钛的形状记忆特性或超弹性特性或钢或用于制造弹簧的其他合金的弹簧特性来预成形为一种所希望的三维配置,这样使得导管一经撤回,递送管 1420 立即与壁 W 接触并且穿透进入壁 W。递送点 1426 可以是尖锐的。递送管腔 1425 可以具有一个内表面,该内表面用聚乙烯或其他适合的材料进行涂布或处理以降低药剂因粘着在递送管腔 1425 内部所致的损失或降解。

[0078] 递送管 1420 是以收缩的状态递送到导管 1410 内部的,其中递送点 1426 不暴露。递送管 1420 被定位在一个血管 V 中的一个靶位点 T 的纵向位置处。导管 1410 还可以旋转以将递送点 1426 定位在靶位点 T 的一个径向位置处。气球 1430 被充气以将导管锚固在血管 V 中并且隔离血管 V 的一部分。递送管 1420 然后从导管 1410 中延伸通过递送管端口 1416 以暴露递送点 1426 并且穿透进入壁 W。递送管 1420 延伸直到递送点 1426 被定位在靶位点 T 的一个深度。递送管 1420 然后将一种药剂通过递送管腔 1425 递送到靶位点 T。作为替代方案,递送点 1426 可以用一种能够被靶位点 T 吸收的药剂进行处理或涂布。返回

到血管 V 中的过量药剂被气球 1430 隔离并且可以通过抽吸口 1417 排出。灌注口 1419 允许通过血管 V 的流体流动即使在气球 1430 被充气时也能继续进行。

[0079] 图 6 示出了一种递送装置 1500 的一个实施方案。递送装置 1500 包含一个感测器 1510, 该感测器连接于一个泵 1520 和一个导管 1530 上。感测器 1510 被配置成用于测量一个生理参数。泵 1520 包含控制软件和一种药剂。导管 1530 被植入到身体内的一个适合的位置。泵 1520 接收来自感测器 1510 的数据, 并且通过使用控制软件作出响应以确定通过导管 1530 递送的药剂的量。举例来说, 感测器 1510 可以用于测量血压, 泵 1520 使用该血压确定通过导管 1530 递送的一种去神经支配剂的量, 导管被植入以将该药剂递送到肾神经。因而, 递送装置 1500 使用一个闭合的反馈回路来控制一个生理参数(如血压)。

[0080] 图 7A 示出了一个药物洗脱支架 1600, 该药物洗脱支架 1600 可以植入到一个肾动脉中。图 7B 示出了一种聚合物囊封的随时间释放的药剂 1700。

[0081] 图 8A-8B 示出了使用一种递送装置 100 的方法的一个实施方案。

[0082] 图 8A 示出了使用一个标测导管 C 对血管 V 和神经进行标测。标测导管 C 被引入到血管 V 中, 并且用于对血管 V 周围的神经进行定位和标测。在此实例中, 血管 V 是一个肾动脉, 神经是肾神经。作为替代方案, 血管 V 可以是一个肾静脉或可以通入肾神经的其他血管。标测导管 C 可以是一个电标测导管、一个超声导管、一个磁共振成像(MRI)导管、或其他适合的导管。电标测导管可以是被调适成用于肾动脉和肾神经中的心脏标测导管。超声导管可以与纳米粒子形式或其他适合形式的造影剂一起使用, 这些造影剂如顺磁(例如钆、锰)造影剂和超顺磁(例如氧化铁)造影剂。MRI 导管可以与荧光纳米球、荧光微球以及其他增强成像的药剂一起使用。

[0083] 图 8B 示出了将递送装置 100 引入到血管 V 中。导管 110 可以沿血管 V 移动以将递送管 120 的递送点 126 放置在靶位点 T 的纵向位置处。导管 110 能够被放置在从主动脉和肾动脉的主动脉-开口结点(aorto-ostial junction)起肾动脉的近端三分之一处。导管 110 可以在不透辐射的标示物 140 的帮助下放置。

[0084] 图 8C 示出了在血管 V 中旋转导管 110 以将递送管 120 放置在靶位点 T 的径向位置处。

[0085] 图 8D 示出了递送管 120 从导管 110 中延伸以穿透进入血管 V 的壁 W。递送管 120 延伸直到递送点 126 被放置在靶位点 T 的该深度处。递送点 126 可以在深度标记 150、超声波传感器 160 或其他适合的特征和装置的帮助下放置在靶位点 T 处。深度控制器 190 可以用于控制递送管 120 和递送点 126。在肾动脉中, 针对健康血管的深度可以在 1-10mm 范围内, 一个典型的范围是 2-3mm。针对患病血管(如壁上有动脉粥样硬化斑块的血管)的深度可以在 3-15mm 范围内, 一个典型的范围是 4-7mm。

[0086] 图 8E 示出了使用递送管 120 将一种预备剂递送到靶位点 T。预备剂可以是与一种可追踪的标示物、类固醇或其他适合的药剂结合的一种麻醉剂、血管收缩剂、血管扩张剂、亲神经剂。预备剂用于进行麻醉, 降低血管 V 对递送的药剂的吸收, 以及其他目的。可追踪的标示物可以是一种亲脂性染料或荧光团(例如尼罗红、长链羧花青)、一种放射性同位素(例如铀 201Ti、镓 99mTc、镓 67Ga、锂 6Li、锂 7Li)、金属纳米粒子(例如钆、氧化铁、锰)、一种酶、造影剂(例如高达地安(godadiamide))、和 / 或抗体(例如针对髓鞘少突胶质细胞糖蛋白的抗体、轴突蛋白(axonin)-1、神经元细胞粘着分子、神经胶质细胞粘着分子)。

[0087] 图 8F 示出了使用递送管 120 将一种预刺激剂(priming agent)递送到靶位点 T。递送一种预刺激剂可以在受控制的速率下进行。一种预刺激剂可以用作对神经细胞内信号传导、神经细胞动作电位或神经细胞膜复极化进行活化或失活的一个初始信号。

[0088] 预刺激剂可以是一种影响肌肉收缩力的药物(例如强心苷、霍米德)、通道阻断剂(例如芋螺毒素、氨基地平、地尔硫卓、维拉帕米)、兴奋性氨基酸(例如谷氨酸盐、软骨藻酸)、 β -阻断剂(例如普萘洛尔)、二分融合构筑体(bipartite fusion construct)、促细胞凋亡因子(例如星孢素、肿瘤坏死因子(TNF)、针对神经生长因子受体 p75 的抗体、糖皮质激素)、与一种神经刺激剂结合的亲神经剂、或抗躁狂剂(例如锂)。

[0089] 亲神经剂可以是一种针对 UCHL1 的抗体、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、轴突蛋白 -1、神经元细胞粘着分子、神经胶质细胞粘着分子;神经生长因子、呼肠孤病毒 σ 1 蛋白质、狂犬病刺突糖蛋白(rabies spike glycoprotein)、泰勒氏鼠类脑脊髓炎病毒(Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV)、或其他适合用于以一种特异性方式结合神经细胞的表面的药剂。

[0090] 预刺激剂还可以是毒素或毒性肽(例如芋螺毒素、河豚毒素、蛤蚌毒素)、醇(例如乙醇)、酶(例如嗜曙红阳离子蛋白质 /RNase3)、酚、或抗惊厥剂(卡马西平)。

[0091] 预刺激剂还可以是亲神经剂(例如睫状亲神经因子(CNTF)、脑衍生的亲神经因子(BDNF)、神经胶质衍生的连接蛋白(GDN))。

[0092] 预刺激剂还可以是蟾毒素(batrachotoxin)、新蛤蚌毒素、膝沟藻毒素(gonyautoxin)、澳罗毒素(aurotoxin)、阿格毒素(agitoxin)、卡律布德蝎毒素(charybdotoxin)、马格斑蝎毒素(margaotoxin)、斯罗毒素(slotoxin)、希拉毒素(scyllatoxin)、赫福毒素(hefutoxin)、卡西赛汀(calciseptine)、太卡毒素(taicatoxin)、卡西鲁定(calciclude)、PhTx3、安非他命(amphetamine)、脱氧麻黄碱(methamphetamine)、或 MDMA。

[0093] 图 8G 示出了使用超声波装置 170 增强一种药剂的递送的一个任选的步骤。作为替代方案,增强递送可以借助于机械、超声波、热和 / 或其他能量手段进行。

[0094] 图 8H 示出了使用导管 110 中的冲洗口 117 递送一种中和剂的一个任选的步骤。中和剂使任何可能漏回到血管 V 中的过量药剂或仍未结合神经细胞的过量药剂的至少一部分失活。中和剂可以是稀释剂(如生理盐水)、中和抗体(例如地高辛免疫 Fab)、酶(例如谷氨酸脱氢酶)、碳酸氢钠(用于中和酚)、螯合剂(例如 EDTA、EGTA)、类固醇、非类固醇消炎药(例如阿司匹林、布洛芬、西罗莫司)、或其他适合的药剂。

[0095] 图 8I 示出了使用递送管 120 将一种第二药剂递送到靶位点 T。第二药剂可以在受控制的速率下递送。第二药剂可以与预刺激剂同时递送或在预刺激剂之后的某一预定时间递送。预刺激剂和第二药剂可以是不同药剂。预刺激剂和第二药剂还可以是相同或不同体积和 / 或浓度的相同药剂。预刺激剂和第二药剂可以是不同药剂,并且可以连接在一起形成二分构筑体。预刺激剂还可以连接于两种不同第二药剂上,从而形成三分构筑体。相继或组合递送预刺激剂和第二药剂的功能在于向神经细胞递送多个刺激以促进或诱导神经细胞死亡。

[0096] 使用一种预刺激剂和一种第二药剂可以产生一种协同作用。此协同作用可以使得(1) 所需的药剂的量小于任一种药剂单独使用时的量,(2) 比任一种药剂单独使用时更快

地起作用,并且(3)效力高于任一种药剂单独使用时的效力。

[0097] 可以按需要重复该方法的一部分或整个过程。举例来说,递送一种第二药剂之后可以增强递送和递送一种中和剂。再举一个例子,递送一种第二药剂之后可以递送另一第二药剂。

[0098] 图 9A-9E 示出了使用递送装置 1000 的一种方法的一个实施方案。

[0100] 图 9A 示出了使用一个标测导管 C 对血管 V 和神经进行标测。标测导管 C 被引入到血管 V 中,并且用于对血管 V 周围的神经进行定位和标测。在此实例中,血管 V 是一个肾动脉,并且神经是肾神经。作为替代方案,血管 V 可以是一个肾静脉或通入肾神经的其他血管。标测导管 C 可以是一个电标测导管、一个超声导管、一个磁共振成像(MRI)导管、或其他适合的导管。

[0101] 图 9B 示出了将递送装置 1000 引入到血管 V 中。导管 1010 可以沿血管 V 移动以将远端 1014 放置在靶位点 T 的纵向位置处。导管 1010 能够被放置在从主动脉和肾动脉的主动脉-开口结点起肾动脉的近端三分之一处。导管 1010 可以在一个安置元件 1011 (如一个气球或自膨胀式结构)的帮助下放置。定位元件 1011 在离远端 1014 固定或已知的距离处连接于导管 1010 上。定位元件 1011 可以被配置成装配在肾动脉的开口处。

[0102] 图 9C 示出了从导管 1010 中展开气球 1030。定位元件 1011 是完全膨胀的,并且可以安坐在肾动脉的开口处,从而将远端 1014 和气球 1030 定位在离肾动脉开口固定或已知的距离处。

[0103] 图 9D 示出了在血管 V 中旋转气球 1030 以将气球 1030 的递送点 1026 放置在靶位点 T 的径向位置处。

[0104] 图 9E 示出了在血管 V 中使气球 1030 膨胀以推动递送点 1026 进入血管 V 的壁 W 中。递送点 1026 具有已知的长度,并且穿透进入壁 W 中已知的距离以到达靶位点 T。递送点 1026 可以具有不同的长度和配置。举例来说,递送点 1026 可以变成所具有的长度随着离肾动脉的开口的距离变大而变短。再举一个例子,递送点 1026 可以具有递送管腔 1025,随着离肾动脉的开口的距离变大,递送管腔变小并且递送的药剂变少。

[0105] 递送点 1026 可以按一种预定配置或模式进行安排。递送点 1026 的配置或模式可以基于肾神经的分布数据进行选择以使其将被安置在肾动脉中的肾神经上或肾神经附近的可能性最大。可以利用数种不同的预配置模式,基于肾神经的标测结果进行选择。递送点 1026 的配置或模式还可以选择为非环圆周的以降低任何肿胀或狭窄的作用。举例来说,与一或多个环形环相对比,配置或模式可以是螺旋状或盘旋状模式。

[0106] 递送点 1026 能够产生不相邻或离散的递送区域。递送点 1026 能够递送非常少量的药剂。能够以一种非常集中并且靶向性方式递送非常少数量可以允许有待使用的非常大毒性的药剂的选择更多。

[0107] 图 9F 示出了将一种药剂递送到靶位点 T。药剂可以是相继或实质上同时递送的一或多种药剂。

[0108] 可以使用其他方法来递送药剂。举例来说,药剂可以用一种药物洗脱支架来递送。该支架可以被配置成装配在肾动脉内部,并且可以是生物可吸收的。该支架可以被配置成在第一段时间过程中递送一种预刺激剂,并且在第二段时间过程中递送一种第二药剂。再举一个例子,药剂可以在随时间释放的配制品中递送,如囊封在聚合物中。该随时间释放的

配制品可以被配置成在第一段时间过程中释放一种预刺激剂,并且在第二段时间过程中释放一种第二药剂。再举一个例子,药剂可以用与聚焦超声波组合使用的直径为约 1-10 μm 的微泡来递送。这些微泡可以暂时性地在一个局部区域渗透血管壁以容许神经刺激剂或神经毒性剂穿过血管并且到达神经细胞附近的周围间质组织。

[0109] 药剂可以被短暂性地容纳在脂质体内或与脂质体复合。脂质体可以在脂质体膜的外片层上含有神经生长因子(NGF),或可以含有一或多种其他亲神经剂(例如睫状亲神经因子(CNTF)、脑衍生的亲神经因子(BDNF)、神经胶质衍生的连接蛋白(GDN))。

[0110] 谷氨酸盐或软骨藻酸(0.00005-700mM)可以单独或组合授予作为一种去神经支配剂。谷氨酸盐对神经元的过度刺激引发一连串离子流动、细胞肿胀以及神经细胞死亡。另外,表达人类 NR1a/2A 或 NR1a/2B NMDA 受体的成纤维细胞对谷氨酸受体介导的毒性非常敏感,并且 NR1a/2B NMDA 受体在脑外部的组织(肾、肾上腺皮质、胰、心脏、以及其他组织)中低量表达。

[0111] L-谷氨酸盐是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,并且活化影响肌肉收缩力的和代谢性的两种谷氨酸受体。谷氨酸能神经传递牵涉于正常脑功能的大部分方面中,并且在许多神经病理学病状中会紊乱。代谢性谷氨酸受体是一个 G 蛋白偶联受体家族,已基于序列同源性、推定的信号转导机理以及药理学性质分成 3 组。第 I 组包括 GRM1 和 GRM5,并且这些受体已显示能够活化磷脂酶 C。第 II 组包括 GRM2 和 GRM3,而第 III 组包括 GRM4、GRM6、GRM7、以及 GRM8。

[0112] 第 II 组和第 III 组受体都与对环 AMP 级联的抑制有关,但它们的促效剂选择性不同。代谢性谷氨酸受体 1 基因的典型 α 同种型是一种通过二硫键连接的同型二聚体,其活性是由一种 G 蛋白偶联磷脂酰肌醇钙第二信使系统介导的。GRM 受体表达不是神经元所独有的,并且已被确定存在于肾、肝、心脏、肺、甲状腺、以及其他器官中。

[0113] 强心苷是影响肌肉收缩力的药物,特异性抑制 Na^+ , K^+ ATP 酶的活性。结合到 Na^+ , K^+ ATP 酶的 α 亚单位上的强心苷诱导细胞内离子流动。对 Na^+ , K^+ ATP 酶功能的延长抑制可以诱导神经细胞的细胞凋亡。另外,短暂暴露(5 到 10 分钟)于高浓度强心苷(1-10mM)对神经细胞有毒性。

[0114] 可以授予一种氨基酸与一种影响肌肉收缩力的药物的一种组合来增强神经细胞阻断、敏感性、损害、或死亡。在使神经细胞暴露于谷氨酸盐之前暴露于强心苷(0.01-1mM)产生了神经细胞超敏感,并且诱导谷氨酸盐兴奋性毒性。

[0115] 齐考诺肽(ziconotide)是源自一种由海螺僧袍芋螺(*Conus magus*)产生的毒素的一种合成肽。齐考诺肽选择性地靶向 N 型电压门控性钙通道。另外,富含半胱氨酸的芋螺毒素超家族的其他成员可以用于靶向神经细胞。芋螺毒素和源自芋螺毒素的肽(芋螺肽(conopeptide))在临床应用中也已显示功效。靶向性授予高浓度的毒性肽能够诱导神经细胞损害和死亡。

[0116] 霍米德 B(2) 是一种由海洋蓝藻细菌产生的环状酯肽(depsipeptide)。线性脂肽霍米德 C(3) 也是由海洋蓝藻细菌产生的。这两种代谢物都具有独特的霍米德结构类别,该结构类别的特征为一个由乙酸盐延长并且经 S-腺苷甲硫氨酸修饰的异亮氨酸、一个具有两个 α -甲基化噻唑啉和一个噻唑的三杂环中心核、以及一个高度氧化并且甲基化的 C-15 多聚乙酰单元。已证明霍米德能够诱导钠内流并且抑止钙振荡。

[0117] 嗜曙红阳离子蛋白质/RN 酶 3 能够以一种剂量依赖性方式诱导与细胞凋亡一致的神经毒性。在结合到神经细胞表面上后,可以观察到自由细胞内钙流动的增加、对半胱天冬蛋白酶-3、半胱天冬蛋白酶-8 以及 半胱天冬蛋白酶-9 的诱导。

[0118] 二分融合构筑体含有 (i) 一种亲神经剂,该亲神经剂对一种神经细胞的表面上的一或多种受体具有高亲和力,并且由一个挠性连接子连接于 (ii) 一种神经刺激剂,该神经刺激剂改变一种神经细胞。在一个实例中,亲神经剂是神经生长因子(NGF)的 β -亚单位。NGF 在结合位于神经细胞上的同源受体后内化到神经元中。

[0119] 二分亲神经融合构筑体可以用于对神经细胞和神经束进行标示。亲神经剂可以是针对位于神经细胞表面上的一种受体的一种蛋白质、肽、或其他配体。亲神经剂是由一种可水解或挠性连接子(蛋白质、聚乙二醇化交联剂、或其他连接子)连接于一种可追踪的标示物上的。可追踪的标示物可以是一种荧光团、放射性同位素、金属纳米粒子、酶、抗体、或其他物质,并且可以通过常规方法来检测。亲神经剂的结合将可追踪的标示物递送到神经细胞。融合构筑体的结合对神经的外部 and 内部进行标记(在内化后)。

[0120] 二分亲神经融合构筑体产生神经细胞阻断、损害、或死亡。亲神经剂可以是针对位于神经细胞表面上的一种受体的一种蛋白质、肽、或其他配体。亲神经剂由一种可水解或挠性连接子(蛋白质、聚乙二醇化交联剂、或其他连接子)连接于一种神经刺激剂上。该神经刺激剂可以是一种毒素、药物、霍米德、抗体、或其他物质,并且可以中断神经细胞稳态。亲神经剂的结合将神经刺激剂递送到神经细胞。这两种药剂的结合增强了神经刺激剂的作用。

[0121] MDMA,也称为迷幻剂(ecstasy),是一种已知能够诱导对血清素能神经的细胞凋亡性损害的苯丙胺样刺激剂。

[0122] 钙通道阻断剂阻断电压门控的钙通道以降低一种神经细胞的导电率,并且用作抗癫痫药物。靶向性授予高浓度的钙通道阻断剂可以诱导神经细胞损害和死亡。

[0123] 钾通道阻断剂阻断钾通道以延长该神经细胞的复极化并且用作抗心律不整药物。靶向性授予高浓度的钾通道阻断剂可以诱导神经细胞损害和死亡。

[0124] 促细胞凋亡因子活化半胱天冬蛋白酶信号传导级联,从而产生一种“安静”的程序化细胞死亡,该细胞死亡的特征在于起泡、细胞膜不对称性和附着丧失、细胞收缩、核碎裂、染色质凝聚、以及染色体 DNA 碎裂。这与坏死不同,坏死是由物理、电或化学外伤引起的外伤性细胞死亡并且是促发炎的。

实例 1

[0125] 首先向靶位点周围的血管授予血管收缩剂(抗利尿激素(ADH 或血管加压素)或四氢唑林)以使预刺激剂或第二药剂的泄漏降到最低。

[0126] 然后在一个神经近端位点授予浓度为 0.0001-10mM 并且体积为 0.05-2cc 的一种预刺激剂地高辛以通过抑制钾和钠跨过神神经细胞膜的运输随后诱导细胞内钙流动来对神经元进行预刺激。

[0127] 约 0.1-20 分钟后,在神经近端位点处授予浓度为 0.1-700mM 并且体积为 0.05-2cc 的一种第二药剂谷氨酸盐以诱导神经元兴奋性毒性。

[0128] 血管收缩由血管平滑肌细胞内钙(Ca^{2+} 离子)浓度的增加引起。然而,产生增加的细胞内钙浓度的特定机理取决于血管收缩剂。用于引发平滑肌收缩的两种常见的刺激是使肾上腺素循环和活化交感神经系统(通过释放去甲肾上腺素),交感神经系统直接刺激肌

肉。这些化合物与细胞表面肾上腺素能受体相互作用。这类刺激产生一个信号转导级联，该级联通过 IP3 介导的钙释放使得来自肌质网 (SR) 的细胞内钙增加，并且使得通过钙通道跨过肌纤膜的钙进入增强。出现细胞内钙与钙调蛋白复合，这进而活化了肌球蛋白轻链激酶。此酶负责使肌球蛋白的轻链磷酸化以刺激跨桥循环。

[0129] 强心苷在治疗上主要用于充血性心脏衰竭的治疗。这些作用是由能够通过增加收缩力来增加心输出量而引起的，收缩力的增加是通过如下文所述的增加细胞内钙，增加钙诱导的钙释放并且因此增加收缩。如乌本苷和地高辛的药物是强心苷。

[0130] 通常，细胞(在此情况下是心肌细胞)的膜中的钠-钾泵将钾离子泵送入并且将钠离子泵送出。强心苷通过将此泵稳定在 E2-P 过渡态以致钠不能被挤出，从而增加细胞内钠浓度来抑制此泵。一种第二膜离子交换剂 NCX 负责将钙离子“泵送”出细胞并且将钠离子“泵送”入细胞 (3Na/Ca)。因为升高的细胞内钠水平抑制了此泵，所以钙离子不被挤出并且还将开始累积在细胞内。

[0131] 增加的细胞质钙浓度引起经由 SERCA2 转运体进入肌质网的钙吸收增加。因为 SR 中升高的钙储存允许刺激后的钙释放更大，所以肌细胞可以通过跨桥循环实现更快更有力的收缩。因为 AV 结的不应期 (refractory period) 延长，所以强心苷还用于调节心率。

[0132] 强心苷与 Na-K ATP 酶的结合缓慢，而且还在结合后，细胞内钙逐渐增加。这可以在洋地黄的延迟的作用中看出，即使洋地黄是通过 IV 注射的。

[0133] 升高的细胞外钾降低了强心苷与 Na-K ATP 酶的结合，从而导致在存在低钾血的情况下，这些药物的毒性增加。

[0134] 地高辛结合到心脏细胞(肌细胞)的膜中的 Na⁺/K⁺ATP 酶泵的 α-亚单位的细胞外形态上的一个位点上，并且降低其功能。此引起肌细胞中钠离子的水平增加，该增加导致细胞内钙离子的水平升高。此因质膜上的一种钠/钙交换剂而发生，取决于用于泵送出钙的一个恒定的向内的钠梯度。地高辛降低钠浓度梯度以及后续的钙流出，从而使心肌细胞和起搏细胞中的钙浓度升高。

[0135] 增加的细胞内钙使心脏动作电位的 4 期和 0 期延长，从而导致心率降低。增加的 Ca²⁺ 量还导致肌质网中钙的储存增加，从而引起每个动作电位期间钙释放相应增加。此导致心脏的收缩性、收缩力增加。

[0136] 还有迹象表明，地高辛增加了迷走神经的活动，从而通过减缓 AV 结中起搏细胞的去极化来降低心率。此负性变时性作用因此将与对心脏起搏细胞的直接作用产生协同效应。地高辛广泛用于多种心律不整的治疗中。谷氨酸盐是脊椎动物神经系统中最丰富的兴奋性神经递质。在化学突触处，谷氨酸盐储存在囊泡中。神经冲动触发谷氨酸盐从突触前细胞中释放。在相对的突触后细胞中，谷氨酸受体(如 NMDA 受体)结合谷氨酸盐并且被活化。由于谷氨酸盐在突触可塑性中起作用，因此谷氨酸盐牵涉于脑的认知功能中，如学习和记忆。通常所说的长期增强的可塑性形式出现在脑的海马区、新皮质以及其他部分中的谷氨酸能突触处。谷氨酸盐不仅作为点对点传递质起作用，而且通过突触之间的溢出的突触串话 (crosstalk) 来起作用，其中谷氨酸盐从一个相邻突触的释放的累加形成突触外信号传导/容积式传输 (volume transmission)。

[0137] 谷氨酸转运体在神经元和神经胶膜中见到。它们快速地从细胞外间隙中去除谷氨酸盐。在脑损伤或疾病中，它们能够反向起作用，并且过量的谷氨酸盐会积聚在细胞外。此

过程引起钙离子经由 NMDA 受体通道进入细胞,从而导致神经元受损并且最终导致细胞死亡,此过程被称为兴奋性毒性。细胞死亡的机理包括由过高的细胞内 Ca^{2+} 所引起的对线粒体的损害、以及 $\text{Glu}/\text{Ca}^{2+}$ 介导的对促细胞凋亡基因的转录因子的促进、或抗细胞凋亡基因的转录因子的下调。

[0138] 归因于谷氨酸盐的兴奋性毒性作为局部缺血性级联的一部分出现,并且与中风和如肌萎缩侧索硬化、山黧豆中毒、自闭症、某些形式的精神发育迟滞、以及阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 等疾病有关。

[0139] 谷氨酸已牵涉于癫痫发作中。将谷氨酸微量注射到神经元中在相隔约 1 秒即产生自发的去极化,并且此放电模式与癫痫发作中所谓的突发性去极化漂移相似。发作病灶处的静息膜电位的此变化会引起电压活化的钙通道自发的打开,从而导致谷氨酸释放并且进一步去极化。

实例 2

[0140] 首先向靶位点周围的血管投予血管收缩剂(抗利尿激素 (ADH 或血管加压素) 或四氢唑林) 以使预刺激剂或第二药剂的泄漏降到最低。

[0141] 然后在一个神经近端位点投予浓度为 0.0001-10mM 并且体积为 0.05-2cc 的一种预刺激剂海葱次苷以通过抑制钾和钠跨神经细胞膜的运输随后诱导细胞内钙流动来对神经元进行预刺激。

[0142] 约 0.1-20 分钟后,在神经近端位点处投予浓度为 0.00005-0.005mM 并且体积为 0.05-2cc 的一种第二药剂软骨藻酸以诱导神经元兴奋性毒性。

[0143] 海葱次苷结合到心脏细胞(肌细胞)的膜中的 Na^+/K^+ ATP 酶泵的 α -亚单位的细胞外形态上的一个位点上,并且降低其功能。此引起肌细胞中钠离子的水平增加,该增加导致细胞内钙离子的水平升高。此因质膜上的一种钠/钙交换剂而发生,取决于用于泵送出钙的一个恒定的向内的钠梯度。海葱次苷降低钠浓度梯度以及后续的钙流出,从而使心肌细胞和起搏细胞中的钙浓度升高。

[0144] 增加的细胞内钙使心脏动作电位的 4 期和 0 期延长,这导致了心率降低。增加的 Ca^{2+} 量还导致肌质网中钙的储存增加,从而引起每个动作电位期间钙释放的相应增加。此导致心脏的收缩性、收缩力增加。

[0145] 还有迹象表明,海葱次苷增加了迷走神经的活动,从而通过减缓 AV 结中起搏细胞的去极化来降低心率。因此,此负性变时性作用将与对心脏起搏细胞的直接作用产生协同效应。虽然海葱次苷和其他蟾二烯羟酸内酯(bufadienolide) 在美国并未得到广泛使用,但在欧洲被用于多种心律不整的治疗。

[0146] 软骨藻酸可以生物积聚在以已知会产生此毒素的浮游植物为食的海洋生物体中,如贝类、鲱鱼、以及沙丁鱼。当有毒浮游植物本身在周围水中的浓度较高时,DA 能够以高浓度积聚在这些浮游生物取食者的组织中。在哺乳动物(包括人类)中,软骨藻酸充当神经毒素,引起短期记忆缺失、脑损害,并且在严重情况下,引起死亡。产生 DA 的藻花(algal bloom) 与失忆性贝类中毒(amnesic shellfish poisoning, ASP) 的现象有关。

[0147] 在海洋哺乳动物中,软骨藻酸通常引起癫痫发作和震颤。在脑中,软骨藻酸尤其对海马区和杏仁核有损害。它通过活化 AMPA 和红藻氨酸受体(kainate receptor),从而引起钙内流来损害神经元。虽然钙流入细胞中是一个正常事件,但钙不受控制的增加引起细胞

退化。因为海马区可能受到严重损害,所以发生短期记忆缺失。

实例 3

[0148] 首先向靶位点周围的血管投予血管收缩剂(抗利尿激素(ADH 或血管加压素)或四氢唑林)以使预刺激剂或第二药剂的泄漏降到最低。

[0149] 然后在神经近端位点处投予浓度为 0.01-300mM 并且体积为 0.05-2cc 的一种预刺激剂 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)以通过诱导兴奋性细胞内信号传导来对神经元进行预刺激。

[0150] 约 0.1-20 分钟后,在神经近端位点投予浓度为 0.0001-10mM 并且体积为 0.05-2cc 的一种第二药剂地高辛以抑制钾和钠跨过神经细胞膜的运输随后诱导高水平的细胞内钙来介导促细胞凋亡信号传导和神经元毒性。

[0151] N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)是一种氨基酸衍生物,它模拟神经递质谷氨酸盐的作用充当 NMDA 受体的一种特异性促效剂,谷氨酸盐通常在该受体处起作用。不同于谷氨酸盐,NMDA 仅结合并且调节 NMDA 受体,并且对其他谷氨酸盐受体(如 AMPA 和红藻氨酸的受体)没有影响。当 NMDA 受体在戒除酒精期间变得过度活跃时,NMDA 受体尤其重要,因为 NMDA 受体过度活跃引发如激动等症状,有时引发癫痫样发作。

[0152] NMDA 是一种通常在生物组织中不可见的水溶性合成物质。NMDA 是一种兴奋性毒素(excitotoxin);此特性可应用于行为神经科学研究中。利用此技术的研究的主体纳入术语“病变研究”。研究人员将 NMDA 施用于(动物)受试者的脑或脊髓的特定区,随后测试所关注的行为,如操作性行为。如果该行为受到损害,那么表明破坏的组织是对该行为的正常表达作出重要贡献的脑区的一部分。然而,更低数量的 NMDA 不具神经毒性。因此,谷氨酸盐的特异性通过 NMDA 受体产生的作用可以通过将少量 NMDA 注入到脑的某一区中来进行研究:举例来说,在猫 和大鼠中在一个脑干区中注射 NMDA 诱导了无意识运动。

实例 4

[0153] 首先向靶位点周围的血管投予血管收缩剂(抗利尿激素(ADH 或血管加压素)或四氢唑林)以使预刺激剂或第二药剂的泄漏降到最低。

[0154] 然后在神经近端位点投予浓度为 0.1-600mM 并且体积为 0.05-2cc 的一种预刺激剂维拉帕米以通过阻断钙通道并且诱导细胞内信号传导来中断钾和钠跨过神经细胞膜的运输并且对神经元进行预刺激。

[0155] 约 0.1-20 分钟后,在神经近端位点投予体积为 0.05-2cc 的一种第二药剂卡马西平(浓度为 10-500mM)或锂(浓度为 0.5-400mM)以中断钾和钠跨过神经细胞膜的运输并且诱导神经元毒性。

[0156] 维拉帕米(商标名称: Isoptin、Verelan、Verelan PM、Calan、Bosoptin、Covera-HS)是苯基烷基胺类别的一种 L 型钙通道阻断剂。它已用于高血压、心绞痛、心律不整的治疗,并且最近用于丛集性头痛的治疗。它还是用于偏头痛的有效的预防性药物。维拉帕米还在血管冷冻保存期间用作一种血管扩张剂。它是一种第 4 类抗心律不整剂,在控制心室率方面比地高辛更有效。在所有情况下,维拉帕米的机理都是阻断电压依赖性钙通道。

[0157] 在心脏药理学中,钙通道阻断剂被视为第 IV 类抗心律不整药剂。因为钙通道特别集中在窦房结和房室结中,所以这些药剂可以用于降低通过 AV 结的脉冲传导,从而防止心

室发生房性快速性心律不整。

[0158] 钙通道还存在于作为血管内衬的平滑肌中。通过放松此平滑肌的紧张性,钙通道阻断剂使血管扩张。由此使得钙通道阻断剂用于治疗高血压和心绞痛。绞痛的疼痛是由对心脏的供氧不足所引起的。钙通道阻断剂(如维拉帕米)将使血管扩张,此增加对心脏的供血和供氧。但此只有在定期使用时才能控制胸痛。一旦胸痛开始,它就不能使胸痛停止。一旦疼痛开始,可能就需要更高效力的血管扩张剂(如硝酸甘油)来控制疼痛。维拉帕米还在动脉内使用以治疗脑血管痉挛和丛集性头痛。

[0159] 卡马西平展现自身诱导:它诱导肝微粒体酶系统 CYP3 A4 的表达,而该系统本身代谢卡马西平。在卡马西平疗法起始后,浓度是可预测的,并且遵循各自的基线清除/半衰期值,这些值已针对特定患者建立。然而,在足够的卡马西平已呈递到肝组织中之后,CYP3 A4 活性增加,从而加速药物清除并且缩短半衰期。自身诱导在后续的剂量增加下将继续进行,但通常将在维持剂量的 5-7 天内达到稳定水平。可以要求以每 1-2 周 200mg 的速率增加剂量以获得稳定的发作阈值。稳定的卡马西平浓度通常在疗法起始之后 2-3 周内出现。对卡马西平和卡马西平衍生物的作用机理的了解相对较透彻。电压门控的钠通道是允许脑细胞(神经元)产生动作电位的分子孔,动作电位是允许神经元在长距离范围内通信的电事件。钠通道打开以开始动作电位之后,钠通道失活,基本上关闭通道。卡马西平使钠通道的失活状态稳定,意味着这些通道很少会在随后打开,从而使得脑细胞的易兴奋程度更低(放电的可能性较小)。卡马西平还显示对由 $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 2$ 亚单位构成的 GAB A 受体进行增强。

[0160] 锂盐(如碳酸锂(Li_2CO_3)、柠檬酸锂、以及乳酸锂)是情绪稳定剂。锂盐被用于躁郁症(bipolar disorder)的治疗,不同于大部分其他改变情绪的药物,锂盐对抗抑郁症与躁狂症(但对后者更有效)。锂持续作为用于躁郁症的治疗的最有效标准(gold standard)。它还有助于相关的诊断,如精神分裂症和循环性严重抑郁症。除警惕锂治疗的熟知并发症甲状腺机能减退以及肾功能下降以外,卫生保健提供者应警惕甲状旁腺机能亢进。锂还可以用于强化抗抑郁剂。由于锂对肾源性尿崩症有作用,因此它可以用于帮助治疗不适当的抗利尿激素分泌过多综合征(SIADH)。有时锂还被开具作为偏头痛疾病和丛集性头痛的预防性治疗。

[0161] 这些盐中的活性成分是锂离子 Li^+ 。虽然此离子的直径小于 Na^+ 或 K^+ ,但在如细胞质流体的水性环境中, Li^+ 结合到水的氧原子上,使得它实际上大于 Na^+ 或 K^+ 离子。 Li^+ 如何在中枢神经系统中起作用仍是一个有争议的问题。 Li^+ 使脑中色氨酸、5-HT(血清素)以及 5-HIAA(一种血清素代谢物)的水平升高。血清素与情绪稳定性有关。 Li^+ 还通过增强再吸收并且降低释放来降低脑中儿茶酚胺的活性(与脑激活和躁狂有关)。因为治疗上有用的量的锂(1.0 到 1.2mmol/L)仅略低于毒性量(>1.5mmol/L),所以锂的血液水平在治疗过程中必须小心地监测以避免毒性。

实例 5

[0162] 首先向靶位点周围的血管投予血管收缩剂(抗利尿激素(ADH 或血管加压素)或四氢唑林)以使预刺激剂或第二药剂的泄漏降到最低。

[0163] 然后在一个神经近端位点投予浓度为 0.0001-10mM 并且体积为 0.05-2cc 的一种预刺激剂地高辛以通过诱导细胞内钙流动来对神经元进行预刺激。

[0164] 约 0.1-20 分钟后,在一个神经近端位点投予一种第二药剂河豚毒素、霍米德或

ω -芋螺毒素,各自的浓度为 0.00005-0.001mM 并且体积为 0.05-0.5cc,以阻断离子通道并且诱导神经元毒性。

[0165] 已从多种动物物种中分离出河豚毒素,包括蝾螈(*Taricha*)属的西方蝾螈(western newt)(其中河豚毒素被称为“蝾螈毒素(tarichatoxin)”)、河豚鱼(pufferfish)、斑蟊(*Atelopus*)属的蟾蜍、章鱼(*Hapalochlaena*)属的蓝环章鱼(blue ringed octopode)的数个物种(其中河豚毒素被称为“蓝环章鱼毒素(maculotoxin)”)、数种海星、某些扁鲨、一种多肠目扁虫、毛颚动物门(*Chaetognatha*) (箭虫)的数个物种、数种纽形动物(纽虫)、以及扇蟹(xanthid crab)的数个物种。该毒素不同地用作抵御捕食的一种防御性生物毒素,或用作一种防御性与捕食性的毒液(八足类动物、毛颚动物、以及纽虫)。蝾螈毒素和蓝环章鱼毒素分别在 1964 年和 1978 年被显示与河豚毒素相同。最近证据显示蓝环章鱼内的细菌产生该毒素。与 TTX 产生相关的细菌的最常见的来源是弧菌属细菌(*Vibrio bacteria*),其中溶藻弧菌(*Vibrio alginolyticus*)是最常见的物种。河豚鱼、毛颚动物、以及纽形动物已显示含有溶藻弧菌和 TTX。

[0166] 河豚毒素结合快速电压门控的钠通道的所谓的位点 1。位点 1 定位于离子通道的细胞外小孔开口处。任何分子与此位点的结合将使离子通道的功能暂时性丧失。蛤蚌毒素和数种芋螺毒素也结合该同一位点。此毒素作为一种生物化学探针的用途已阐明了人类中存在的两种不同类型的电压门控的钠通道:河豚毒素敏感性电压门控的钠通道(TTX-s Na⁺通道)和耐河豚毒素的电压门控的钠通道(TTX-r Na⁺通道)。河豚毒素 5-15 纳摩尔浓度的结合亲和力结合到 TTX-s Na⁺通道上,而 TTX-r Na⁺通道以低微摩尔浓度亲和力结合到 TTX 上。含有 TTX-r Na⁺通道的神经细胞主要位于心脏组织中,而含有 TTX-s Na⁺通道的神经细胞在身体其余部分中占主导。中枢神经系统中 TTX-s Na⁺通道的广泛存在使得河豚毒素成为用于使细胞培养物内的神经活动沉默的一种有价值的药剂。

[0167] 该毒素阻断人类肌细胞(肌肉的收缩性细胞)中的快速 Na⁺电流,从而抑制肌细胞的收缩。相比之下,心脏起搏细胞中的这些钠通道属于缓慢的种类,所以心脏结中的动作电位不被该化合物抑制。心房中在主要的心脏起搏点周围的肌细胞确实表达此快速 Na⁺电流,并且因此电活动被阻断并且心脏不能跳动。

[0168] 芋螺毒素是从海洋芋螺(cone snail)芋螺(*Conus*)属的毒液中分离出的一组神经毒性肽中的一种。芋螺毒素是由 10 到 30 个氨基酸残基组成的肽,通常具有一个或多个二硫键。芋螺毒素具有多种作用机理,大部分尚未确定。这些肽中有许多调节离子通道的活性。

[0169] ω -芋螺毒素具有一种打结的骨架或抑制剂半胱氨酸结骨架。该打结的骨架是一种非常特别的二硫键-穿过-二硫键(disulfide-through-disulfide)的结,其中 III-VI 二硫键跨过由两个其他二硫键(I-IV 和 II-V)和互连的主链节段形成的巨环,其中 I-VI 指示从 N 末端起的 6 个半胱氨酸残基。半胱氨酸安排与 Ω 、 δ 以及 κ 家族相同,但是 Ω 芋螺毒素是钙通道阻断剂,而 δ 芋螺毒素延迟钠通道的失活,而 κ 芋螺毒素是钾通道阻断剂。齐考诺肽源于芋螺物种僧袍芋螺(*Conus magus*)的毒素。

[0170] 下表列出多种药剂以及这些药剂在约 2cc 的体积下可以用于去神经支配的浓度的实例。

药剂	CAS 编号	MW	浓度范围
地高辛	20830-75-5	780.94 g/mol	0.01-10 μ M
星孢素	62996-74-1	466.54 g/mol	0.1-100 μ M
氨氯地平	88150-42-9	408.88 g/mol	0.25-250 μ M
维拉帕米	52-53-9	454.60 g/mol	0.1-500 μ M
磁麻苷 (Cymarín)	508-77-0	548.66 g/mol	0.1-10 μ M
毛地黄毒苷	71-63-6	764.94 g/mol	0.1-10 μ M
海葱次苷	466-06-8	530.65 g/mol	0.1-10 μ M
乌本苷	630-60-4	584.65 g/mol	0.01-10 μ M
藜芦定 (Veratridine)	71-62-5	673.79 g/mol	10-100 μ M
谷氨酸盐	617-65-2	147.13 g/mol	0.1-800 μ M
软骨藻酸	14277-97-5	311.33 g/mol	0.01-100 μ M
夹竹桃苷	465-16-7	576.72 g/mol	0.01-10 μ M
卡马西平	298-46-4	236.27 g/mol	1-900 μ M

[0171] 图 10A 示出了定量时间内由数种药剂引起的细胞死亡的量。初级神经细胞死亡是使用台盼蓝 (trypan blue) 阳性的百分比测量的。在存在这些药剂的情况下培育初级神经细胞 15 分钟, 用新鲜的培养基洗涤, 并且在 37° C 下培育 30 分钟, 之后进行台盼蓝评分。用台盼蓝阳性区域内的细胞百分比评定细胞死亡。使用一种光学显微镜计数每种情况 300 个细胞 (每孔 100 个细胞, 每种情况 3 个孔)。

[0172] 图 10B 示出了由数种药剂引起的细胞死亡的量与时间的关系。在存在这些药剂的情况下在 37° C 下培育初级神经细胞 5、10、30 以及 60 分钟, 用新鲜的培养基洗涤, 并且用台盼蓝评分来评估。用台盼蓝阳性区域内的细胞百分比评定细胞死亡。使用一种光学显微镜计数每种情况 300 个细胞 (每孔 100 个细胞, 每种情况 3 个孔)。

[0173] 上文给出的描述和实例描述了对肾动脉周围的肾神经进行去神经支配以控制高血压。然而, 所描述的装置、方法、药剂以及递送方法可以用于治疗其他疾病。这些疾病包括但不限于糖尿病 (胰岛素产生水平)、纤维肌痛、疼痛管理、以及肥胖症。

[0174] 虽然上文已提及本发明的多个特定实施方案, 但所属领域的技术人员应了解, 在不脱离本发明的原理和精神的情况下, 可对这些实施方案进行改变。

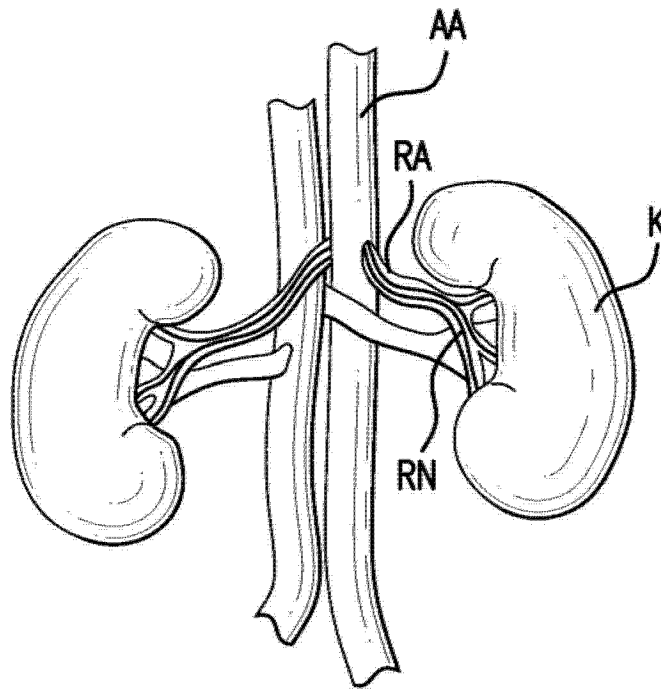


图 1A

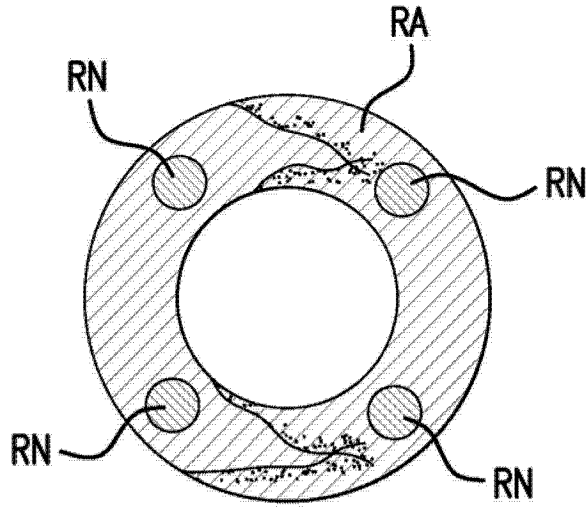


图 1B

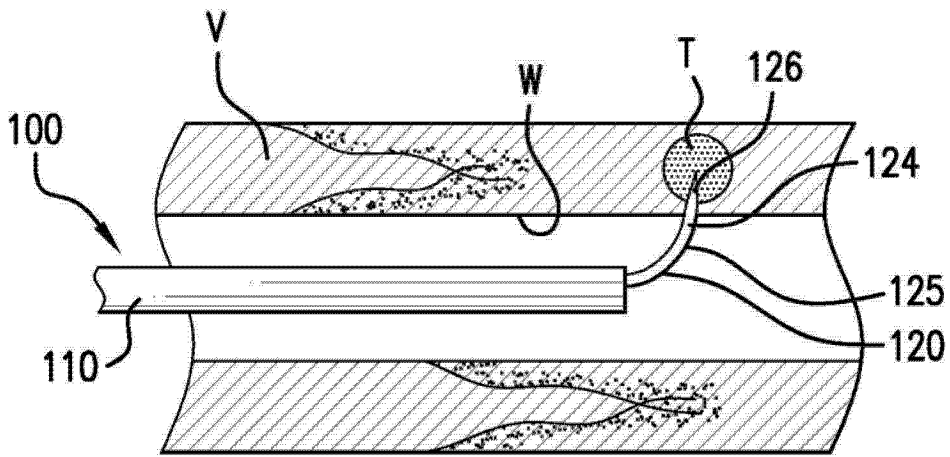


图 2A

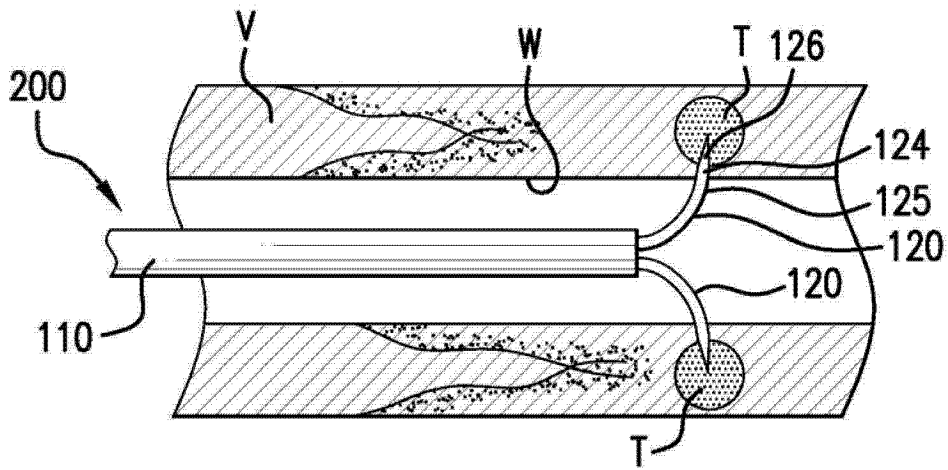


图 2B

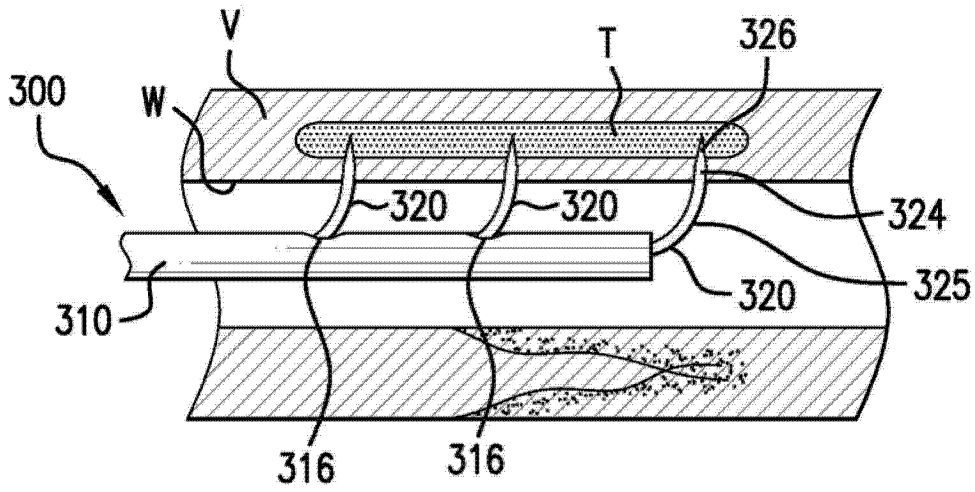


图 2C

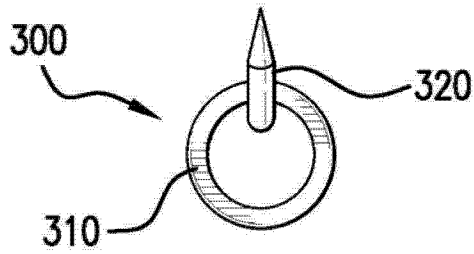


图 2D

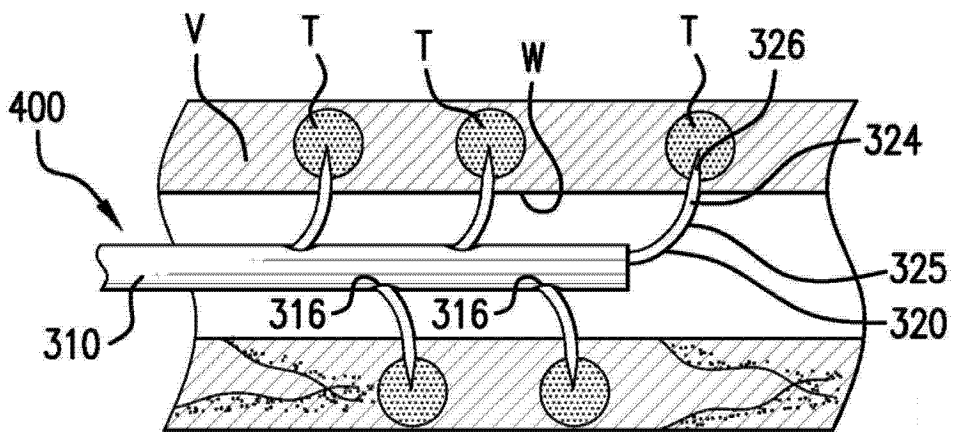


图 2E

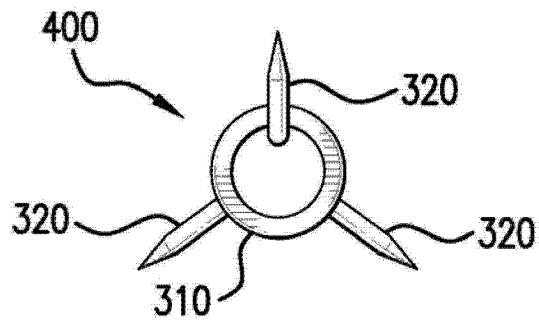


图 2F

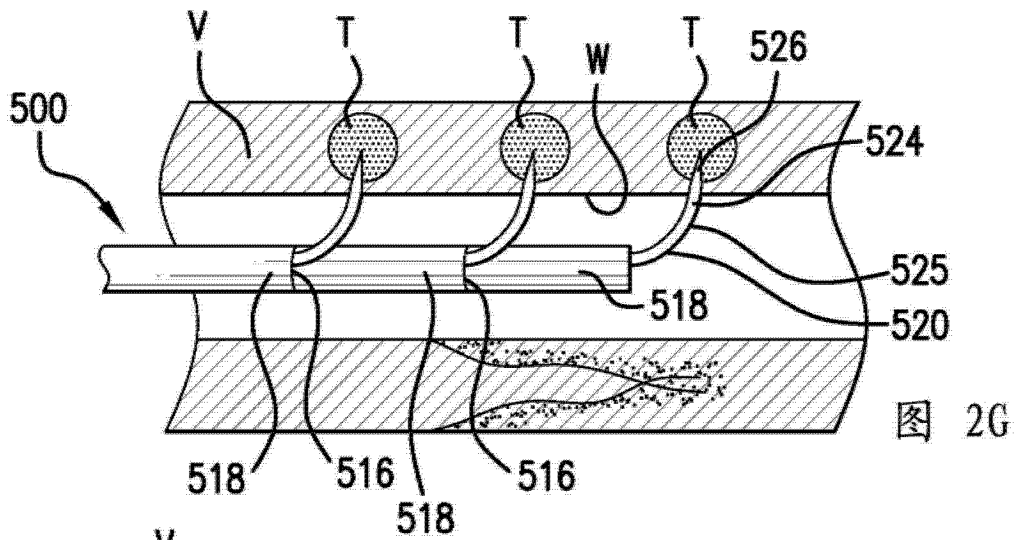


图 2G

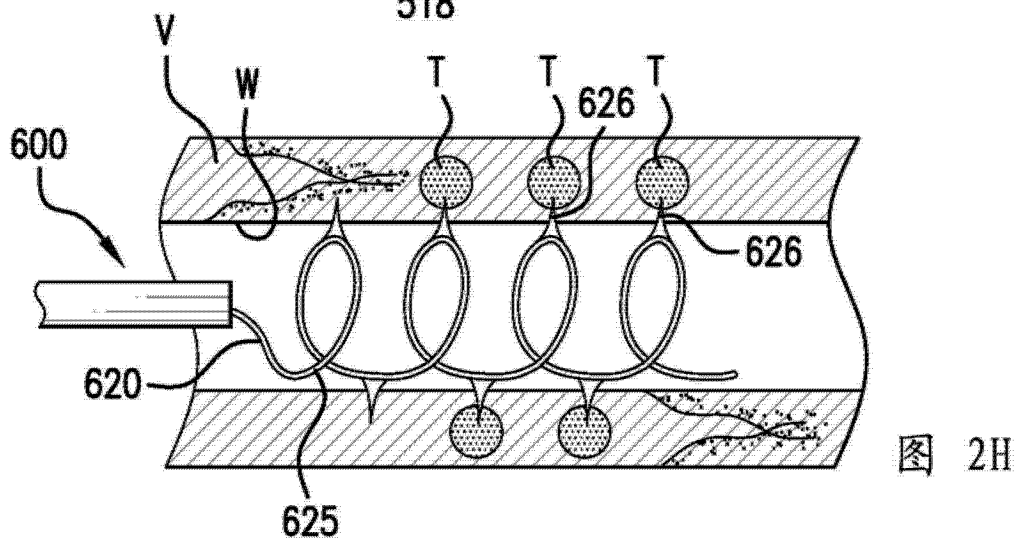


图 2H

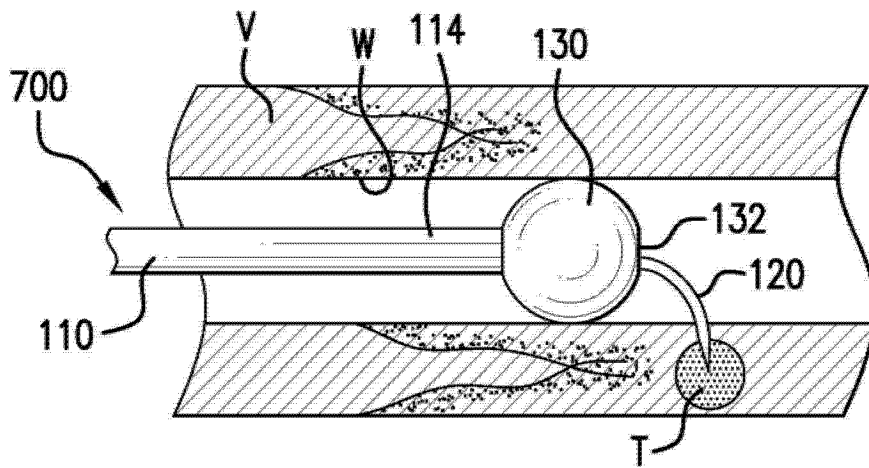


图 3A

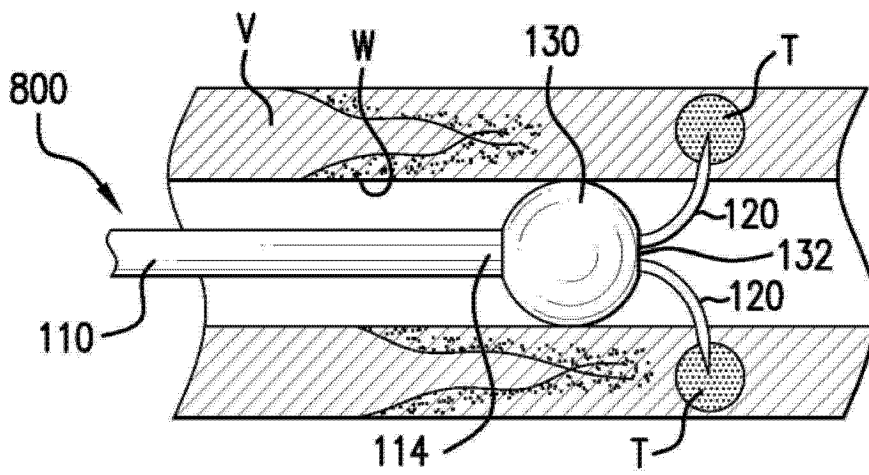


图 3B

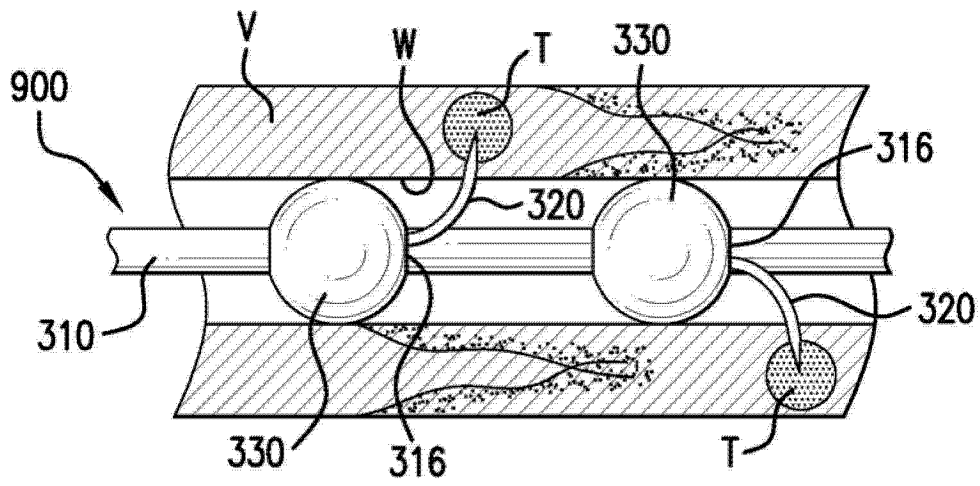


图 3C

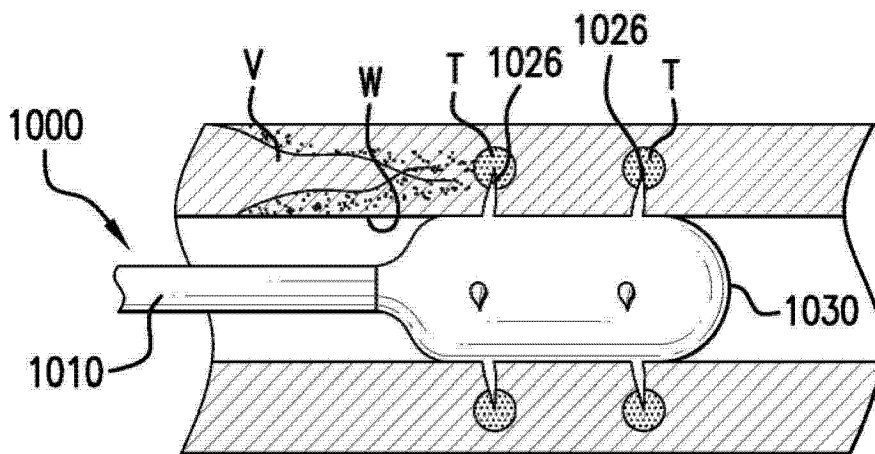


图 3D

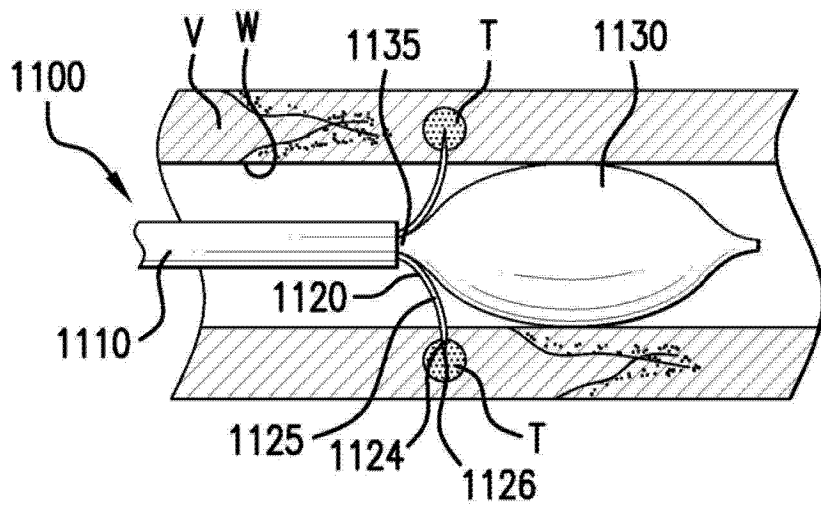


图 3E

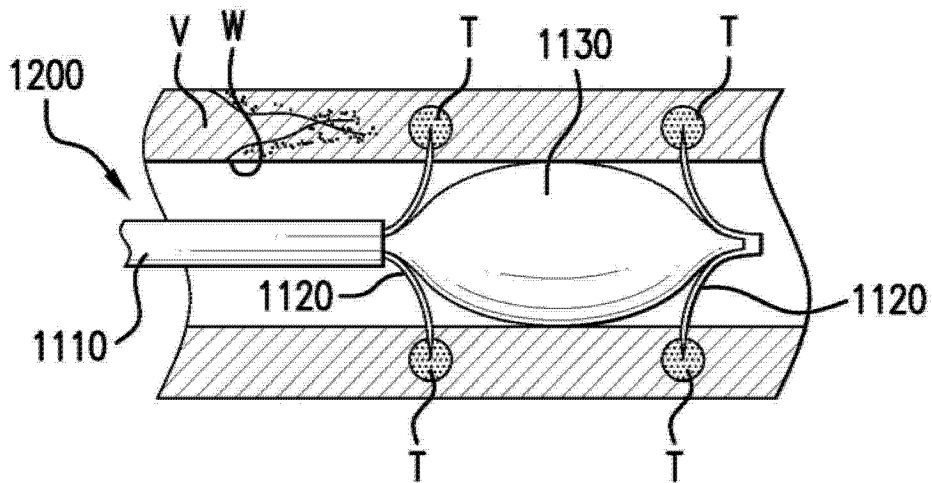


图 3F

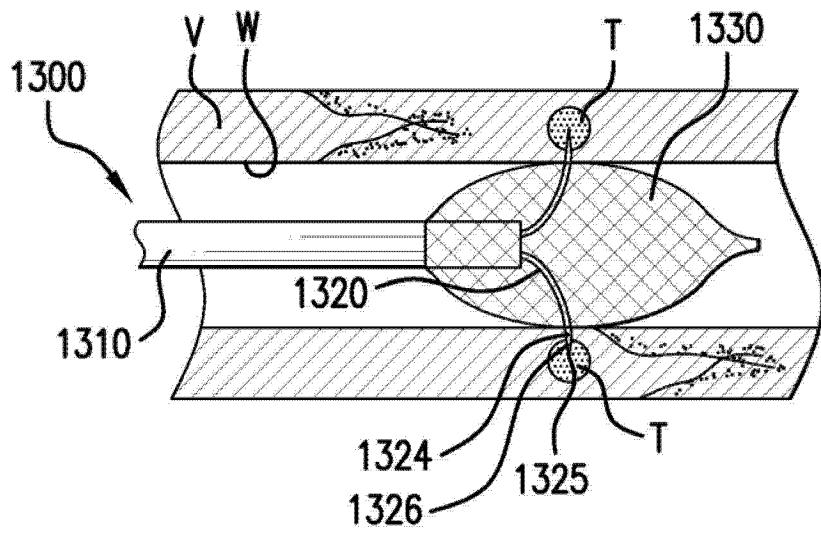


图 3G

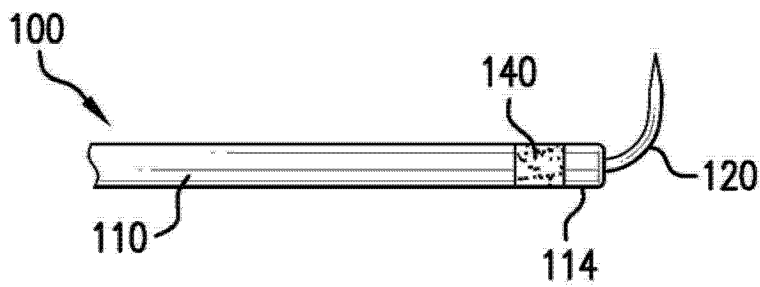


图 4A

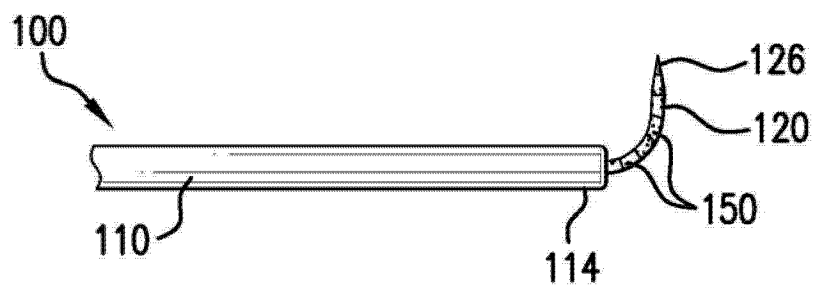


图 4B

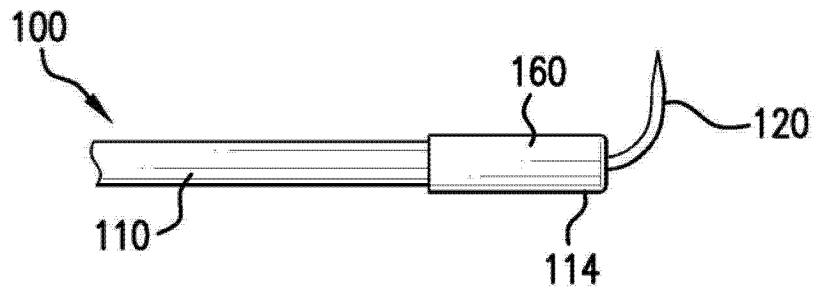


图 4C

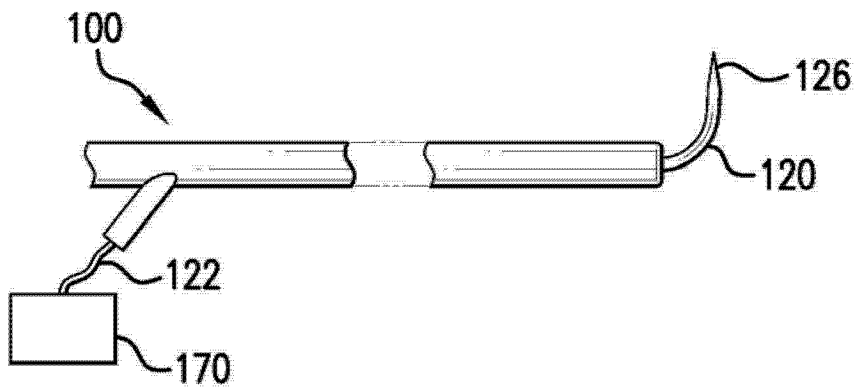


图 4D

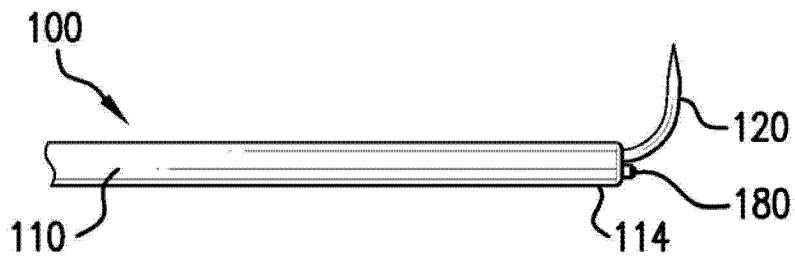


图 4E

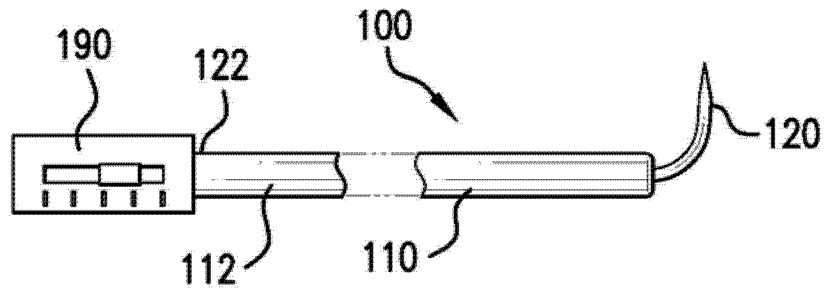


图 4F

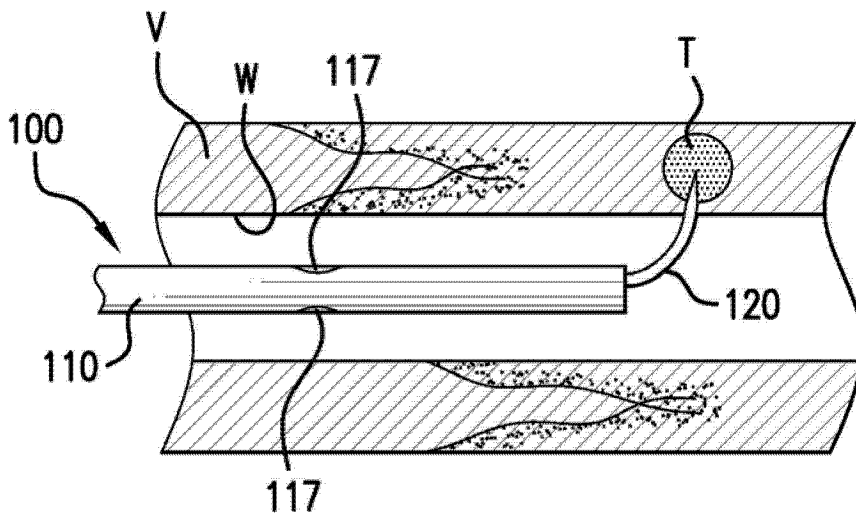


图 5A

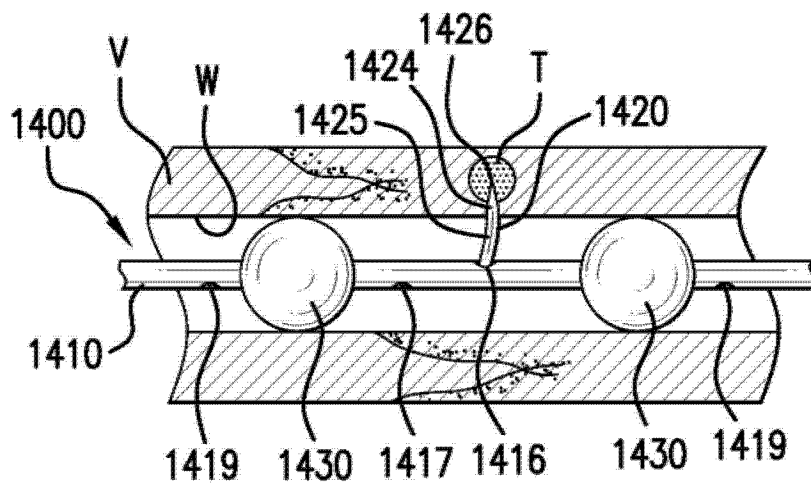


图 5B

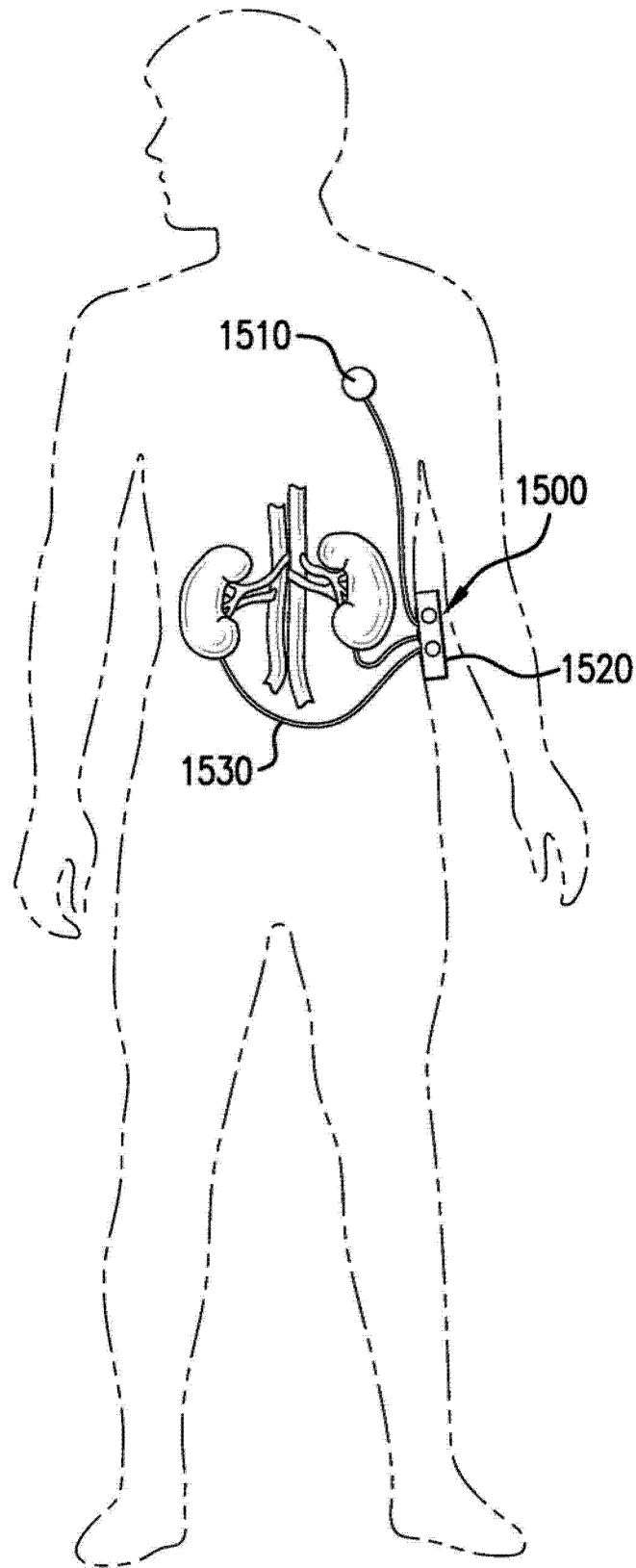


图 6

1600

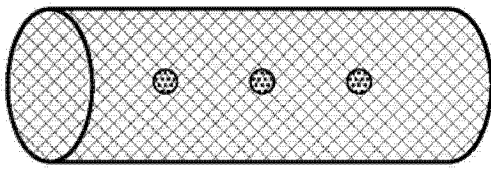


图 7A

1700

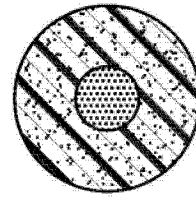


图 7B

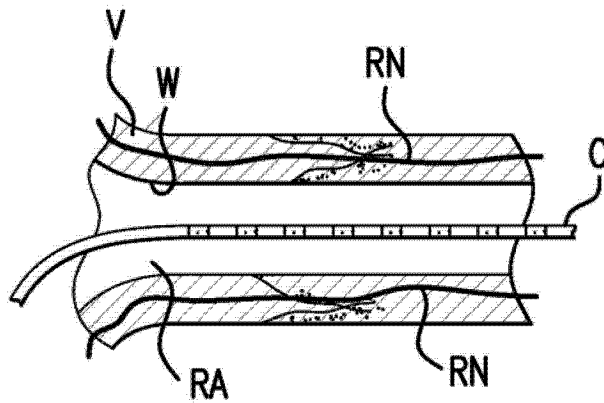


图 8A

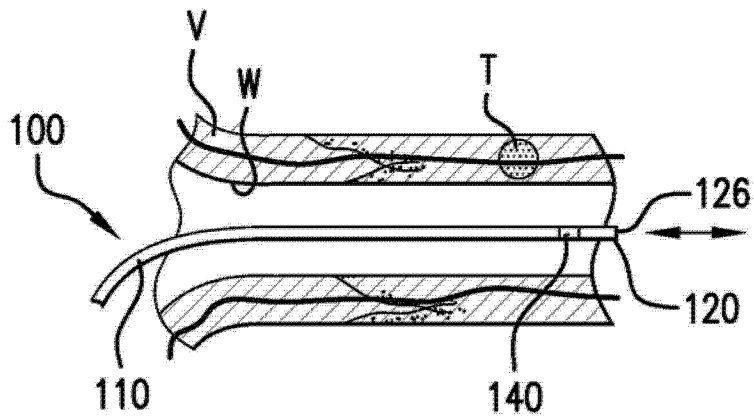


图 8B

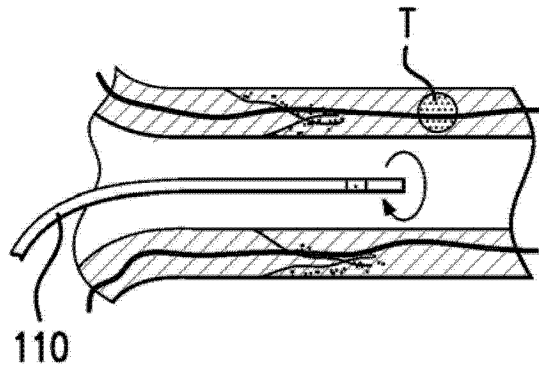


图 8C

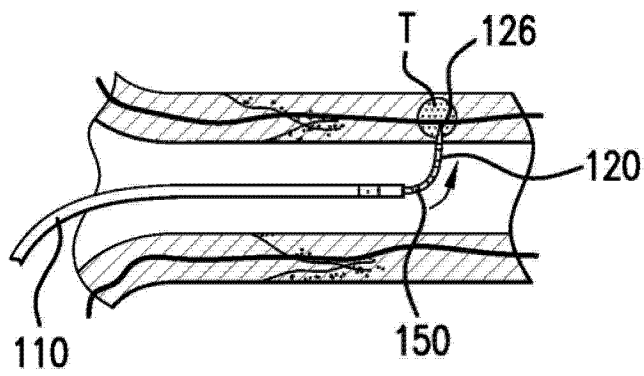


图 8D

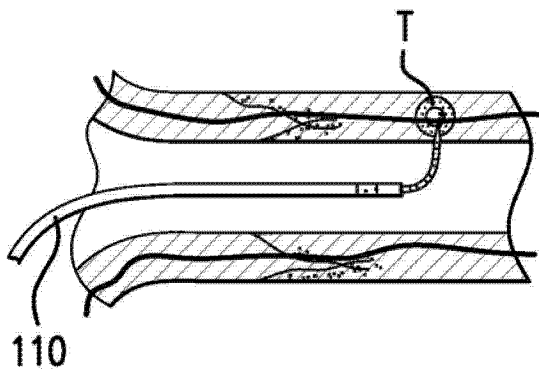


图 8E

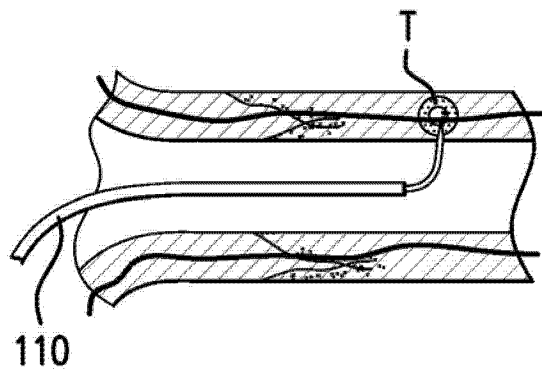


图 8F

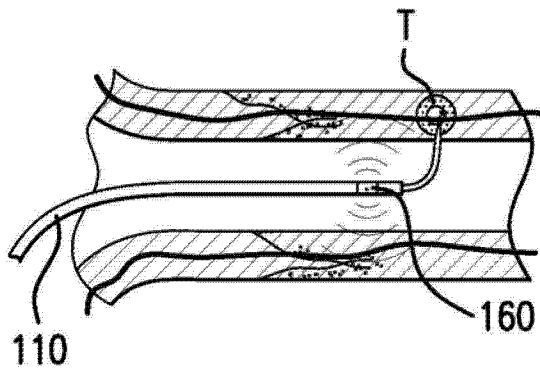


图 8G

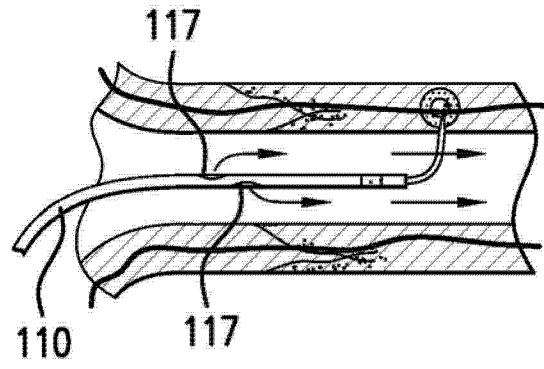


图 8H

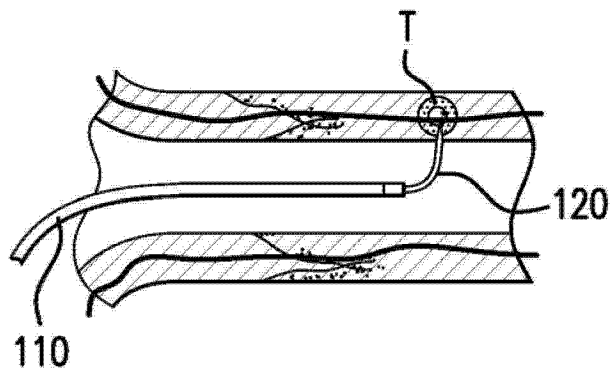


图 8I

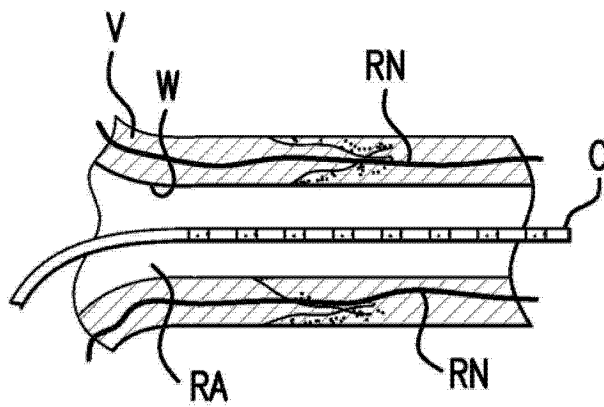


图 9A

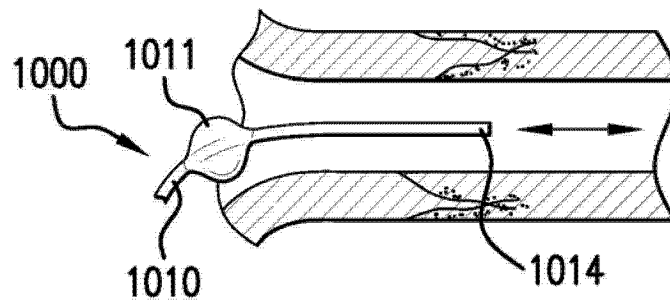


图 9B

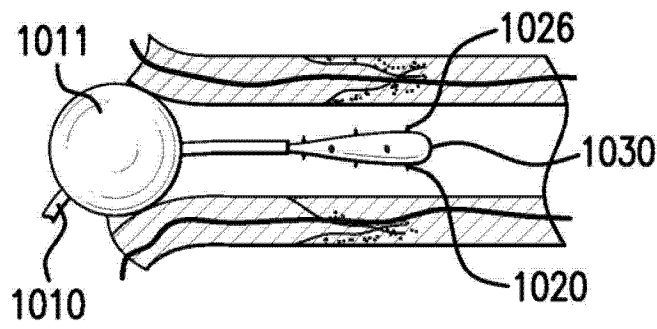


图 9C

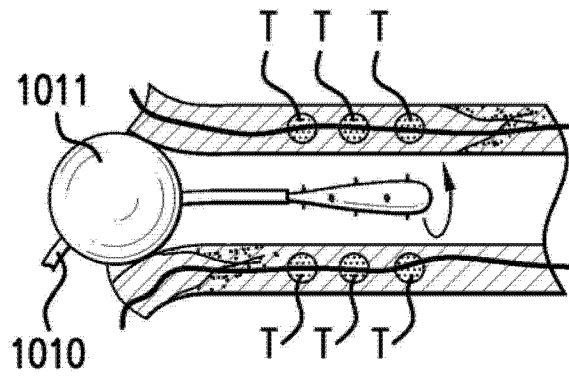


图 9D

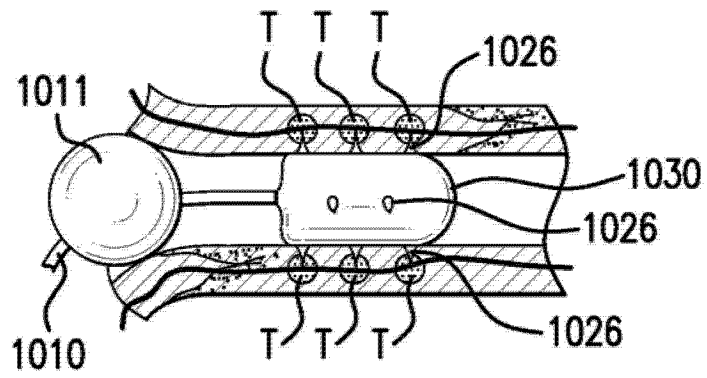


图 9E

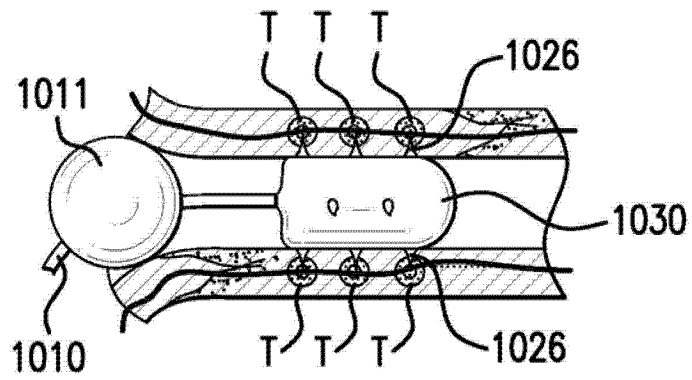


图 9F

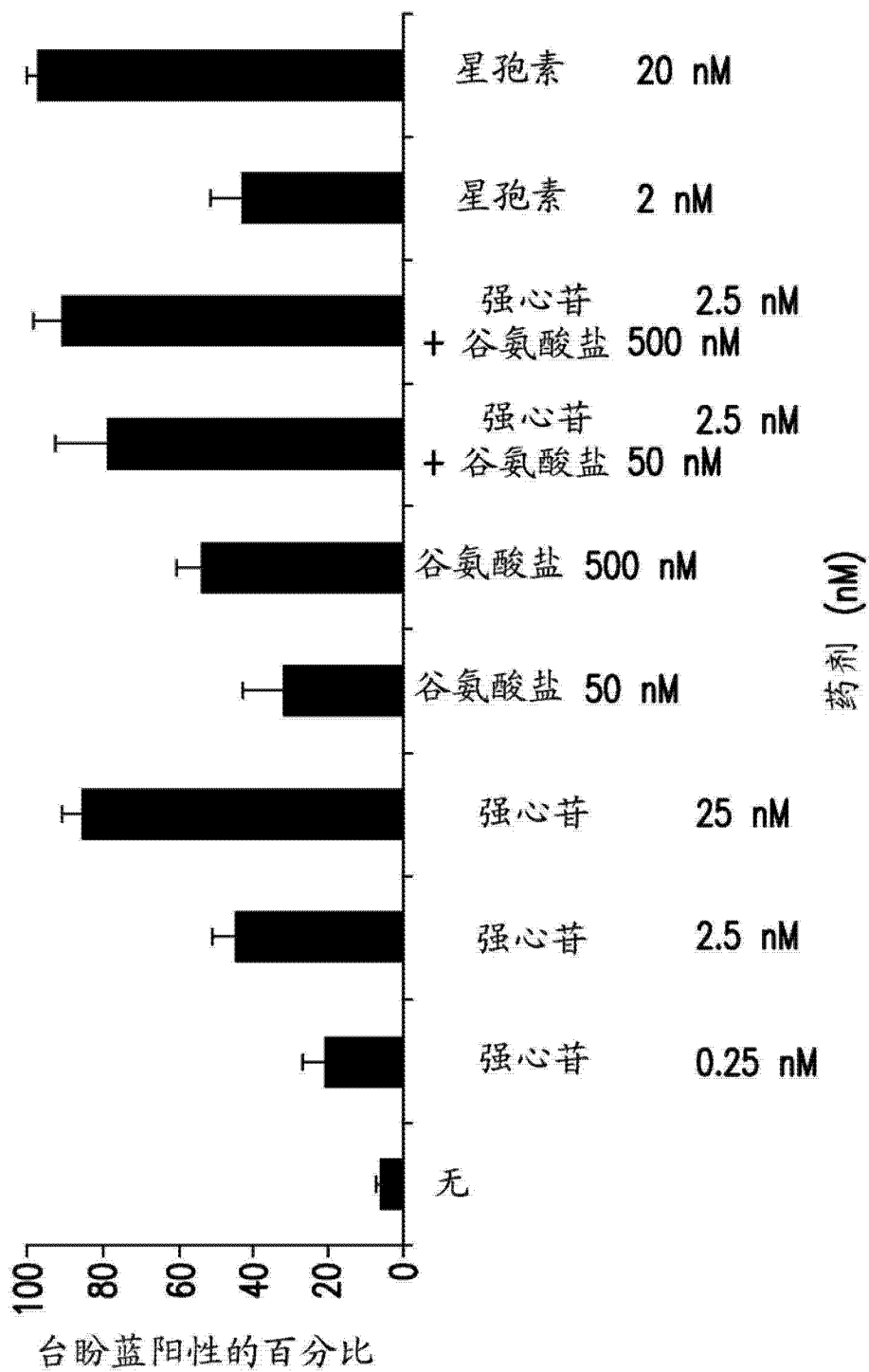


图 10A

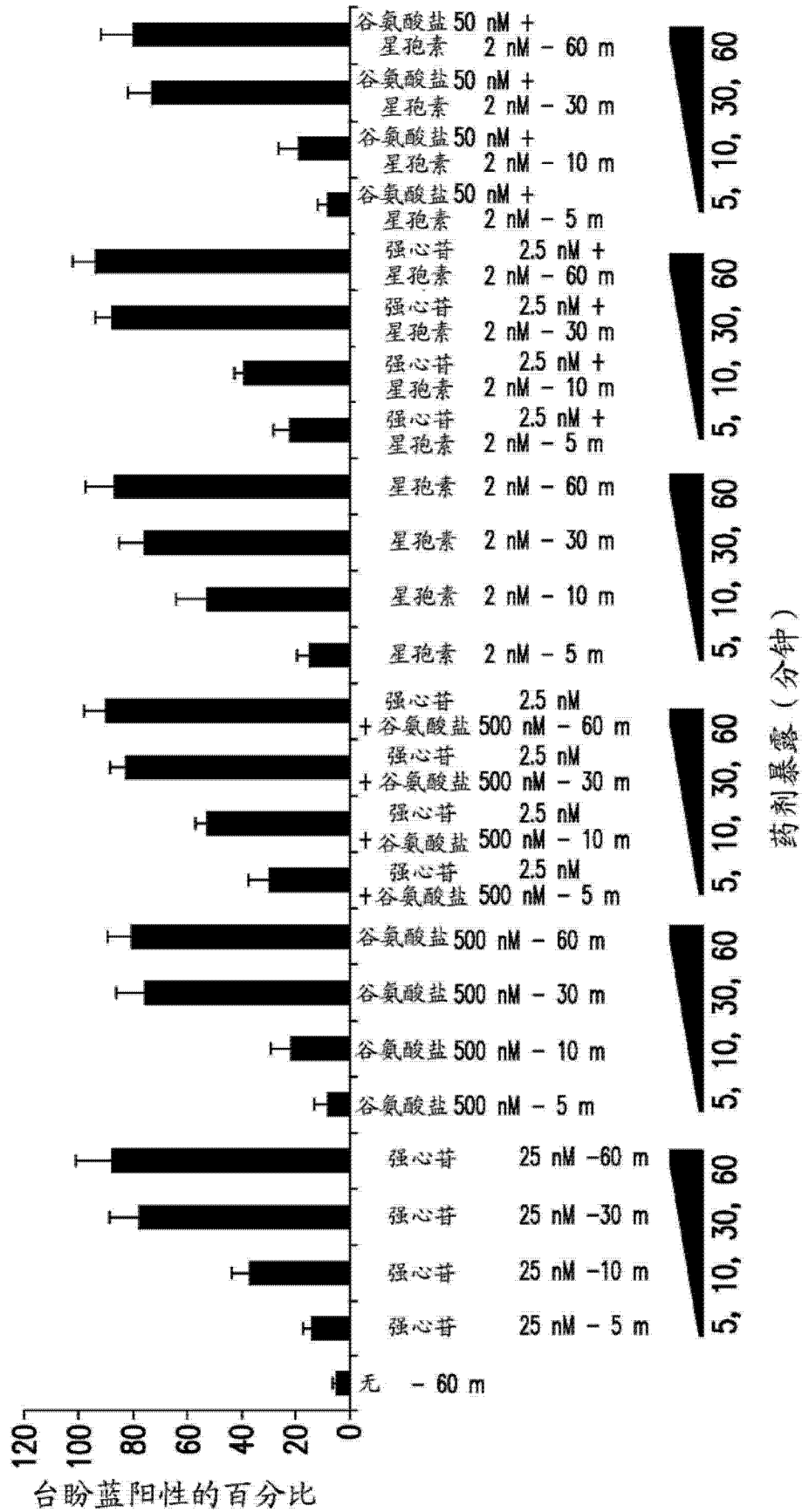


图 10B