



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108136196 A

(43)申请公布日 2018.06.08

(21)申请号 201680055936.1

凯特琳·P·里格哈德

(22)申请日 2016.07.28

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30)优先权数据

代理人 张瑞 杨明钊

62/197,746 2015.07.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2018.03.26

A61N 5/06(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61B 18/00(2006.01)

PCT/US2016/044400 2016.07.28

A61B 18/18(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 41/00(2006.01)

W02017/019836 EN 2017.02.02

A61N 5/00(2006.01)

C01B 21/24(2006.01)

(71)申请人 光子医疗设备公司

地址 美国北卡罗莱纳州

(72)发明人 纳森·斯达斯科

小尼古拉斯·威廉·梅登多普

杰拉尔德·H·尼格利

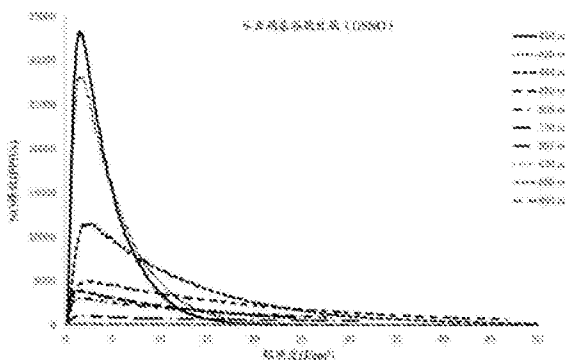
权利要求书5页 说明书34页 附图50页

(54)发明名称

用于对一氧化氮的光疗调节的系统和方法

(57)摘要

用于光疗调节在哺乳动物组织中的一氧化氮的系统和方法包括使用第一波长和第一辐射通量的光来刺激一氧化氮的酶促产生,以及使用第二波长和第二辐射通量的光来刺激一氧化氮从一氧化氮的内源性储存的释放。可以使用脉冲光和/或部分不重叠的光照射窗口。照射在组织上的非相干光可以包括在不存在峰值波长为600nm至900nm的光发射的情况下在410nm至440nm范围内的峰值波长。



1. 一种调节活的哺乳动物组织中的一氧化氮的方法,所述方法包括:  
将具有第一峰值波长的光以第一辐射通量照射在所述组织上,其中,所述第一峰值波长和所述第一辐射通量被选择为从一氧化氮的内源性储存中释放一氧化氮;和  
将具有第二峰值波长的光以第二辐射通量照射在所述组织上,其中,所述第二峰值波长和所述第二辐射通量被选择为刺激一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存,其中,所述第二峰值波长大于所述第一峰值波长至少25nm。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述第二峰值波长比所述第一峰值波长大至少50nm。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述第一辐射通量和所述第二辐射通量中的每一个在至少5mW/cm<sup>2</sup>的范围内。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述第一辐射通量和所述第二辐射通量中的每一个在5mW/cm<sup>2</sup>至60mW/cm<sup>2</sup>的范围内。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述一氧化氮的酶促产生由在所述组织中的或在所述组织附近的iNOS、nNOS和/或eNOS介导。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述一氧化氮的内源性储存包括在所述组织中或在所述组织附近的亚硝基谷胱甘肽、亚硝基白蛋白、亚硝基血红蛋白、亚硝基硫醇、亚硝胺和/或金属亚硝酰基复合物。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中,具有第一峰值波长的光和具有第二峰值波长的光由非相干光组成。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中,具有第一峰值波长的光由第一发光设备阵列生成,并且具有第二峰值波长的光由第二发光设备阵列生成。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述第一峰值波长在410nm至440nm的范围内。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述第二峰值波长在510nm至550nm的范围内。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述第一峰值波长在400nm至450nm的范围内,并且所述第二峰值波长在490nm至570nm的范围内。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中,在第一时间窗口期间执行具有第一峰值波长的光的照射,在第二时间窗口期间执行具有第二峰值波长的光的照射,并且所述第二时间窗口至少部分地与所述第一时间窗口不重叠。
13. 根据权利要求1所述的方法,其中:(a)在所述组织上照射具有第一峰值波长的光包括在第一时间窗口期间将具有所述第一峰值波长的光的多于一个的离散脉冲照射在所述组织上,和/或(b)在所述组织上照射具有第二峰值波长的光包括在第二时间窗口期间将具有所述第二峰值波长的光的多于一个的离散脉冲照射在所述组织上。
14. 根据权利要求1所述的方法,还包括在所述组织上照射具有第三峰值波长的光,其中,所述第三峰值波长与所述第一峰值波长和所述第二峰值波长中的每一个相差至少10nm。
15. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述组织包括以下中的至少一种:上皮组织、粘膜组织、骨骼、结缔组织、肌肉组织、宫颈组织或真皮组织。
16. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述组织在患者的体腔内。
17. 一种用于调节活的哺乳动物组织中的一氧化氮的设备,所述设备包括:

至少一个第一发光设备,所述至少一个第一发光设备被配置成在所述组织上以第一辐射通量照射具有第一峰值波长的光,其中,所述第一峰值波长和所述第一辐射通量被选择为从一氧化氮的内源性储存释放一氧化氮;和

至少一个第二发光设备,所述至少一个第二发光设备被配置成在所述组织上以第二辐射通量照射具有第二峰值波长的光,其中,所述第二峰值波长和所述第二辐射通量被选择为刺激一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存,其中,所述第二峰值波长超过所述第一峰值波长至少25nm。

18.根据权利要求17所述的设备,还包括经配置以驱动所述至少一个第一发光设备及所述至少一个第二发光设备的驱动器电路。

19.根据权利要求17所述的设备,其中,所述第一辐射通量和所述第二辐射通量中的每一个在至少 $5\text{mW}/\text{cm}^2$ 的范围内。

20.根据权利要求17所述的设备,其中,所述第二峰值波长超过所述第一峰值波长至少50nm。

21.根据权利要求17所述的设备,其中,具有第一峰值波长的光和具有第二峰值波长的光由非相干光组成。

22.根据权利要求17所述的设备,其中,所述至少一个第一发光设备包括第一发光设备阵列,并且所述至少一个第二发光设备包括第二发光设备阵列。

23.根据权利要求17所述的设备,其中,所述第一峰值波长在400nm至440nm的范围内。

24.根据权利要求17所述的设备,还包括至少一个第三发光设备,所述至少一个第三发光设备被配置为在所述组织上照射具有第三峰值波长的光,其中,所述第三峰值波长与所述第一峰值波长及所述第二峰值波长中的每一个相差至少10nm。

25.根据权利要求17所述的设备,还包括支撑所述至少一个第一发光设备和所述至少一个第二发光设备的柔性基板。

26.根据权利要求25所述的设备,还包括覆盖所述至少一个第一发光设备、所述至少一个第二发光设备以及所述柔性基板的至少一部分的透光材料层。

27.根据权利要求26所述的设备,还包括限定在所述柔性基板和所述透光材料层中的多个孔,其中,所述多个孔被布置成允许空气、蒸汽或渗出物中的至少一种穿过所述多个孔。

28.根据权利要求17所述的设备,还包括支撑所述至少一个第一发光设备和所述至少一个第二发光设备的基本上刚性的基板,其中,所述设备的至少一部分被配置为插入到患者的体腔中。

29.根据权利要求17所述的设备,还包括布置在(i)所述组织和(ii)所述至少一个第一发光设备或所述至少一个第二发光设备中的至少一者之间的光散射材料、纹理化光散射表面或图案化光散射表面。

30.一种用于向患者的组织递送光能的设备,所述设备包括:

至少一个第一固态发光设备,所述至少一个第一固态发光设备被配置为将具有第一峰值波长的光照射在所述组织上;

至少一个第二固态发光设备,所述至少一个第二固态发光设备被配置为将具有第二峰值波长的光照射在所述组织上;和

驱动器电路,所述驱动器电路被配置为驱动所述至少一个第一固态发光设备和所述至少一个第二固态发光设备;

其中,所述第一峰值波长和所述第二峰值波长是从以下组合(a)至(g)之一中选择的:

(a) 所述第一峰值波长在410nm至490nm的范围内,且所述第二峰值波长在500nm至600nm的范围内;

(b) 所述第一峰值波长在620nm至640nm的范围内,且所述第二峰值波长在650nm至670nm的范围内;

(c) 所述第一峰值波长在520nm至540nm的范围内,且所述第二峰值波长在650nm至670nm的范围内;

(d) 所述第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且所述第二峰值波长在620nm至640nm的范围内;

(e) 所述第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且所述第二峰值波长在650nm至670nm的范围内;

(f) 所述第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且所述第二峰值波长在495nm至515nm的范围内;或

(g) 所述第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且所述第二峰值波长在516nm至545nm的范围内。

31. 根据权利要求30所述的设备,其中,具有第一峰值波长的光和具有第二峰值波长的光由相干光组成。

32. 一种调节活的哺乳动物组织中的一氧化氮的方法,所述方法包括:

在所述组织上照射光,其中,照射在所述组织上的光包括非相干光发射,所述非相干光发射包括在410nm到440nm范围内的第一峰值波长和第一辐射通量,并且其中,所述第一峰值波长和所述第一辐射通量被选择成刺激以下中的至少一项:(i) 一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存,或(ii) 从一氧化氮的内源性储存释放一氧化氮;

其中,照射在所述组织上的光基本上缺乏峰值波长在600nm至900nm范围内的光发射。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中,照射在所述组织上的光缺乏由包括在410nm至440nm范围内的第一峰值波长的所述非相干光发射刺激的任何波长转换材料的发射。

34. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述组织缺乏施加或接收的光敏治疗化合物或试剂。

35. 根据权利要求32所述的方法,其中,照射在所述组织上的光的能量密度的至少65%由包括在410至440nm范围内的第一峰值波长的非相干光发射组成。

36. 根据权利要求32所述的方法,其中,照射在所述组织上的光基本上缺乏峰值波长在441nm至490nm范围内的光发射。

37. 根据权利要求32所述的方法,其中,包括在410nm至440nm范围内的第一峰值波长的所述非相干光发射被以多个离散脉冲进行提供。

38. 根据权利要求32所述的方法,其中,照射在所述组织上的光还包括包含在500nm到540nm范围内的第二峰值波长的非相干光发射。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中,包括在410nm至440nm范围内的第一峰值波长的所述非相干光发射在第一时间窗口期间被照射在所述组织上,包括在500nm到540nm范围内

的第二峰值波长的所述非相干光发射在第二时间窗口期间被照射在所述组织上,并且所述第二时间窗口的至少一部分与所述第一时间窗口不重叠。

40. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述第一峰值波长和所述第一辐射通量被选择为刺激一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存。

41. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述第一峰值波长和所述第一辐射通量被选择为从所述一氧化氮的内源性储存释放一氧化氮。

42. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述组织包括以下中的至少一种:上皮组织、粘膜组织、骨骼、结缔组织、肌肉组织或宫颈组织。

43. 根据权利要求32所述的方法,其中,所述组织包括真皮组织。

44. 根据权利要求32所述的方法,还包括:

感测在 (a) 布置成将光照射在所述组织上的治疗设备或 (b) 所述组织上或附近的温度状况:

产生指示所述温度状况的至少一个信号;以及

响应于所述至少一个信号控制在所述组织上的光的照射。

45. 根据权利要求32所述的方法,其中,照射在所述组织上的光包括从约 $0.5\text{J}/\text{cm}^2$ 到约 $100\text{J}/\text{cm}^2$ 的能量密度。

46. 一种用于调节活的哺乳动物组织中的一氧化氮的设备,所述设备包括:

环境光阻挡元件;和

至少一个第一发光元件,所述至少一个第一发光元件被定位于所述环境光阻挡元件和所述组织之间,其中,所述至少一个第一发光元件被配置为将非相干光照射在所述组织上,所述非相干光具有第一峰值波长和第一辐射通量,其中,所述第一峰值波长和所述第一辐射通量被选择为刺激以下项中的至少一个 (i) 一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存或 (ii) 从一氧化氮的内源性储存释放一氧化氮;

其中,所述设备基本上缺乏配置成将具有在600nm到900nm范围内的峰值波长的光照射在所述组织上的任何发光元件。

47. 根据权利要求46所述的设备,其中,所述设备基本上缺乏被配置为在所述组织上照射具有峰值波长在441nm到490nm范围内的光的任何发光元件。

48. 根据权利要求46所述的设备,缺乏被配置为通过所述至少一个第一发光元件刺激的任何波长转换材料。

49. 根据权利要求46所述的设备,还包括支撑所述至少一个第一发光元件的柔性基板。

50. 根据权利要求46所述的设备,被配置成接触所述组织或通过透光材料连接到所述组织。

51. 根据权利要求46所述的设备,被配置为在空间上与目标辐照区域分开。

52. 根据权利要求46所述的设备,其中,照射在所述组织上的光基本上缺乏具有峰值波长在441nm至490nm范围内的光发射。

53. 根据权利要求46所述的设备,还包括驱动器电路,所述驱动器电路被配置为产生包含所述第一峰值波长的非相干光发射,其中,所述第一峰值波长在410nm到440nm的范围内,且所述非相干光发射包括多个离散脉冲。

54. 根据权利要求46所述的设备,还包括至少一个第二发光元件,所述至少一个第二发

光元件被配置为将非相干光照射在所述组织上,所述非相干光具有第二峰值波长和第二辐射通量,其中,所述第二峰值波长在500nm至540nm的范围内。

55. 根据权利要求54所述的设备,被配置为在第一时间窗口期间照射包括所述第一峰值波长的非相干光发射,其中,所述第一峰值波长在410nm至440nm的范围内,并且所述设备被配置为在第二时间窗口期间照射包括在500nm至540nm的范围内的所述第二峰值波长的非相干光发射,其中,所述第二时间窗口的至少一部分不与所述第一时间窗口重叠。

56. 根据权利要求46所述的设备,包括探针,所述探针被配置用于插入哺乳动物体腔或哺乳动物体内限定的开口中,其中,所述至少一个第一发光元件由所述探针支撑。

## 用于对一氧化氮的光疗调节的系统和方法

[0001] 相关申请的声明

[0002] 本申请要求于2015年7月28日提交的美国临时专利申请序列号62/197,746的权益,该申请的公开内容通过引用以其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开涉及用于光疗刺激哺乳动物受试者的组织中的一氧化氮生成和/或释放的系统和方法。

[0004] 背景

[0005] 术语“光疗”涉及光的治疗用途。各种光疗法(例如,包括低水平光疗法(LLLT)和光动力疗法(PDT))已经公开报道或声称提供各种健康相关的医疗益处,包括但不限于:促进头发生长;治疗皮肤或组织炎症;促进组织或皮肤愈合或恢复;增强伤口愈合;疼痛管理;减少皱纹、疤痕、妊娠纹、静脉曲张和蜘蛛静脉;治疗心血管疾病;治疗勃起功能障碍;治疗微生物感染;治疗高胆红素血症;并治疗各种肿瘤和非肿瘤疾病或病症。

[0006] 建议通过光疗来提供治疗益处的各种机制包括:增加血液循环(例如增加新毛细血管的形成);刺激胶原蛋白的生成;刺激三磷酸腺苷(ATP)的释放;增强卟啉生成;降低神经系统组织的兴奋性;调节成纤维细胞活性;增加吞噬功能;诱导热效应;刺激组织肉芽和结缔组织的凸起;减轻炎症;并刺激乙酰胆碱的释放。

[0007] 光疗也被建议用于刺激细胞产生一氧化氮。一氧化氮的各种生物学功能包括以下角色:信号的信使、细胞毒素、抗细胞凋亡剂、抗氧化剂和微循环调节剂。一氧化氮被认为是放松血管平滑肌、扩张血管、抑制血小板聚集、以及调节T细胞介导的免疫反应。

[0008] 一氧化氮是由组织中的多种细胞类型生成的,并且通过氨基酸L-精氨酸向L-瓜氨酸和一氧化氮的转化而形成,由一氧化氮合酶(NOS)的酶促作用介导。NOS是NADPH依赖性酶,其催化下列反应:

[0009] 
$$\text{L-精氨酸} + 3/2\text{NADPH} + \text{H}^+ + 2\text{O}_2 \rightleftharpoons \text{瓜氨酸} + \text{一氧化氮} + 3/2\text{NADP}^+$$

[0010] 在哺乳动物中,三个不同的基因编码NOS同工酶:神经元(nNOS或NOS-I)、细胞因子诱导型(iNOS或NOS-II)和内皮(eNOS或NOS-III)。iNOS和nNOS是可溶性的并且主要在细胞质中发现,而eNOS是相关的膜。哺乳动物中的许多细胞响应于炎症条件而合成iNOS。

[0011] 皮肤已经被证明会上调诱导型一氧化氮合酶的表达,并随后响应辐照应激而生成一氧化氮。一氧化氮在响应辐射产生的高水平方面起着主要的抗氧化作用。

[0012] 一氧化氮是一种自由基,其能够跨膜扩散且进入各种组织;然而,它是非常活跃的,只有几秒钟的半衰期。由于其性质不稳定,一氧化氮与其他分子迅速反应以形成更稳定的产物。例如,在血液中,一氧化氮迅速氧化成亚硝酸盐,然后用氧血红蛋白进一步氧化生成硝酸盐。一氧化氮也与氧血红蛋白直接反应以生成高铁血红蛋白和硝酸盐。一氧化氮也被内源储存在各种亚硝化生物化学结构中,包括亚硝基谷胱甘肽(GSNO)、亚硝基白蛋白、亚硝基血红蛋白和其他重要血液/组织蛋白上的大量亚硝基半胱氨酸残基。术语“亚硝基”通过S-或N-亚硝化作用定义为亚硝化化合物(亚硝基硫醇(RSNO)或亚硝胺(RNNO))。亚硝化化

合物的示例包括GSNO、亚硝基白蛋白、亚硝基血红蛋白和具有亚硝化半胱氨酸残基的蛋白质。金属亚硝酰基 (M-NO) 复合物是循环一氧化氮的另一种内源性储存,最常见的是体内的亚铁亚硝酰复合物;然而,金属亚硝酰基复合物不限于与含铁金属中心的复合物,因为在亚铁血红素基团和铜中心也发生亚硝化。金属亚硝酰基复合物的示例包括细胞色素c氧化酶 (CCO-NO) (显示2个血红素和2个铜结合位点)、细胞色素c (显示血红素中心结合) 和亚硝酰血红蛋白 (显示血红素中心结合血红蛋白和高铁血红蛋白),体现一氧化氮的内源性储存。

[0013] 图1是显示由iNOS催化的一氧化氮的光活化生成随后一氧化氮与CCO结合的反应顺序。

[0014] 当一氧化氮自动氧化成亚硝化中间体时,一氧化氮在体内共价结合(处于“结合”状态)。因此,传统的在组织中生成一氧化氮的努力可能具有有限的治疗效果,因为处于其“气态”状态的一氧化氮是短暂的,并且被刺激生成一氧化氮的细胞可能耗尽NADPH或L-精氨酸以维持一氧化氮生成。

[0015] 概述

[0016] 本公开的某些方面涉及对活哺乳动物组织中的一氧化氮的光疗调节,包括使用具有第一峰值波长和第一辐射通量的光从内源性一氧化氮储存中释放一氧化氮,以及使用具有第二峰值波长和第二辐射通量的光以刺激一氧化氮的酶促产生来增加一氧化氮的内源性储存,其中所述第二峰值波长不同于所述第一峰值波长。

[0017] 在第一方面,本公开涉及调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的方法。该方法包括以第一辐射通量在组织上照射具有第一峰值波长的光,其中第一峰值波长和第一辐射通量被选择为刺激一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存。该方法进一步包括以第二辐射通量将具有第二峰值波长的光照射在组织上,其中第二峰值波长和第二辐射通量被选择为从内源性储存中释放一氧化氮,其中第二峰值波长大于第一峰值波长至少25nm、至少50nm或本文指定的另一个阈值。在某些实施例中,第一辐射通量和第二辐射通量中的每一个在5mW/cm<sup>2</sup>至60mW/cm<sup>2</sup>的范围内。

[0018] 在某些实施方案中,一氧化氮的酶促产生由组织中的或其附近的iNOS、nNOS和/或eNOS介导。在某些实施方案中,一氧化氮的内源性储存包括在组织中的或其附近的亚硝基谷胱甘肽、亚硝基白蛋白、亚硝基血红蛋白、亚硝基硫醇、亚硝胺和/或金属亚硝酰基复合物。

[0019] 在某些实施例中,所述方法还包括感测在(a)被布置成发射具有第一峰值波长的光或具有第二波长的光中的至少一个的治疗设备或(b)组织上或附近的温度状况;产生指示温度状况的至少一个信号;以及响应于所述至少一个信号来控制以下项目(i)或(ii)中的至少一个:(i)在组织上照射具有第一峰值波长的光,或者(ii)在组织上照射具有第二峰值波长的光。

[0020] 另一方面,本公开涉及用于调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的设备。该设备包括用于以第一辐射通量将具有第一峰值波长的光照射在组织上的装置,其中第一峰值波长和第一辐射通量被选择为刺激一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存。该设备还包括用于以第二辐射通量将具有第二峰值波长的光照射在组织上的装置,其中第二峰值波长和第二辐射通量被选择为从内源性储存中释放一氧化氮,其中第二峰值波长大于第一峰值波长至少25nm。



[0021] 在某些实施例中,所述设备还包括用于感测(a)所述设备或(b)所述组织上或其附近的温度状况的装置;用于产生指示温度状况的至少一个信号的装置;以及用于响应于所述至少一个信号来控制以下项目(i)或(ii)中的至少一个的装置:(i)在组织上照射具有第一峰值波长的光,或者(ii)在组织上照射具有第二峰值波长的光。

[0022] 另一方面,本公开涉及用于调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的另一设备。该设备包括至少一个第一发光设备,其被配置为以第一辐射通量在组织上照射具有第一峰值波长的光,其中第一峰值波长和第一辐射通量被选择为从一氧化氮的内源性储存中释放一氧化氮。该设备还包括至少一个第二发光设备,其被配置为以第二辐射通量在组织上照射具有第二峰值波长的光,其中第二峰值波长和第二辐射通量被选择为刺激一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存,其中第二峰值波长超过第一峰值波长至少25nm、至少50nm或本文指定的另一个阈值。在某些实施例中,所述设备还包括被配置以驱动所述至少一个第一发光设备和所述至少一个第二发光设备的驱动器电路。在某些实施例中,第一辐射通量和第二辐射通量中的每一个在 $5\text{mW}/\text{cm}^2$ 至 $60\text{mW}/\text{cm}^2$ 的范围内。

[0023] 在某些实施例中,所述设备还包括至少一个第三发光设备,其被配置为将具有第三峰值波长的光照射到所述组织上,其中所述第三峰值波长与所述第一峰值波长和所述第二峰值波长中的每一个相差至少10nm。

[0024] 在某些实施例中,所述设备还包括温度传感器,所述温度传感器布置成感测(a)所述设备的一部分或(b)所述组织中的至少一个上或其附近的温度状况,其中(i)所述至少一个第一发光设备或(ii)所述至少一个第二发光设备中的任何一个的操作启动、操作偏离或操作终止中的至少一个是响应于所述温度传感器的输出信号的。

[0025] 在某些实施例中,所述设备还包括支撑至少一个第一发光设备和至少一个第二发光设备的柔性基板。

[0026] 在某些实施例中,所述设备还包括覆盖至少一个第一发光设备、至少一个第二发光设备以及柔性基板的至少一部分的透光(例如,密封剂)材料层。

[0027] 在某些实施例中,所述设备还包括限定在所述柔性基板和所述透光材料层中的多个孔,其中所述多个孔被布置成允许空气、蒸气或渗出物中的至少一个穿过其中。

[0028] 在某些实施例中,该设备被配置为接触、连接到或符合患者的皮肤或其他组织,其中透光材料层的至少一部分被布置成与患者的皮肤或其他组织接触。在其它实施例中,该设备被配置为与目标辐照区域在空间上分开,诸如被布置成不接触患者的组织。

[0029] 在某些实施例中,所述设备还包括支撑所述至少一个第一发光设备和所述至少一个第二发光设备的基本上刚性的基板,其中所述设备的至少一部分被配置用于插入到患者的体腔中。

[0030] 在某些实施例中,该设备还包括布置在(i)组织和(ii)至少一个第一发光设备或至少一个第二发光设备中的至少一个之间的至少一个波导。

[0031] 在某些实施例中,所述设备还包括布置在(i)所述组织和(ii)所述至少一个第一发光设备或所述至少一个第二发光设备中的至少一个之间的光散射材料、纹理化光散射表面或图案化光散射表面。

[0032] 在某些实施例中,该设备还包括被布置为向驱动器电路供电的能量存储元件。

[0033] 另一方面,本公开涉及一种用于向患者的组织递送光能的设备。该设备包括至少

一个第一固态发光设备,该第一固态发光设备被配置成将具有第一峰值波长的光照射到组织上。该设备还包括至少一个第二固态发光设备,其被配置为将具有第二峰值波长的光照射到组织上。该设备另外包括被配置成驱动至少一个第一固态发光设备和至少一个第二固态发光设备的驱动器电路。第一峰值波长和第二峰值波长选择自从以下组合(a)至(g)之一:(a)第一峰值波长在410nm至490nm的范围内,且第二峰值波长在500nm至600nm的范围内;(b)第一峰值波长在620nm至640nm的范围内,且第二峰值波长在650nm至670nm的范围内;(c)第一峰值波长在520nm至540nm的范围内,且第二峰值波长在650nm至670nm的范围内;(d)第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且第二峰值波长在620nm至640nm的范围内;(e)第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且第二峰值波长在650nm至670nm的范围内;(f)第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且第二峰值波长在495nm至515nm的范围内;或(g)第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且第二峰值波长在516nm至545nm的范围内。在某些实施例中,第一峰值波长在400nm至420nm的范围内,且第二峰值波长在525nm至535nm的范围内。

[0034] 在某些实施例中,所述设备还包括温度传感器,所述温度传感器被布置成感测(a)所述设备的一部分或(b)所述组织中的至少一个上或其附近的温度状况,其中(i)所述至少一个第一固态发光设备或(ii)所述至少一个第二固态发光设备中的至少一个的操作启动、操作偏离或操作终止中的至少一个是响应于所述温度传感器的输出信号的。

[0035] 另一方面,本公开涉及调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的方法,所述方法包括:在组织上照射光,其中照射到组织上的光包括非相干光发射,所述非相干光发射包括在410nm到440nm范围内的第一峰值波长和第一辐射通量,并且其中第一峰值波长和第一辐射通量被选择为刺激以下中的至少一者:(i)一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存或(ii)从一氧化氮的内源性储存中释放一氧化氮;其中照射在组织上的光基本上缺乏峰值波长在600nm至900nm范围内的光发射。

[0036] 在某些实施例中,照射在组织上的光缺乏由包括第一峰值波长在410nm至440nm范围内的非相干光发射刺激的任何波长转换材料的发射。在某些实施例中,组织缺乏施加或接收的光敏治疗化合物或试剂。在某些实施例中,照射在组织上的光的能量密度的至少65%(或至少80%或至少90%)由包括第一峰值波长在410至440nm范围内的非相干光发射组成。在某些实施例中,照射到组织上的光基本上缺乏具有峰值波长在441nm到490nm范围内的光发射。在某些实施例中,包括第一峰值波长在410nm至440nm范围内的非相干光发射被提供为多个离散脉冲。在某些实施例中,照射在组织上的光还包括包含在500nm至540nm范围内的第二峰值波长的非相干光发射。在某些实施例中,包括在410nm至440nm范围内的第一峰值波长的非相干光发射在第一时间窗口期间被照射在组织上,包括在500nm到540nm范围内的第二峰值波长的非相干光发射在第二时间窗口期间被照射在组织上,并且第二时间窗口的至少一部分与第一时间窗口不重叠。在某些实施例中,第一峰值波长和第一辐射通量被选择为释放一氧化氮的内源性储存。在某些实施例中,第二峰值波长和第二辐射通量被选择为刺激一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存。在某些实施例中,组织包含上皮组织、粘膜组织、骨骼、结缔组织、肌肉组织或宫颈组织中的至少一种。在某些实施例中,组织包含真皮组织。在某些实施例中,方法还包括感测在(a)被布置成将光照射到组织上的治疗设备或(b)组织上或其附近的温度状况;产生指示温度状况的至少一个信号;

以及响应于所述至少一个信号来控制光在组织上的照射。在某些实施例中,照射在组织上的光包括从约0.5J/cm<sup>2</sup>到约100J/cm<sup>2</sup>或从约5J/cm<sup>2</sup>到约50J/cm<sup>2</sup>的能量密度。

[0037] 另一方面,本公开涉及用于调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的设备,所述设备包括:环境光阻挡元件;以及定位在所述环境光阻挡元件和所述组织之间的至少一个第一发光元件,其中所述至少一个第一发光元件被配置为将非相干光照射在所述组织上,所述非相干光具有第一峰值波长和第一辐射通量,其中,所述第一峰值波长和所述第一辐射通量被选择为刺激以下中的至少一项:(i) 一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存或(ii) 从一氧化氮的内源性储存中释放一氧化氮;其中所述设备基本上缺乏配置成将具有在600nm到900nm范围内的峰值波长的光照射到所述组织上的任何发光元件。

[0038] 在某些实施例中,该设备基本上缺乏被配置成在组织上照射峰值波长在441nm到490nm范围内的光的任何发光元件。在某些实施例中,该设备缺乏配置成被至少一个第一发光元件刺激的任何波长转换材料。在某些实施例中,所述设备还包括支撑所述至少一个第一发光元件的柔性基板。在某些实施例中,该设备被配置为接触组织、通过透光材料连接至或符合组织。在某些实施例中,照射在组织上的光基本上缺乏峰值波长在441nm至490nm范围内的光发射。在某些实施例中,所述设备还包含被配置以产生包含所述第一峰值波长的非相干光发射的驱动器电路,其中,所述第一峰值波长在410nm到440nm的范围内,且所述非相干光发射包括多个离散脉冲。

[0039] 在某些实施例中,所述设备还包括至少一个第二发光元件,其被配置为将非相干光照射在所述组织上,所述非相干光具有第二峰值波长和第二辐射通量,其中所述第二峰值波长在500nm至540nm的范围内。在某些实施例中,该设备被配置为在第一时间窗口期间照射包括第一峰值波长的非相干光发射,其中第一峰值波长在410nm至440nm的范围内,并且该设备被配置成在第二时间窗口期间照射包括在500nm至540nm的范围内的第二峰值波长的非相干光发射,其中第二时间窗口的至少一部分不与第一时间窗口重叠。在某些实施方案中,所述设备还包括探针,所述探针被配置用于插入到哺乳动物体腔或在哺乳动物体内限定的开口中,其中所述至少一个第一发光元件由所述探针支撑。

[0040] 在另一方面,本文公开的设备 and/或方法可用于调节一氧化氮,以管理或消除在哺乳动物组织内或在其上的病原体(例如细菌、病毒、真菌、原生生物等)。在另外的方面,本文公开的设备 and/或方法可以用于调节一氧化氮以抑制哺乳动物组织中的5 $\alpha$ -还原酶。在另外的方面,本文公开的设备 and/或方法可用于调节一氧化氮以促进胶原合成。在另外的方面,本文公开的设备 and/或方法可用于将NO增加至适于诱导细胞死亡的水平。在进一步的方面中,本文公开的设备 and/或方法可以用于产生活性氧物质和自由基或者促进与活性氧物质和自由基的反应。在另外的方面,本文公开的设备 and/或方法可用于增加血管舒张和减轻炎症。

[0041] 在另一方面中,可以组合本文所述的任何前述方面和/或各种单独的方面和特征以获得额外的优势。本文公开的各种特征和元件中的任何特征和元件可以与一个或多个其他公开的特征和元件组合,除非本文相反指示。

[0042] 从随后的公开内容和所附权利要求,本发明的其它方面、特征和实施例将更加充分明显。

[0043] 附图简述

- [0044] 图1是显示iNOS催化的一氧化氮(NO)的光活化生成随后NO与CCO结合的反应顺序。
- [0045] 图2A是显示从亚硝基硫醇(RSNO)光调节释放NO的反应顺序。
- [0046] 图2B是显示从金属亚硝酰基(M-NO)光调节释放NO的反应顺序。
- [0047] 图2C是显示细胞色素C氧化酶(CCO)与NO的加载(产生CCO-NO和CCO-NO<sub>2</sub>),随后从CCO-NO和CCO-NO<sub>2</sub>-光调节释放一氧化氮的反应顺序。
- [0048] 图3是人皮肤的表皮和真皮层的横截面视图,其中示出了重叠区域的示意图,其中NO是通过光调节从NO的内源性储存中释放的。
- [0049] 图4A包括关于在辐照之前血红蛋白(Hb)、加载一氧化氮的血红蛋白(Hb-NO)和在吸收150J具有530nm的峰值波长的绿色LED的光发射之后的Hb-NO的吸收度与波长的叠加图。
- [0050] 图4B包括关于在辐照之前的Hb、Hb-NO和吸收150J具有850nm的峰值波长的IRLED源的光发射之后的Hb-NO的吸光度与波长的叠加图。
- [0051] 图5是对于9种不同波长的光(从410nm到850nm)的540nm峰值的Hb-NO的峰值吸收度相对于能量密度(焦耳/平方厘米)的百分比变化曲线图。
- [0052] 图6是对于9种不同波长的光(从410nm到850nm)的细胞色素c-NO的峰值吸光度相对于能量密度(焦耳/平方厘米)的百分比变化曲线图。
- [0053] 图7是对于9种不同波长的光(从410nm到850nm)的从Hb-NO光调节释放NO的每毫瓦每平方厘米释放的NO(ppb)相对于时间的曲线图。
- [0054] 图8A包括用(i) 410nm峰值波长蓝色LED设备,(ii) 530nm峰值波长绿色LED设备(iii) 410nm峰值波长蓝色LED设备与530nm峰值波长绿色LED设备的组合来辐照Hb-NO的每毫瓦每平方厘米释放的NO(ppb)相对于时间的叠加图。
- [0055] 图8B包括用(i) 530nm峰值波长绿色LED设备,(ii) 660nm峰值波长红色LED设备以及(iii) 530nm峰值波长绿色LED设备与660nm峰值波长红色LED设备的组合来辐照Hb-NO的每毫瓦每平方厘米释放的NO(ppb)相对于时间的叠加图。
- [0056] 图8C包括用(i) 530nm峰值波长的绿色LED设备(包括一次重复运行),(ii) 850nm峰值波长的红外LED设备(包括一次重复运行)和(iii) 530nm峰值波长绿色LED设备与850nm峰值波长红外LED设备的组合来辐照Hb-NO的每毫瓦每平方厘米释放的NO(ppb)相对于时间的叠加图。
- [0057] 图9是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,该设备包括由基板支撑并覆盖有密封剂材料层的多个直视发光源。
- [0058] 图10是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,该设备包括由基板支撑并覆盖有密封剂材料层的多个直视发光源,其中至少一个功能材料(例如,波长转换和/或散射材料)设置在密封剂材料层内。
- [0059] 图11是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,该设备包括由基板支撑并覆盖有两个密封剂材料层的多个直视发光源,其中至少一个功能材料(例如,波长转换和/或散射材料)层设置在密封剂材料层之间。
- [0060] 图12是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,该设备包括由基板支撑并被密封剂层覆盖的多个直视发光源,其中密封剂层覆盖有扩散或散射材料层。

[0061] 图13是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,该设备包括由基板支撑的多个直视发光源、覆盖发光源的多个模制部件以及布置在发光源和模制部件之间的密封剂或光耦合材料。

[0062] 图14是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,该设备包括柔性基板、布置在阳极和阴极之间的一个或多个有机发光二极管层以及布置在阴极上方的密封剂层。

[0063] 图15是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,该设备包括柔性基板、由基板支撑的多个直视发光源、布置在基板之上和之下且在发光源上方的密封剂材料层以及限定为穿过基板和密封剂材料层的孔或穿孔。

[0064] 图16是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中所述设备包括由基板支撑并被密封剂层覆盖的多个直视发光源,并且所述设备是被布置成凹形构造。

[0065] 图17是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中所述设备包括由基板支撑并被密封剂层覆盖的多个直视发光源,并且所述设备被布置成凸形构造。

[0066] 图18是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备边缘用由柔性印刷电路板 (PCB) 支撑的一个或多个发光源点亮,设备的其他非透光表面由柔性反射基板界定,且柔性PCB和发光源用密封剂材料覆盖。

[0067] 图19是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备边缘用由柔性印刷电路板 (PCB) 支撑的一个或多个发光源点亮,设备的另一非透光表面由柔性反射基板界定,柔性PCB和发光源用密封剂材料覆盖,并且该设备具有锥形的厚度。

[0068] 图20是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备边缘用由具有发射表面的柔性PCB支撑的一个或多个发光源点亮,设备的非透光表面进一步由柔性PCB界定,且柔性PCB和发光源用密封剂材料覆盖。

[0069] 图21是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备边缘用由具有反射表面的柔性PCB支撑的一个或多个发光源点亮,设备的另一非透光表面进一步由柔性PCB界定,柔性PCB及发光源用密封剂材料覆盖,且设备具有锥形的厚度。

[0070] 图22是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备边缘用由具有反射表面的柔性PCB支撑的一个或多个发光源点亮,设备的其他非透光表面进一步由柔性PCB界定,柔性PCB和发光源用密封剂材料覆盖,且设备的透光面包括扩散层和/或散射层。

[0071] 图23是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备边缘用由具有反射表面的柔性PCB支撑的一个或多个发光源点亮,设备的另一非透光表面进一步由柔性PCB界定,所述柔性PCB和发光源用密封剂材料覆盖,设备的透光面具有锥形的厚度,且透光面包括扩散和/或散射层。

[0072] 图24是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备边缘用由具有反射表面的柔性PCB支撑的一个或多个发光源点亮,设备的其

他非透光表面进一步由所述柔性PCB界定,所述柔性PCB和发光源用密封剂材料覆盖,且设备的透光面包括波长转换材料层。

[0073] 图25是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备边缘用由具有反射表面的柔性PCB支撑的一个或多个发光源点亮,设备的另一非透光表面进一步由柔性PCB界定,柔性PCB和发光源用密封剂材料覆盖,设备的透光面具有锥形的厚度,且所述透光面包括波长转换材料层。

[0074] 图26是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备沿着多个边缘用由具有反射表面的柔性PCB支撑的多个发光源点亮边缘,设备的其他非透光表面进一步由柔性PCB界定,柔性PCB和发光源用密封剂材料覆盖,且波长转换材料分布在密封剂材料中。

[0075] 图27是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中设备沿着多个边缘用由具有反射表面的柔性PCB支撑的多个发光源点亮边缘,设备的其他非透光表面进一步由柔性PCB界定,以及凸起的光提取部件(raised light extraction features)由柔性PCB支撑,并且在柔性PCB、发光源和光提取部件上方提供密封剂材料。

[0076] 图28是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的一部分的侧面横截面示意视图,其中该设备沿着多个边缘用由具有反射表面的柔性PCB支撑的多个发光源点亮边缘,设备的其他非透光表面进一步由柔性PCB界定,密封剂材料布置在PCB之上和之下并且在发光源上方,并且孔或穿孔被限定为穿过基板和密封剂材料。

[0077] 图29A是可限定为穿过用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的第一示例性孔的横截面视图,所述孔具有基本恒定的深度的直径。

[0078] 图29B是可限定为穿过用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的第二示例性孔的横截面视图,该孔具有随着深度的增加而增加的直径。

[0079] 图29C是可限定为穿过用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的第三示例性孔的横截面视图,所述孔具有随着深度增加而减小的直径。

[0080] 图30是用于将光能递送到活哺乳动物组织的设备的至少一部分的顶部示意视图,其中该设备沿着多个边缘用由柔性PCB支撑的多个发光源点亮边缘,并且基本上尺寸均匀且基本上分布均匀的多个孔或穿孔被限定穿过柔性PCB。

[0081] 图31是用于将光能递送到活哺乳动物组织的设备的至少一部分的顶部示意视图,其中该设备沿着多个边缘用由柔性PCB支撑的多个发光源点亮边缘,并且不同尺寸但基本上分布均匀的多个孔或穿孔被限定穿过柔性PCB。

[0082] 图32是用于将光能递送到活哺乳动物组织的设备的至少一部分的顶部示意视图,其中该设备沿着多个边缘用由柔性PCB支撑的多个发光源点亮边缘,并且不同尺寸的多个孔或穿孔以簇的形式被提供,并被限定为在所选择的发光源附近穿过柔性PCB。

[0083] 图33是用于将光能递送到活哺乳动物组织的设备的至少一部分的顶部示意视图,其中该设备沿着多个边缘用由柔性PCB支撑的多个发光源点亮边缘,并且不同尺寸且非均匀(例如,随机)分布的多个孔或穿孔被限定穿过柔性PCB。

[0084] 图34A是用于将光能递送到活哺乳动物组织的发光设备的至少一部分以及电池/控制模块的至少一部分的顶部示意视图,其中细长的电线与电池/控制模块相关联以用于

将电池/控制模块连接到发光设备。

[0085] 图34B是用于将光能递送到活哺乳动物组织的发光设备的至少一部分以及电池/控制模块的至少一部分的顶部示意视图,其中细长的电线与发光设备相关联以用于将发光设备连接到电池/控制模块。

[0086] 图35是用于将光能递送到活哺乳动物组织并且经由电线连接到电池/控制模块的发光设备的至少一部分的顶部示意视图,其中发光设备包括多个发光器、多个孔或穿孔以及多个传感器。

[0087] 图36A是实施第一示例性照明周期的强度相对于时间(t)的曲线图,该第一示例性照明周期可以用于发光设备的至少一个发射器以用于如本文所公开的向活哺乳动物组织递送光能。

[0088] 图36B是实施第二示例性照明周期的强度相对于时间(t)的曲线图,该第二示例性照明周期可以用于发光设备的至少一个发射器以用于如本文所公开的向活哺乳动物组织递送光能。

[0089] 图36C是实施第三示例性照明周期的强度相对于时间(t)的曲线图,该第二示例性照明周期可以用于发光设备的至少一个发射器以用于如本文所公开的向活哺乳动物组织递送光能。

[0090] 图37是实施在用于将光能递送到患者的头皮的可佩戴帽中的发光设备的分解视图,该设备包括由布置成凹形构造的柔性PCB支撑的至少一个发光器、被成形为接收柔性PCB并支撑电池和控制模块的凹形支撑构件以及布置成覆盖支撑构件和柔性基板的织物覆盖物。

[0091] 图38是在图37中的柔性PCB成形为凹形构造之前其底部平面视图。

[0092] 图39是被固定到模拟人体头部的图37中的发光设备的前视图。

[0093] 图40是示出根据一个实施例的发光设备或将光能递送至患者的组织的组件之间的互连的示意图。

[0094] 图41是描绘可适用于操作根据图40的发光设备的硬件驱动器、功能组件和软件应用之间的接口的示意图。

[0095] 图42是根据一个实施例的用于向患者的内腔中的组织递送光能的发光设备的至少一部分的示意性正视图。

[0096] 图43A是根据一个实施例的包括用于向患者的宫颈组织递送光能的凹形发光表面的发光设备的至少一部分的示意性正视图。

[0097] 图43B示出插入到阴道腔内以将光能递送到患者的宫颈组织的图43A中的设备。

[0098] 图44A是根据另一实施例的包括用于向患者的宫颈组织递送光能的限定探针的发光表面的发光设备的至少一部分的示意正视图。

[0099] 图44B示出插入到阴道腔内的图44A的设备,其中发光表面的探针部分插入到宫颈开口中以将光能递送到患者的宫颈组织。

[0100] 图45是一柱状图,其标识了以范围在 $0\text{J}/\text{cm}^2$ 至 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 内的四种不同能量密度值进行 $420\text{nm}$ 辐照(从0到24小时)而由于光生物调节作用导致的在角质细胞中的NO的产生后的活细胞的百分比与时间的函数关系。

[0101] 图46是一柱状图,其标识了以范围在 $0\text{J}/\text{cm}^2$ 至 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 内的四种不同能量密度值进

行420nm辐照(从0到8小时)而由于光生物调节作用导致的在角质细胞中的NO的产生后的表达iNOS的细胞的百分比与时间的函数关系。

[0102] 图47是一柱状图,其标识了以范围在0J/cm<sup>2</sup>至50J/cm<sup>2</sup>内的四种不同能量密度值进行420nm辐照(从0到8小时)而由于光生物调节作用导致的在角质细胞中的NO的产生后的表达nNOS的细胞的百分比与时间的函数关系。

[0103] 图48是一柱状图,其标识了以范围在0J/cm<sup>2</sup>至50J/cm<sup>2</sup>内的四种不同能量密度值进行420nm辐照(从0到8小时)而由于光生物调节作用导致的在角质细胞中的NO的产生后的含有细胞内的NO的细胞的百分比与时间的函数关系。

[0104] 图49是一柱状图,其标识了以范围在0J/cm<sup>2</sup>至50J/cm<sup>2</sup>内的四种不同能量密度值进行420nm辐照(从0到24小时)而由于光生物调节作用导致的在成纤维细胞中的NO的产生后的活细胞的百分比与时间的函数关系。

[0105] 图50是一柱状图,其标识了以范围在0J/cm<sup>2</sup>至50J/cm<sup>2</sup>内的四种不同能量密度值进行420nm辐照(从0到6小时)而由于光生物调节作用导致的在成纤维细胞中的NO的产生后的表达iNOS的细胞的百分比与时间的函数关系。

[0106] 图51是一柱状图,其标识了以范围在0J/cm<sup>2</sup>至50J/cm<sup>2</sup>内的四种不同能量密度值进行420nm辐照(从0到6小时)而由于光生物调节作用导致的在成纤维细胞中的NO的产生后的表达eNOS的细胞的百分比与时间的函数关系。

[0107] 图52是一柱状图,其标识了以范围在0J/cm<sup>2</sup>至50J/cm<sup>2</sup>内的四种不同能量密度值进行420nm辐照(从0到6小时)而由于光生物调节作用导致的在成纤维细胞中的NO的产生后的含有细胞内的NO的细胞的百分比与时间的函数关系。

[0108] 图53是对于范围从410nm到850nm的九(9)种不同波长的非相干光从血红蛋白-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0109] 图54是对于范围从410nm到850nm的九(9)种不同波长的非相干光从血红蛋白-NO进行的总NO释放(PPB)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0110] 图55是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0111] 图56是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)进行的总NO释放(PPB)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0112] 图57是对于范围从420nm到850nm的九(9)种不同波长的非相干光从白蛋白-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0113] 图58是对于范围从420nm到850nm的九(9)种不同波长的非相干光从白蛋白-NO进行的总NO释放(PPB)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0114] 图59是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从细胞色素c-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0115] 图60是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从细胞色素c-NO进行的总NO释放(PPB)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0116] 图61是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从细胞色素c-氧化酶-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度(J/cm<sup>2</sup>)的曲线图。

[0117] 图62是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从细胞色素c-



氧化酶-NO进行的总NO释放 (PPB) 相对于辐照度 ( $J/cm^2$ ) 的曲线图。

[0118] 图63是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从线粒体-NO进行的NO释放速率 (PPB/s) 相对于辐照度 ( $J/cm^2$ ) 的曲线图。

[0119] 图64是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从线粒体-NO进行的总NO释放 (PPB) 相对于辐照度 ( $J/cm^2$ ) 的曲线图。

[0120] 图65是显示包含一氧化氮化合物的各种类型的细胞的人类皮肤的真皮和表皮层的横截面的相关技术透视图图示。

[0121] 图66是在具有范围从420nm到755nm的八种不同波长的相干光的深度穿透的叠加表示的情况下的人类皮肤的相关技术横截面图示。

[0122] 图67A是比较红色 (660nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和红色 (660nm) 相干 (激光) 光穿过人类皮肤样本的透射率的上部透视图照片。

[0123] 图67B是对于在等效辐照度下红色 (660nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和红色 (660nm) 相干 (激光) 光穿过两个不同厚度的人类皮肤样本的透射率的透光率百分比与皮肤厚度 (mm) 的函数关系的曲线图。

[0124] 图68A是比较绿色 (530nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和绿色 (530nm) 相干 (激光) 光穿过人类皮肤样本的透射率的上部透视图照片。

[0125] 图68B是对于在等效辐照度下绿色 (530nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和绿色 (530nm) 相干 (激光) 光穿过两个不同厚度的人类皮肤样本的透射率的透光率百分比与皮肤厚度 (mm) 的函数关系的曲线图。

[0126] 图69A是比较蓝色 (420nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和蓝色 (420nm) 相干 (激光) 光穿过人类皮肤样本的透射率的上部透视图照片。

[0127] 图69B是对于在等效辐照度下蓝色 (420nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和蓝色 (420nm) 相干 (激光) 光穿过两个不同厚度的人类皮肤样本的透射率的透光率百分比与皮肤厚度 (mm) 的函数关系的曲线图。

[0128] 图70是对于红色 (660nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和红色 (660nm) 相干 (激光) 光穿过两个不同色素沉着和三个不同厚度的人类皮肤样本的透射率的透光率百分比与皮肤厚度 (mm) 的函数关系的曲线图。

[0129] 图71是对于绿色 (530nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和绿色 (530nm) 相干 (激光) 光穿过两个不同色素沉着和三个不同厚度的人类皮肤样本的透射率的透光率百分比与皮肤厚度 (mm) 的函数关系的曲线图。

[0130] 图72是对于在等效辐照度下蓝色 (420nm峰值波长) 非相干 (LED) 光和蓝色 (420nm) 相干 (激光) 光穿过两个不同色素沉着和三个不同厚度的人类皮肤样本的透射率的透光率百分比与皮肤厚度 (mm) 的函数关系的曲线图。

[0131] 图73是对于从0到50mM范围内的六个值的剩余DHT的百分比与NO供体浓度 (mM) 的函数关系的曲线图, 示出了低剩余DHT的百分比与增加的NO供体浓度相关。

[0132] 图74是对于0和1mM的NO-供体浓度 (mM) 在黑暗条件和420nm光照条件下剩余DHT的百分比与NO供体浓度 (mM) 的函数关系的曲线图。

[0133] 详细描述

[0134] 下面阐述的实施例表示使本领域技术人员能够实践实施例的必要信息, 并且示出

实践实施例的最佳模式。在根据附图阅读以下描述后,本领域的技术人员将理解本公开的概念并且将认识到本文未特别提到的这些概念的应用。应该理解,这些概念和应用落入本公开和所附权利要求的范围内。

[0135] 应该理解,尽管术语“第一”、“第二”等在本文可能用于描述各个元件,但这些元件不应被这些术语限制。这些术语只是用来将一个元件与另一个区分开。例如,在不脱离实施例的范围的情况下,第一元件可以被称为第二元件,而且,类似地,第二元件可以被称为第一元件。如本文所使用的,术语“和/或”包括相关联的所列的项中的一个或更多个的任意组合和所有组合。

[0136] 应该理解,当元件被称为被“连接”或“耦合”到另一个元件时,它可以被直接连接或耦合到另一个元件,或可能存在介入元件。相反,当元件被称为被“直接连接”或“直接耦合”到另一个元件时,不存在介于中间的元件。

[0137] 应该理解,尽管术语“想不”、“下部”、“底部”、“中间”、“中部”、“顶部”等在本文可用于描述各个元件,但这些元件不应被这些术语限制。这些术语只是用来将一个元件与另一个区分开。例如,在不脱离本公开的范围的情况下,第一元件可以被称为“上部”元件,并且类似地,第二元件可以被称为“上”元件,这取决于这些元件的相对方向。

[0138] 本文所用的术语只是为了描述特定实施例,其意图并不在于限制本公开。如本文所使用,单数形式“一(a)”、“一(an)”、和“所述(the)”也旨在包括复数形式,除非上下文另有清楚指示。还要理解的是,术语“包括(comprises)”、“包括(comprising)”、“包括(includes)”和/或“包括(including)”在本文使用时,列举所陈述的特征、整数、步骤、操作、元件和/或部件的存在,但不排除存在或添加一个或多个其它特征、整数、步骤、操作、元件、部件和/或它们的组。

[0139] 除非另外限定,本文使用的所有术语(包括技术和科学术语)具有本公开所属领域的普通技术人员通常理解相同意思。还要理解的是,本文所使用的术语应该被解释为具有与它们在本说明书和相关领域的背景下的含义一致的含义并将不被解译为理想化的或过于形式化的意义,除非明确地在本文中这样定义。

[0140] 本公开的某些方面涉及对活哺乳动物组织中的一氧化氮的光疗调节,包括使用具有第一峰值波长和第一辐射通量的光以从一氧化氮的内源性储存中释放一氧化氮,以及使用具有第二峰值波长和第二辐射通量以增加一氧化氮的内源性储存(例如,以增加一氧化氮合酶的表达),其中所述第二峰值波长不同于所述第一峰值波长。一氧化氮的内源性储存的光引发的释放有效地再生成“气态”(或未结合)的一氧化氮,其被自动氧化成亚硝化中间体并以“结合”状态在体内共价结合。通过刺激一氧化氮从内源性储存中释放,一氧化氮可以以延长的持续时间维持气态,和/或可以扩大一氧化氮释放的空间区域。

[0141] 本公开的某些方面涉及对活哺乳动物组织中的一氧化氮的光疗调节,包括使用具有第一峰值波长和第一辐射通量的光以刺激一氧化氮的酶促产生来增加一氧化氮的内源性储存(例如增加一氧化氮合酶的表达),并且从内源性储存释放一氧化氮。一氧化氮的内源性储存的光引发的释放有效地再生成“气态”(或未结合)的一氧化氮,其被自动氧化成亚硝化中间体并以“结合”状态在体内共价结合。通过刺激一氧化氮从内源性储存中释放,一氧化氮可以以延长的持续时间维持气态,和/或可以扩大一氧化氮释放的空间区域。

[0142] 如前所述,一氧化氮是内源地储存在各种亚硝化生化结构上。在接收到所需的

激发能量后,亚硝基和亚硝基化合物都经历S-N、N-N或M-N键的溶血裂解,以产生自由基一氧化氮。亚硝基硫醇和亚硝胺具有光敏性,并可被光触发以通过波长特异性激发来释放一氧化氮。图2A是显示从亚硝基硫醇(RSNO)光调节释放NO的反应顺序。用金属亚硝酰基和加载的NO的发色团(例如但不限于CCO-NO)可以得到类似的结果。图2B是显示从金属亚硝酰基(M-NO)光调节释放NO的反应顺序。图2C是显示细胞色素C氧化酶(CCO)与NO的加载(产生CCO-NO和CCO-NO<sub>2</sub>),随后从CCO-NO和CCO-NO<sub>2</sub>-光调节释放一氧化氮的反应顺序。在每种情况下,向组织提供指定的峰值波长和辐射通量的光能可以刺激NO的内源性储存的释放,从而允许NO在活组织中保持气态的持续时间比在不存在提供这种光能时遇到的情况的持续时间更长。

[0143] 图3是人类皮肤的表皮和真皮层的横截面视图,其示出了重叠区1-3的示意图示,其中产生了NO的内源性储存和/或通过光调节从内源性储存中释放NO。(1-3区不一定按比例绘制。)据报道,NO可以在哺乳动物组织中扩散高达约500微米的距离。在某些实施例中,第一能量 $h\nu_1$ 的光子可以被提供给组织以刺激NO的酶促产生以增加NO在第一扩散区1中的内源性储存。可以将第二能量 $h\nu_2$ 的光子提供给在第一扩散区1内或与第一扩散区1重叠的区中的组织,以触发NO从内源性储存中释放,由此创建第二扩散区2。可替代地或另外地,第二能量 $h\nu_2$ 的光子可以被提供以刺激NO的酶促产生以增加第二扩散区2中的NO的内源性储存。可以将第三能量 $h\nu_3$ 的光子提供给在第二扩散区2内或与第二扩散区2重叠的区中的组织,以触发内源性储存的释放,由此创建第三扩散区3。可替换地或另外地,第三能量 $h\nu_3$ 的光子可以被提供以刺激NO的酶促产生以增加第三扩散区3中的NO的内源性储存。在某些实施例中,第一扩散区、第二扩散区和第三扩散区1-3可以具有相对于外表皮表面不同的平均深度。在某些实施例中,第一光子能量 $h\nu_1$ 、第二光子能量 $h\nu_2$ 和第三光子能量 $h\nu_3$ 可以以不同的峰值波长进行提供,其中不同的峰值波长可以穿透哺乳动物组织到不同的深度——因为越长的波长通常提供越大的穿透深度。在某些实施例中,相继或同时照射越来越大的波长的光可用于在哺乳动物组织内将一氧化氮扩散区“推”到比可能通过使用单一(例如,长)波长的光而获得的情况的更深的程度。

[0144] 使一氧化氮从一氧化氮的内源性储存中释放的具有第一峰值波长和第一辐射通量的光可以在本文中被称为“内源性储存释放的光”或“ES释放的光”,并且刺激一氧化氮的酶促产生来增加一氧化氮的内源性储存的具有第二峰值波长和第二辐射通量的光在本文中可以被称为“内源性储存增加的光”或“ES增加的光”。

[0145] 在某些实施例中,(ES增加的光的)第二峰值波长比(ES释放的光的)第一峰值波长至少25nm、至少40nm、至少50nm、至少60nm、至少75nm、至少85nm、至少100nm或本文指定的另一阈值。

[0146] 在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光中的每一个具有在以下范围中的辐射通量:至少5mW/cm<sup>2</sup>、或至少10mW/cm<sup>2</sup>、或至少15mW/cm<sup>2</sup>、或至少20mW/cm<sup>2</sup>、或者至少30mW/cm<sup>2</sup>、或者至少40mW/cm<sup>2</sup>、或者至少50mW/cm<sup>2</sup>、或者在5mW/cm<sup>2</sup>至60mW/cm<sup>2</sup>的范围内、或者在5mW/cm<sup>2</sup>至30mW/cm<sup>2</sup>范围内、或者在5mW/cm<sup>2</sup>至20mW/cm<sup>2</sup>的范围内、或者在5mW/cm<sup>2</sup>至10mW/cm<sup>2</sup>的范围内、或者在10mW/cm<sup>2</sup>至60mW/cm<sup>2</sup>范围内、或者在20mW/cm<sup>2</sup>至60mW/cm<sup>2</sup>范围内、或者在30mW/cm<sup>2</sup>至60mW/cm<sup>2</sup>的范围内或者在40mW/cm<sup>2</sup>至60mW/cm<sup>2</sup>的范围内、或本文指定的另一个范围内。

[0147] 在某些实施例中,ES增加的光比ES释放的光具有更大的辐射通量。在某些实施例

中,ES释放的光比ES增加的光具有更大的辐射通量。

[0148] 在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者具有在治疗窗口期间基本恒定的辐射通量分布。在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光中的至少一者具有在治疗窗口期间随时间增加的辐射通量分布。在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光中的至少一者具有在治疗窗口期间随时间减小的辐射通量分布。在某些实施例中,ES增加的光或ES释放的光中的一者具有在治疗窗口期间随时间减小的辐射通量分布,而ES增加的光或ES释放的光中的另一者具有在治疗窗口期间随着时间增加的辐射通量分布。

[0149] 在某些实施例中,在第一时间窗口期间ES释放的光被施加到组织,在第二时间窗口期间ES增加的光的被施加到组织,并且第二时间窗口与第一时间窗口重叠。在其它实施例中,ES释放的光在第一时间窗口期间施加到组织,ES增加的光在第二时间窗口期间施加到组织,并且第二时间不与第一时间窗口重叠或仅部分地与第一时间窗口重叠。在某些实施方案中,第二时间窗口在第一时间窗口结束后的超过一分钟、超过5分钟、超过10分钟、超过30分钟或超过一小时被启动。在某些实施例中,在第一时间窗口期间ES释放的光被施加到组织,在第二时间窗口期间ES增加的光被施加到组织,并且第一时间窗口和第二时间窗口基本相同。在其他实施例中,第二时间窗口比第一时间窗口更长。

[0150] 在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者可由稳定状态源提供,所述稳定状态源提供在没有脉冲的情况下在延长的时段内基本恒定的辐射通量。

[0151] 在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者可包含多于一个离散脉冲(例如,多个脉冲)的光。在某些实施例中,多于一个离散脉冲的ES释放的光在第一时间窗口期间被照射在组织上,和/或多于一个离散脉冲的ES增加的光在第二时间窗口期间被照射在组织上。在某些实施例中,第一时间窗口和第二时间窗口可以是共同延伸的,可以是重叠的但不是共同延伸的,或者可以是不重叠的。

[0152] 在某些实施例中,ES释放的光的辐射通量和脉冲持续时间中的至少一者可以在第一时间窗口的一部分期间从最大值减小到非零减小值。在某些实施例中,ES释放的光的辐射通量和脉冲持续时间中的至少一者可以在第一时间窗口的一部分期间从非零值增加到更高值。在某些实施例中,在ES增加的光的辐射通量和脉冲持续时间中的至少一者可以在第二时间窗口的一部分期间从最大值减小到非零减小值。在某些实施例中,ES增加的光的辐射通量和脉冲持续时间中的至少一者可以在第二时间窗口的一部分期间从非零值增加到更高值。

[0153] 在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光中的每一者由非相干光组成。在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光中的每一者由相干光组成。在某些实施例中,ES增加的光或ES释放的光中的一者由非相干光组成,并且ES增加的光或ES释放的光中的另一者由相干光组成。

[0154] 在某些实施例中,ES释放的光由至少一个第一发光设备提供,并且ES增加的光由至少一个第二发光设备提供。在某些实施例中,ES释放的光由第一发光设备阵列提供,而ES增加的光由第二发光设备阵列提供。

[0155] 在某些实施例中,ES增加的光或ES释放的光中的至少一者由至少一个固态发光设备提供。固态发光设备的实例包括(但不限于)发光二极管、激光器、薄膜电致发光设备、粉末电致发光设备、场致感应聚合物电致发光设备和高分子发光电化学电池。在某些实施例

中,ES释放的光由至少一个第一固态发光设备提供,并且ES增加的光由至少一个第二固态发光设备提供。在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光可以通过包含在单个固态发射器包装中的不同发射器产生,其中相邻发射器之间的紧密间隔可以提供整体颜色混合。在某些实施例中,ES释放的光可以由第一固态发光设备阵列提供,并且ES增加的光可以由第二固态发光设备阵列提供。在某些实施例中,可以提供各自包括至少一个第一发射器和至少一个第二发射器的固态发射器包装的阵列,其中固态发射器包装的阵列实施布置成产生ES释放的光的第一固态发射器阵列并且实施布置成产生ES增加的光的第二固态发射器阵列。在某些实施例中,固态发射器包装的阵列可实施还包括第三、第四和/或第五固态发射器的包装,使得固态发射器包装的单个阵列可实施固态发射器的三个、四个或五个阵列,其中每个阵列被布置成生成具有不同峰值波长的发射。

[0156] 在某些实施例中,ES增加的光或ES释放的光中的至少一个由缺乏波长转换材料的至少一个发光设备提供。在其它实施例中,ES增加的光或ES释放的光中的至少一个由被布置成刺激波长转换材料(例如磷光材料、荧光染料材料、量子点材料和荧光材料)的至少一个发光设备提供。

[0157] 在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光由基本上单色的光组成。在某些实施例中,ES释放的光包括具有小于25nm(或小于20nm、或小于15nm、或在从5nm到25nm的范围内、或者在从10nm到25nm的范围内、或者在从15nm到25nm的范围内)的第一半峰全宽度值的第一光谱输出,和/或ES增加的光包括具有小于25nm(或者小于20nm、或者小于15nm、或者在从5nm到25nm的范围内、或者在从10nm到25nm的范围内、或者在从15nm到25nm的范围内)的第二半峰全宽值的第二光谱输出。在某些实施例中,小于5%的第一光谱输出在小于400nm的波长范围内,且小于1%的第二光谱输出在小于400nm的波长范围内。

[0158] 在某些实施例中,ES释放的光由具有单个第一峰值波长的一个或更多个第一发光器产生,并且ES增加的光由具有单个第二峰值波长的一个或更多个第二发光器产生。在其它实施例中,ES增加的光可以由具有不同峰值波长(例如相差至少5nm,至少10nm,至少15nm,至少20nm或至少25nm)的至少两个发光器生成,和/或ES释放的光可以由具有不同峰值波长(例如,相差至少5nm、至少10nm、至少15nm、至少20nm或者至少25nm)的至少两个发光器生成。

[0159] 紫外光(例如,具有峰值波长在从350nm至395nm范围内的UV-A光和具有峰值波长在从320nm至350nm范围内的UV-B光)可能作为ES增加的光或ES释放的光是有效的;然而,过度暴露于紫外光可能会导致有害的健康影响,包括皮肤过早老化和某些类型癌症的潜在风险升高。在某些实施例中,可以使用UV光(例如,具有在320nm至399nm范围内的峰值波长)作为ES增加的光或ES释放的光;然而,在其他实施例中,可以避免UV光。

[0160] 在某些实施例中,ES增加的光和ES释放的光基本上不含UV光。在某些实施例中,小于5%的ES增加的光在小于400nm的波长范围内,并且小于1%的ES释放的光输出在小于400nm的波长范围内。在某些实施例中,ES增加的光包括在从400nm至490nm、或从400nm至450nm、或从400nm至435nm、或从400nm至420nm、或从410nm至440nm、或从420nm至440nm的范围内的峰值波长。

[0161] 在某些实施例中,ES增加的光可以包括可以改变接收光的活哺乳动物组织中或其上的病原体(例如细菌、病毒、真菌、原生生物和/或其他微生物)的存在、浓度或生长的波长

范围和通量。UV光和近UV光(例如具有从400nm至435nm、或更优选400nm至420nm的峰值波长)尤其可以影响微生物生长。对微生物生长的影响可能取决于波长范围和剂量。在某些实施例中,S增加的光或ES释放的光可以包括具有在从400nm至420nm范围内的峰值波长的近UV光以提供抑菌作用(例如,具有 $<9\text{mW}/\text{cm}^2$ 的辐射通量的脉冲光),提供杀菌作用(例如具有辐射通量在 $9\text{mW}/\text{cm}^2$ 至 $17\text{mW}/\text{cm}^2$ 的范围内的基本上稳定的状态的光),或提供抗微生物作用(例如,具有辐射通量在大于 $17\text{mW}/\text{cm}^2$ 的范围内,例如在 $18\text{mW}/\text{cm}^2$ 至 $60\text{mW}/\text{cm}^2$ 的范围内)。在某些实施例中,在近紫外范围(例如,从400nm至420nm)的ES增加的光或ES释放的光也可以影响微生物生长(无论在抑菌范围、杀菌范围内还是抗微生物范围内),用于例如伤口愈合、减少痤疮瑕疵或治疗特应性皮炎。这样的功能可以是ES增加的光的增加活组织中一氧化氮的内源性储存的功能的补充还可以。

[0162] 在某些实施例中,增加ES的光可以包括以下范围内的峰值波长:在500nm至900nm的范围内、或在490nm至570nm的范围内、或在510nm至550nm的范围内、或者在520nm至540nm的范围内、或在525nm至535nm的范围内,或在528nm至532nm的范围内,或在约530nm的范围内。

[0163] 申请人已经发现产生和释放一氧化氮的能力取决于使用的光的波长和通量。为了研究在释放内源性NO储存(即,用作ES释放的光)时是否某些波长的光可能比其他波长更有效,申请人进行了各种实验。一系列实验包括产生加载一氧化氮的血红蛋白(Hb-NO),用基本上单色的LED生成的不同波长的光照射Hb-NO,并比较关于在LED辐照前的Hb-NO和在LED辐照后Hb-NO的Hb的吸收光谱。Hb-NO是通过将 $10\mu\text{MHb}$ 与 $1\mu\text{MProIino}$ (一种NO源)混合而产生的。然后将混合物搅拌并培养1小时,然后允许混合物静置5分钟。在真空下进行LED辐照以促进从Hb-NO释放的NO的去除。

[0164] 图4A包括关于血红蛋白(Hb)(线“A1”)的、关于在辐照之前加载一氧化氮的血红蛋白(Hb-NO)(线“B1”)的和关于在吸收具有530nm的峰值波长的绿色LED的150J的光发射后的Hb-NO(线“C1”)的吸收度相对于波长的叠加图。线A1和线B1的比较显示存在在约540nm和约577nm处的两个峰,表示Hb-NO中存在NO。线C1和线B1的比较显示,存在于Hb-NO中的在约540nm和约577nm处的两个峰被消除,由此证明NO从Hb-NO的释放是由于用530nm的峰值波长的绿光对Hb-NO的辐照(530nm)引起的。

[0165] 图4B包括关于Hb(线“A2”)、关于辐照之前的Hb-NO(线“B2”)和关于吸收具有850nm的峰值波长的IRLED源的150J的光发射后的Hb-NO(线“C2”)的吸收度相对于波长的叠加图。线A2和线B2的比较显示存在在约540nm和约577nm处的两个峰,表示Hb-NO中存在NO。然而,线C1和线B1的比较揭示了这样的线基本上彼此重合。这证明850nm峰值波长的光照射Hb-NO对NO释放无效。

[0166] 提供九个提供九种不同峰值波长(即,410nm、447nm、470nm、505nm、530nm、597nm、630nm、660nm和850nm)的LED光源被测试以确定它们在从Hb-NO释放NO方面的相对有效性。图5是对于从410nm到850nm的九种不同波长的光的540nm峰值的Hb-NO的峰值吸收度相对于能量密度(焦耳/平方厘米)的百分比变化曲线图。如图5所示,被标识为在将NO从Hb-NO释放方面最有效的波长被确定为如下,从最佳到最差为:530nm、505nm、597nm、447nm、660nm、470nm、410nm、630nm和850nm。

[0167] 另一系列的实验包括产生加载一氧化氮的细胞色素c(细胞色素c-NO),用基本上

单色的LED生成的不同波长的光辐照细胞色素c-NO,并比较在LED辐照前的细胞色素c-NO和在LED辐照之后的细胞色素c-NO的细胞色素c的吸收度光谱。根据在其他方面与上面结合Hb描述的类似的程序使用60 $\mu$ M细胞色素c。图6是对于9种不同波长的光(从410nm到850nm)的细胞色素c-NO的峰值吸光度相对于能量密度(焦耳/平方厘米)的百分比变化曲线图。如图6所示,被标识为在从细胞色素c-NO释放NO方面最有效的波长被确定为如下,从最佳到最差为:530nm、597nm、505nm、660nm、470nm、630nm、410nm、447nm和850nm。值得注意的是,530nm被确定为对于从Hb-NO和细胞色素c-NO释放NO方面最有效的光的峰值波长。

[0168] 图5中显示的关于Hb-NO的结果没有归一化为辐射通量,并且认识到不同的LED具有不同的效率。为了解决这个问题,关于Hb-NO的结果被归一化为300mA的值。图7是对于9种不同波长的光(从410nm到850nm)的从Hb-NO光调节释放NO的每毫瓦每平方厘米释放的NO相对于时间的曲线图。如图7所示,530nm被确定为从Hb-NO释放NO的单个最有效的单峰值波长(每毫瓦功率)。

[0169] 为了确定两种峰值波长的各种组合在将NO从Hb-NO释放方面比单峰波长可能是更有效还是更无效,使用Hb-NO进行另外的实验。通过将10 $\mu$ MHb与1 $\mu$ MProLino(一种NO源)混合产生Hb-NO,然后将混合物搅拌并培养1小时,且使混合物静置5分钟。在真空下用两个峰值波长的LED辐照以促进从Hb-NO释放的NO的去除。在图8A至8C中显示了两个峰值波长的三种不同组合的结果,以及关于组合的各个组分获得的结果。

[0170] 图8A包括用(i) 410nm峰值波长蓝色LED设备,(ii) 530nm峰值波长绿色LED设备(iii) 410nm峰值波长蓝色LED设备与530nm峰值波长绿色LED设备的组合来辐照Hb-NO的每毫瓦每平方厘米释放的NO相对于时间的叠加图。正如之前的实验所预期的那样,在将NO从Hb-NO释放时,410nm的光明显不如530nm的光有效。然而,令人惊讶的是,410nm的光和530nm的光的相等部分的组合似乎表现为与单独的530nm的光一样的效果。这样的组合可能是有益的,因为410nm的蓝色LED比530nm的绿色LED明显更有效,使得当被操作以提供相同的辐射通量时,410nm的LED发射和530nm的LED发射的相等部分的组合可以使用比发射单独的530nm的LED少26%的电力。

[0171] 图8B包括用(i) 530nm峰值波长绿色LED设备,(ii) 660nm峰值波长红色LED设备以及(iii) 530nm峰值波长绿色LED设备与660nm峰值波长红色LED设备的组合来辐照Hb-NO的每毫瓦每平方厘米释放的NO相对于时间的叠加图。正如之前的实验所预期的那样,在将NO从Hb-NO释放时,660nm的红光明显不如530nm的绿光有效。当从Hb-NO释放NO时,530nm绿光和660nm红光的相等部分的组合仅略好于660nm红光。

[0172] 值得注意的是,如图8B所示,对于从0秒到大约2000秒的时间窗口,从Hb-NO释放NO对于530nm绿光、660nm红光以及530nm绿光和660nm光的组合表现相同,但是不同来源的有效性此后分歧。不希望受到这种现象的任何特定理论或解释的束缚,建议NO在多个位点与Hb-NO结合,并且从Hb-NO去除第二个或随后的NO分子可能需要比去除第一个NO分子更多的能量,这可能是由于去除第一个NO分子后Hb-NO的形状发生改变。

[0173] 图8C包括用(i) 530nm峰值波长的绿色LED设备(包括一次重复运行),(ii) 850nm峰值波长的红外LED设备(包括一次重复运行)和(iii) 530nm峰值波长绿色LED设备与850nm峰值波长红外LED设备的组合来辐照Hb-NO的每毫瓦每平方厘米释放的NO相对于时间的叠加图。正如之前的实验所预期的那样,850nm红外光在从Hb-NO释放NO方面是无效的。530nm绿

光和850nm红外光的相等部分的组合在从Hb-NO释放NO时也是无效的。这表明530nm绿光的添加不能增强850nm红外光在从Hb-NO释放NO方面的有效性。

[0174] 在某些实施例中,包括具有第一峰值波长的光的ES释放的光照射到活组织上,包括具有第二峰值波长的光的ES增加的光照射到活组织上,并且此外,具有第三峰值波长的光可以照射在活组织上。在某些实施例中,具有第三峰值波长的光可以与ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者基本上同时(或者在与二者中的至少一个的时间窗口重叠的时间窗口期间)被提供。在某些实施例中,具有第三峰值波长的光与第一峰值波长和第二峰值波长中的每一个相差至少10nm。在某些实施例中,具有第三峰值波长的光超过第二峰值波长至少20nm。在某些实施例中,具有第三峰值波长的光提供 $5\text{mW}/\text{cm}^2$ 至 $60\text{mW}/\text{cm}^2$ 范围内的辐射通量。在某些实施例中,第三峰值波长在600nm至900nm的范围内、或在600nm至700nm的范围内。在某些实施例中,第三峰值波长在320nm至399nm的范围内。

[0175] 在某些实施例中,具有在620nm至670nm范围内(例如,包括约630nm和约660nm的特定波长)的第三峰值波长的光可用于提供抗炎作用和/或促进血管舒张。抗炎作用可用于促进伤口愈合,减少痤疮瑕疵,促进面部美学,和/或治疗特应性皮炎和其他局部皮肤病。血管舒张也可能有益于治疗雄激素性脱发或其他局部皮肤病。

[0176] 在某些实施例中,具有第三峰值波长的光可用于促进活哺乳动物组织的热和/或红外加热,例如可用于包括伤口愈合在内的某些情况。

[0177] 在利用调节光疗法来控制NO产生和释放的某些实施例中,可以改变和/或控制人体免疫应答。这些应答可能包括但不限于:ATP生产;DNA和RNA合成;基因转录;细胞外基质(例如胶原和弹性蛋白)分泌;蛋白质表达(包括但不限于NOS酶);细胞信号传导通路(包括细胞因子表达(例如白细胞介素)、生长因子(例如血管内皮生长因子、胰岛素生长因子、胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子和肿瘤坏死因子);Wnt信号传导通路;和NF- $\kappa$ B通路);细胞活力;细胞凋亡;细胞增殖和迁移;活性氧产生;对活性氧的细胞应答(例如,超氧化物歧化酶的表达);以及抑制酶5 $\alpha$ -还原酶(以减少DHT生成,从而减少或逆转脱发)。

[0178] 本文公开的用于活哺乳动物组织中的一氧化氮的光调节的方法和/或设备被考虑用于多种组织。在某些实施例中,组织包含上皮组织。在某些实施例中,组织包含粘膜组织。在某些实施例中,组织在患者的体腔内。在某些实施例中,组织包括宫颈组织。

[0179] 在某些实施例中,具有第一峰值波长的光的照射和具有第二峰值波长的光的照射是用单个治疗设备进行的。

[0180] 在某些实施例中,如本文所公开的用于光调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的设备可以包括支撑一个或多个发光元件并被布置成与人体至少一部分一致的柔性基板。在某些实施例中,柔性基板可以包括柔性印刷电路板(PCB),诸如可以包括至少一个含聚酰亚胺层和至少一个铜层或另一导电材料层。在其他实施方式中,如本文所公开的用于光调节一氧化氮的设备可以包括支撑一个或多个发光元件的刚性基板。在某些实施例中,用于光调节一氧化氮的设备的一个或多个表面可以包括被布置为覆盖任何发光器和相关的基板(例如柔性PCB)的至少一部分的透光密封剂材料。优选的密封剂材料是硅树脂,其可以通过任何合适的方式(例如模制、浸渍、喷涂、分发等)来进行施加。在某些实施例中,可以将一种或更多种功能材料添加到或涂覆在密封剂材料上。在某些实施例中,柔性PCB的至少一个表面或基本上全部表面(例如前表面和后表面)可以用密封剂材料覆盖。



[0181] 在某些实施例中,如本文所述的基板可以被布置为支撑一个或更多个发光元件。在某些实施例中,一个或更多个发光元件可以包括诸如多LED封装的多发光的发光设备。在某些实施例中,一个或更多个发光元件可以被布置用于直接照明,其中由一个或更多个发光元件产生的发射的至少一部分被布置为直接透射穿过设备的透光外表面而不需要介入的波导或反射器。在某些实施例中,一个或更多个发光元件可以被布置用于间接照明(例如,侧照明),其中由一个或更多个发光元件产生的发射被布置为经由波导和/或反射器被透射到透光外表面,而没有发光元件相对于透光外表面处于直接视线布置。在某些实施例中,可以采用混合配置,包括布置用于直接照明的一个或更多个发光元件,并且还包括布置用于间接照明的一个或更多个发光元件。在某些实施例中,可沿设备的所选择的表面提供一个或更多个反射材料(例如,反射柔性PCB或其他反射膜)以减少光的内部吸收并将光发射直接引向期望的透光表面。在某些实施例中,柔性发光设备可以包括基本均匀的厚度。在其他实施例中,柔性发光设备可以包括随位置而变化的厚度,诸如沿一个方向或多个方向逐渐变细的厚度。在某些实施例中,锥形厚度的存在可以帮助柔性发光设备更容易地包裹或贴合哺乳动物(例如人类)身体的区域。

[0182] 在某些实施例中,可以在基板和任何相关联的密封剂材料中限定一个或多个孔或穿孔。在某些实施例中,孔可以布置成允许空气的通过,例如可以用于热管理。在某些实施例中,孔可以布置成允许伤口渗出物的通过。在某些实施例中,一个或更多个孔可以布置成允许穿过(一个或更多个)孔感测至少一个状况。孔可以通过任何合适的手段来限定,例如激光穿孔、模压、分切、冲孔、刀片切割和辊子穿孔。在某些实施例中,相对于基板和密封剂材料,孔可具有均匀或不均匀的尺寸、位置和/或分布。

[0183] 在某些实施例中,如本文所公开的用于光调节在活哺乳动物组织中的一氧化氮的设备可以包括一个或更多个光影响元件,诸如一个或更多个光提取部件、波长转换材料、光漫射或散射材料和/或光扩散或散射部件。在某些实施例中,一个或更多个光影响元件可以布置在设备的发光元件和透光表面之间的层中。在某些实施例中,可以在至少一个发光元件和一个或更多个光影响元件之间布置密封剂材料(例如,密封剂材料层)。在某些实施例中,可以在密封剂材料内形成或分散一个或更多个光影响元件。

[0184] 在某些实施例中,如本文所公开的在活动组织上进行的光的照射和/或设备的操作可以响应于由一个或更多个传感器或其他元件产生的一个或更多个信号。预期各种类型的传感器,包括温度传感器、光电传感器、图像传感器、接近传感器、压力传感器、化学传感器、生物传感器、加速度计、湿度传感器、血氧计、电流传感器、电压传感器等。如本文所公开的,可能影响设备的光的照射和/或操作的其它元件包括计时器、周期计数器、手动操作的控制元件、无线发送器和/或接收器(可以体现在收发器中)、笔记本电脑或平板电脑、移动电话或在发光设备外部的其他便携式电子或数字设备。可以在本文公开的设备与一个或更多个信号产生或信号接收元件之间提供有线和/或无线通信。

[0185] 在某些实施例中,在活组织上的光的照射和/或如本文所公开的操作设备可以响应于一个或更多个温度信号。例如,可以在(a)被布置为发出ES增加的光和/或ES释放的光的设备或(b)组织的上或其附近感测到温度状况;可以产生指示温度状况的至少一个信号;并且可以响应于所述至少一个信号来控制发光设备的操作。这样的控制可以包括发光元件(诸如布置成发出ES增加的光和/或ES释放的光的元件)的操作的启动、操作的偏离(或改

变)或操作的终止。在某些实施例中,可以在阈值温度(例如>摄氏42°)下提供热折返保护,以防止用户经受灼伤或不适。在某些实施例中,热折返保护可响应于接收到指示过度温度状况的信号而触发发光设备进行终止操作、减少电流或改变操作状态。

[0186] 在某些实施例中,如本文所公开的,用于调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的设备可以用于伤口护理,并且可以包括一个或更多个传感器。在某些实施例中,可以提供一个或更多个发光器和光电二极管来用一个或更多个选定波长(例如,绿光)照射伤口部位以检测伤口部位内或附近的血流以提供光渗透影像数据。可以提供一个传感器或多个传感器。设备可以可替代地或附加地包括布置成检测血压、绷带或包扎敷布压力、心率、温度、化学或生物物质的存在或浓度(例如伤口渗出物)或其他状况的传感器。

[0187] 在某些实施例中,如本文所公开的,用于调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的设备可以包括用于存储指示一个或更多个传感器信号的信息的存储元件。这样的信息可以用于诊断、评估患者依从性、评估患者状态、评估患者改善以及评估设备的功能。在某些实施例中,指示一个或更多个传感器信号的信息可以经由有线或无线装置(例如,经由蓝牙、WiFi、Zigbee或另一适合的协议)传输到移动电话、计算机、数据记录设备或可以可选地连接到局域网络、广域网络、电话网络或其他通信网络的另一合适的设备。在某些实施例中,可以提供数据端口(例如,微型USB或其他类型)以允许提取或询问存储器中包含的信息。

[0188] 下文描述了可以用于调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的说明性设备的细节。

[0189] 图9是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备10的一部分的侧面横截面示意图,设备10包括由基板11支撑并覆盖有可以实施在片材或层中的密封剂材料14的多个直视发光源12。基板11优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备10的透光外表面19反射光。如图9所示,密封剂材料14覆盖发光源12和基板11的上表面;然而,应理解,在某些实施例中,密封剂材料14可以覆盖基板11的上表面和下表面。在某些实施例中,不同的发光源12可以产生具有不同峰值波长的光。在某些实施例中,一个或更多个发光源12可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。在某些实施例中,一个或更多个发光源12可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0190] 图10是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备20的一部分的侧面横截面示意图,设备20包括由基板21支撑并覆盖有可以实施在片材或层中的密封剂材料24的多个直视发光源22。基板21优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备20的透光外表面29反射光。至少一种功能材料(例如波长转换材料和/或散射材料)23设置在密封剂材料24内。在某些实施例中,至少一种功能材料23包括一种或多种波长转换材料,例如磷光材料、荧光染料材料、量子点材料和荧光材料中的至少一种。在某些实施例中,不同峰值波长的波长材料可以被施加在不同的发光源22上。在某些实施例中,通过配制(dispensing)或印刷来施加至少一种功能材料23。在某些实施例中,一个或更多个发光源22可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。在某些实施例中,一个或更多个发光源22可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0191] 图11是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备30的一部分的侧面横截面示意图,设备30包括由基板31支撑并覆盖有两个密封剂材料层34A、34B的多个直视发光源32,在密封剂材料层34A,34B之间设置至少一个功能材料(例如,波长转换和/或散射材料)片或层33。基板31优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备30的透光外表面39

反射光。在某些实施例中,至少一种功能材料片或层33包括一种或多种波长转换材料,例如磷光材料、荧光染料材料、量子点材料或荧光材料中的至少一种。在某些实施例中,一个或更多个发光源32可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。在某些实施例中,一个或更多个发光源32可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0192] 图12是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备40的一部分的侧面横截面示意图,设备40包括由基板41支撑并被可以实施在片材和层中的密封剂材料44覆盖的多个直视发光源42。基板41优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备40的透光外表面49反射光。密封剂材料44被扩散或散射材料层43覆盖。在某些实施例中,扩散或散射材料层43可以包括丙烯酸树脂、PET-G、硅树脂或聚合物片材。在某些实施例中,扩散或散射材料层43可以包括散射颗粒,例如氧化锌、二氧化硅、二氧化钛等。在某些实施例中,一个或更多个发光源42可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。在某些实施例中,一个或更多个发光源42可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0193] 图13是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备50的一部分的侧面横截面示意图,设备50包括由基板51支撑的多个直视发光源52。基板51优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备50的透光外表面59反射光。多个模制部件55(例如由硅树脂模制而成)覆在发光源52上。在发光源52和模制部件55之间布置密封剂或光耦合材料54。在某些实施例中,光耦合材料54可以包括折射率不同于模制部件55的折射率的光耦合凝胶。模制部件55可以沿着设备50的透光外表面59进行布置。在某些实施例中,一个或更多个发光源52可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。在某些实施例中,一个或更多个发光源52可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0194] 图14是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备60的一部分的侧面横截面示意图,设备60包括柔性基板61、无源矩阵有机发光二极管(OLED)结构(实施在阳极层66A、阴极层66B以及在阳极层66A和阴极层66B之间的OLED堆叠62中)。在某些实施例中,OLED堆叠62可以被配置成产生多个波长的光。基板61优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备60的透光外表面69反射光。密封剂层64被布置在阴极层66B上方并且优选地限定设备60的透光外表面69。在某些实施例中,由OLED堆叠62生成的一个或更多个发光波长可以包括ES增加的光和/或ES释放的光。

[0195] 图15是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备70的一部分的侧面横截面示意图,设备70包括柔性基板71、由基板71支撑的多个直视发光源72和分别布置在基板71之上和之下的密封剂材料层74A、74B。基板71优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备70的透光外表面79反射光。发光设备70还包括限定为穿过基板71和密封剂材料层74A、74B两者的孔或穿孔77。在某些实施例中,一个或更多个发光源72可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0196] 图16是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备80的一部分的侧面横截面示意图,其中设备80包括由柔性基板81支撑并被密封剂层84覆盖的多个直视发光源82。基板81优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备80的透光外表面89反射光。设备80优选是柔性的,以允许其弯曲或成形为各种形状以符合哺乳动物身体的一部分。如图所示,设备80布置成凹形构造,多个发光源82布置成将发射引导朝向设备80的曲率中心。在某些

实施例中,一个或多个发光源82可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0197] 图17是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备90的一部分的侧面横截面示意图,其中设备90包括由柔性基板91支撑并被密封剂层94覆盖的多个直视发光源92。基板91优选地包括柔性PCB,柔性PCB可以包括反射表面以朝着设备90的透光外表面99反射光。设备90优选是柔性的,以允许其弯曲或成形为各种形状以符合哺乳动物身体的一部分。如图所示,设备90被布置成凸起构造,多个发光元件92被布置成引导发射远离设备90的曲率中心。在某些实施例中,一个或多个发光源92可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0198] 图18是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备100的一部分的侧面横截面示意图,其中设备100边缘用由优选包括反射表面的柔性印刷电路板(PCB) 101支撑的一个或多个发光源102点亮。设备100的其它非透光表面由柔性反射基板105界定,该柔性反射基板105被布置成朝着设备100的透光外表面109反射光。柔性PCB101、发光源102和柔性反射基板105用可包括硅树脂的密封剂材料104覆盖。如所示出的,设备100可以包括基本恒定的厚度。在某些实施例中,一个或多个发光源102可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0199] 图19是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备110的一部分的侧面横截面示意图,其中设备110边缘用由优选地包括反射表面的柔性PCB111支撑的一个或多个发光源112点亮。设备110的非透光面由柔性反射基板115界定,柔性反射基板115被布置成朝着设备110的透光外表面119反射光。柔性PCB111、发光源112和柔性反射基板115用可包括硅树脂的密封剂材料114覆盖。如图所示,设备110可以包括随着远离发光源112而逐渐变细的厚度。这种逐渐变细的厚度可以使得设备110能够更容易地包裹或贴合哺乳动物(例如人类)身体的区域。在某些实施例中,一个或多个发光源112可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0200] 图20是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备120的一部分的侧面横截面示意图,其中设备120边缘用由界定设备120的多个边缘和面的柔性PCB121支撑的一个或多个发光源122点亮。柔性PCB121优选地包括反射表面,该反射表面被设置为朝向设备120的透光外表面129反射光。柔性PCB121和发光源122被可以包括硅树脂的密封剂材料124覆盖。在某些实施例中,一个或多个发光源122可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0201] 图21是用于将光能递送到活哺乳动物组织的设备130的一部分的侧面横截面示意图,其中设备130边缘用由界定设备130的一个边缘和一个面的柔性PCB131支撑的一个或多个发光源132点亮。柔性PCB131优选地包括反射表面,该反射表面被布置为朝向设备130的透光外表面139反射光。柔性PCB131和(一个或多个)发光源132被可以包括硅树脂的密封剂材料134覆盖。如图所示,设备130可以包括随着远离发光源132而逐渐变细的厚度。在某些实施例中,一个或多个发光源132可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0202] 图22是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备140的一部分的侧面横截面示意图,其中设备140边缘用由界定设备140的多个边缘和面的柔性PCB141支撑的一个或多个

发光源142点亮。在某些实施例中,一个或更多个发光源142可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。柔性PCB141优选地包括反射表面,该反射表面被布置为朝向设备140的透光外表面149反射光。柔性PCB141和(一个或多个)发光源142被可以包括硅树脂的密封剂材料144覆盖。在透光外表面149和密封剂材料144之间,设备140还包括扩散和/或散射层143。在某些实施例中,扩散和/或散射层143可以包括一片材料;在其他实施例中,扩散和/或散射层143可以包括施加在密封剂材料144中或其上的颗粒。在某些实施例中,一个或更多个发光源142可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0203] 图23是用于将光能递送到活哺乳动物组织的设备150的一部分的侧面横截面示意图,其中设备150边缘用由界定设备150的一个边缘和一个面的柔性PCB151支撑的一个或多个发光源152点亮。在某些实施例中,一个或多个发光源152可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。柔性PCB151优选地包括反射表面,该反射表面被布置为朝向设备150的透光外表面159反射光。柔性PCB151和(一个或多个)发光源152被可以包括硅树脂的密封剂材料154覆盖。在透光外表面159和密封剂材料154之间,设备150还包括扩散和/或散射层153。在某些实施例中,扩散和/或散射层153可以包括一片材料;在其他实施例中,扩散和/或散射层153可以包括施加在密封剂材料154中或其上的颗粒。如图所示,设备150可以包括随着远离发光源152而逐渐变细的厚度。在某些实施例中,一个或多个发光源152可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0204] 图24是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备160的一部分的侧面横截面示意图,其中设备160边缘用由界定设备160的多个边缘和面的柔性PCB161支撑的一个或多个发光源162点亮。在某些实施例中,一个或多个发光源162可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。柔性PCB161优选地包括反射表面,该反射表面被布置为朝向设备160的透光外表面169反射光。柔性PCB161和(一个或多个)发光源162被可以包括硅树脂的密封剂材料164覆盖。在透光外表面169和密封剂材料164之间,设备160还包括波长转换材料163。在某些实施例中,波长转换材料163可以包括材料片或材料层;在其他实施例中,波长转换材料163可以包括施加在密封剂材料164中或密封剂材料164上的颗粒。在某些实施例中,一个或多个发光源162可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0205] 图25是用于将光能递送到活哺乳动物组织的设备170的一部分的侧面横截面示意图,其中设备170边缘用由界定设备170的一个边缘和一个面的柔性PCB171支撑的一个或多个发光源172点亮。在某些实施例中,一个或多个发光源172可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。柔性PCB171优选地包括反射表面,该反射表面被布置为朝向设备160的透光外表面169反射光。柔性PCB171和(一个或多个)发光源172被可以包括硅树脂的密封剂材料174覆盖。在透光外表面179和密封剂材料174之间,设备170还包括波长转换材料173。在某些实施例中,波长转换材料173可以包括材料片或材料层;在其他实施例中,波长转换材料173可以包括施加在密封剂材料174中或密封剂材料164上的颗粒。如图所示,设备170可以包括随着远离发光源172而逐渐变细的厚度。在某些实施例中,一个或多个发光源172可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0206] 图26是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备180的一部分的侧面横截面示意图,其中设备180沿着多个边缘用由柔性PCB181支撑的多个发光源182点亮边缘,该柔性

PCB181具有被布置成朝向设备180的透光外表面189反射光的反射表面。柔性PCB181和发光源182被密封剂材料184覆盖,并且波长转换材料183分布在密封剂材料184中。在某些实施例中,一个或更多个发光源182可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。在某些实施例中,一个或更多个发光源182可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0207] 图27是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备190的一部分的侧面横截面示意图,其中设备190沿着多个边缘用由柔性PCB191支撑的多个发光源192点亮边缘,该柔性PCB191具有被布置成朝向设备190的透光外表面199反射光的反射表面。设备190进一步包括由柔性PCB191支撑的凸起光提取部件197,其中这样的部件197用于向外表表面199反射横向透射光。在柔性PCB191、发光源192和光提取部件197上方提供密封剂材料194。在某些实施例中,一个或更多个发光源192可以包括被布置为产生一个或多个峰值波长的光的多发射器包装。在某些实施例中,一个或更多个发光源192可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0208] 在某些实施例中,光提取部件197可以被配制、模制、分层或印刷在柔性PCB191上。在某些实施例中,不同的光提取部件197可以包括不同的折射率。在某些实施例中,不同的光提取部件197可以包括不同的尺寸和/或形状。在某些实施例中,光提取部件197可以均匀或不均匀地分布在柔性PCB191上方。在某些实施例中,光提取部件197可以包括逐渐变细的表面。在某些实施例中,不同的光提取部件197可以包括一个或更多个连接部分或表面。在某些实施例中,不同的光提取部件197可以相对于彼此离散或空间分离。在某些实施例中,光提取部件197可以布置成行、排、之字形或其他图案。在某些实施例中,一个或更多个波长转换材料可以布置在一个或更多个光提取部件197上或其附近。

[0209] 图28是用于向活哺乳动物组织递送光能的设备200的一部分的侧面横截面示意图,其中设备200沿着多个边缘用由柔性PCB201支撑的多个发光源202点亮边缘,该柔性PCB191具有被布置成朝向设备200的透光外表面209反射光的反射表面。在某些实施例中,一个或更多个发光源202可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。密封剂材料层204A、204B布置在柔性PCB201之上和之下以及在发光源202上方。孔或穿孔205被限定穿过柔性PCB201和密封剂材料层204A、204B。孔或穿孔205优选地允许空气和渗出物中的至少一种通过设备200。

[0210] 如本文所述的被限定穿过设备(例如,穿过PCB和密封剂层)的孔或穿孔可以包括各种形状和构造的孔。孔可以是圆形、椭圆形、矩形、正方形、多边形或任何其他合适的轴向形状。孔或穿孔的横截面形状可以是恒定的或不恒定的。图29A-29C示出了根据某些实施例可以采用的横截面形状。图29A是第一示例性孔215A的横截面图,其可限定为穿过用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的密封剂层214A,孔215A具有基本恒定深度的直径并延伸到外透光表面219A。图29B是可被限定穿过用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的密封剂层214B的第二示例性孔215B的横截面图,孔215B具有随着深度增加而增加的直径并且延伸到外透光表面219B。图29C是可被限定穿过用于向活哺乳动物组织递送光能的设备的密封剂层214C的第三示例性孔215C的横截面图,孔215C具有随着深度增加而减小的直径并且延伸到外透光表面219C。

[0211] 在某些实施例中,穿孔或孔可以包括如本文所公开的用于将光能递送到活哺乳动

物组织的设备的正面面积的至少2%、至少5%、至少7%、至少10%、至少15%、至少20%或至少25%。在某些实施例中,前述范围中的一个或更多个范围可以被界定为不大于10%、不大于15%、不大于20%或不大于30%的上限。在某些实施例中,穿孔或孔可以被提供为具有基本均匀的尺寸和分布、具有基本均匀的分布但不均匀的尺寸、具有不均匀的尺寸和不均匀分布、或尺寸和分布模式的任何其他期望的组合。

[0212] 图30是用于向活哺乳动物组织传递光能的设备220的至少一部分的顶部示意图,其中设备220沿着多个边缘用由柔性PCB221支撑的多个发光源222点亮边缘。柔性PCB221优选地在一侧或两侧上用密封剂材料密封。基本均匀尺寸和基本均匀分布的多个孔或穿孔225被限定穿过柔性PCB221和任何相关联的密封剂材料层。柔性PCB221优选地包括反射材料,该反射材料被布置成朝向设备220的透光外表面229反射光。在某些实施例中,一个或更多个发光源222可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0213] 图31是用于向活哺乳动物组织传递光能的设备230的至少一部分的顶部示意图,其中设备230沿着多个边缘用由柔性PCB231支撑的多个发光源232点亮边缘。柔性PCB231优选地在一侧或两侧上用密封剂材料密封。不同尺寸但基本上均匀分布的多个孔或穿孔235-1、235-2被限定穿过柔性PCB231和任何相关的密封剂材料层。柔性PCB231优选地包括反射材料,该反射材料被布置成朝向设备230的透光外表面239反射光。在某些实施例中,一个或更多个发光源232可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0214] 图32是用于向活哺乳动物组织传递光能的设备240的至少一部分的顶部示意图,其中设备240沿着多个边缘用由柔性PCB241支撑的多个发光源242点亮边缘。柔性PCB241优选地在一侧或两侧上用密封剂材料密封。柔性PCB241优选地包括反射材料,该反射材料被布置成朝向设备240的透光外表面249反射光。不同尺寸的多个孔或穿孔245-1、245-2以一个或更多个集群245A进行提供(例如,靠近一个或更多个发光源242),并且被限定穿过柔性PCB241和任何相关联的密封剂材料层。在某些实施例中,一个或更多个发光源242可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0215] 图33是用于向活哺乳动物组织传递光能的设备250的至少一部分的顶部示意图,其中设备250沿着多个边缘用由柔性PCB251支撑的多个发光源252点亮边缘。柔性PCB251优选地在一侧或两侧上用密封剂材料密封。柔性PCB251优选地包括反射材料,该反射材料被布置成朝向设备250的透光外表面259反射光。不同尺寸和不均匀(例如,随机)分布的多个孔或穿孔255-1、255-2被限定穿过柔性PCB251和任何相关的密封剂材料层。在某些实施例中,一个或更多个发光源252可被布置成产生ES增加的光和ES释放的光中的一者或两者。

[0216] 图34A是用于向活哺乳动物组织传送光能的发光设备260的至少一部分以及电池/控制模块270的至少一部分的顶部示意图,其中细长电缆276与电池/控制模块270相关联,以用于将电池/控制模块270连接到发光设备260。发光设备260沿着一个边缘用由柔性PCB261支撑的发光区域261A点亮边缘。柔性PCB261优选地在一侧或两侧上用密封剂材料密封。柔性PCB261优选地包括反射材料,该反射材料被布置成朝向设备260的透光外表面269反射光。多个孔或穿孔265被限定为穿过柔性PCB261和任何相关联的密封剂材料层。一个或更多个传感器263(例如,温度传感器或本文公开的任何其它类型的传感器)被布置在柔性PCB261中或其上。与发光设备260相关联的插座268布置成接收插头277,来自电池/控制模块270的电缆276附接到插头277。电池/控制模块270包括主体271、电池272和控制板273,其

可以包括如本文所公开的发射器驱动器电路和/或任何合适的控制的、感测的、接口的、数据存储的和/或通信的部件。电池/控制模块270可以进一步包括端口或其他接口278以经由有线或无线方式实现与外部设备(例如,膝上型电脑或平板电脑、移动电话或另一个便携式数字设备)的通信。

[0217] 图34B是用于向活哺乳动物组织传送光能的发光设备280的至少一部分以及电池/控制模块290的至少一部分的顶部示意图,其中细长电缆286与发光设备280关联,以用于将发光设备280连接到电池/控制模块290。发光设备280沿着一个边缘用由柔性PCB281支撑的发光区域281A点亮边缘。柔性PCB281优选地在一侧或两侧上用密封剂材料密封。柔性PCB281优选地包括反射材料,该反射材料被布置成朝向设备280的透光外表面289反射光。多个孔或穿孔285被限定穿过柔性PCB281和任何相关联的密封剂材料层。一个或更多个传感器283(例如,温度传感器或本文公开的任何其它类型的传感器)被布置在柔性PCB281中或其上。与电池/控制模块290相关联的插座298被布置成接收插头287,来自发光器件280的电缆286附接到插头287。电池/控制模块290包括主体291、电池292和控制板293,其可以包括如本文所公开的发射器驱动器电路和/或任何合适的控制的、感测的、接口的、数据存储的和/或通信的部件。发光设备280可以进一步包括端口或其他接口288以经由有线或无线方式实现与外部设备(例如,膝上型电脑或平板电脑、移动电话或另一个便携式数字设备)的通信。

[0218] 图35是用于将光能递送到活哺乳动物组织并且经由电线316连接到电池/控制模块310的发光设备300的至少一部分的顶部示意图,其中发光设备300包括由柔性PCB301支撑的多个发光器302、多个孔或穿孔305以及多个传感器303A-303C。柔性PCB301优选地在一侧或两侧上用密封剂材料密封。柔性PCB301优选地包括反射材料,该反射材料被布置成朝向设备300的透光外表面309反射光。多个孔或穿孔305被限定穿过柔性PCB301和任何相关联的密封剂材料层。多个传感器303A-303C被布置在柔性PCB301中或其上。在某些实施例中,传感器303A-303C的类型可以彼此不同。在某些实施例中,传感器303A-303C可以包括一个或更多个发光器和光电二极管,以利用一个或更多个选择的波长(例如,绿光)照射伤口部位以检测伤口部位中或附近的血流,从而提供光渗透影像数据。传感器303A-303C可以可选地或附加地被布置成检测血压、绷带或包扎敷布压力、心率、温度、化学或生物物质(例如,在伤口渗出物中)的存在或浓度或其他状况。与发光设备300相关联的插座308布置成接收插头317,来自电池/控制模块310的电缆316附接到插头317。电池/控制模块310包括主体311、电池312和控制板313,其可以包括如本文所公开的发射器驱动器电路和/或任何合适的控制的、感测的、接口的、数据存储的和/或通信的部件。电池/控制模块310可以进一步包括端口或其他接口318以经由有线或无线方式实现与外部设备(例如,膝上型电脑或平板电脑、移动电话或另一个便携式数字设备)的通信。

[0219] 图36A-36C示出了可以用于根据本公开的设备和方法的不同脉冲轮廓。图36A是实施第一示例性照明周期的强度相对于时间的曲线图,该第一示例性照明周期可以用于发光设备的至少一个发射器以用于如本文所公开的向活哺乳动物组织递送光能。如图36A所示,可以在至少一个时间窗口或其一部分期间提供一系列基本上相等强度的离散脉冲。图36B是实施第二示例性照明周期的强度相对于时间的曲线图,第二示例性照明周期可以用于如本文所公开的发光设备的至少一个发射器。如图36B所示,在至少一个时间窗口期间,强度



可以从最大(或高)值减小到减小的但是非零的值。图36C是实施第三示例性照明周期的强度相对于时间的曲线图,第三示例性照明周期可以用于如本文所公开的发光设备的至少一个发射器。如图36C所示,强度可以从最大值(或高值)稳定地减小到随着时间的推移逐渐减小的值。根据某些实施例可以使用其他脉冲轮廓。

[0220] 图37是实施在用于将光能递送到患者的头皮的可佩戴帽中的发光设备405的分解视图。设备405包括由柔性PCB410支撑的多个发光器和支架,柔性PCB410包括布置成凹形构造的多个互连面板412A-412F。凹形成形构件430(包括中央框架431、肋432A-432D和弯曲面板434A-434D)被构造接收柔性PCB410。肋432A-432D和弯曲面板434A-434D从中央框架431大致向外和向下突出。在相邻的肋432A-432D的部分和弯曲面板434A-434D之间提供间隙以适应向外扩张和向内收缩,并且能够传递热量和/或流体(例如,汗液蒸发)。织物覆盖构件460构造覆盖凹形成形构件430和容纳在其中的柔性PCB410。电池450和电池保持器451布置在柔性PCB410和凹形成形构件430之间。电子器件外壳440布置成容纳在限定在凹形成形构件430的中央框架431中的开口431A内。枢轴联接元件441A、451A布置成将电池保持器451枢转地耦合到电子器件外壳440。电子板441可插入电子器件外壳440中,电子器件外壳440被覆盖物442封闭。在电子器件板441上布置有周期计数器443、控制按钮444、充电/数据端口445和状态灯446。与电子器件外壳440和电子器件板441相关联的各种元件通常可以称为“控制模块”。在覆盖物442中定义的窗口442A提供对周期计数器443、控制按钮444、充电/数据端口445和状态灯446的接入。织物覆盖元件460包括织物主体461和布置成接收肋432A-432D的一部分的多个内袋462A-462D。织物覆盖元件460顶部处的开口468布置成接收覆盖物442。

[0221] 图38是柔性PCB410的底部平面图,其包括布置在其上的发光器420和支架425。PCB410包括聚酰亚胺基板411、内表面411A和外表面411B(如图37所示)。在一个实施例中,发光器420包括总共280个发光二极管,所述发光二极管布置成56个串联的5个LED,串电压为11V,电流限制为5mA,以及功耗为3.08瓦。图38示出了从柔性PCB410的内表面411A延伸的36个支架425。柔性PCB410包括六个互连的面板412A-412F,面板412A-412F通过变窄的翼片区域413B-413F彼此连接。在各种面板412A-412F之间提供间隙414A-414F,其中这些间隙414A-414F(其靠近变窄的翼片区域413B-413F延伸)对于允许在面板412A-412F之间的热量和/或流体的传输(例如汗液的蒸发)是有用的。如图38所示,孔415A、415B被限定成穿过基板411以接收紧固件(未示出),紧固件用于将柔性PCB410接合到电子器件外壳440中限定的对应的孔(未示出)。当柔性PCB410被成形为凹形构造时,可以提供另外的开口415C以用于接近传感器(例如,光电传感器)与柔性PCB410的内部之间的传感器通信。

[0222] 图39是实施在图37中的可佩戴帽中的组装的的发光设备405叠加在模拟人体头上的前视图。如图39所示,设备405被实施于其下边缘在用户的前额与发际线之间并且在用户的耳朵上方的帽中。

[0223] 图40是示出根据一个实施例的用于向患者的组织递送光能的发光设备的组件之间的互连的示意图。微控制器502被布置成经由5V升压电路512从电池522(标称地3.7V)接收电力。微控制器可以被布置为控制布置在微型USB连接器516和电池522之间的充电集成电路514,其中微型USB连接器516可以被用于接收电流以对电池522进行充电。在某些实施例中,微型USB连接器516还可以用于往来于微控制器502和/或相关联的存储器传送数据

和/或指令。微控制器502还被布置为控制12V升压电路518以增加一个或更多个LED阵列520的电压。微控制器502还控制被布置成驱动一个或更多个LED阵列520的一个或更多个LED驱动器电路510。微控制器502还布置成接收来自用户输入按钮504、温度传感器524和接近传感器526 (其包括红外LED528) 的输入。微控制器502还布置成将输出信号提供给LCD显示器506和蜂鸣器508。某些组件相对于控制器PCB位于板外,如图40中的垂直虚线所示。在发光设备的操作中,用户可以按压按钮504以开始操作。如果接近传感器526检测到设备已经被放置成与期望的组织合适的接近,则微控制器502可以触发LED驱动器电路510来激励LED阵列520。用温度传感器524来监测操作期间的温度。如果检测到过热状况,则微控制器502可以采取适当的动作来减少由一个或更多个LED驱动器电路510供应给一个或更多个LED阵列520的电流。操作可以继续,直到定时器(例如,微控制器502内部)使操作自动终止。一个或更多个指示器LED(未示出)可以提供指示电池522的充电状态的可视信号。用于开始和终止操作的可听信号可以由蜂鸣器508或合适的扬声器提供。有关使用周期、使用时间或任何其它合适参数的信息可由LCD显示器506显示。

[0224] 图41是描绘可适用于操作根据图40的发光设备的硬件驱动器、功能组件和软件应用之间的接口的示意图。包括定时器和计数器507的应用执行功能503可以利用一个或更多个集成电路(诸如图40所示的微控制器502)来执行。硬件驱动器505可以用于与各种输入元件和输出元件(诸如LED阵列520、扬声器或蜂鸣器508、LCD显示器506、温度传感器524、按钮504、指示器LED509和光学传感器(接近传感器)526接口。

[0225] 图42是根据一个实施例的用于将光能递送到患者的内腔(例如体腔)中的组织的发光设备600的至少一部分的示意视图。在某些实施例中,体腔可以包括阴道腔、口腔或食道腔。如果用在口腔或食道腔中,则可以在设备600中、在设备600上或穿过设备600设置一个或更多个无阻碍的通道或管(未示出),以避免患者呼吸中断。设备600包括可以是刚性的、半刚性的或铰接的主体601。治疗头603在其中或其上布置有一个或更多个发光器605,其优选封装在硅树脂或另一种合适的透光材料中。在某些实施例中,一个或更多个发光器605可以被布置成生成ES增加的光和ES释放的光以照射位于患者的内腔内的组织从而触发NO的释放。在某些实施例中,发光器可以在主体601的外部,并且发光器的光发射可以在布置在主体601的端部(例如,在治疗头603中或沿着治疗头603)的部件处被提取,并且光可以在对应于元件编号605的孔或位置处退出治疗头603。

[0226] 图43A是根据一个实施例的包括凹形发光表面614的发光设备610的至少一部分的示意正视图,凹形发光表面614包括用于将光能递送到患者的宫颈组织的一个或更多个发光器615。设备610包括可以是刚性的、半刚性的或铰接的主体611。接头612可以布置在主体611和治疗头613之间。治疗头613在其中或其上布置有一个或更多个发光器615,其优选封装在硅树脂或另一种合适的透光材料中。在某些实施例中,一个或更多个发光器615可以被配置为产生适合于中和病原体(例如存在于宫颈组织上的人乳头瘤病毒(HPV))的发射。在某些实施例中,一个或更多个发光器615可以被布置成生成ES增加的光和ES释放的光以照射位于患者的内腔内的组织从而触发NO的释放。

[0227] 图43B示出图43A的设备610插入到阴道腔650中将以光能递送至患者的邻近宫颈开口656的宫颈组织655。凹形发光表面614可以被配置为近似匹配宫颈组织655的凸形轮廓。

[0228] 图44A是根据另一实施例的发光设备620的至少一部分的示意正视图,该发光设备620包括具有用于将光能递送到患者的宫颈组织的突出探针部分626的发光表面624。探针部分626包括发光器,并且布置成将光能传送到宫颈开口中。设备620包括可以是刚性的、半刚性的或铰接的主体621。接头622可以布置在主体621和治疗头623之间。治疗头623在其中或其上布置有一个或更多个发光器625,该一个或更多个发光器625优选地封装在硅树脂或另一合适的透光材料中。治疗头623可以包括发光表面624,该发光表面624可以可选地凸出以投射较宽的输出光束。在某些实施例中,一个或更多个发光器625可以被配置为产生适合于中和病原体(例如存在于宫颈组织上的人乳头瘤病毒(HPV))的发射。在某些实施例中,一个或更多个发光器625可以被布置成生成ES增加的光和ES释放的光以照射位于患者的内腔内的组织从而触发NO的释放。

[0229] 图44B示出图44A的设备620插入阴道腔650中以将光能递送至患者的位于宫颈开口656附近和内部的宫颈组织655。主发光表面624可以被布置成将光照射在界定阴道腔650的宫颈组织上,而探针部分626可以被插入宫颈开口656中以将附加的光能递送到其中,从而增加宫颈组织经受光能接收的量,以用于解决包括病原体(例如,HPV)中和的一种或多种病症。

[0230] 为了研究NO是否可以在至少某些类型的细胞中在延长的时间段(例如数小时)进行光调节并评估光调节的潜在毒性,申请人对两种类型的细胞(即酮脂细胞和成纤维细胞)进行了各种实验。

[0231] 参考图45-48,将分离的酮脂细胞暴露于420nm的光下以达到0、1、5和50J/cm<sup>2</sup>的剂量。发现光的能量密度确定NO调节的功效以及细胞毒性。如图45所示,暴露于光0-24小时期间的细胞活性不受剂量0、1和5J/cm<sup>2</sup>的影响,但是在50J/cm<sup>2</sup>的光暴露下导致细胞活性显著下降,辐照后24小时内下降到低于20%的值。

[0232] 参考图46和47,在辐照结束后以0小时(立即)、1小时、4小时和8小时的间隔对在角化细胞中表达的NOS酶(即,图46中的iNOS和图47中的nNOS)进行量化。表现iNOS和nNOS的细胞数量随着辐照增加而增加。在图46中,在暴露于光后1小时,表达iNOS的细胞的百分比通常保持相同或降低;在暴露于光后4小时的时间处,在1和50J/cm<sup>2</sup>的剂量下,表达iNOS的细胞的百分比增加,并且表达iNOS的细胞的百分比仅在50J/cm<sup>2</sup>的剂量下暴露于光照后24小时保持升高。在图47中,在暴露于光照后1小时的时间处,对于所有剂量0、1、5和50J/cm<sup>2</sup>,表达nNOS的细胞的百分比通常增加,表达nNOS的细胞的百分比仅在暴露于光照后4小时和8小时的时间处在剂量为50J/cm<sup>2</sup>下保持升高。图46和47显示了利用光调节产生的一氧化氮合酶的能力。

[0233] 参考图48,用4-氨基-5-甲氨基-2',7'-二氟荧光素二乙酸酯(DAF-FM二乙酸酯)测量细胞内NO。表现细胞内NO的细胞数量随着辐照的增加而增加。暴露于光照后立即、以及暴露后4小时和8小时测量细胞内NO。图48显示辐照后NO释放超过4小时,由此表明酶促NO的产生。

[0234] 转向图49-52,将分离的成纤维细胞暴露于420nm的光下以达到0、5、25和50J/cm<sup>2</sup>的剂量。发现光的能量密度确定NO调节的功效以及细胞毒性。如图49所示,暴露于光照后0-24小时期间的细胞活性基本上不受剂量0、5、25和50J/cm<sup>2</sup>的影响。

[0235] 参考图50和51,在成纤维细胞中表达的NOS酶(即,图50中的iNOS和图51中的eNOS)

的量在辐照结束后0小时(立即)、1小时和6小时的时间间隔处进行量化。在两幅图中,表现iNOS或eNOS的细胞数量通常随着辐照增加而增加。在图50中,在辐照后6小时的时间期间,表达iNOS的细胞的百分比特别针对 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 的剂量被升高,由此表明酶促NO的产生。参考图51,表达eNOS的细胞百分比在辐照后6小时的时间期间通常保持升高,但是在这个时间段 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 的剂量特别升高表达eNOS的细胞百分比。

[0236] 参考图52,用4-氨基-5-甲氨基-2',7'-二氟荧光素二乙酸酯(DAF-FM二乙酸酯)测量细胞内NO。表现细胞内NO的细胞数量随着辐照的增加而增加。暴露于光照后立即、以及暴露后1小时和6小时测量细胞内NO。图52显示辐照后NO释放超过4小时,由此表明酶促NO的产生。辐照后1小时和6小时,细胞内NO的细胞百分比在 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 的剂量下仍然保持升高,但是针对 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 在6小时时尤其升高。

[0237] 综合考虑,图49-52演示了使用420nm光辐照后6小时产生一氧化氮合酶和NO的能力,而没有相关的毒性。

[0238] 从蛋白质复合物释放一氧化氮(通过破坏亚硝基或亚硝酰基键)的功效取决于所用光的波长。不同类型的键(例如RSNO、RNN0和金属-NO)可能需要不同的光波长和光辐照值来实现一氧化氮的释放。为了研究在释放NO的不同的内源性储存(即,用作ES释放的光)时某些光波长和光辐照值是否可能比其他光波长和光辐照更有效,申请人使用血红蛋白-NO、S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)白蛋白-NO、细胞色素c-NO、细胞色素c-氧化酶-NO和线粒体-NO进行了各种实验。以下结合图53至64描述这些实验的细节。

[0239] 图53是对于范围从410nm到850nm的九(9)种不同波长的非相干光从血红蛋白-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度( $\text{J}/\text{cm}^2$ )的曲线图。通过使脯氨酸-NONOate与PBS(pH6.5)中的血红蛋白在厌氧条件下和在黑暗中反应,将一氧化氮添加至血红蛋白。反应45分钟后,根据辐照函数关系使用化学发光检测器测量NO释放。如所示,所有波长导致释放NO(对于大于约 $2\text{J}/\text{cm}^2$ 的所有辐照度值以大致恒定的速率),但是对于420nm的光,释放速率是最高的,对于410nm的光是第二高的,而对于较长的波长(例如,850nm的光)是最低的。参照图54,通过对图53的NO释放速率的数据进行积分来量化从血红蛋白释放的总NO。观察到每个波长的线性关系,辐照度值越高导致总NO释放越高。420nm光照下实现总的NO释放最高量,410nm光照下实现第二高量,597nm光照下实现总的NO释放最低量。值得注意的是,图54省略了660nm光和850nm光的数据。

[0240] 图55是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度( $\text{J}/\text{cm}^2$ )的曲线图。在室温下,根据辐照函数关系,经由化学发光检测,在PBS(pH6.5)中测量S-亚硝基谷胱甘肽的NO释放。如所示,所有波长导致一些NO的释放,但是最短波长(410nm)光的释放速率最高,而最长波长(850nm)光的释放速率最低。参照图56,通过对图55的NO释放速率的数据进行积分来量化从血红蛋白释放的总NO。在410nm和420nm的光照下,NO释放总量达到最高,850nm光照下NO释放总量最低。

[0241] 图57是对于范围从420nm到850nm的九(9)种不同波长的非相干光从白蛋白-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度( $\text{J}/\text{cm}^2$ )的曲线图。通过在PBS(pH6.5)中在厌氧条件下和在黑暗中与脯氨酸-NONOate反应将一氧化氮添加到牛血清白蛋白中。反应45分钟后,根据辐照函数关系使用化学发光检测器测量NO释放。如所示,对于448nm的波长实现了最高

的NO释放速率,并且对于420nm和470nm的波长分别实现了第二和第三最高NO释放速率,前述三个波长中的每一个引起NO释放速率的初始尖峰或增加,然后释放速率降低。参考图58,通过对图57的NO释放速率的数据进行积分来量化从白蛋白-NO释放的总NO。对于420nm的光、448nm的光和470nm的光实现类似的总NO释放量。对于505nm的光实现了中等的总NO释放量。其他波长的光实现了相对于较少的总NO释放量。

[0242] 图59是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从细胞色素c-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度( $J/cm^2$ )的曲线图。通过在厌氧条件下和在黑暗中在PBS(pH6.5)中使脯氨酸-NO<sub>0</sub>ate反应,将一氧化氮添加至细胞色素c。反应45分钟后,根据辐照函数关系使用化学发光检测器测量NO释放。如所示,对于420nm光、410nm光、448nm光和470nm光分别实现最高的四种NO释放速率,其中每个在约 $2J/cm^2$ 的辐照度值附近表现出峰值释放速率,而当辐照度值接近 $20J/cm^2$ 时,所有波长表现减少或可忽略的NO释放速率。参考图60,通过对图59的NO释放速率的数据进行积分来量化从细胞色素-c释放的总NO。如图所示,对于420nm的光、410nm的光、448nm的光和470nm的光分别实现了最高的四种总NO释放量。

[0243] 图61是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从细胞色素c-氧化酶-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度( $J/cm^2$ )的曲线图。通过在PBS(pH6.5)中在厌氧条件下和在黑暗中与脯氨酸-NO<sub>0</sub>ate反应将一氧化氮添加至细胞色素c氧化酶。反应45分钟后,根据辐照函数关系使用化学发光检测器测量NO释放。如图所示,对于410nm光、420nm光、448nm光和470nm光分别获得最高的四种NO释放速率。对于410nm的光,NO释放速率通常随着辐照度的增加而增加,而对于其他波长,对于约1至 $2J/cm^2$ 的辐照度值,至少达到NO释放速率的局部峰值,随后对于420nm光、448nm光和470nm光,NO释放速率随着辐照度的增加而增加,但是更高波长的光导致NO释放速率随着辐照度的增加而降低。参考图62,通过对图61的NO释放速率的数据进行积分来量化从细胞色素c-氧化酶-NO释放的总NO。对于410nm的光、420nm的光和448nm的光分别达到最高的三种总NO释放量,对于较短的波长分别具有较大的斜率。

[0244] 图63是对于范围从410nm到850nm的十(10)种不同波长的非相干光从线粒体-NO进行的NO释放速率(PPB/s)相对于辐照度( $J/cm^2$ )的曲线图。通过将一氧化氮在厌氧条件下和在黑暗中在PBS(pH6.5)中与S-亚硝基转移酶反应而将一氧化氮添加到从牛心分离的线粒体。反应45分钟后,根据辐照函数关系使用化学发光检测器测量NO释放。如图所示,对于410nm光、420nm光、448nm光和470nm光分别获得最高的四种NO释放速率。对于每个波长,对于在约2至 $4J/cm^2$ 的范围内的辐照度值实现NO释放速率的峰值,随后随着辐照度的增加而降低NO释放速率。参考图64,通过对图63的NO释放速率的数据进行积分来量化从线粒体-NO释放的总NO。对于410nm的光、420nm的光、448nm的光和470nm的光分别实现最高的四种总NO释放量。

[0245] 之前的图53至64显示不同类型的键(例如RSNO、RNN和金属-NO)可能需要不同的光波长和/或光辐照度值来实现一氧化氮的释放。基于图53至64所示的数据,感兴趣的重要波长是420nm,因为这个波长可能代表与紫外线范围最接近的安全波长(因为基本上所有的非相干发射具有420nm的峰值波长,包括拖尾高于和低于该峰值的部分,保持远远高于400nm的UV阈值),表现来自广泛的蛋白质(血红蛋白-NO、S-硝基谷胱甘肽(GSNO)、白蛋

白-NO、细胞色素c-NO、细胞色素c氧化酶-NO和线粒体-NO)的证明的高(或最高的)NO释放,并且似乎导致NO的酶促产生。第二个感兴趣的波长是530nm,因为它在触发NO从GSNO释放方面表现出比较长的红波长更有效。这些结论与本领域的各种发现(例如,Karu,T, Handbook of Laser Wavelengths,第48章,“Low-Power Laser Therapy”,第48-1至48-25页(2003);Ball,K等,“Low intensity light stimulates nitrite-dependent nitric oxidant synthesis but not oxygen consumption by cytochrome c oxidase: implications for phototherapy”,杂志Photochemistry and Photobiology B:生物学102(2011)182-191;和Hamblin,M.,“The Role of Nitric Oxide in Low Level Light Therapy,”Proc.of SPIE卷6846,684602(2008))相抵触,在本领域的各种发现中包括在605nm至820nm范围内的波长的红光可能特别适合于从CCO的血红素基团释放NO,适合于一般从CCO释放NO,以及适合于增加ATP合成。

[0246] 基于短波长蓝光对增强一氧化氮的内源性储存和/或触发一氧化氮释放有效的发现,本公开的一个方面涉及调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的方法,所述方法包括:在组织上照射光,其中照射到组织上的光包括非相干光发射,所述非相干光发射包括在410nm到440nm范围内的第一峰值波长和第一辐射通量,并且其中第一峰值波长和第一辐射通量被选择为刺激以下中的至少一者:(i)一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存或(ii)从一氧化氮的内源性储存中释放一氧化氮;其中照射在组织上的光基本上缺乏峰值波长在600nm至900nm范围内(例如,包含红色可见光以及部分红外范围)的光发射。红色光和/或红外光的缺乏与描述作为用于皮肤渗透以及提供光疗益处的主要波长的红色和/或红外光的愿望的各种参考文献相矛盾。

[0247] 在某些实施例中,照射在组织上的光缺乏通过具有在410nm到440nm范围内的峰值波长的非相干光发射刺激的任何波长转换材料(例如,磷光体、量子点或另一种荧光材料)的发射。在某些实施例中,在其上照射光的组织缺乏施加或接收的光敏治疗化合物或试剂(例如,可以局部、口服或经由注射施用的药物组合物等)。在某些实施例中,照射在组织上的光的能量密度的至少65%、至少75%、至少80%、至少85%或至少95%由包括范围从410到440nm的第一峰值波长的非相干光发射组成。在某些实施例中,照射到组织上的光基本上缺乏具有峰值波长在441nm到490nm范围内的光发射。在某些实施例中,包括第一峰值波长在410nm至440nm范围内的非相干光发射被提供为多个离散脉冲。

[0248] 在某些实施例中,照射在组织上的光还包括包含在500nm至540nm范围内的第二峰值波长的非相干光发射。这与申请人的发现是一致的,即在触发NO从GSNO的释放方面,具有530nm的峰值波长的光表现出比某些其他波长(包括更长的红波长)更有效。。在某些实施例中,包括在410nm至440nm范围内的第一峰值波长的非相干光发射在第一时间窗口期间被照射在组织上,包括在500nm到540nm范围内的第二峰值波长的非相干光发射在第二时间窗口期间被照射在组织上,并且第二时间窗口的至少一部分与第一时间窗口不重叠。

[0249] 在某些实施例中,第一峰值波长和第一辐射通量被选择成刺激一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存。在某些实施例中,第一峰值波长和第一辐射通量被选择成从一氧化氮的内源性储存释放一氧化氮。

[0250] 在某些实施例中,组织包含以下中的至少一种:上皮组织、粘膜组织、结缔组织、肌肉组织或宫颈组织。在某些实施例中,组织包含真皮组织。在某些实施例中,方法还包括感

测在 (a) 被布置成将光照射到组织上的治疗设备或 (b) 组织上或其附近的温度状况;产生指示温度状况的至少一个信号;以及响应于所述至少一个信号来控制光在组织上的照射。在某些实施例中,照射在组织上的光包括以下范围中的能量密度:在约 $0.5\text{J}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{J}/\text{cm}^2$ 、或约 $2\text{J}/\text{cm}^2$ 至约 $80\text{J}/\text{cm}^2$ ,或约 $5\text{J}/\text{cm}^2$ 至约 $50\text{J}/\text{cm}^2$ 。

[0251] 另一方面,本公开涉及用于调节活哺乳动物组织中的一氧化氮的设备,所述设备包括:环境光阻挡元件;以及定位在所述环境光阻挡元件和所述组织之间的至少一个第一发光元件,其中所述至少一个第一发光元件被配置为将非相干光照射在所述组织上,所述非相干光具有第一峰值波长和第一辐射通量,其中,所述第一峰值波长和所述第一辐射通量被选择为刺激以下中的至少一项:(i) 一氧化氮的酶促产生以增加一氧化氮的内源性储存或(ii) 从一氧化氮的内源性储存中释放一氧化氮;其中所述设备基本上缺乏配置成将光照射到所述组织上的任何发光元件,所述光具有在 $600\text{nm}$ 到 $900\text{nm}$ 范围内的峰值波长。

[0252] 在某些实施例中,该设备基本上缺乏被配置成在组织上照射峰值波长在 $441\text{nm}$ 到 $490\text{nm}$ 范围内的光的任何发光元件。在某些实施例中,该设备缺乏配置成被至少一个第一发光元件刺激的任何波长转换材料。在某些实施例中,所述设备还包括支撑所述至少一个第一发光元件的柔性基板。在某些实施例中,所述设备被配置为以使透光材料布置成与组织接触来与组织贴合。在某些实施例中,照射到组织上的光基本上缺乏具有峰值波长在 $441\text{nm}$ 到 $490\text{nm}$ 范围内的光发射。在某些实施例中,所述设备还包括驱动器电路,所述驱动器电路被配置以产生包括第一峰值波长的非相干光发射,其中第一峰值波长在 $410\text{nm}$ 到 $440\text{nm}$ 的范围内,且所述非相干光包含多个离散脉冲。

[0253] 在某些实施例中,所述设备还包括至少一个第二发光元件,其被配置为将非相干光照射在所述组织上,所述非相干光具有第二峰值波长和第二辐射通量,其中所述第二峰值波长在 $500\text{nm}$ 至 $540\text{nm}$ 的范围内。在某些实施例中,该设备被配置为在第一时间窗口期间照射包括第一峰值波长的非相干光发射,其中第一峰值波长在 $410\text{nm}$ 至 $440\text{nm}$ 的范围内,并且该设备被配置成在第二时间窗口期间照射包括在 $500\text{nm}$ 至 $530\text{nm}$ 的范围内的第二峰值波长的非相干光发射,其中第二时间窗口的至少一部分不与第一时间窗口重叠。在某些实施方案中,所述设备还包括探针,所述探针被配置用于插入到哺乳动物体腔或在哺乳动物体内限定的开口(例如切口)中,其中所述至少一个第一发光元件由所述探针支撑。

[0254] 图65是显示包含一氧化氮合酶或酶的各种类型的细胞的人体皮肤的真皮和表皮层的横截面的透视图图示。这种图像是从Cals-Grierson,MM和Ormerod,AD.Nitric Oxide 10 (2004) 179-193复制的。如图所示,表皮(从角质层延伸到并包括基底层)包括角质形成细胞、朗格汉斯细胞和黑色素细胞,而真皮(在基底层下)包括成纤维细胞和微血管。不同的NOS酶在皮肤的不同层出现。*n*NOS(或NOS1)存在于角质形成细胞中;*e*NOS(或NOS3)存在于成纤维细胞、黑色素细胞和内皮;和*i*NOS(或NOS2)存在于各细胞。*n*NOS和*e*NOS都是钙依赖性酶。*i*NOS是可诱导的,且因此响应于免疫系统而增加。

[0255] 图66是具有范围从 $420\text{nm}$ 到 $755\text{nm}$ 的八种不同波长的相干(例如,激光)光的深度穿透的叠加表示的人类皮肤的相关技术横截面图示。这种图像来源于[www.spectrumsciencebeauty.com.au/2014/09/16/ipl-hair-removal/#prettyPhoto/0/](http://www.spectrumsciencebeauty.com.au/2014/09/16/ipl-hair-removal/#prettyPhoto/0/)。图66显示了单个毛囊(在 $2$ 至 $3\text{mm}$ 之间的深度处,低于“ $640\text{nm}$ ”的值)。如图所示,本领域的结论是,蓝光(例如, $420\text{nm}$ 、 $480\text{nm}$ )不能穿透人类皮肤达到足以到达毛囊的深度。

[0256] 申请人进行了各种实验来反驳这一结论——代替的是确认相干蓝光能够穿透人类皮肤达到足以到达毛囊的深度。根据激光和LED光源的波长的函数关系,测量被透射穿过全厚度皮肤的辐照。将光源匹配成具有由普通光电二极管测量的等效辐照。激光和LED光源之间的波长也是匹配的。图67A、68A和69A体现了穿过高加索人(Fitzpatrick皮肤II型)人类皮肤样本的非相干(LED)光和相干(激光)光的透射率的上透视图照片,其中各个图分别对应于红色(660nm峰值波长)、绿色(530nm峰值波长)和蓝色(420nm峰值波长)源。在每个实例中使用不同厚度(1.3mm和2.5mm)的人类皮肤样本。图67B、图68B和图69B针对非相干(LED)光和相干(激光)光穿过两种不同厚度的人类皮肤样本的、根据皮肤厚度(mm)的函数关系体现透光率百分比的曲线图。在图67B、68B和69B中的每一个中,非相干(LED)光被透射穿过皮肤的百分比明显大于相干(激光)光。值得注意的是,参考图69B,近乎40%的非相干(420nm峰值)蓝光被透射穿过具有2.5mm厚度的高加索人皮肤样本,而低个位数(singledigit)百分比的相干蓝光被透射穿过相同的样本。

[0257] 为了确定红色、绿色和蓝色的相干和非相干光是否可以穿透不同种族的皮肤,使用图67A、67B和67C的装置对两种不同肤色的每一种使用三种不同厚度的人类皮肤样本进行实验(即Fitzpatrick皮肤类型V的非裔美国人皮肤、Fitzpatrick皮肤类型II的高加索皮肤)。对于红色(660nm峰值波长)、绿色(530nm峰值波长)和蓝色(420nm峰值波长)光源的这些实验的结果分别示于图70至72中。如所示,尽管皮肤肤色不同,Fitzpatrick皮肤类型V的非裔美国人皮肤的样本和Fitzpatrick皮肤II的皮肤样本的高加索皮肤的样本在透光性方面表现相似。如图70所示,红色非相干(LED)光透射穿过每个样本是红色相干(激光)光的百分比的两倍以上。如图71和72所示,绿色和蓝色非相干(LED)光分别以绿色和蓝色相干(激光)光的百分比的两倍以上透射穿过每个样本。从上述实验中得出的结论是,在穿透不同类型的皮肤方面,LED表现出至少与激光(420-660nm的波长)一样有效;并且高百分比的蓝色LED光能够穿透深度为2.5mm或以上的高加索人和非洲裔美国人皮肤。

[0258] 在某些实施例中,本文公开的方法和设备可用于增强一氧化氮的产生和/或释放以提供脱发解决方案(例如用于治疗雄激素性脱发和/或类似的病症)。脱发是由5 $\alpha$ -还原酶生成的DHT增加引起的。特别是,5 $\alpha$ -还原酶与睾酮和NADPH反应生成二氢睾酮(DHT),导致毛囊收缩和脱发。申请人进行了实验以确定一氧化氮是否抑制5 $\alpha$ -还原酶,从而提供降低头皮中DHT浓度和抑制(或逆转)脱发的可能性。S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)用作NO供体。一氧化氮通过NADPH从GSNO释放,NADPH是5 $\alpha$ -还原酶的必需辅助因子。

[0259] 图73是对于从0到50mM范围内的六个值的剩余DHT的百分比与NO供体浓度(mM)的函数关系的曲线图,示出了低剩余DHT的百分比与增加的一氧化氮供体(如GSNO)浓度相关。图74是对于0和1mM的NO-供体浓度(mM)在黑暗条件和420nm光照条件下剩余DHT的百分比与NO供体浓度(mM)的函数关系的曲线图。仍然在黑暗中观察到抑制,因为一氧化氮供体在测定条件下释放一氧化氮。图74显示光对NO诱导的抑制没有不利影响。如本文之前所述,调节光疗法释放一氧化氮,一氧化氮然后可以抑制5 $\alpha$ -还原酶,从而为降低(或逆转)雄激素性脱发和/或类似病症的患者遭受的脱发提供治疗益处。

[0260] 本领域技术人员将认识到对本公开的优选实施例的改进和修改。所有这样的改进和修改被认为落入本文公开的概念和随后的权利要求的范围内。



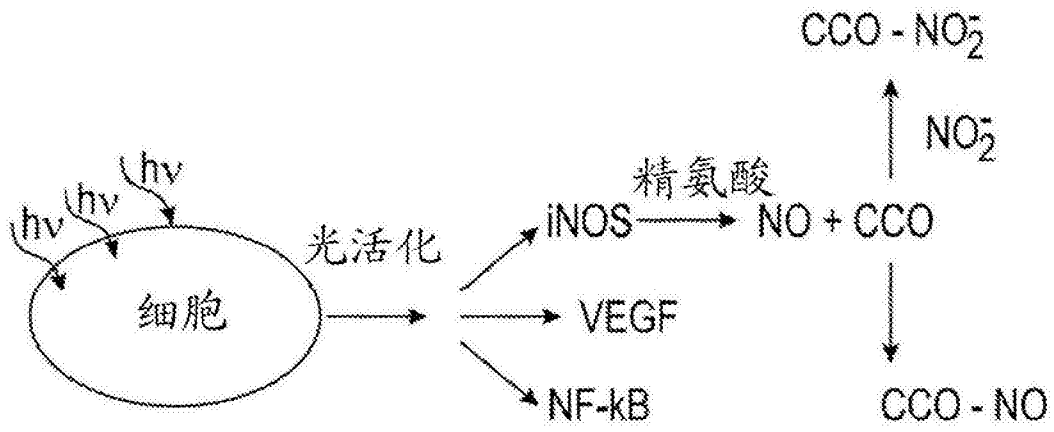


图1 (现有技术)

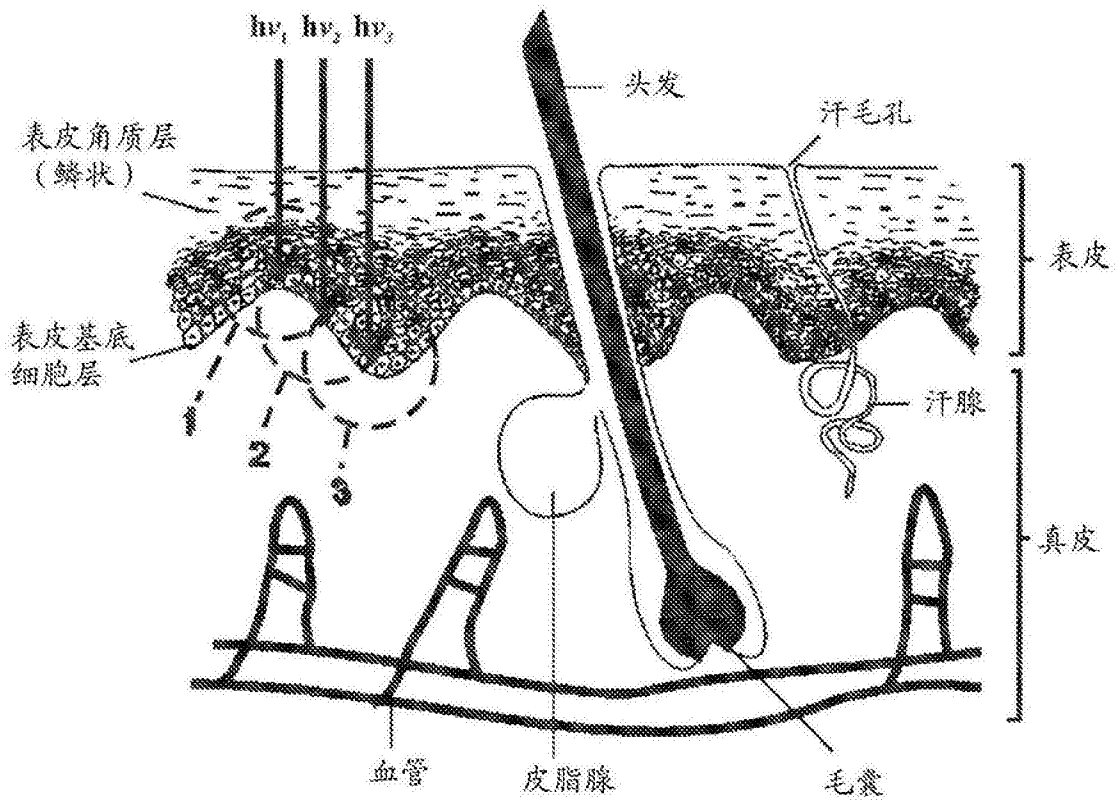


图3

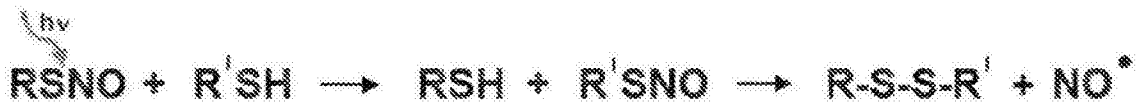


图2A



图2B

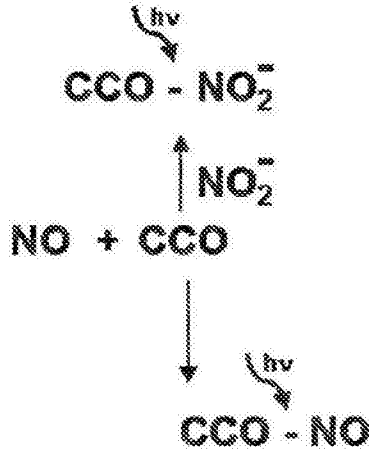


图2C

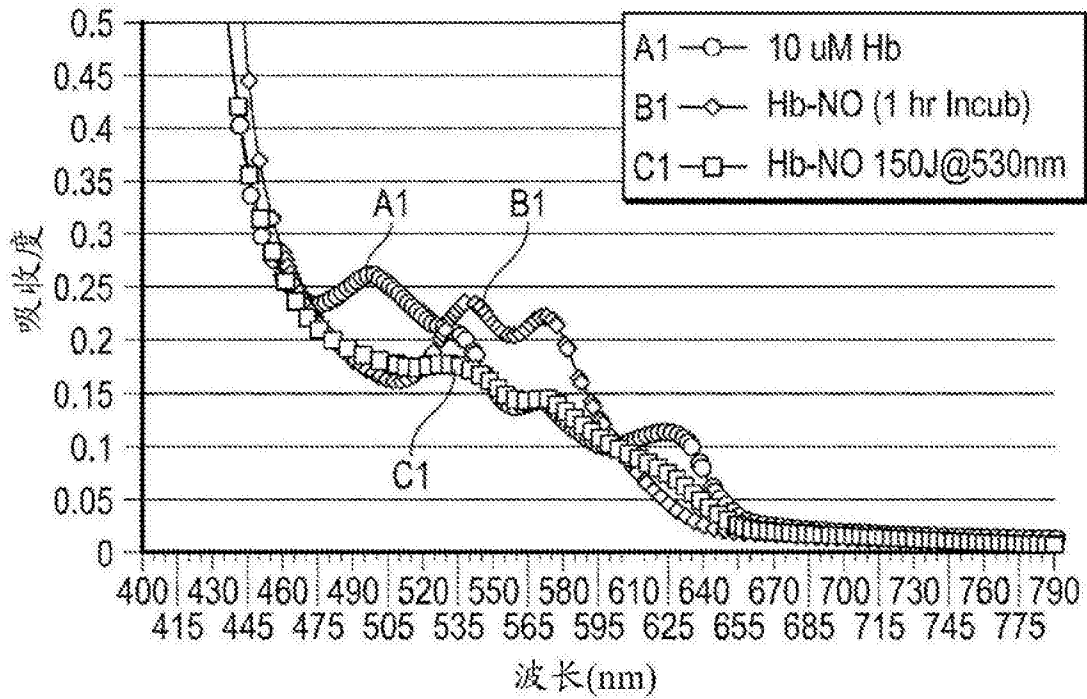


图4A

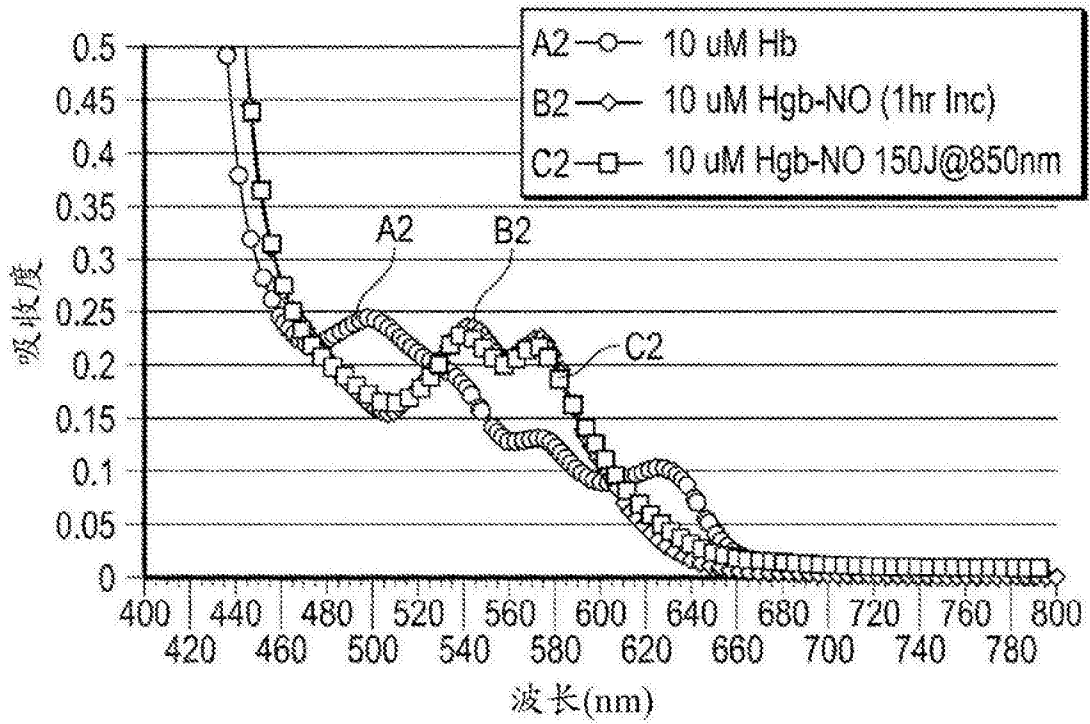


图4B

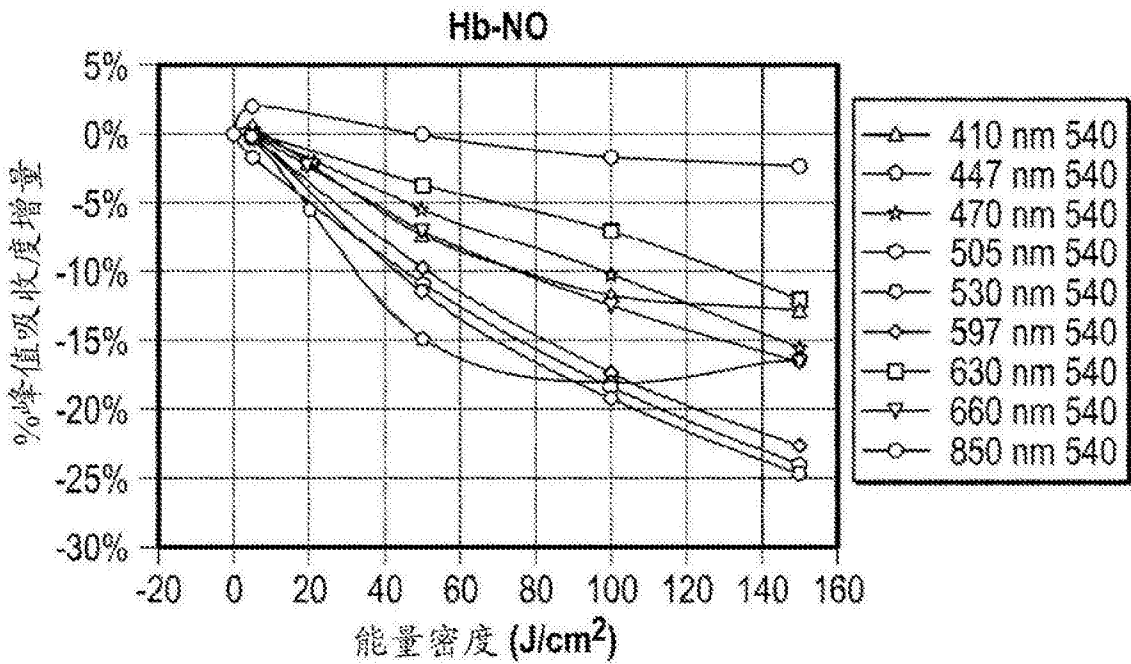


图5

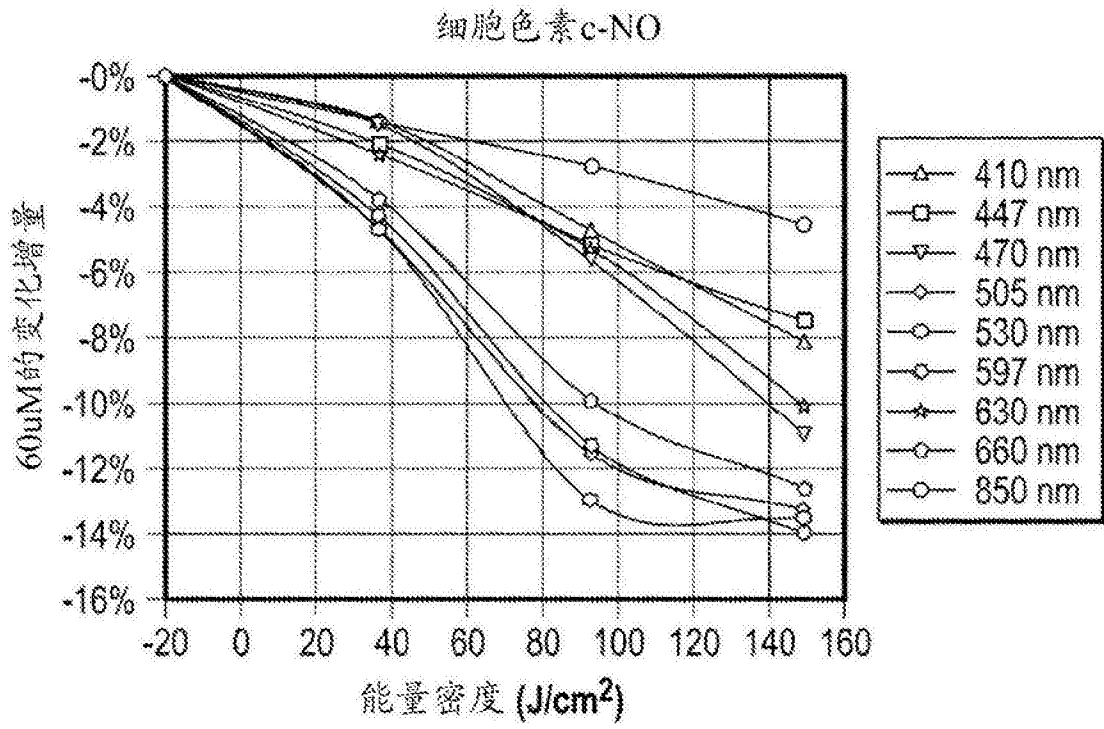


图6

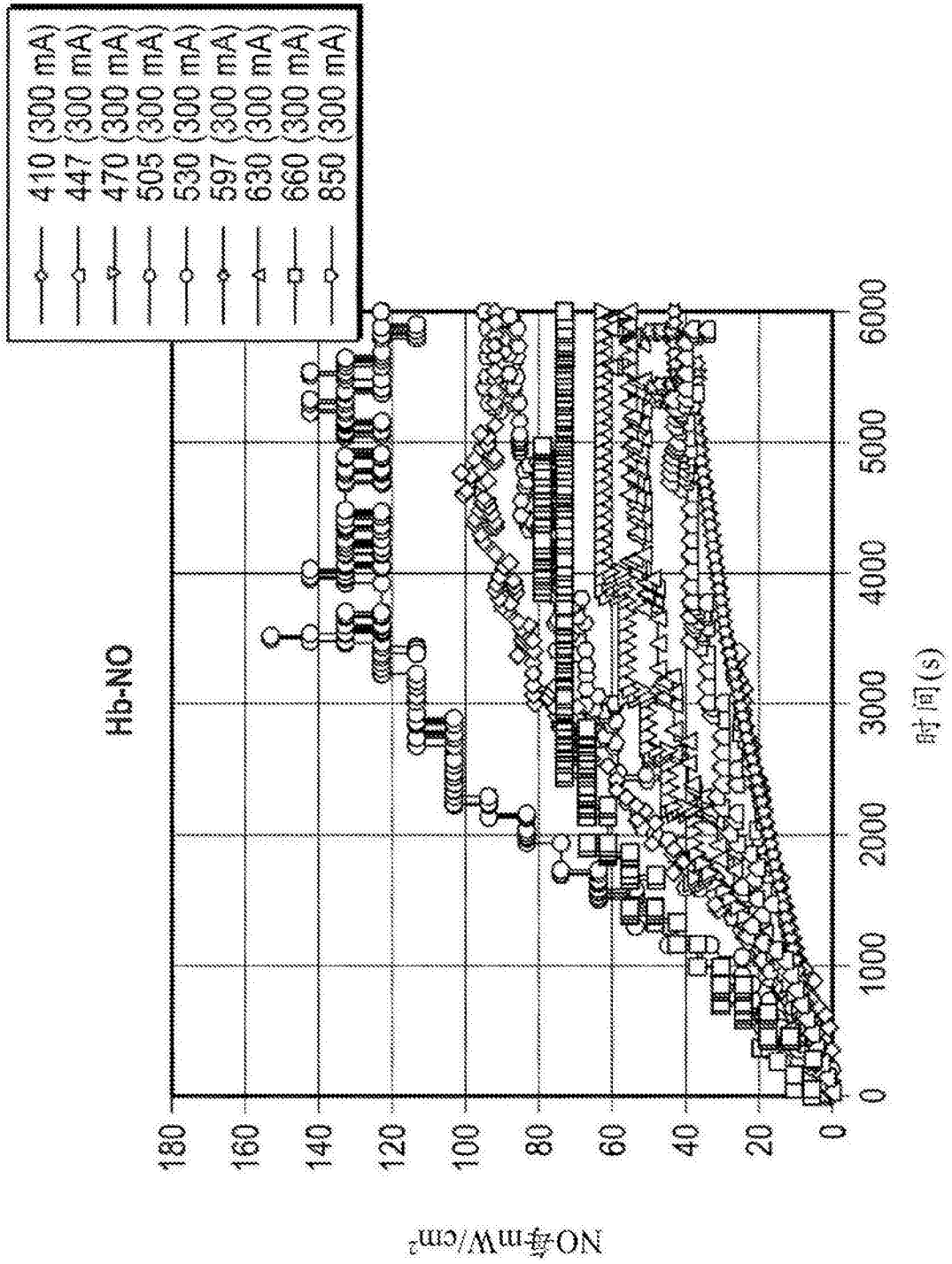


图7

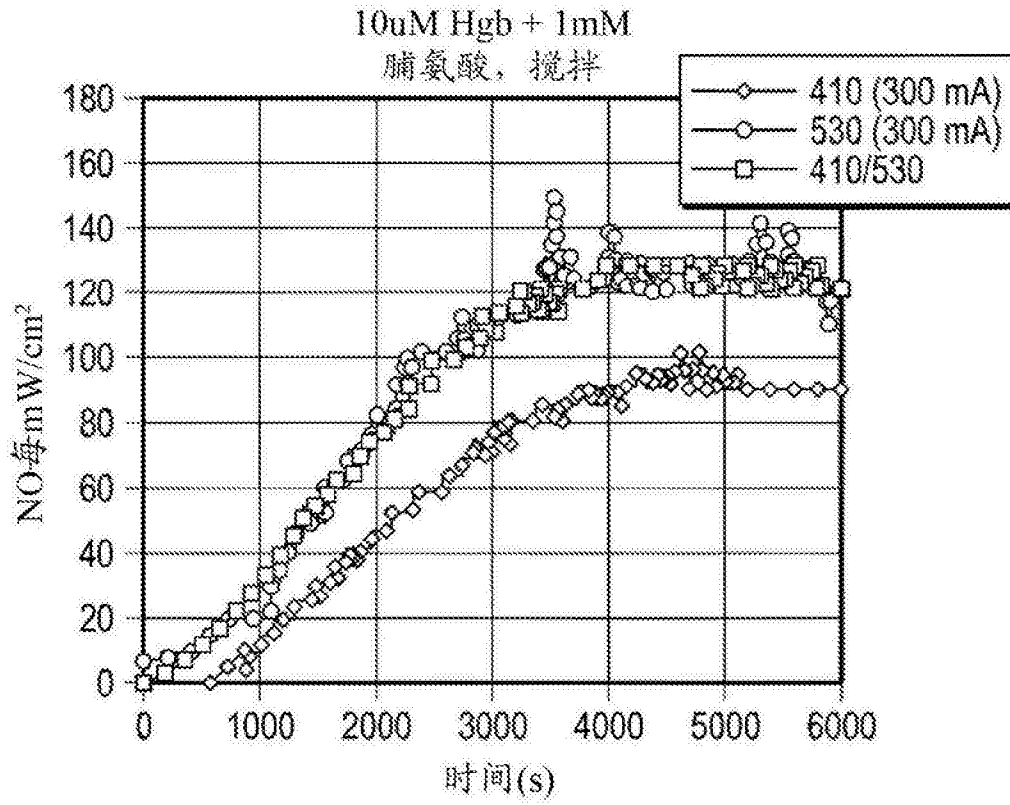


图8A

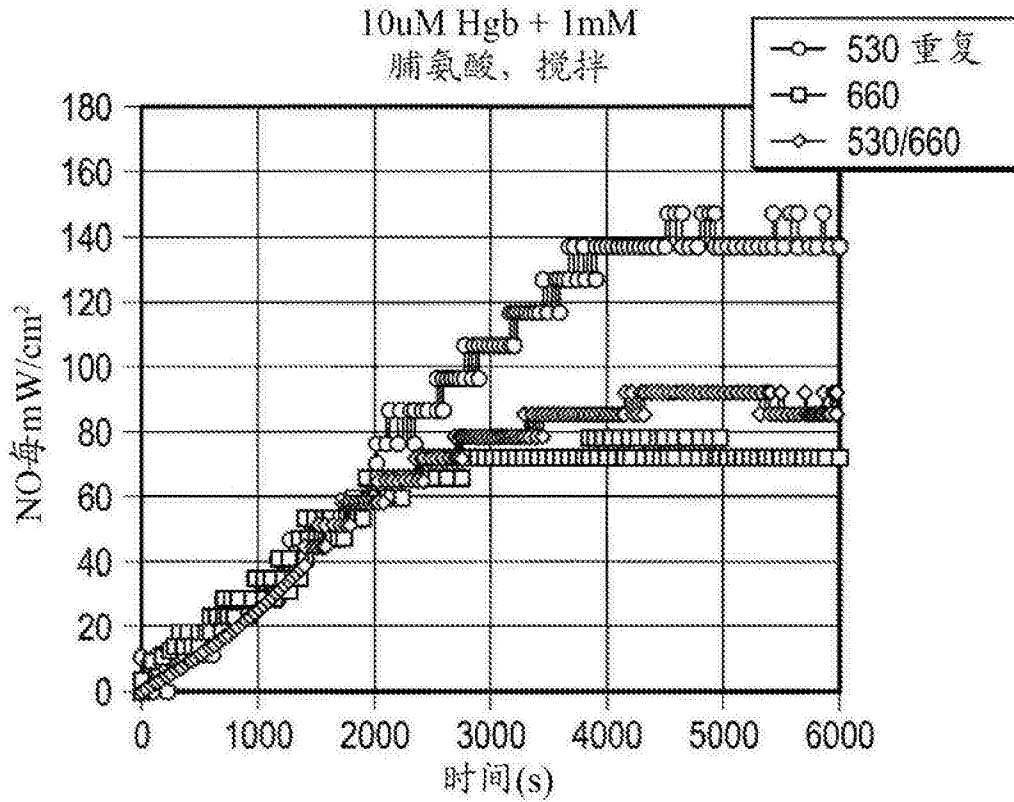


图8B

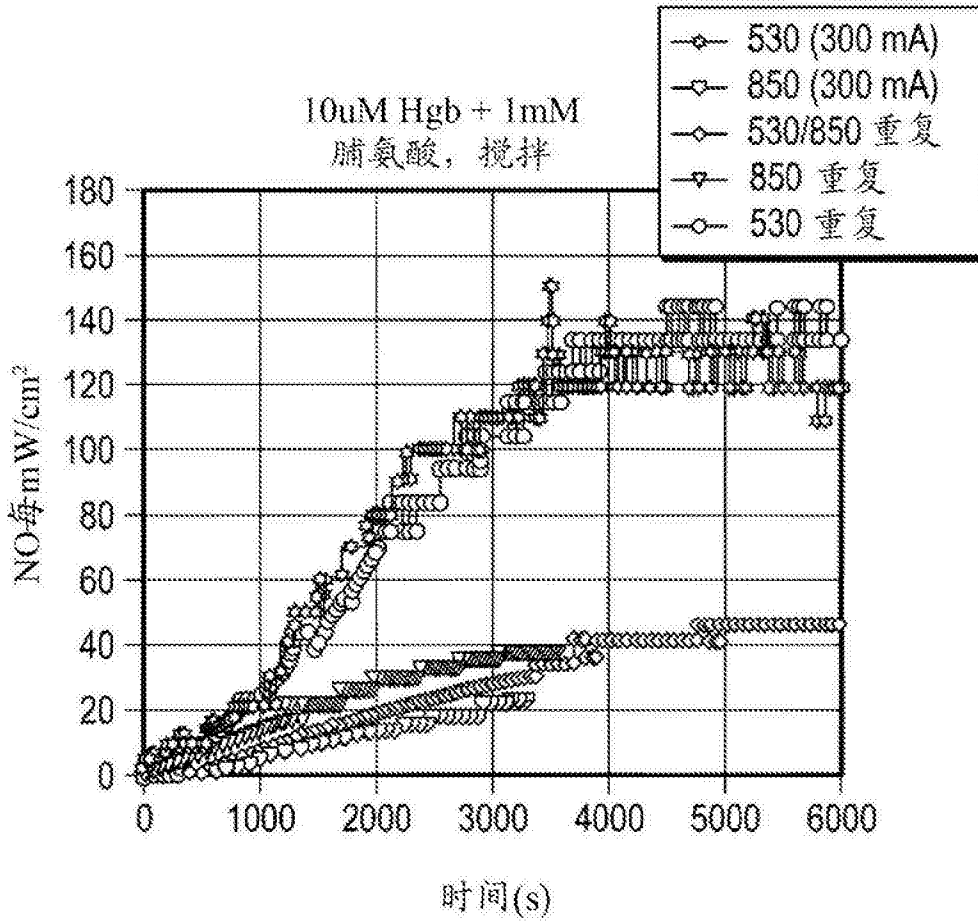


图8C

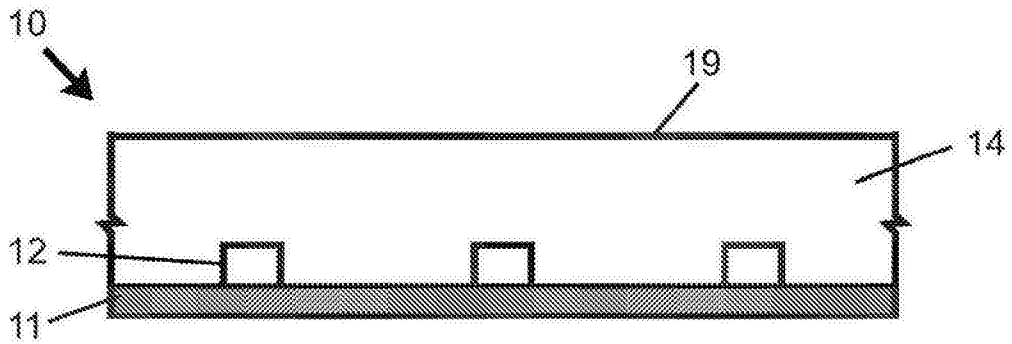


图9

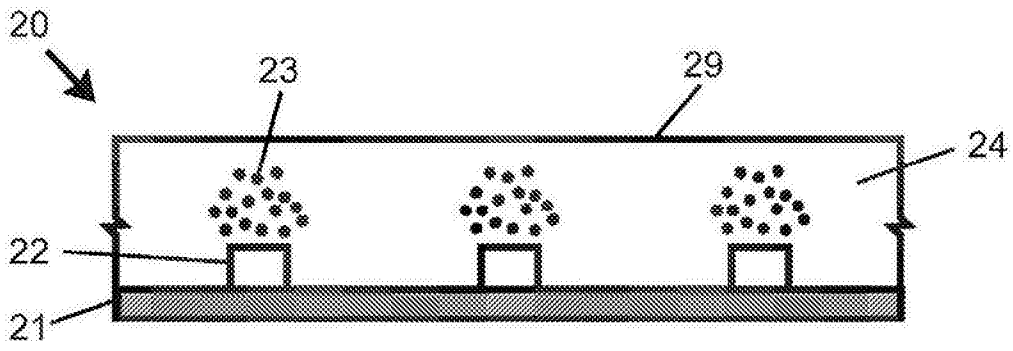


图10

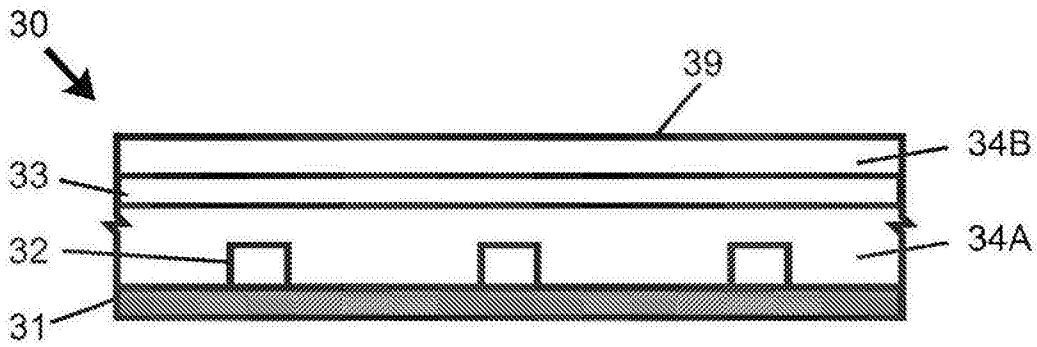


图11

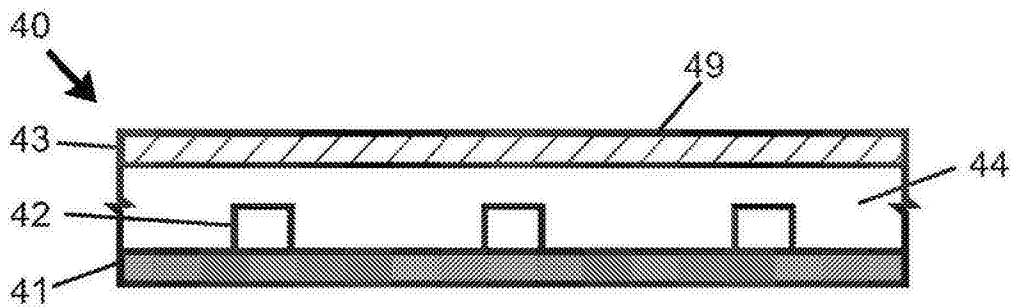


图12

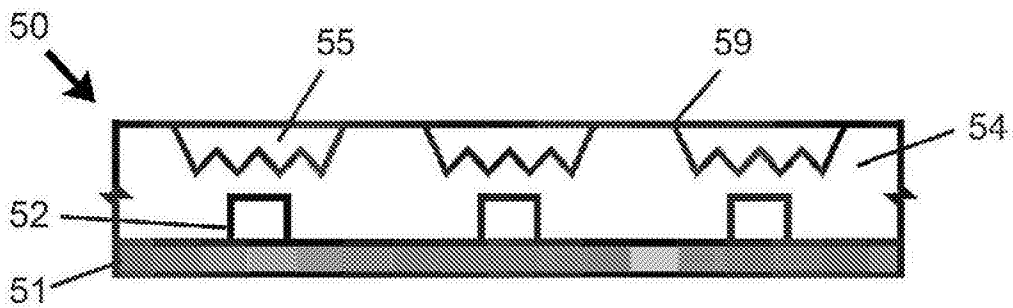


图13



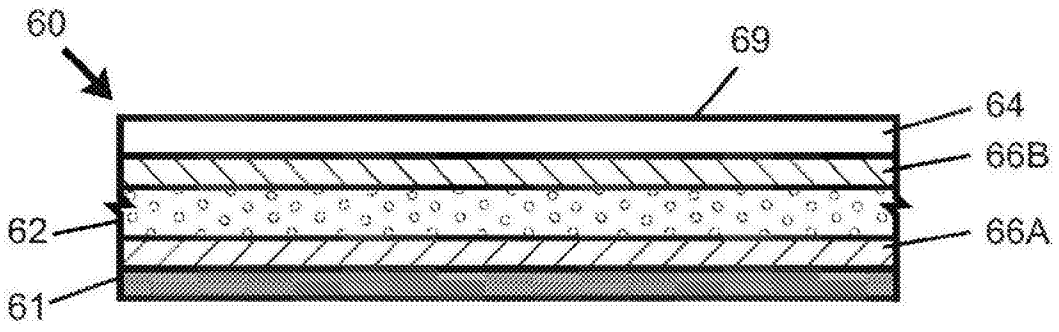


图14

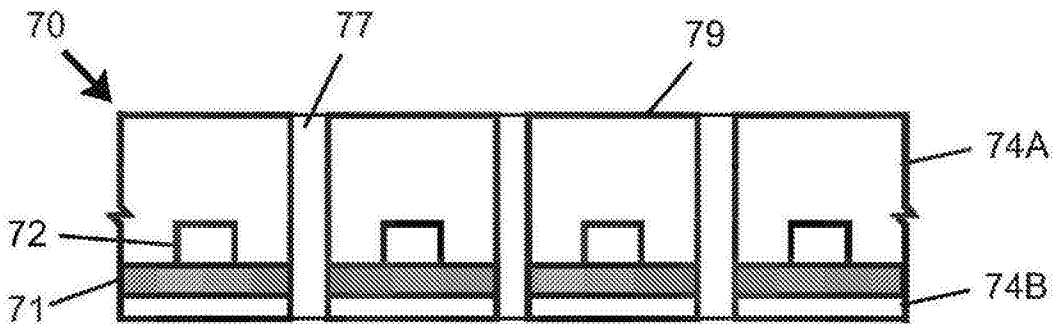


图15

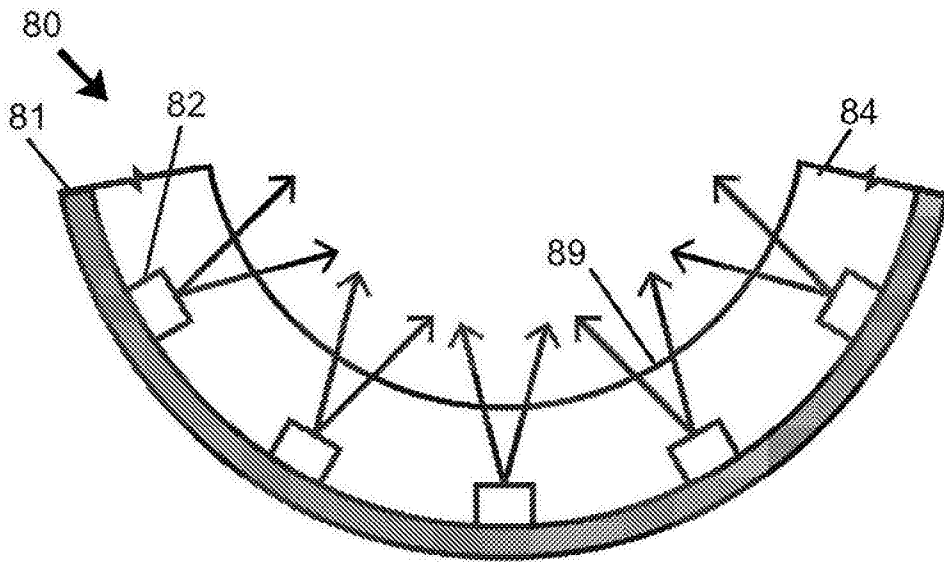


图16

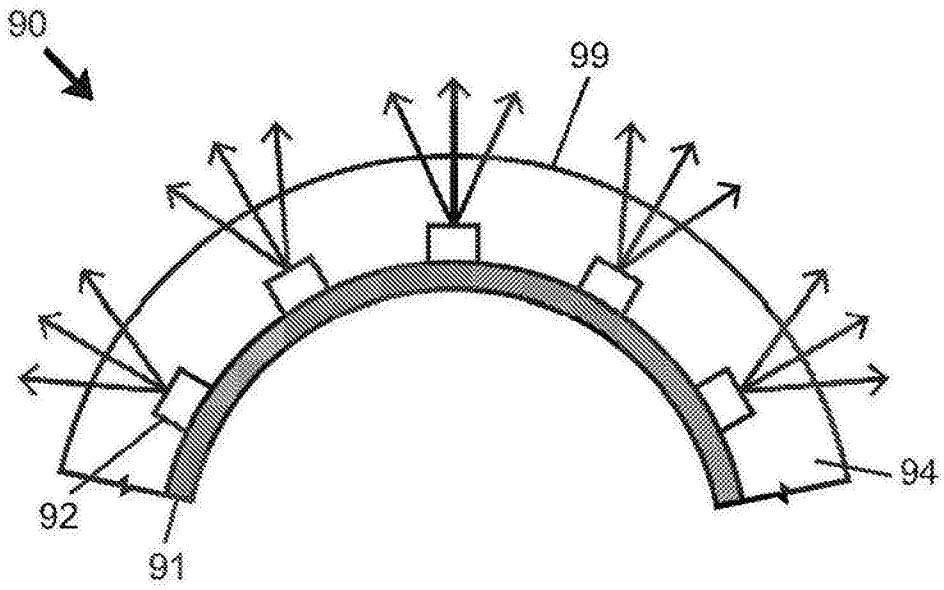


图17

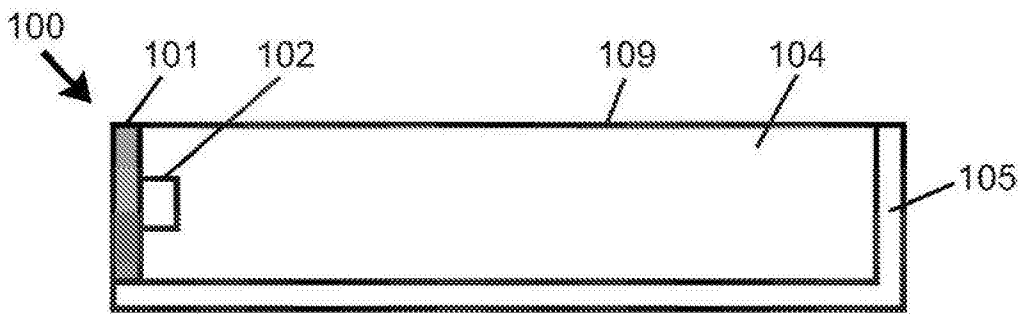


图18

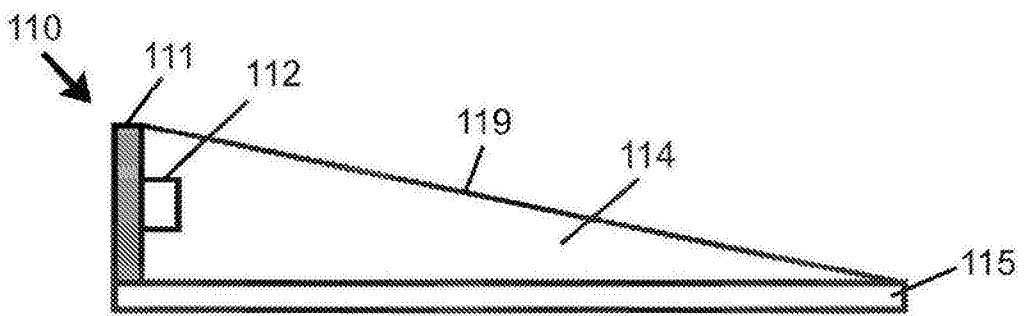


图19

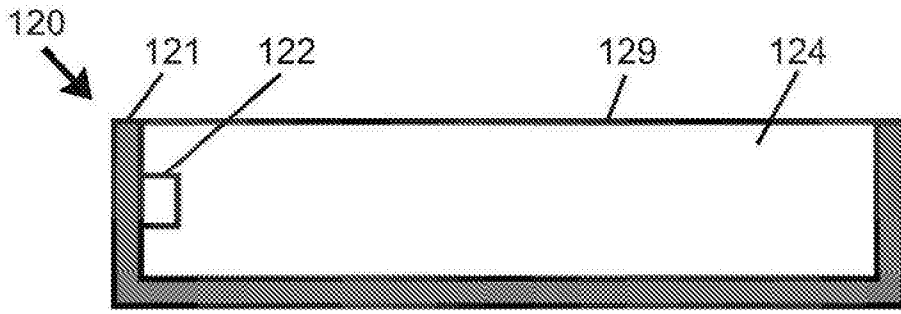


图20

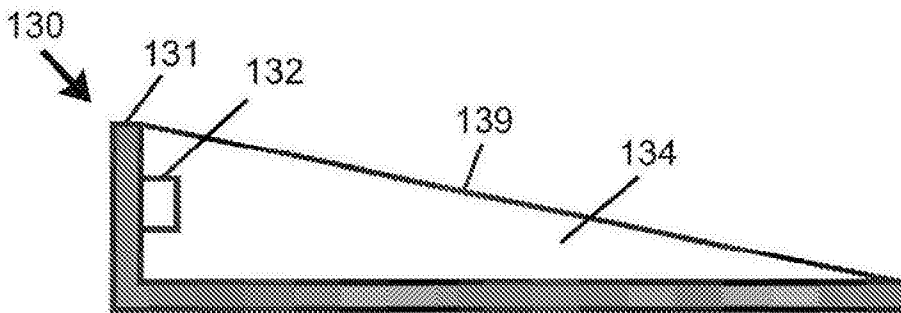


图21

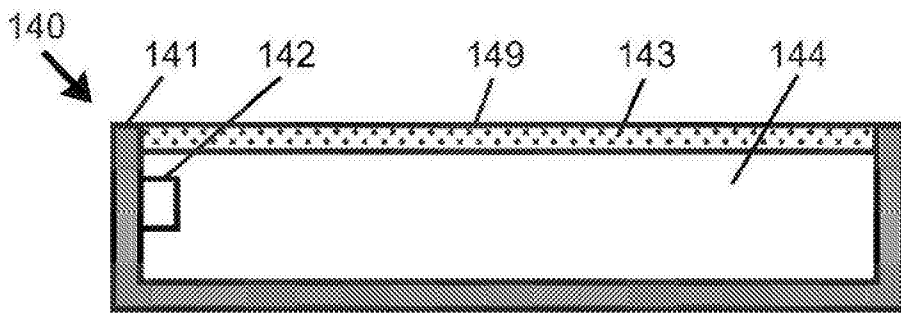


图22

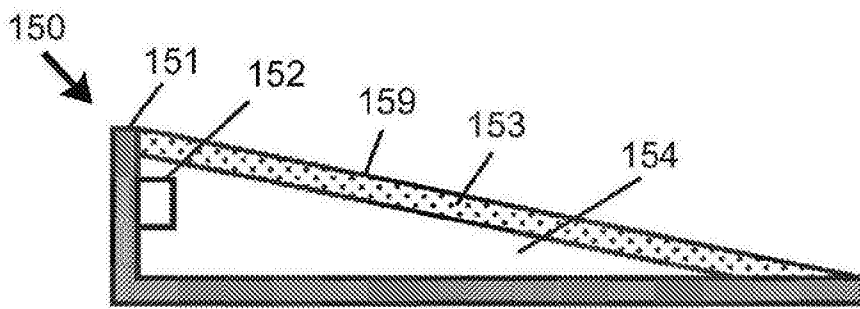


图23

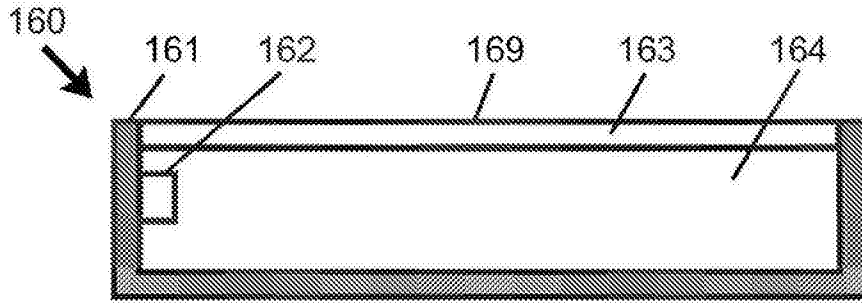


图24

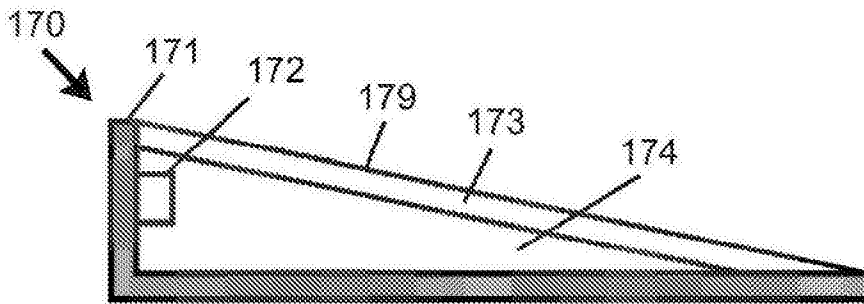


图25

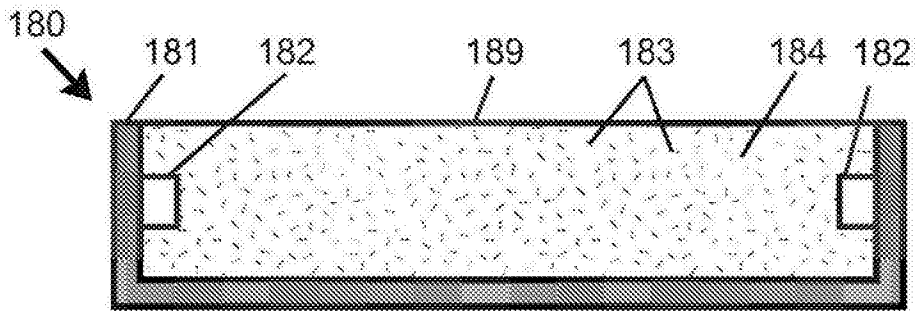


图26

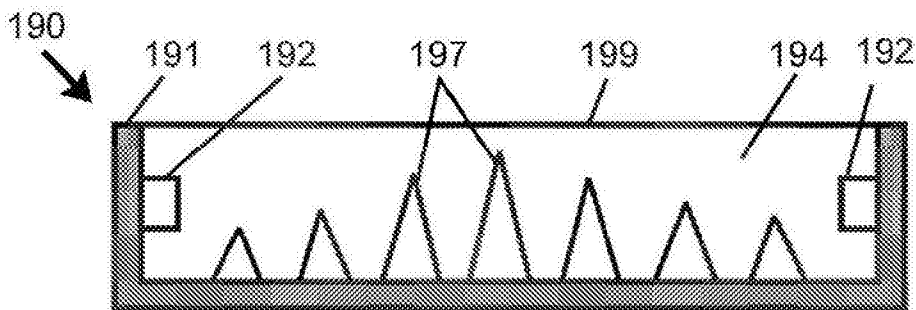


图27

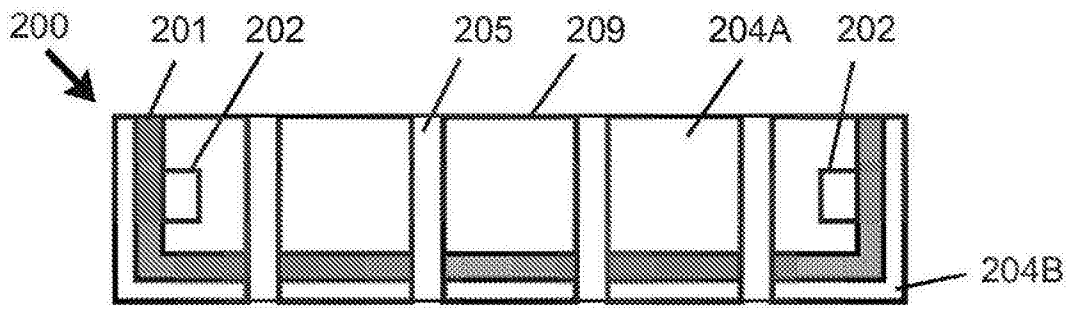


图28

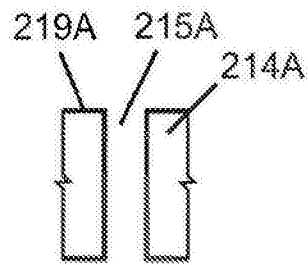


图29A

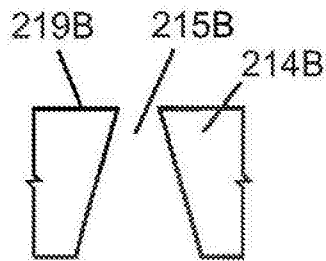


图29B

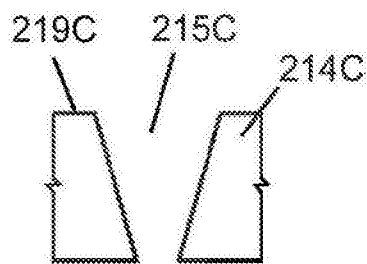


图29C

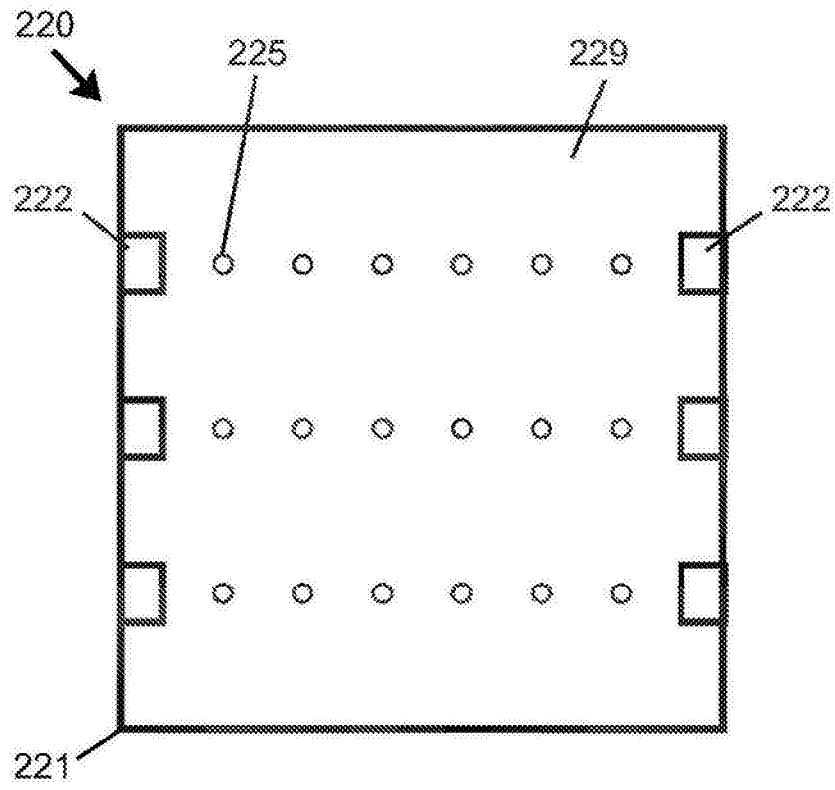


图30

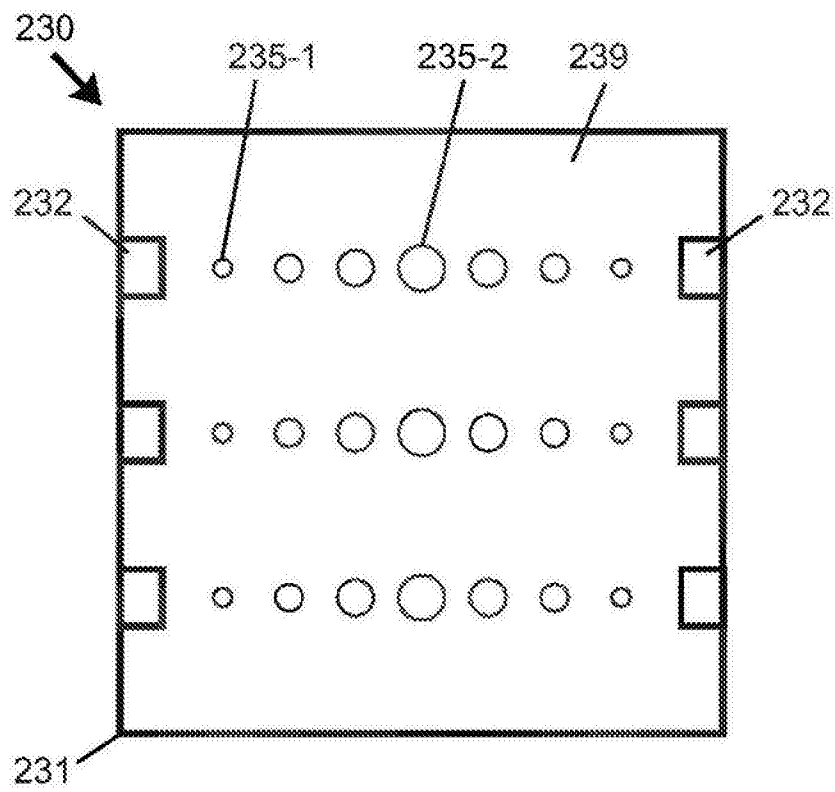


图31

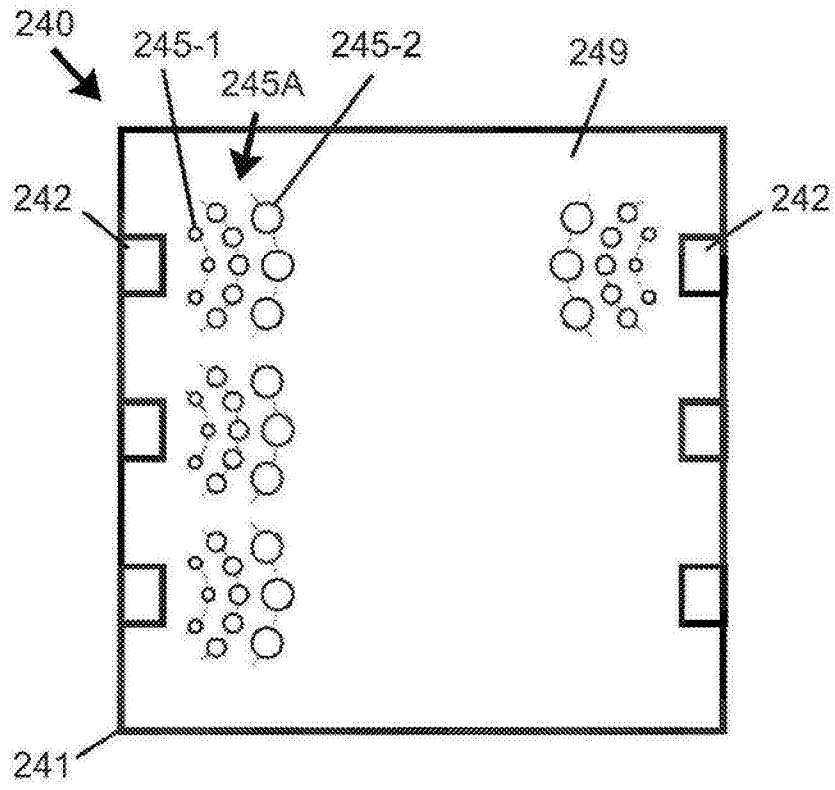


图32

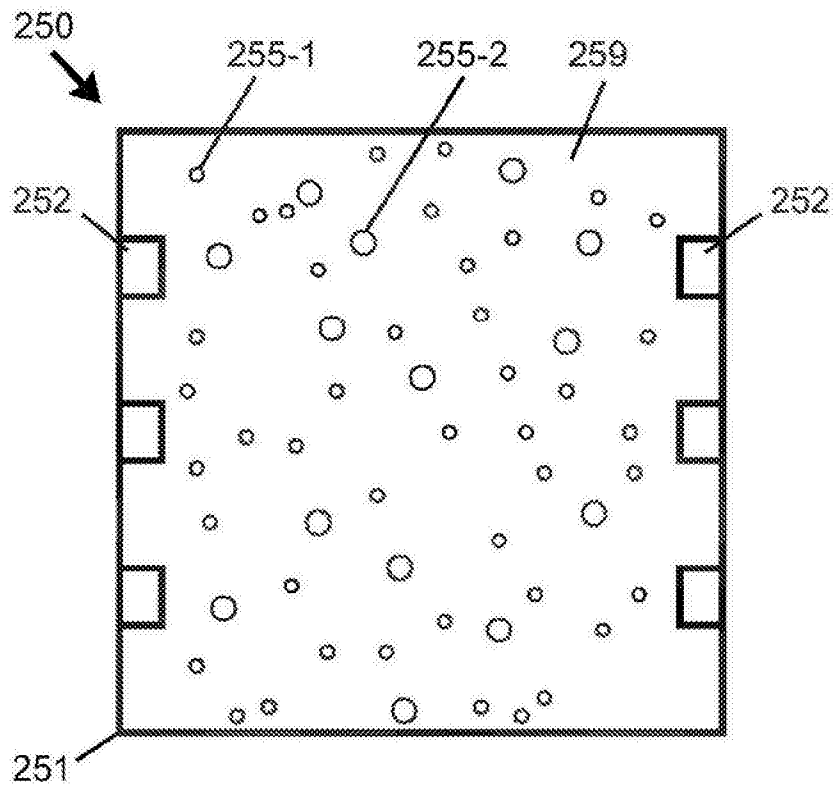


图33

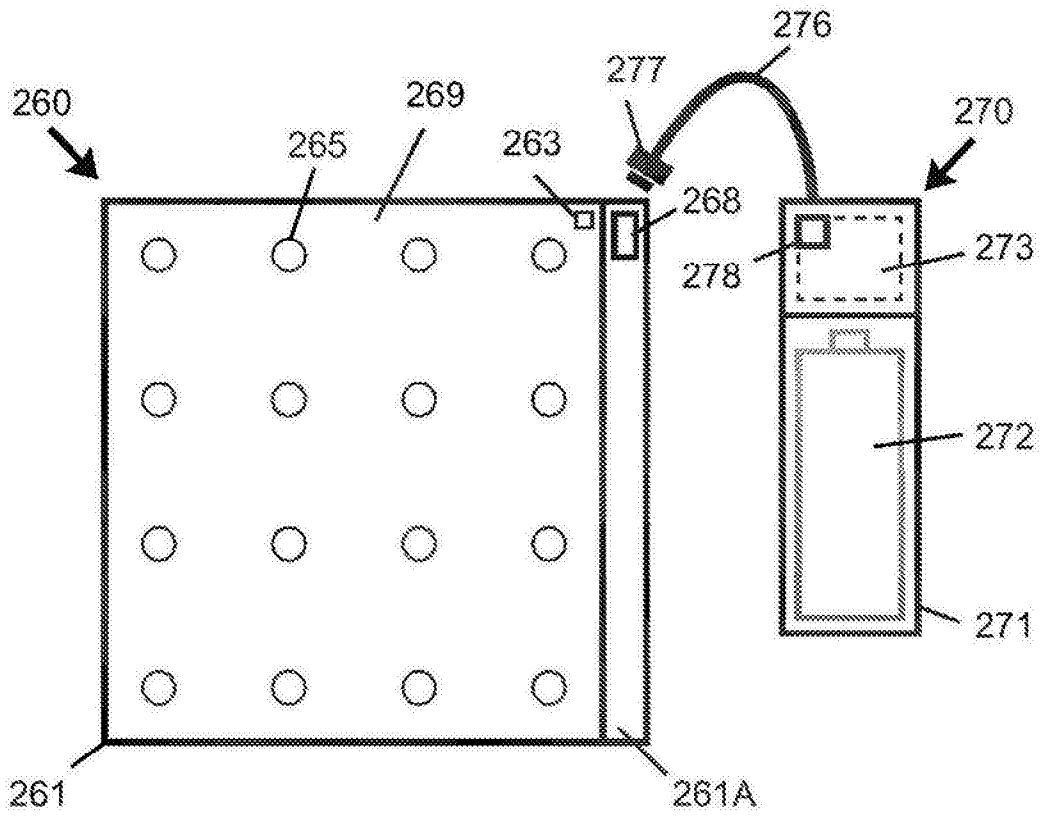


图34A

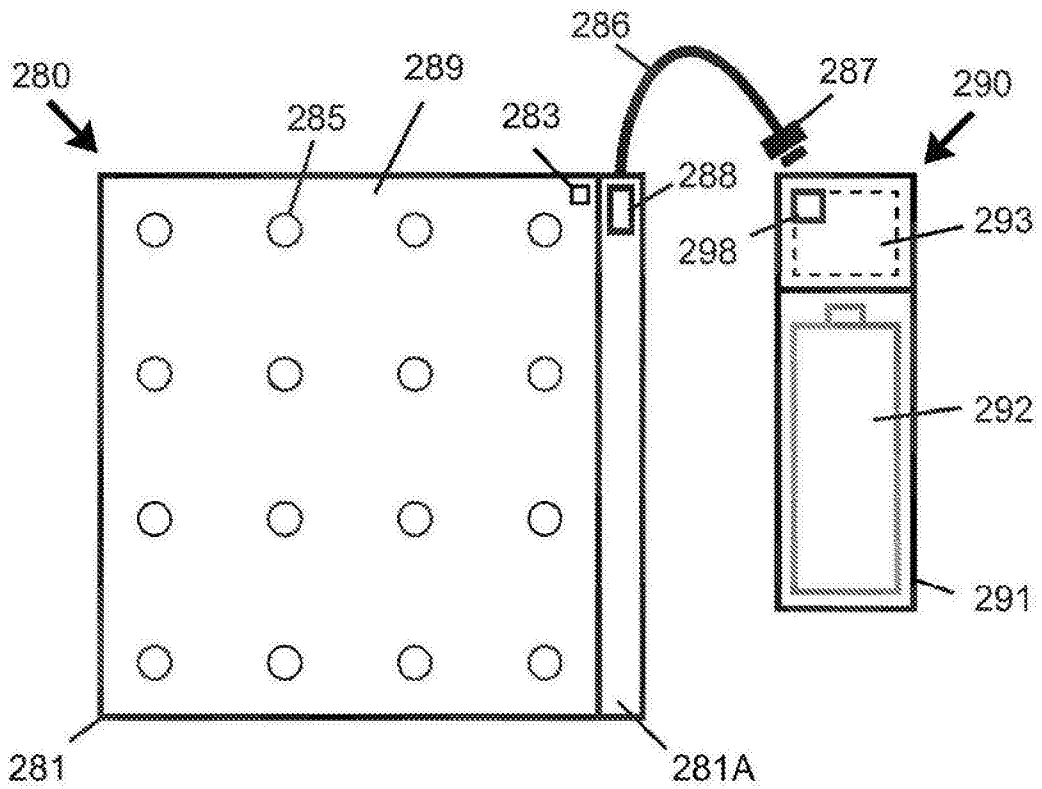


图34B



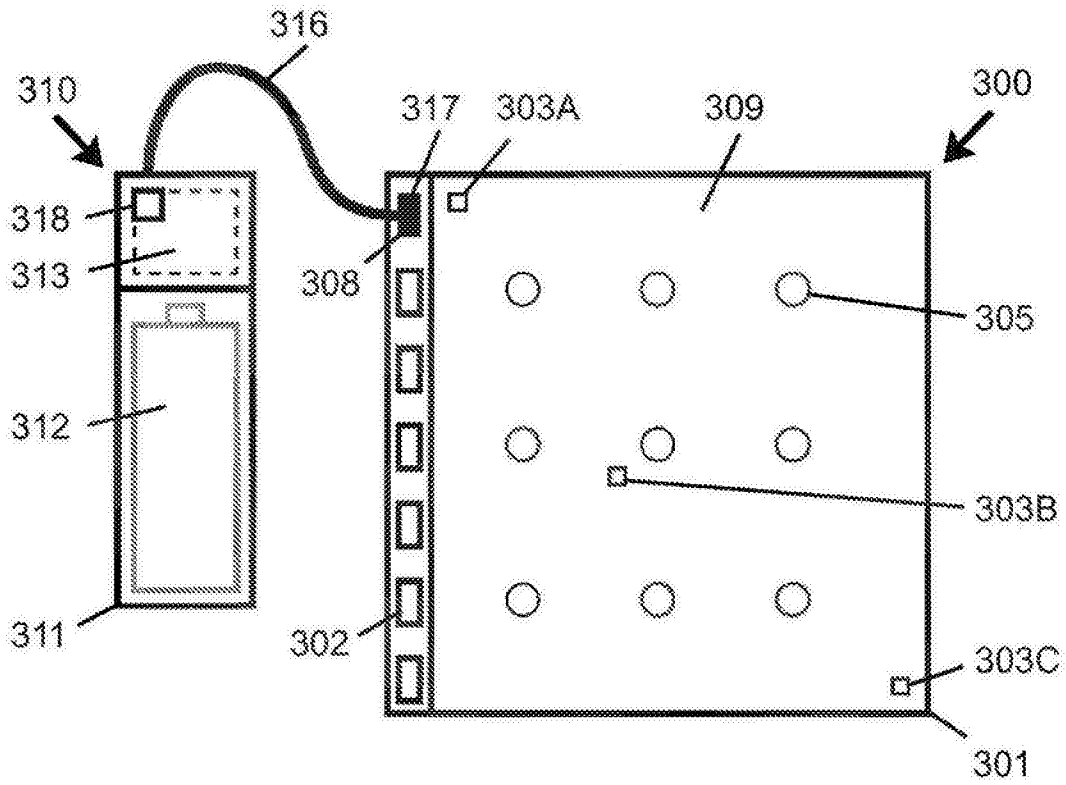


图35

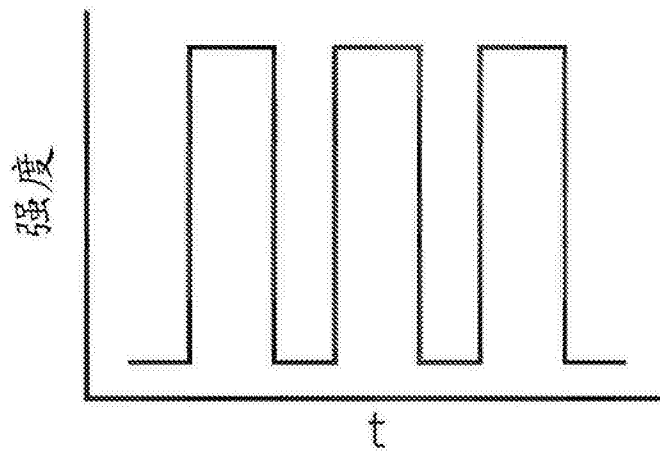


图36A

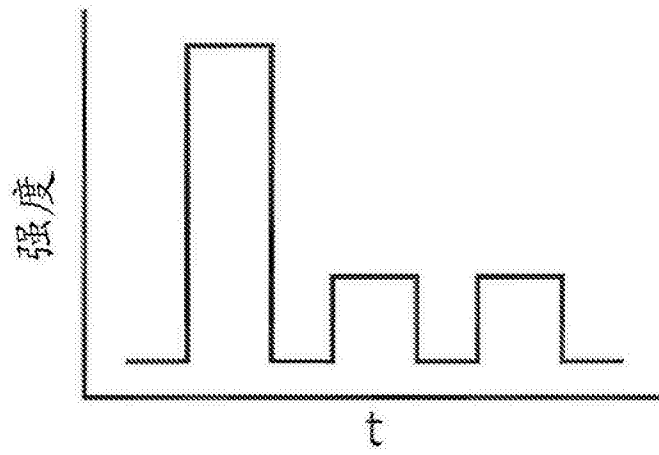


图36B

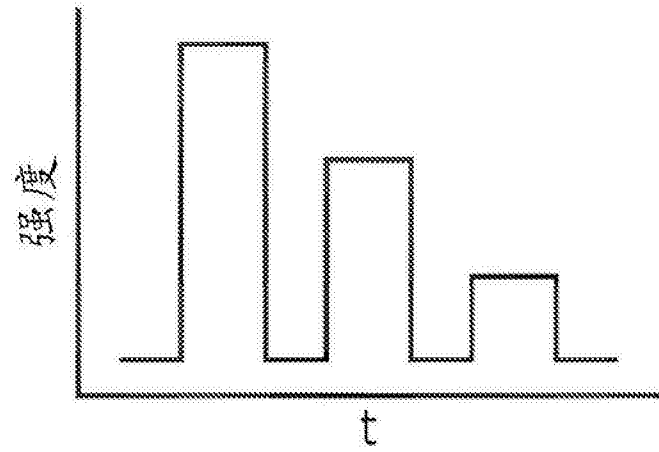


图36C

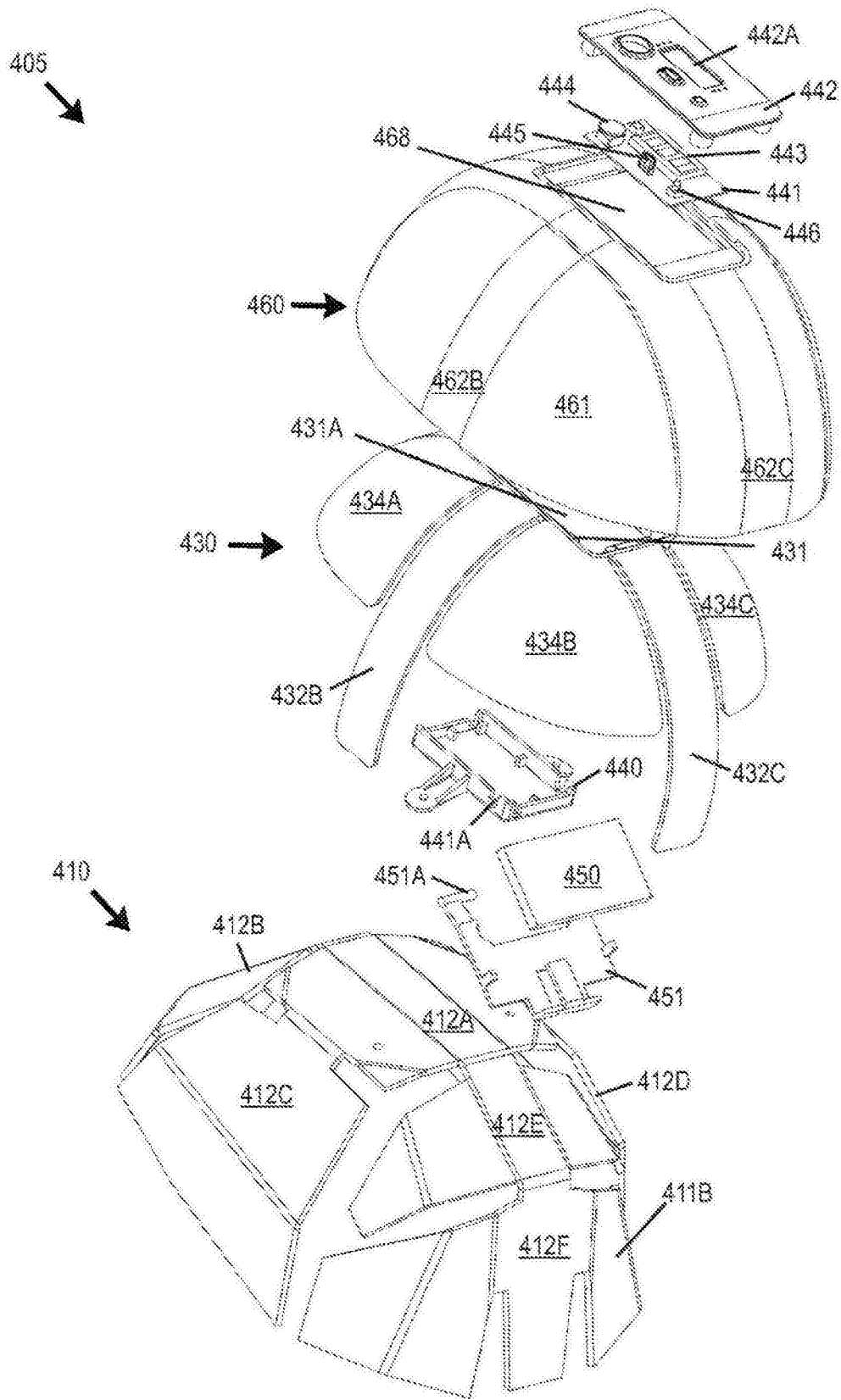


图37

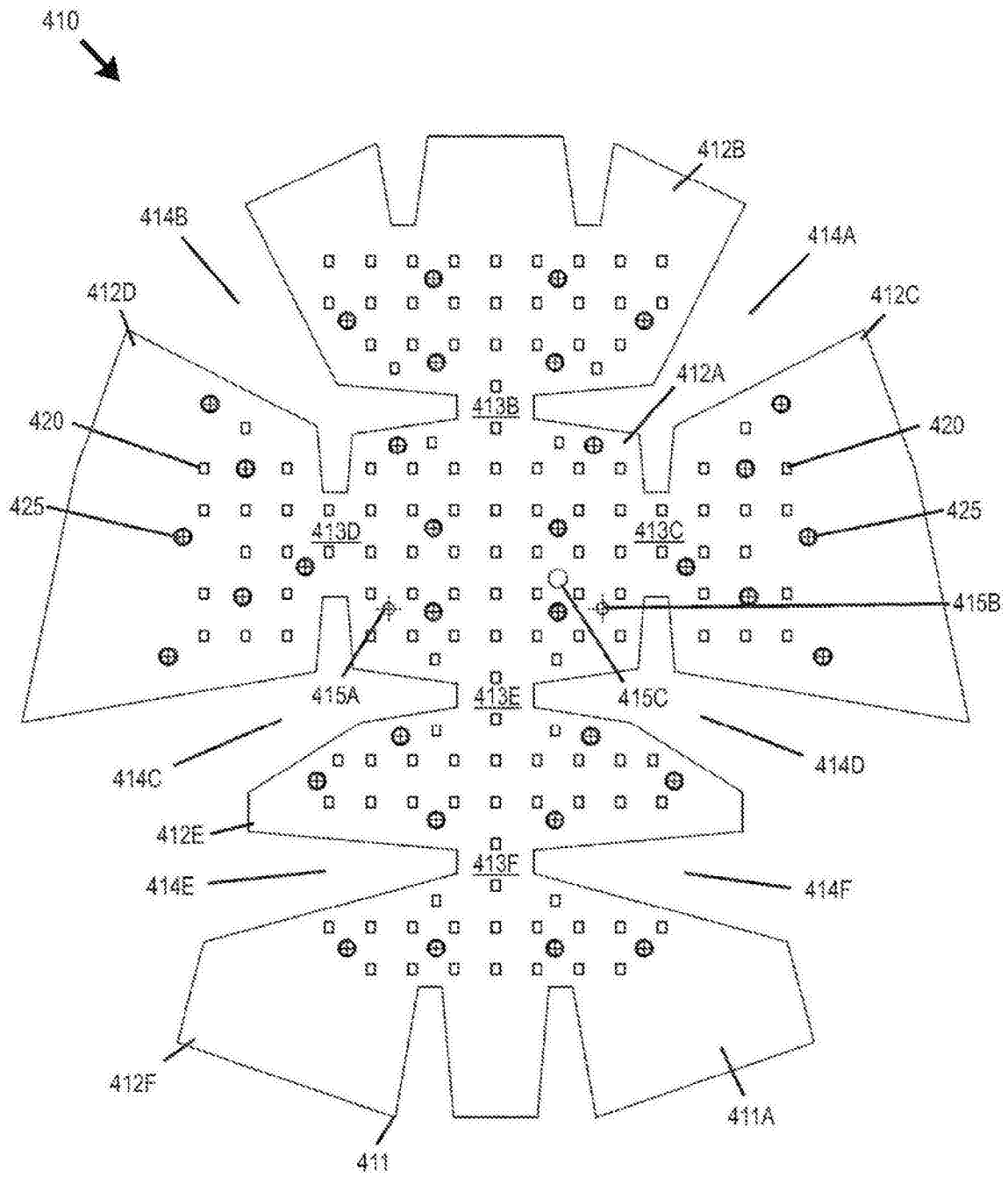


图38

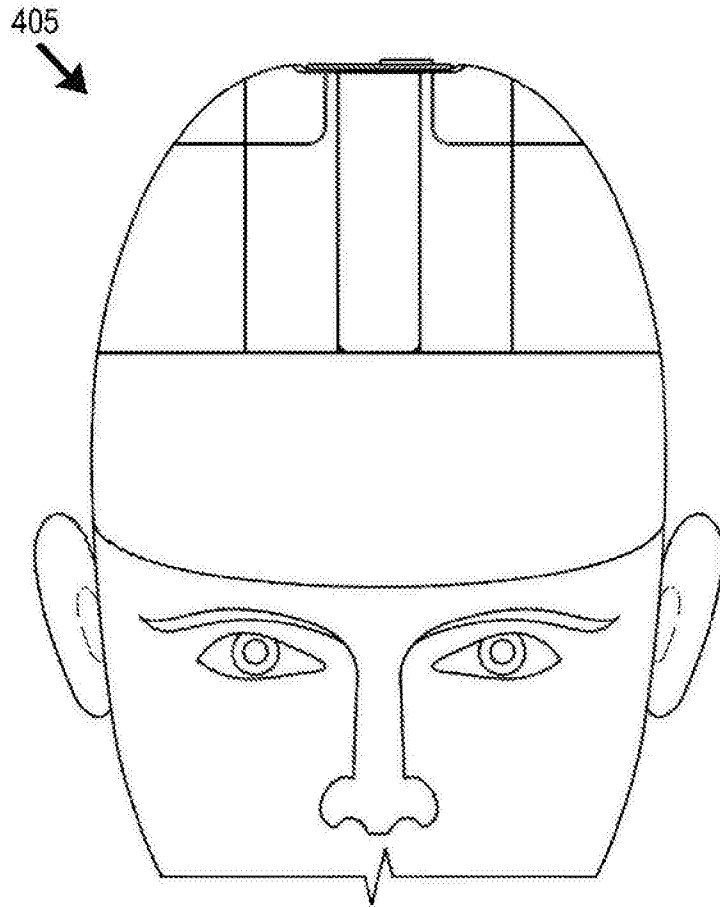


图39

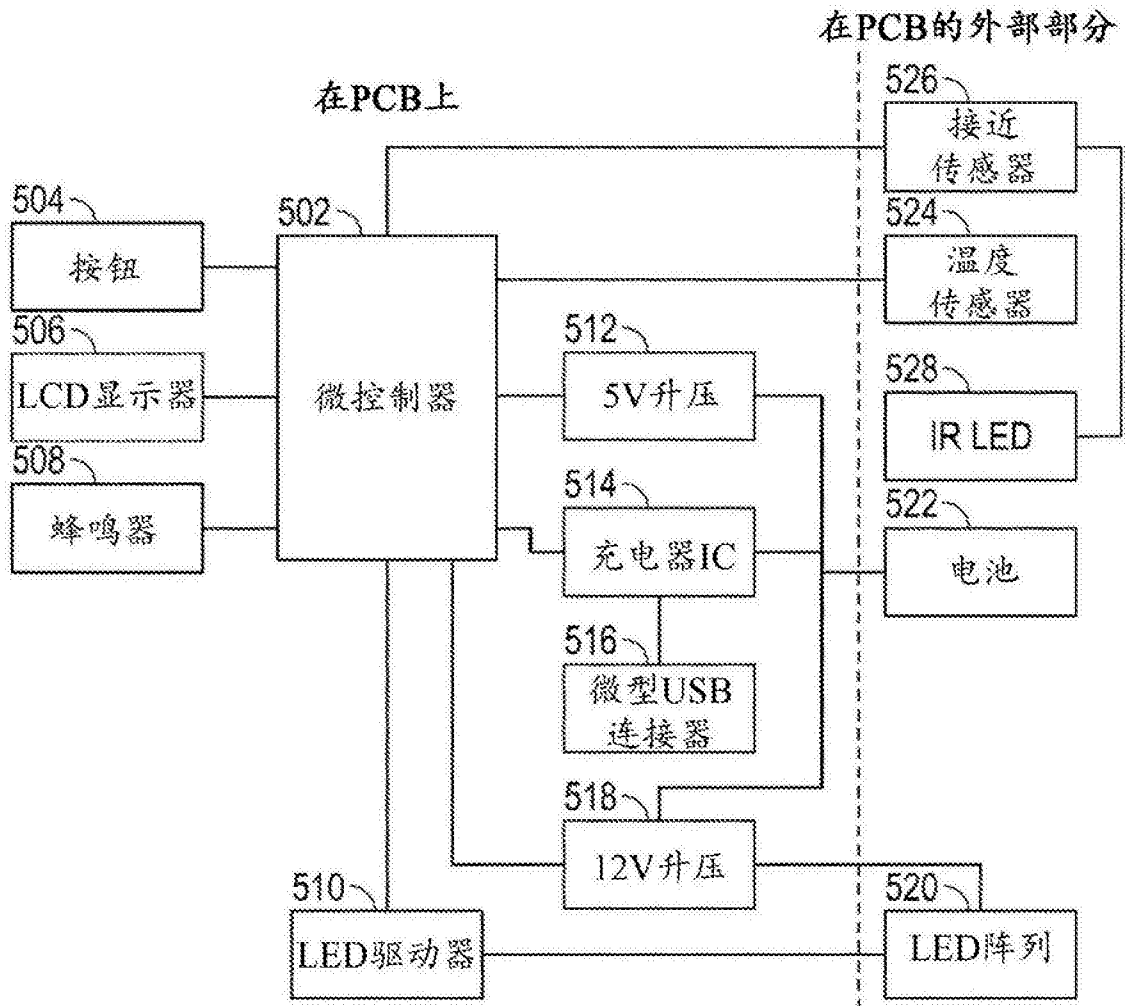


图40

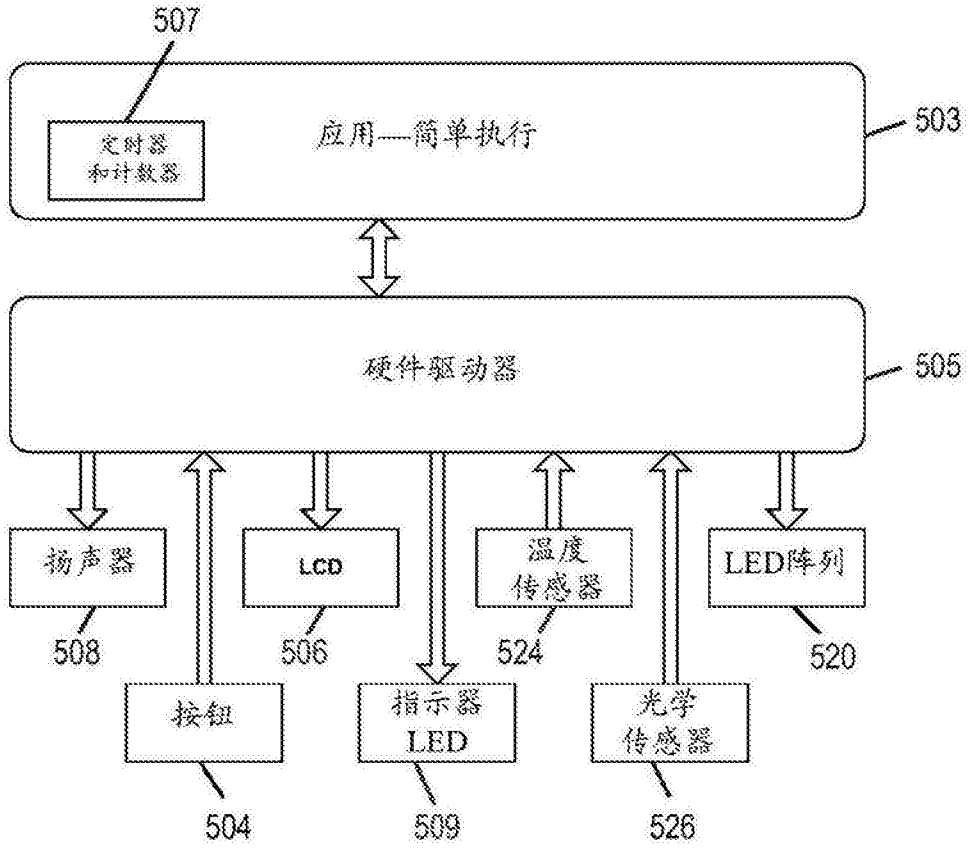


图41

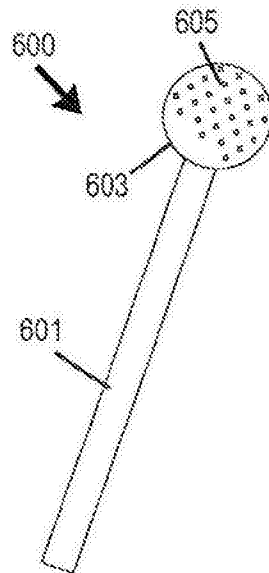


图42

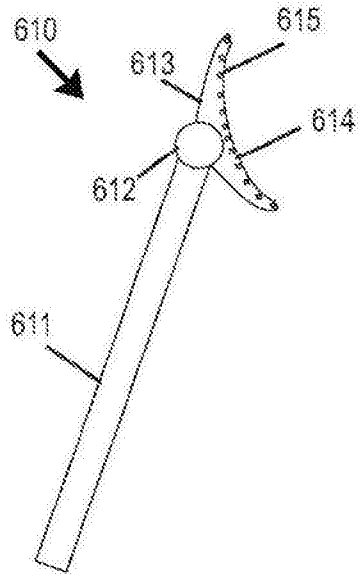


图43A

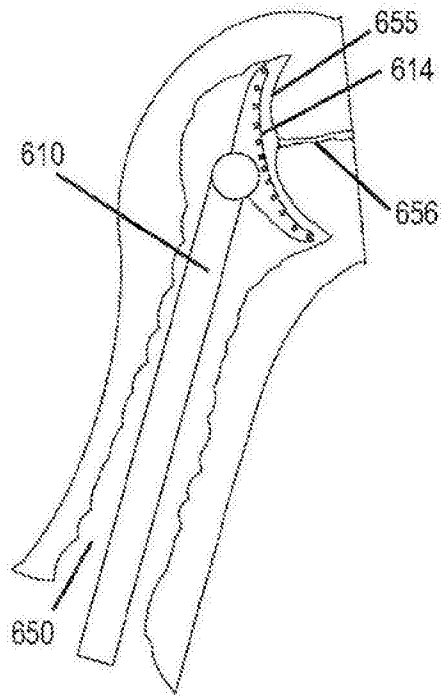


图43B



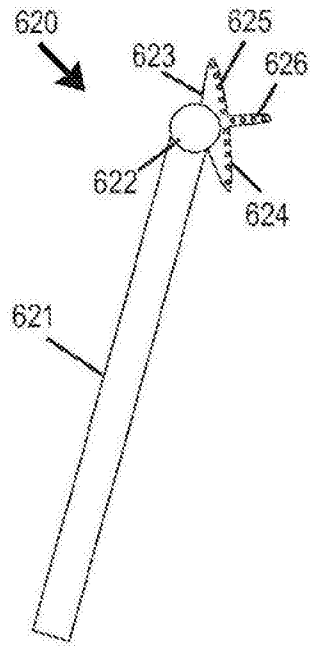


图44A

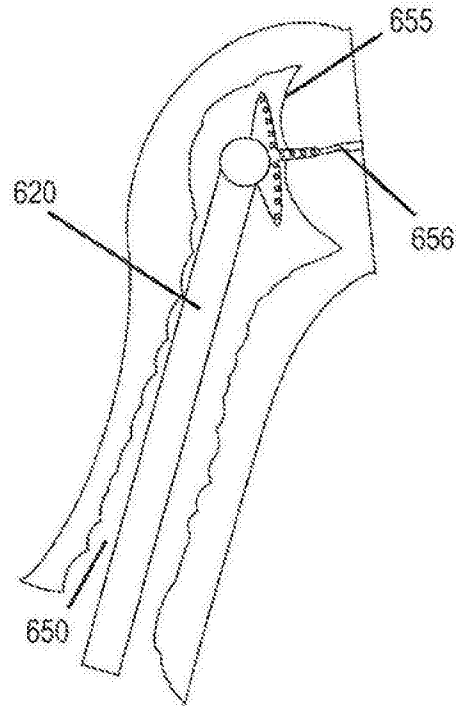


图44B

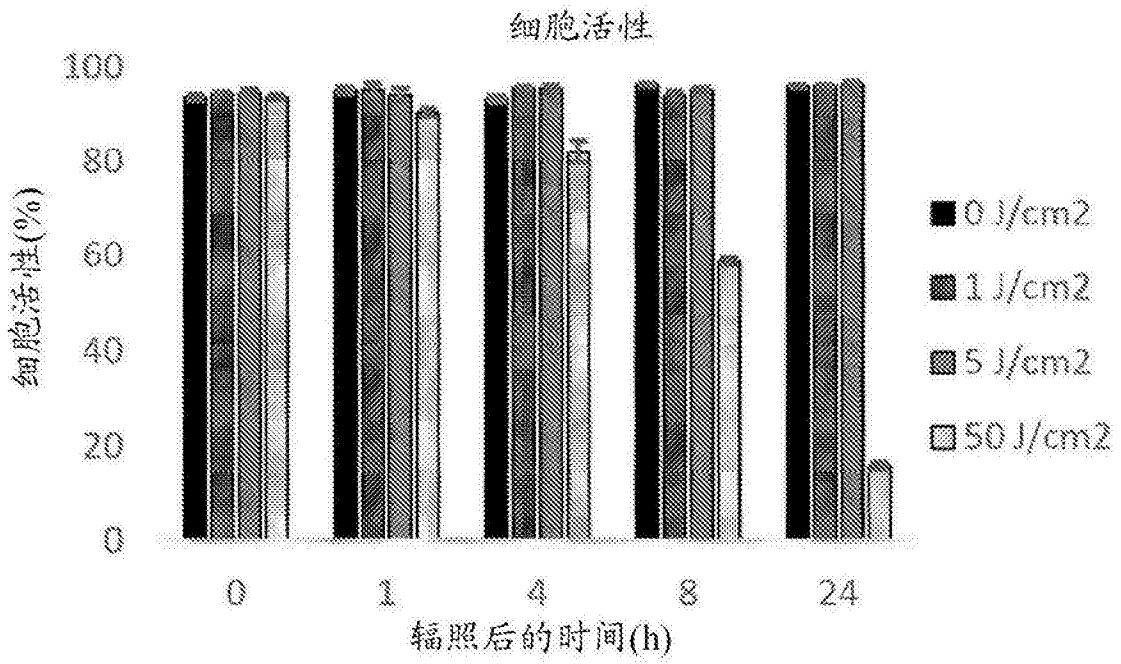


图45

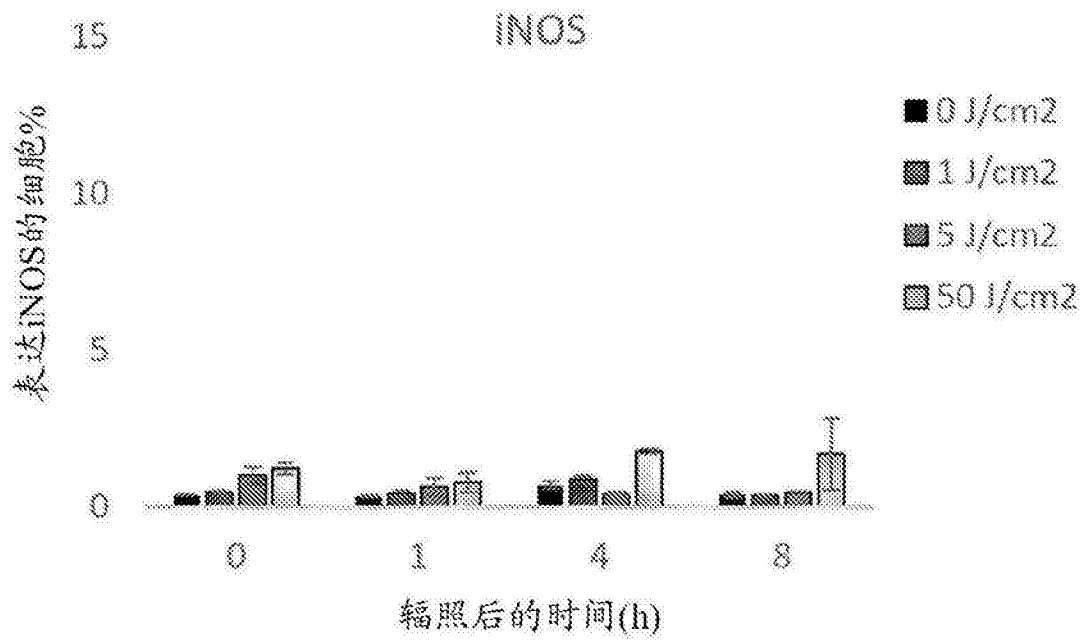


图46

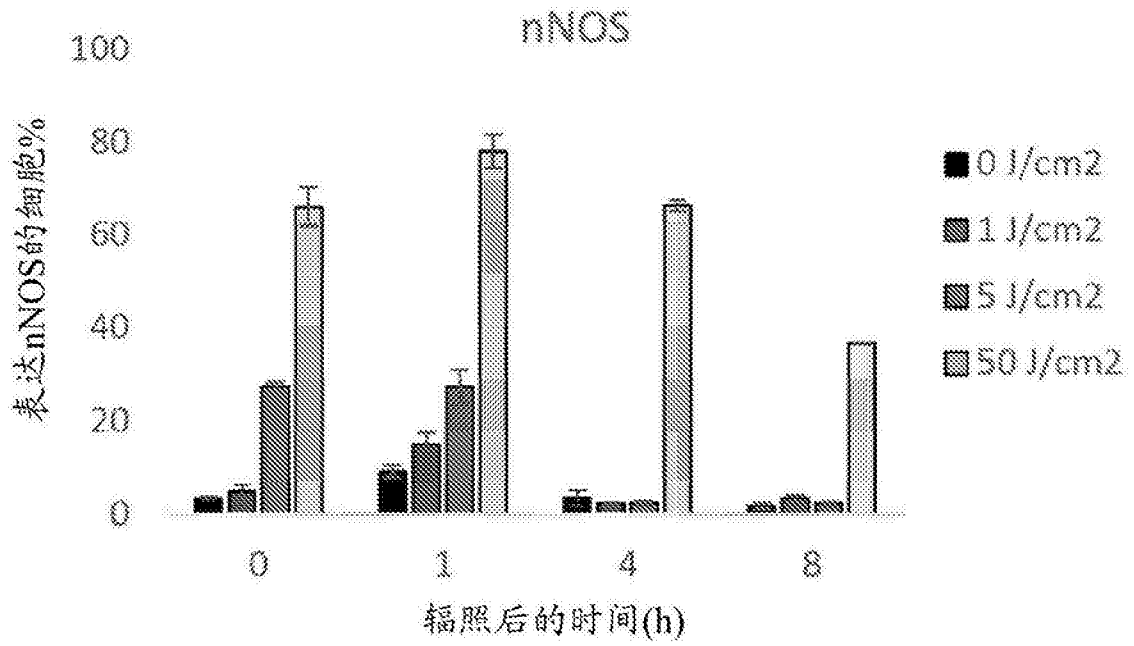


图47

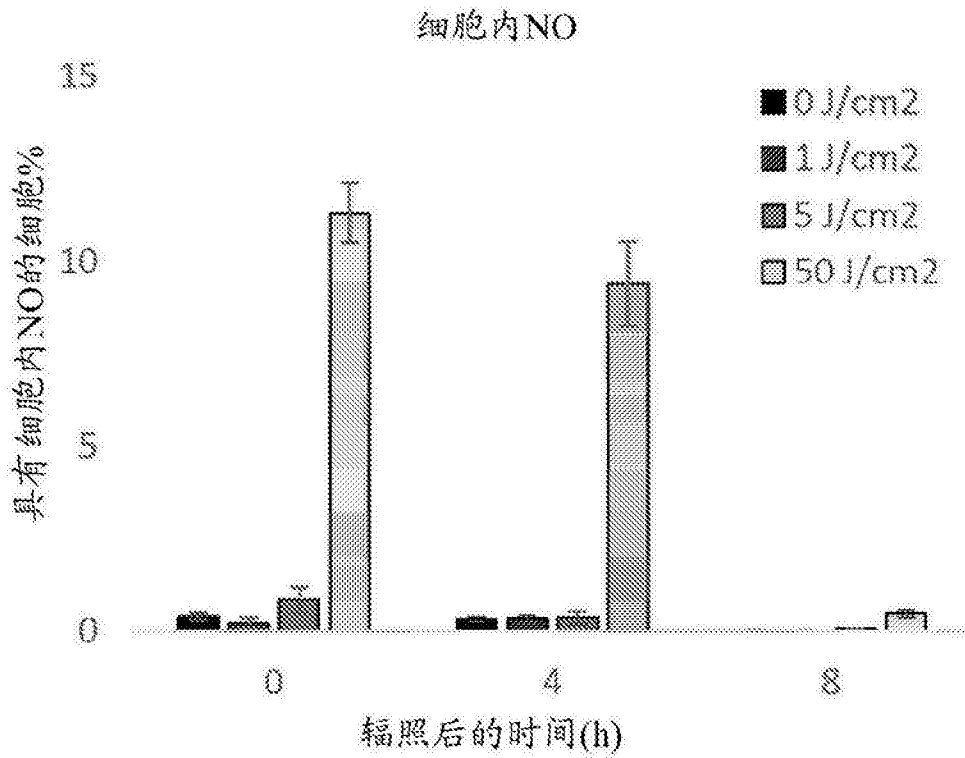


图48

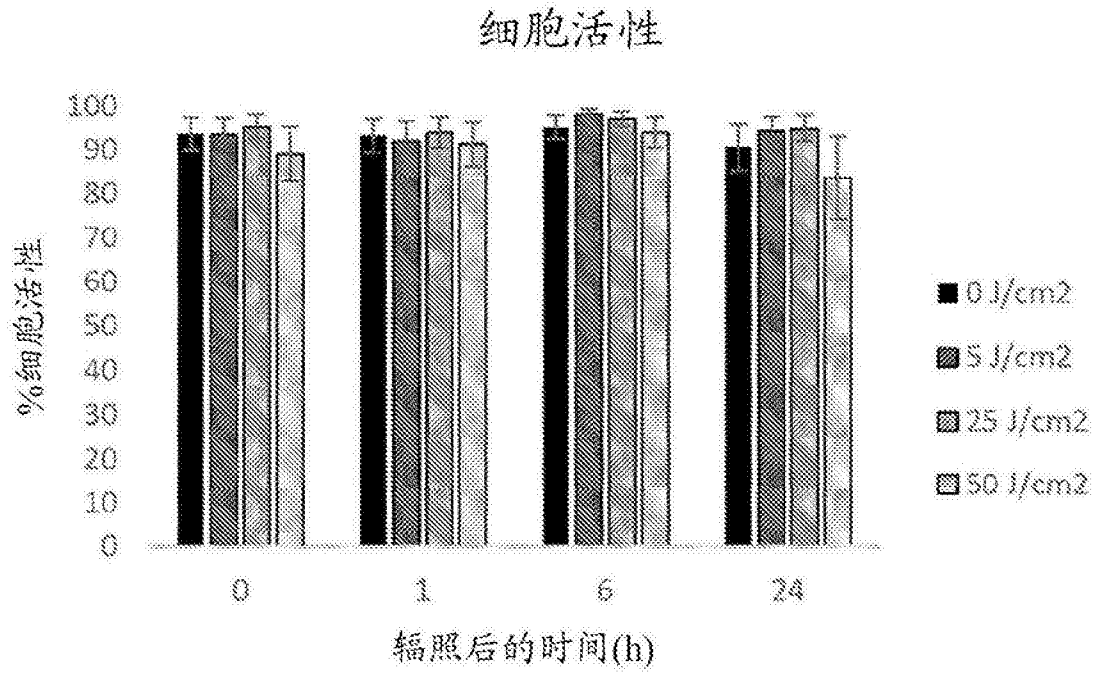


图49

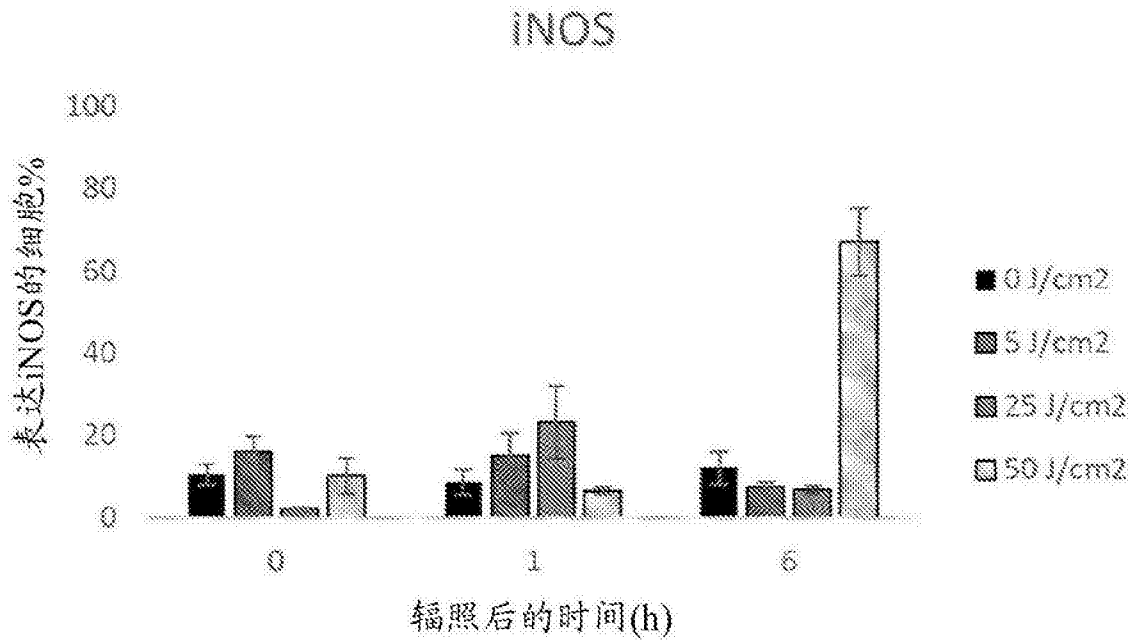


图50

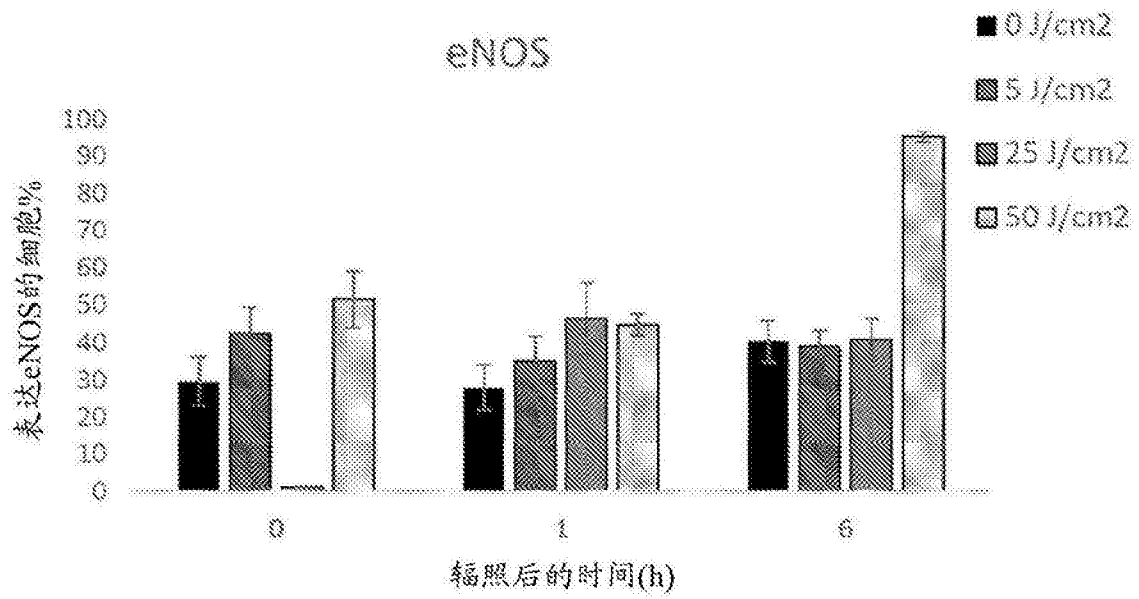


图51

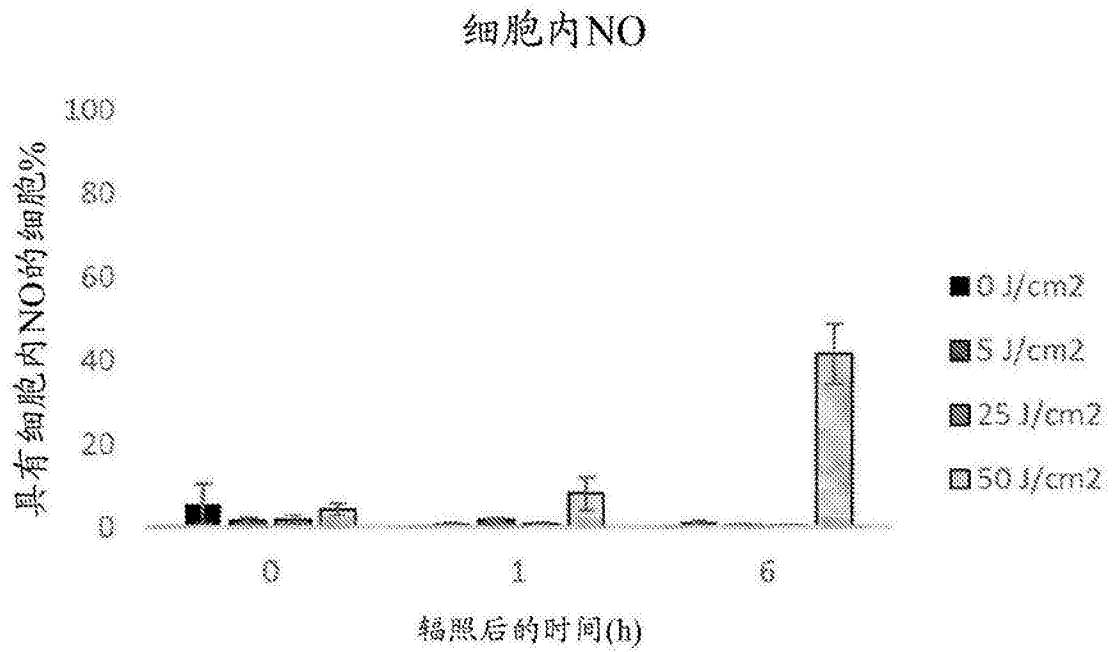


图52

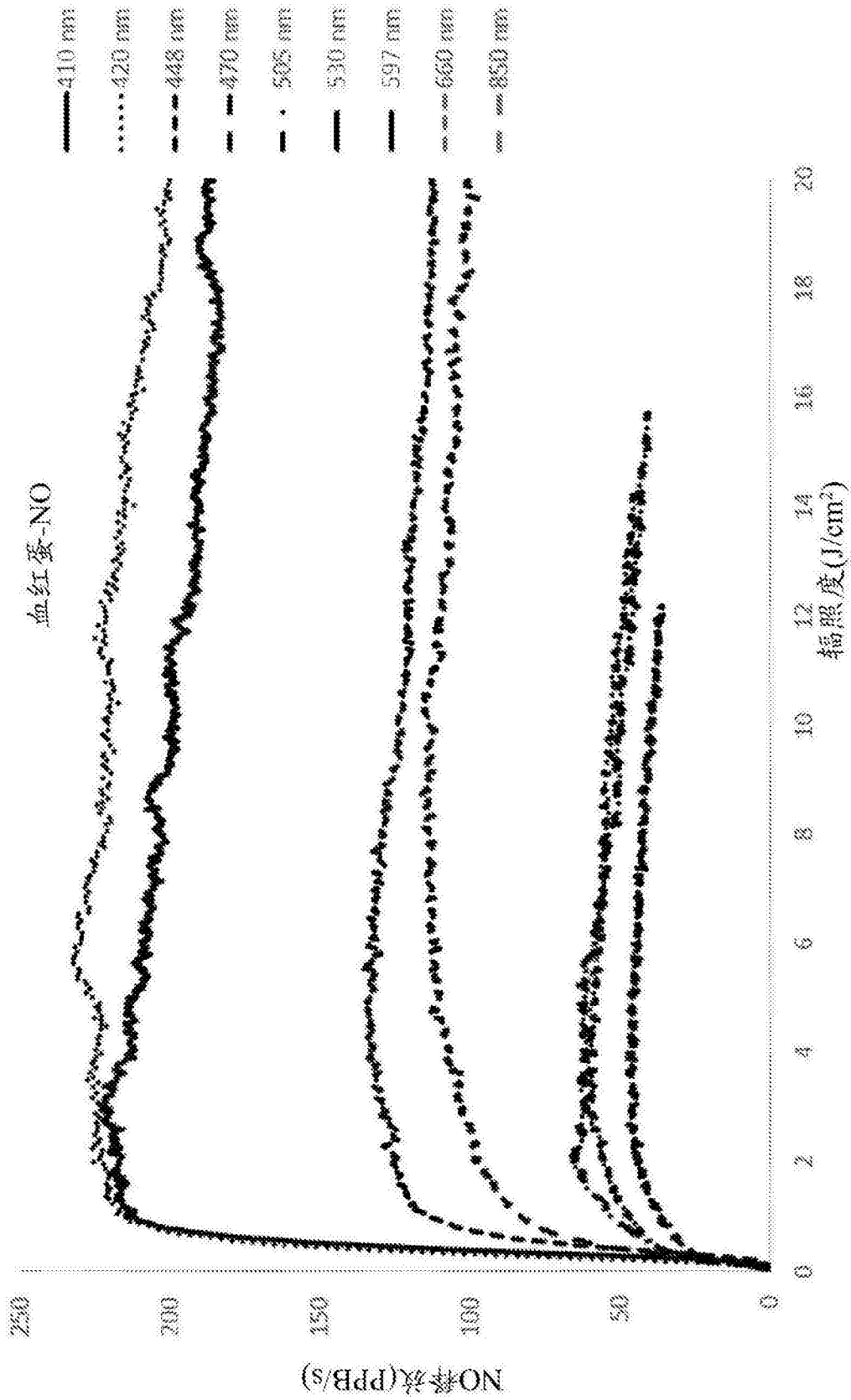


图53

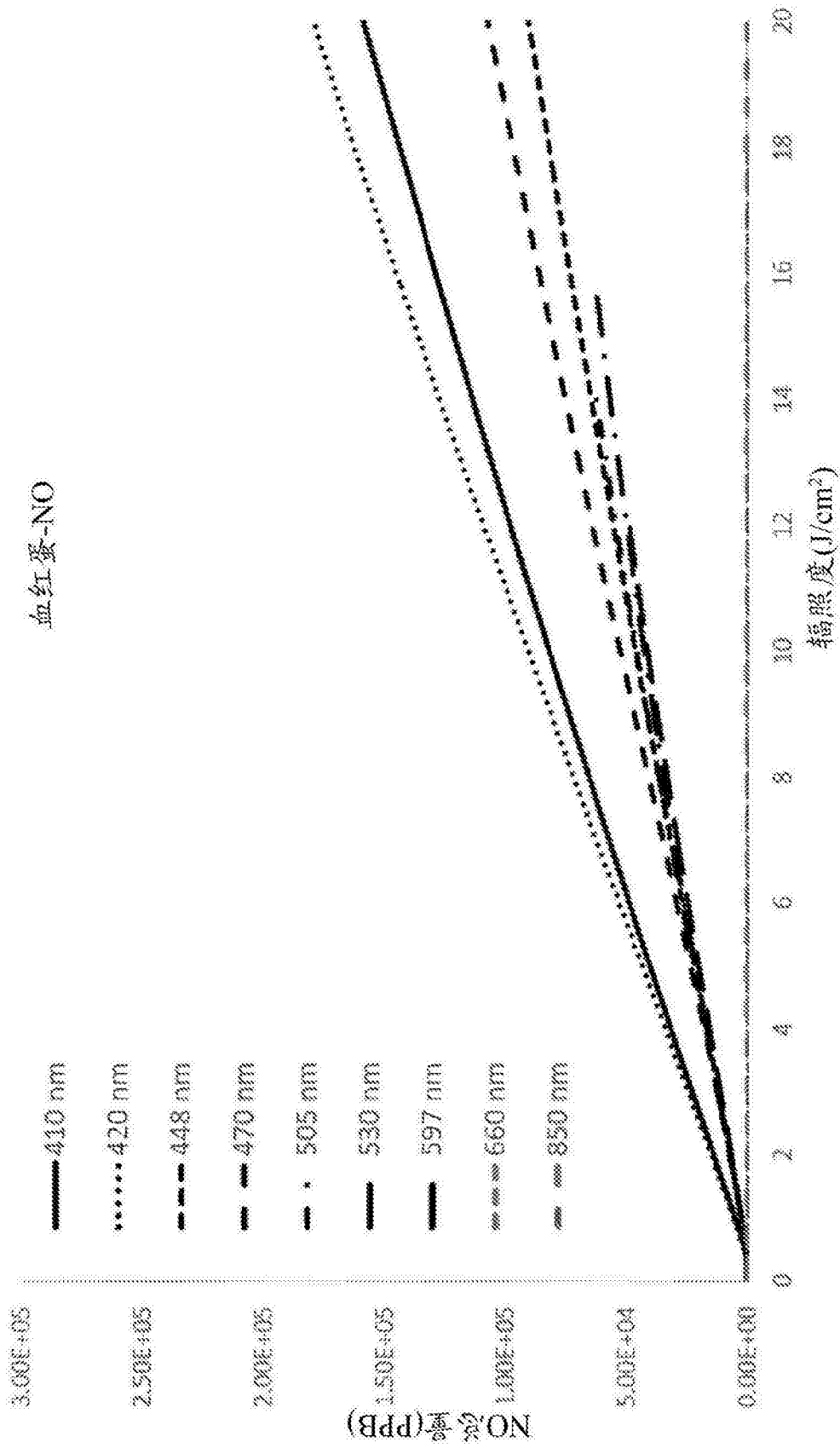


图54

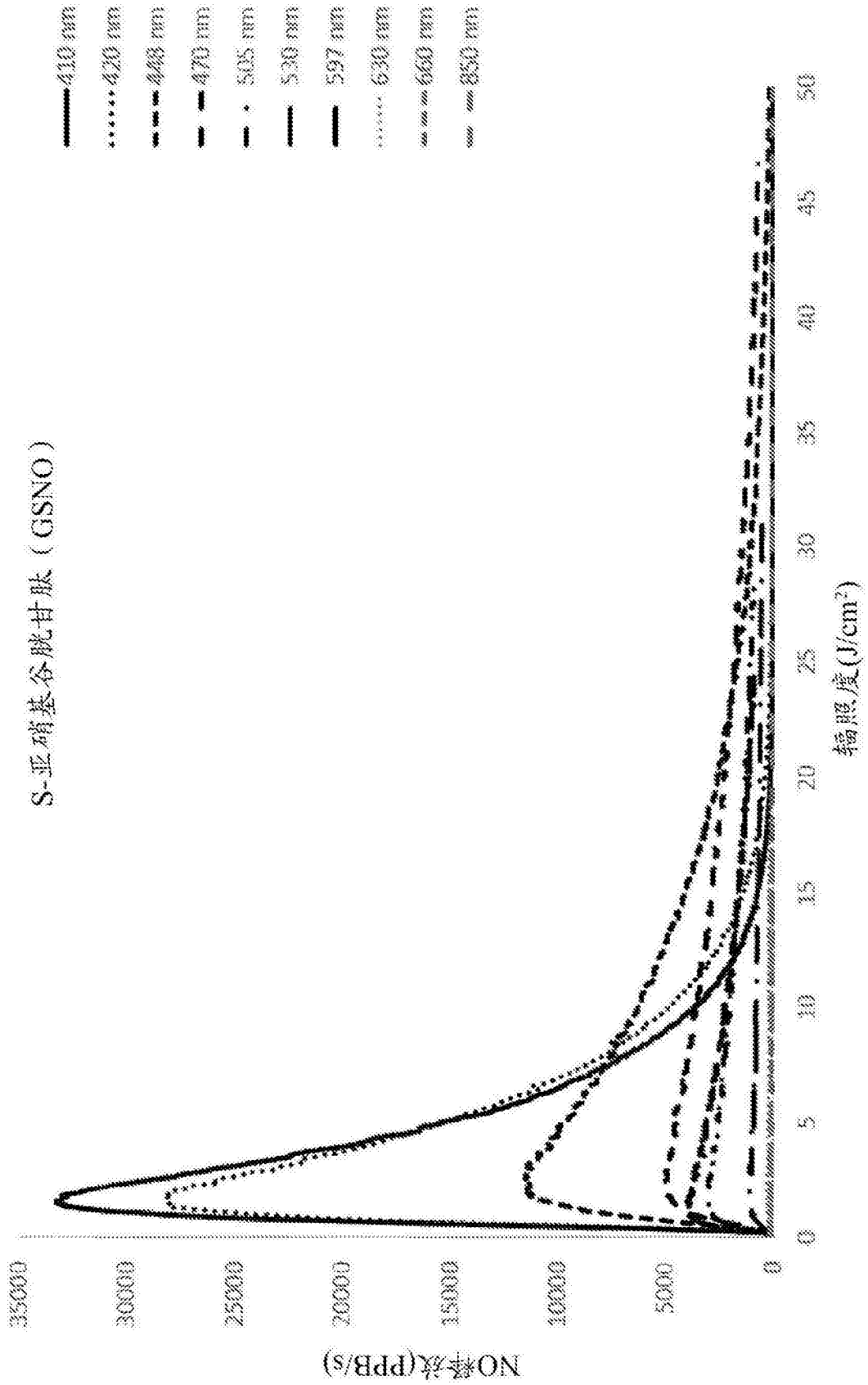


图55



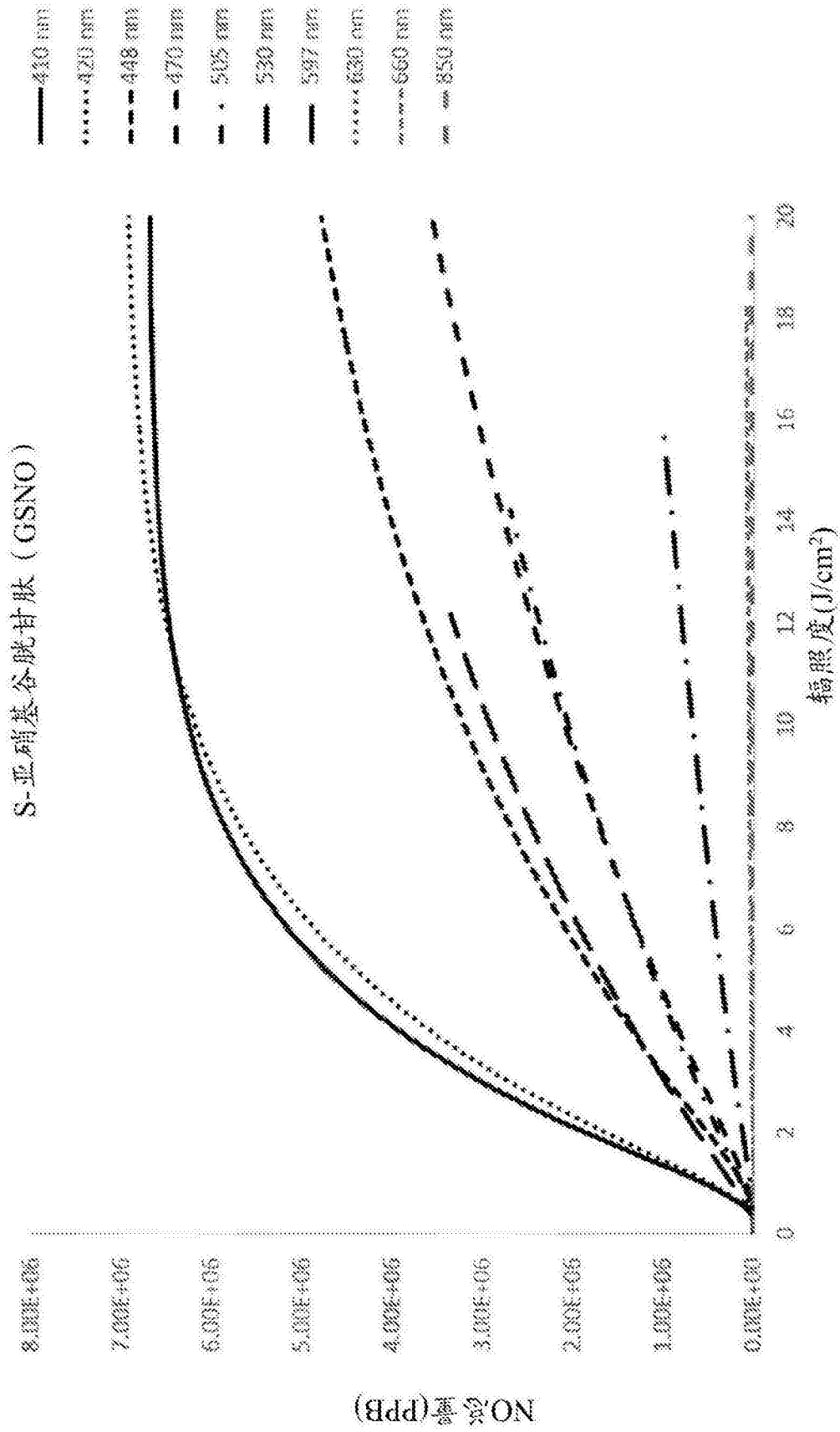


图56

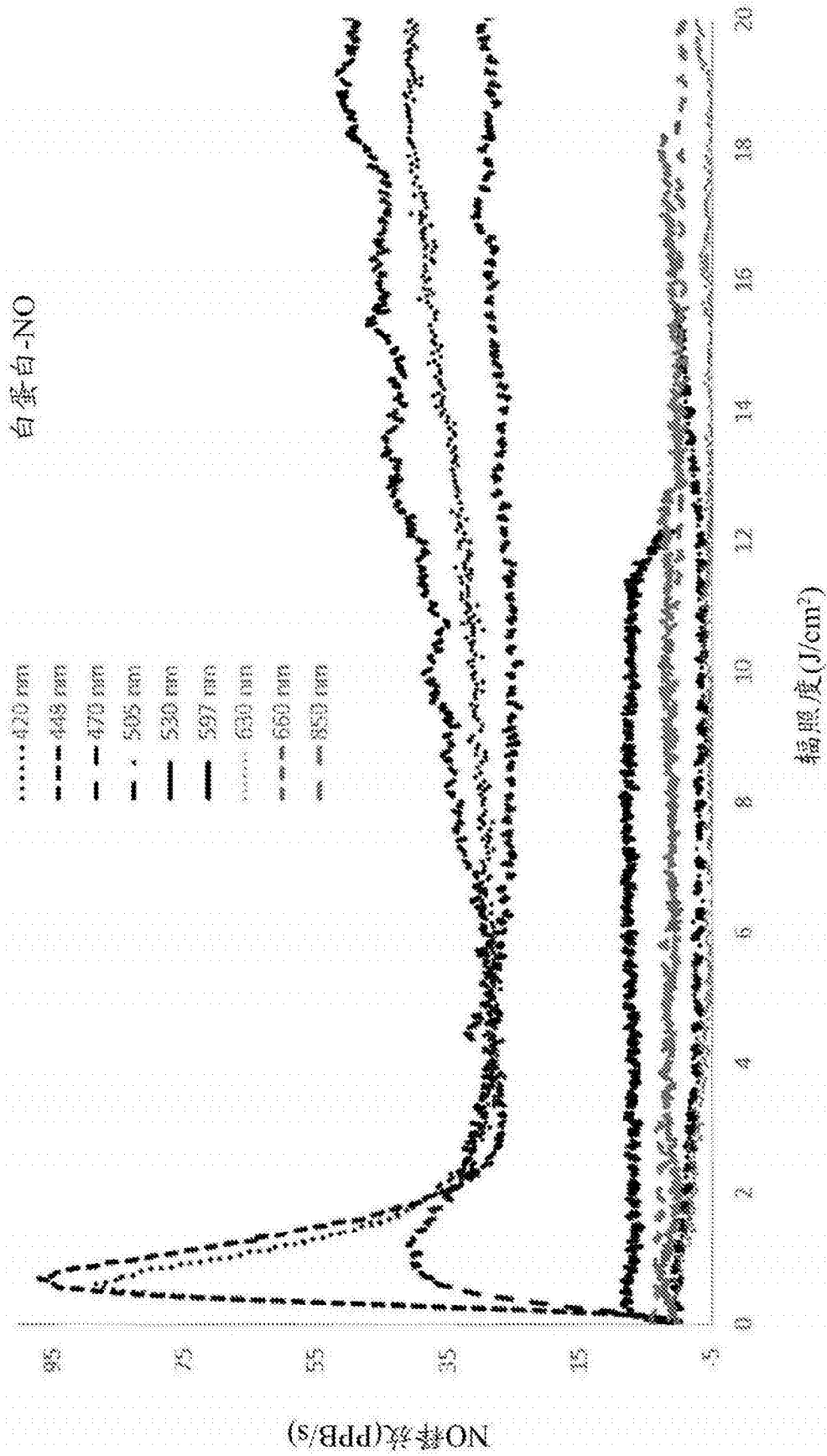


图57

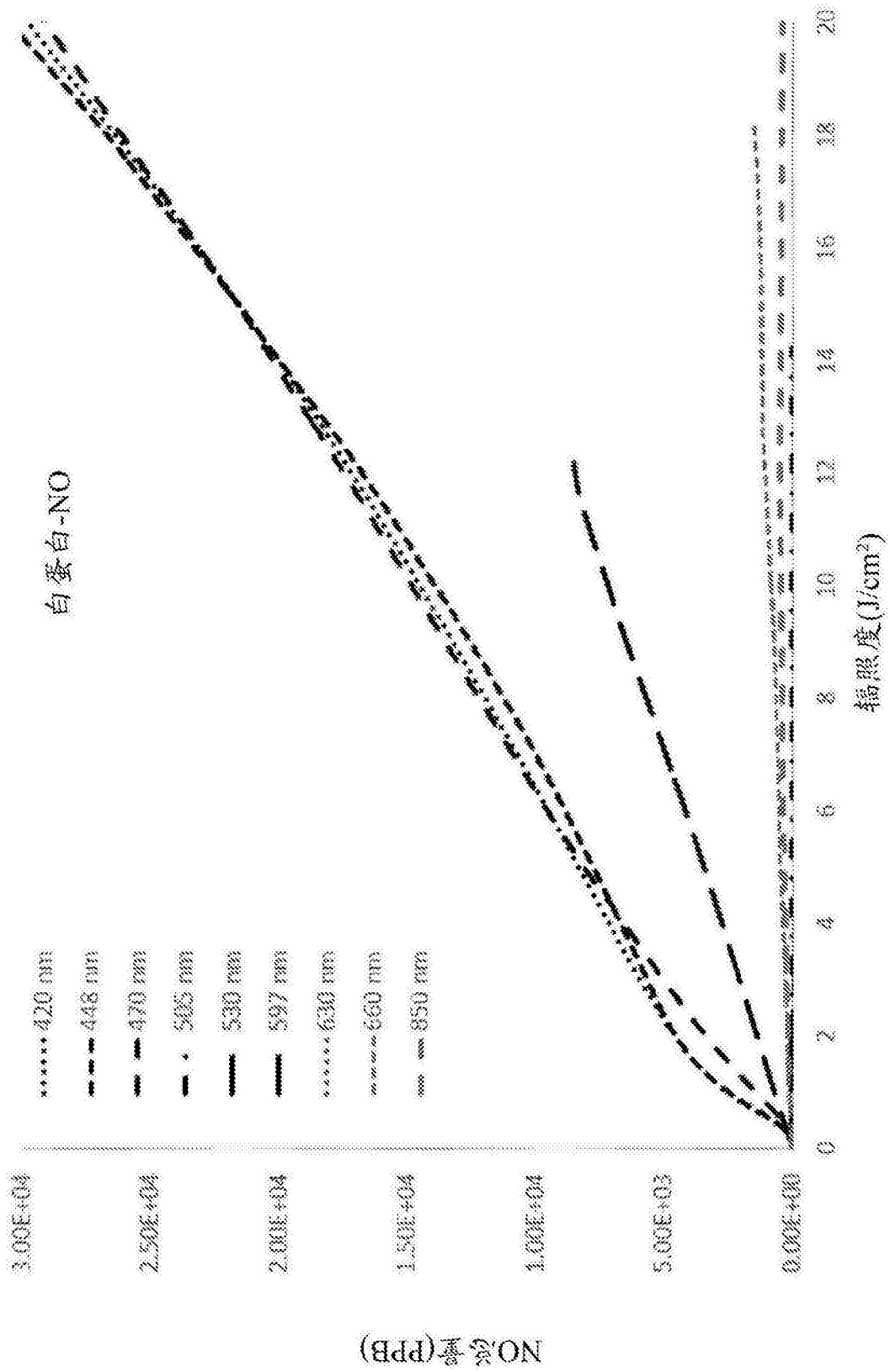


图58

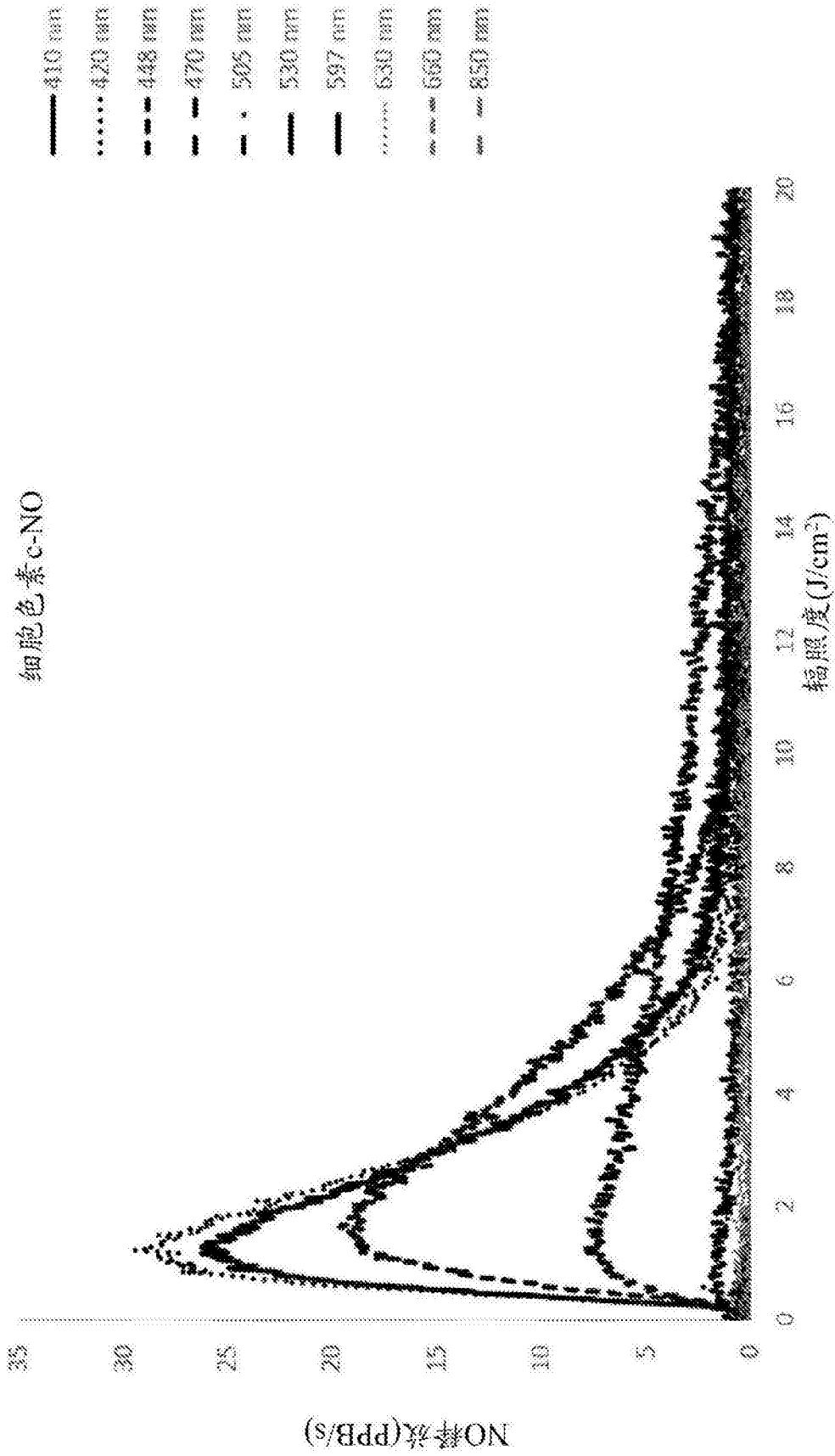


图59

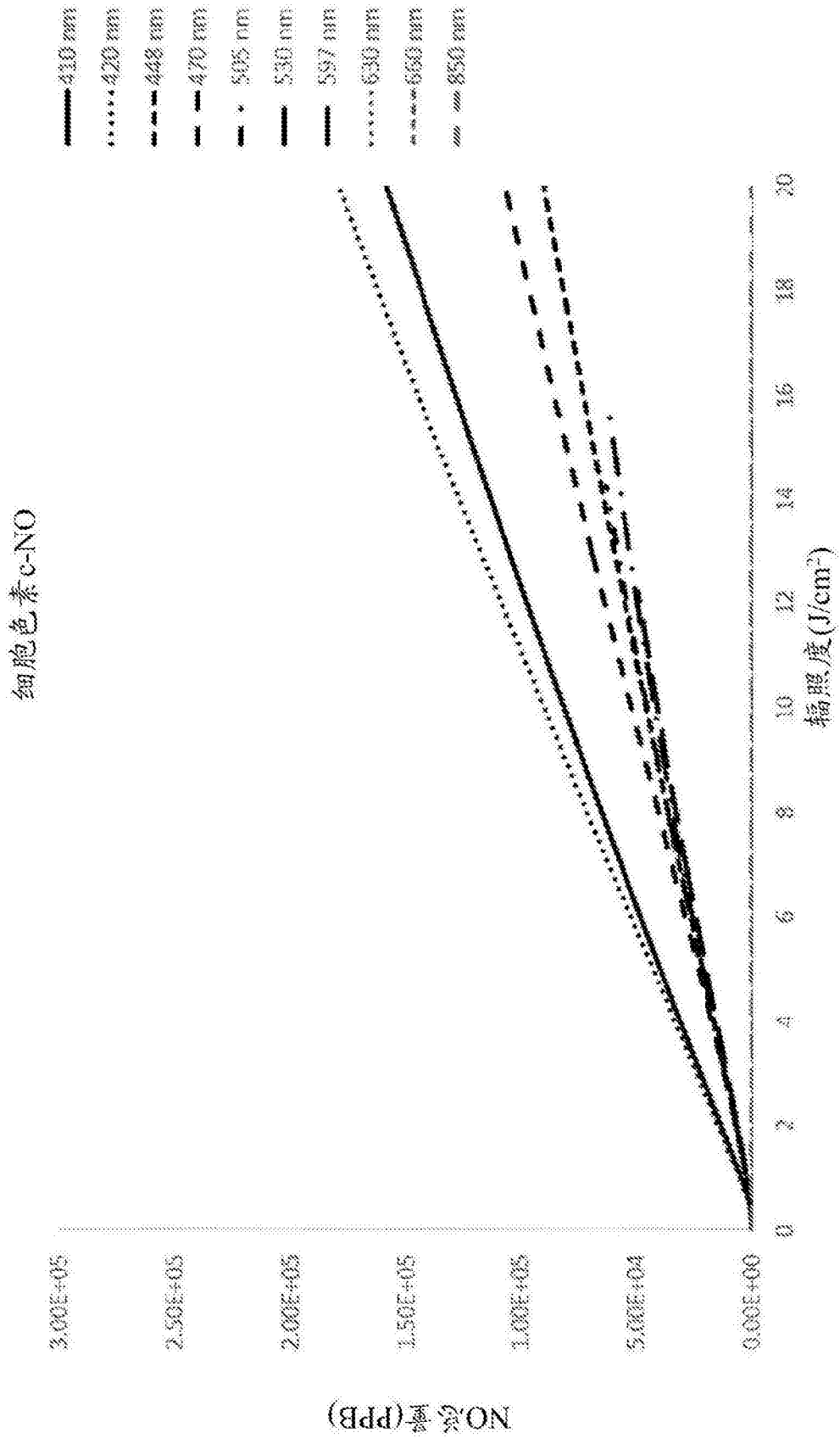


图60

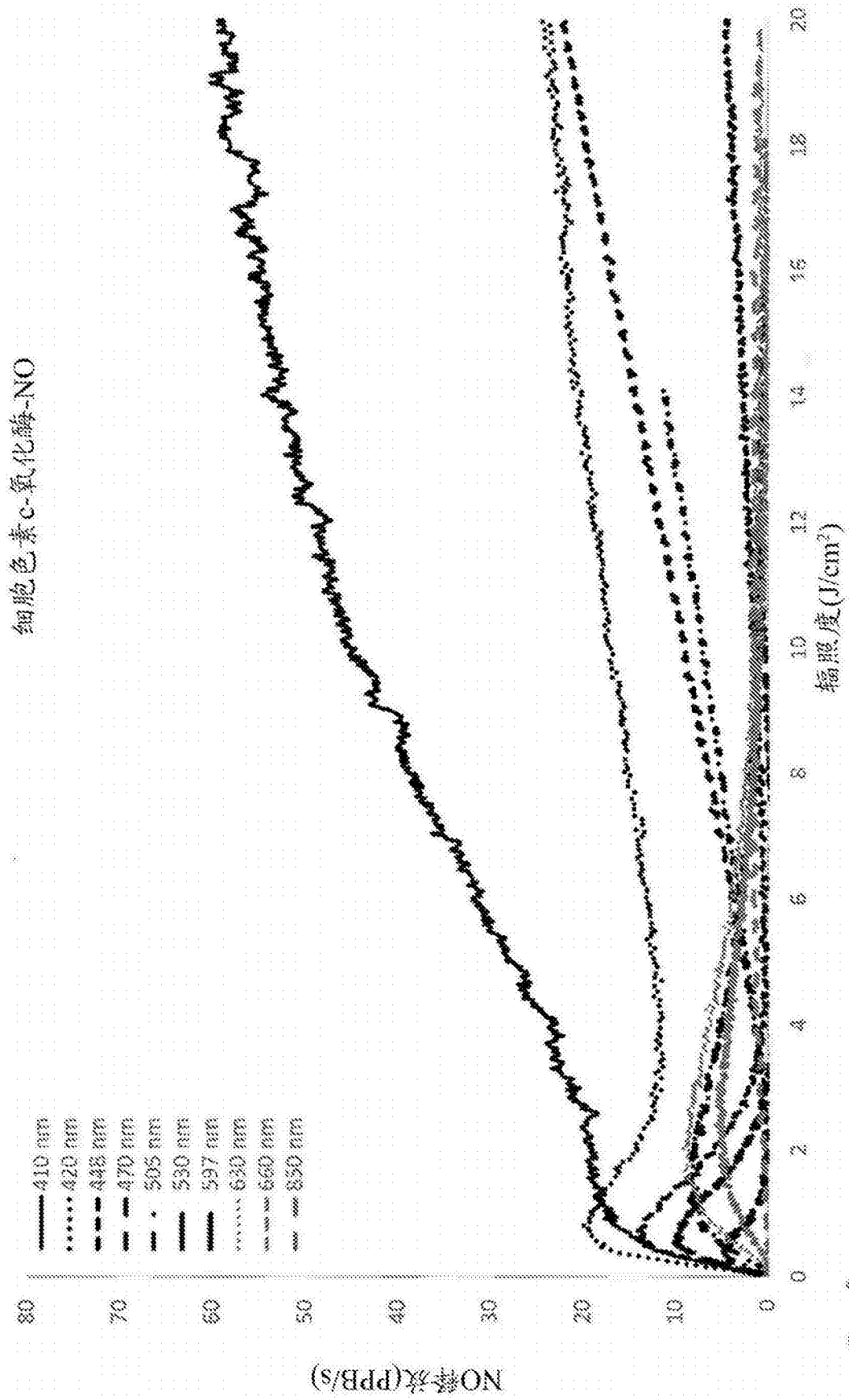


图61

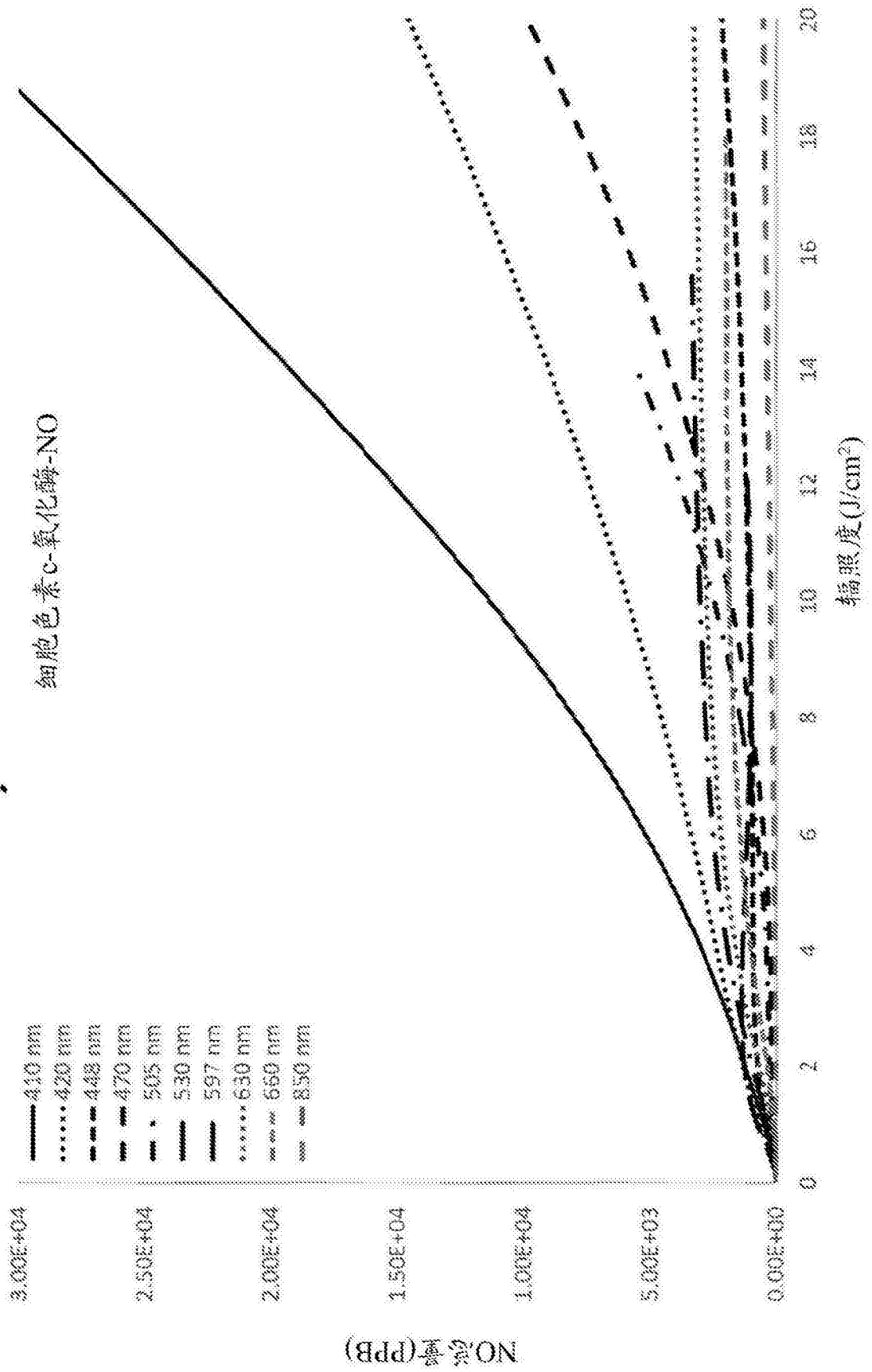


图62

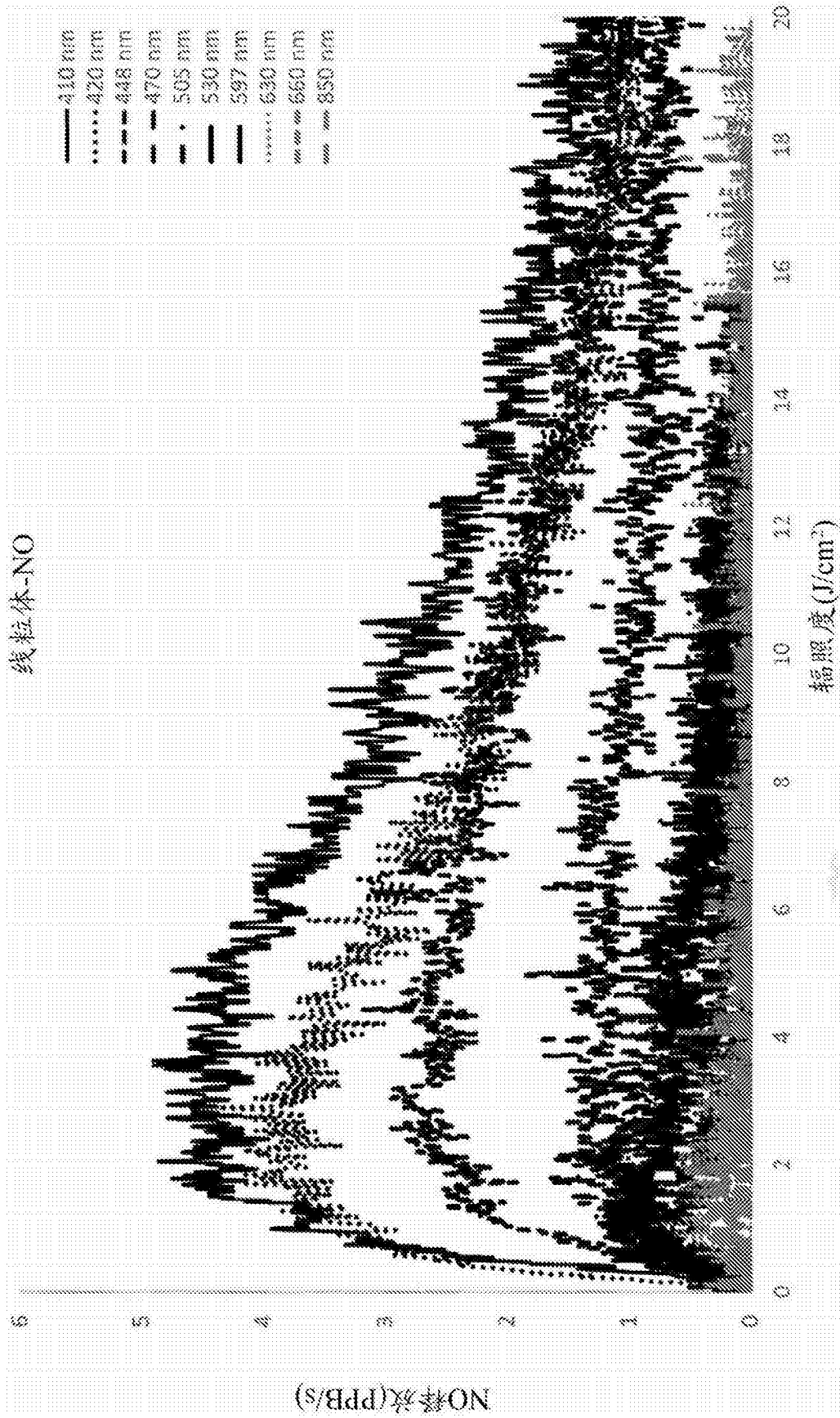


图63



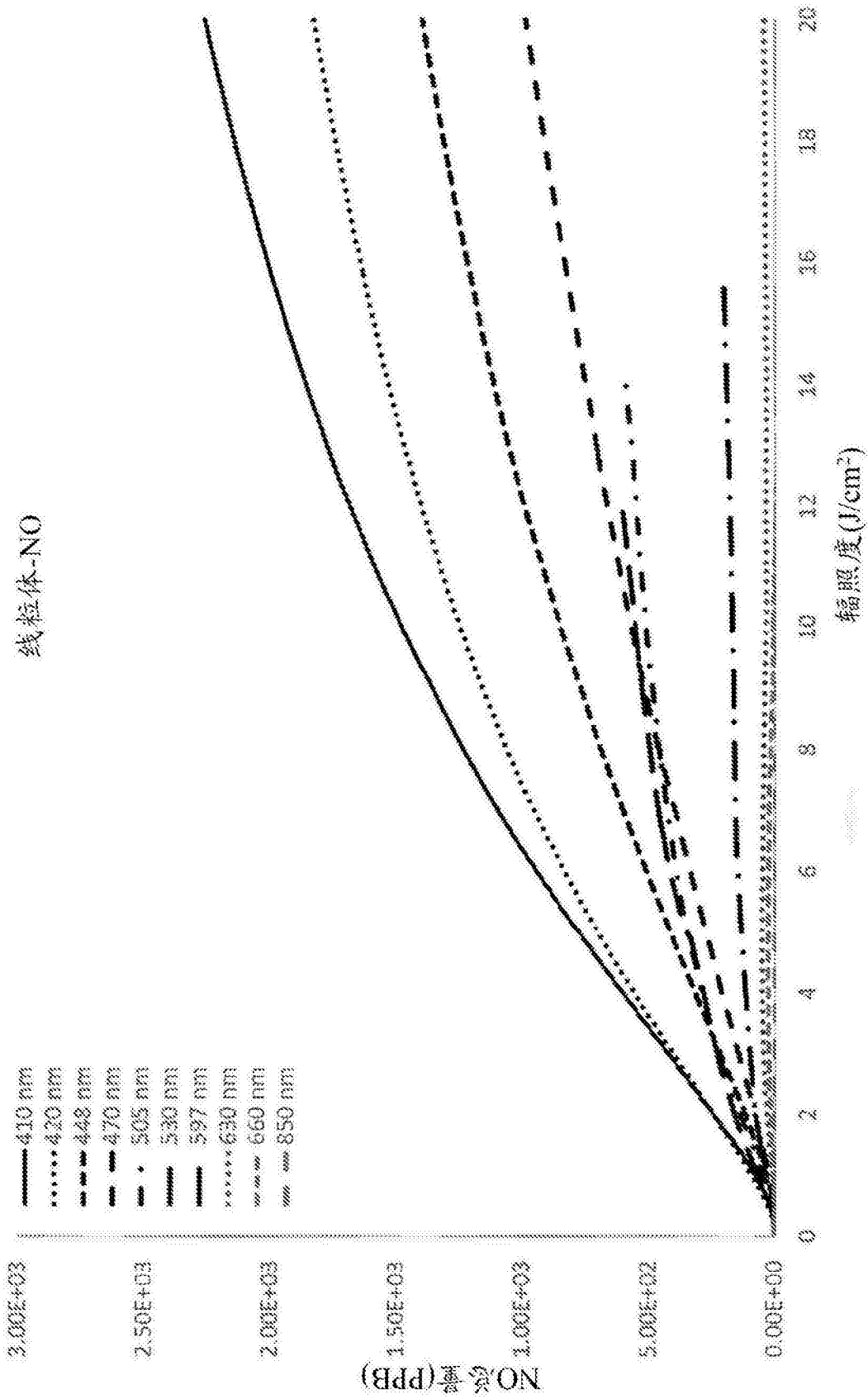


图64

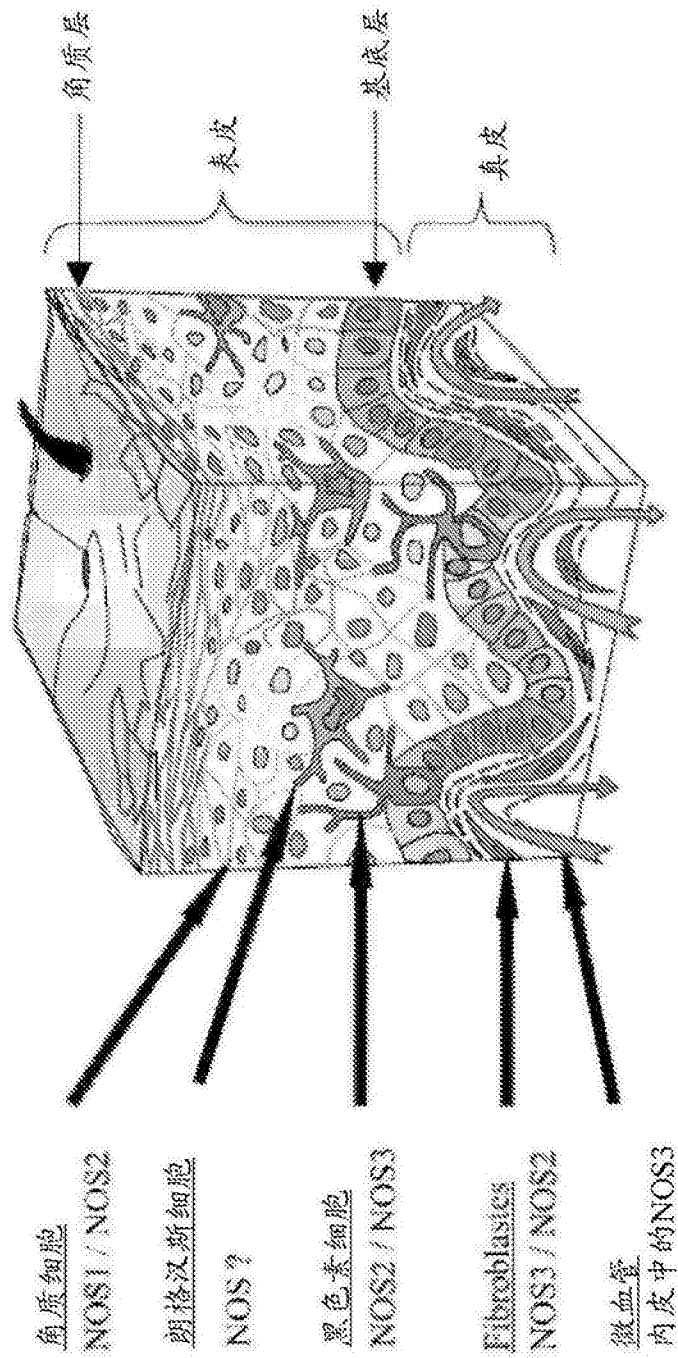


图65 (现有技术)

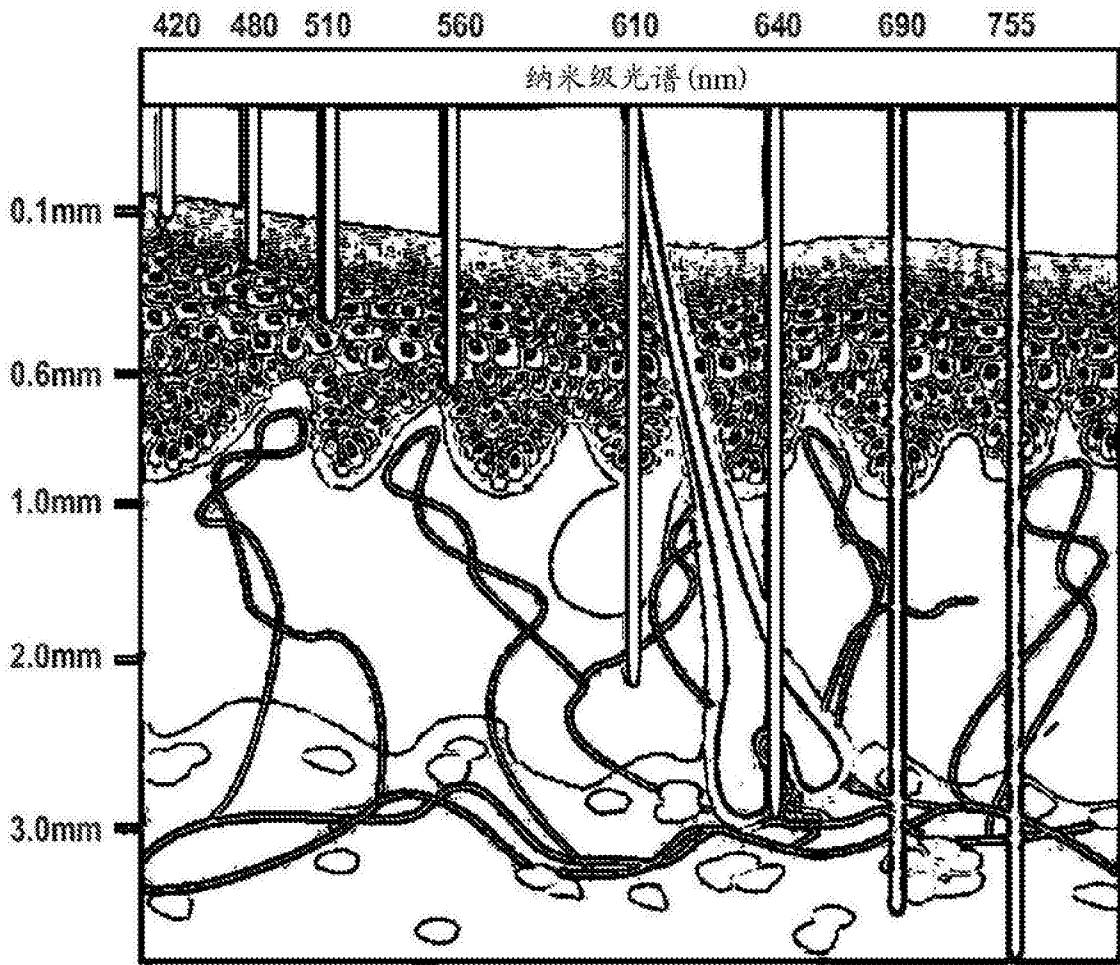


图66 (现有技术)

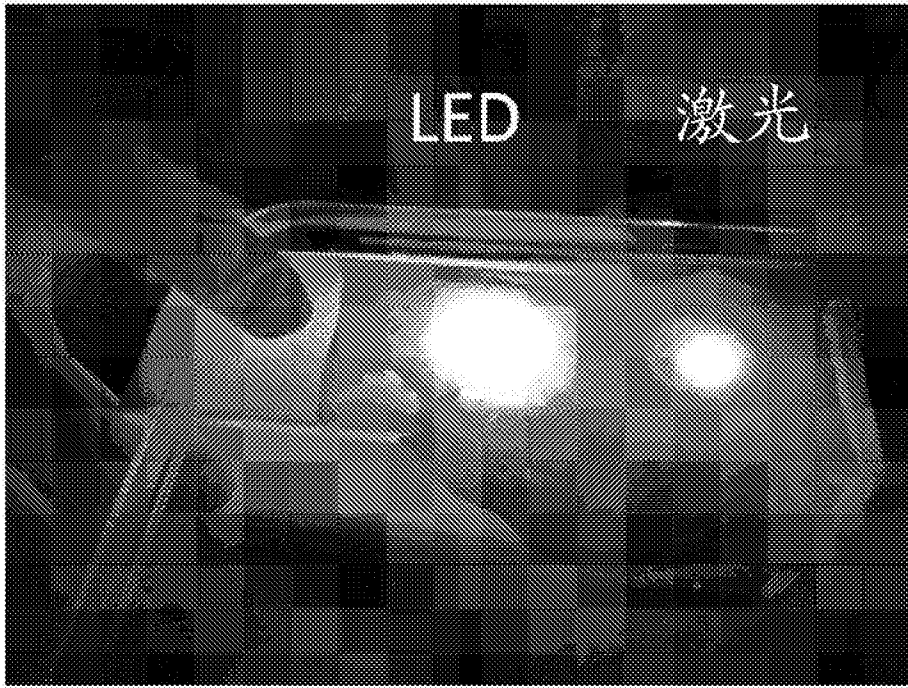


图67A

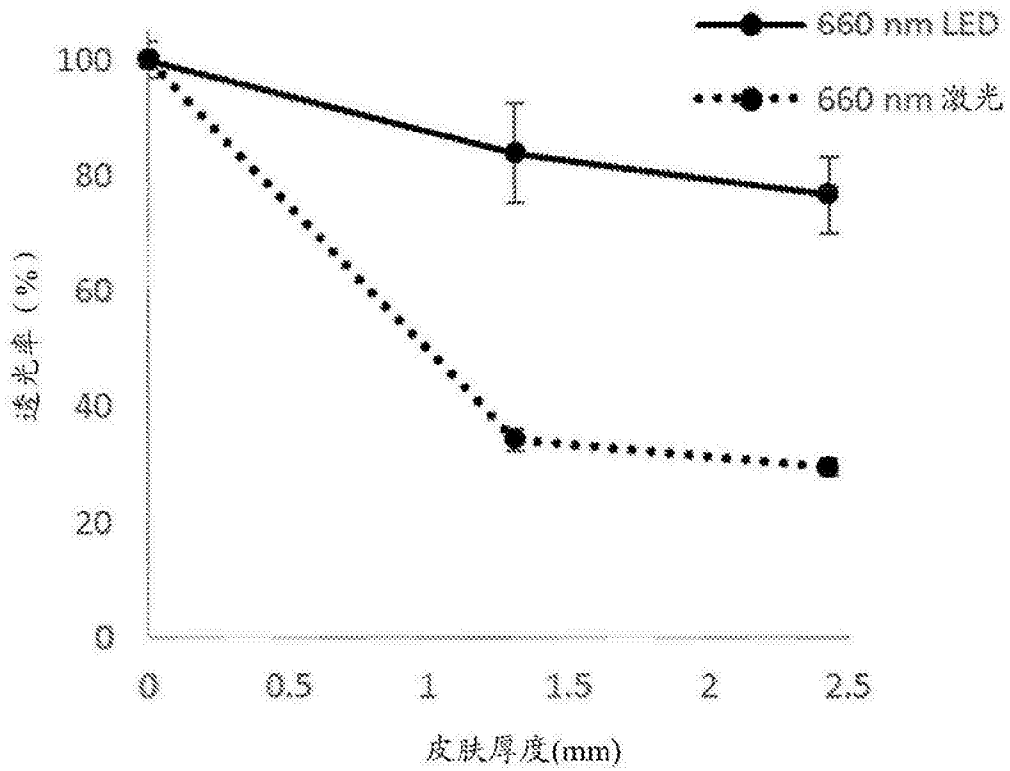


图67B



图68A

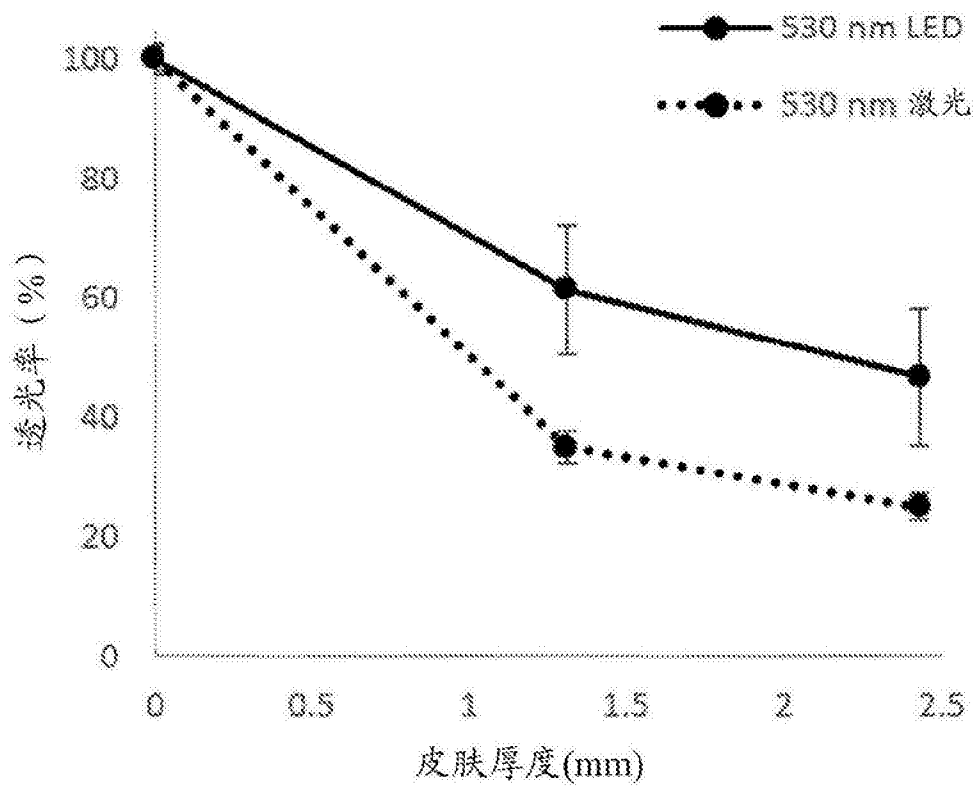


图68B

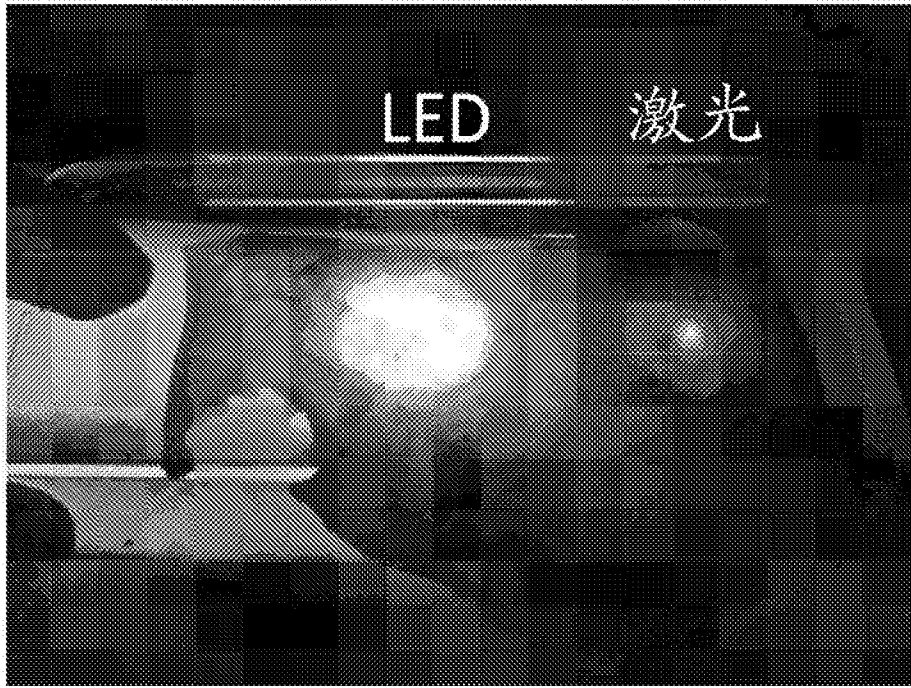


图69A

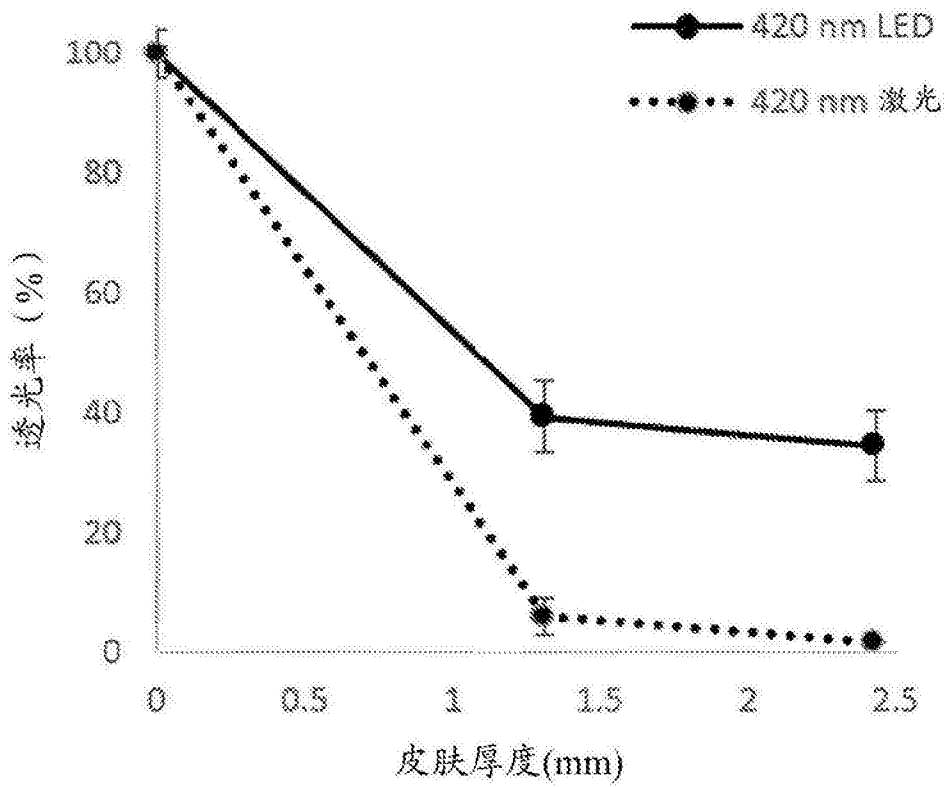


图69B

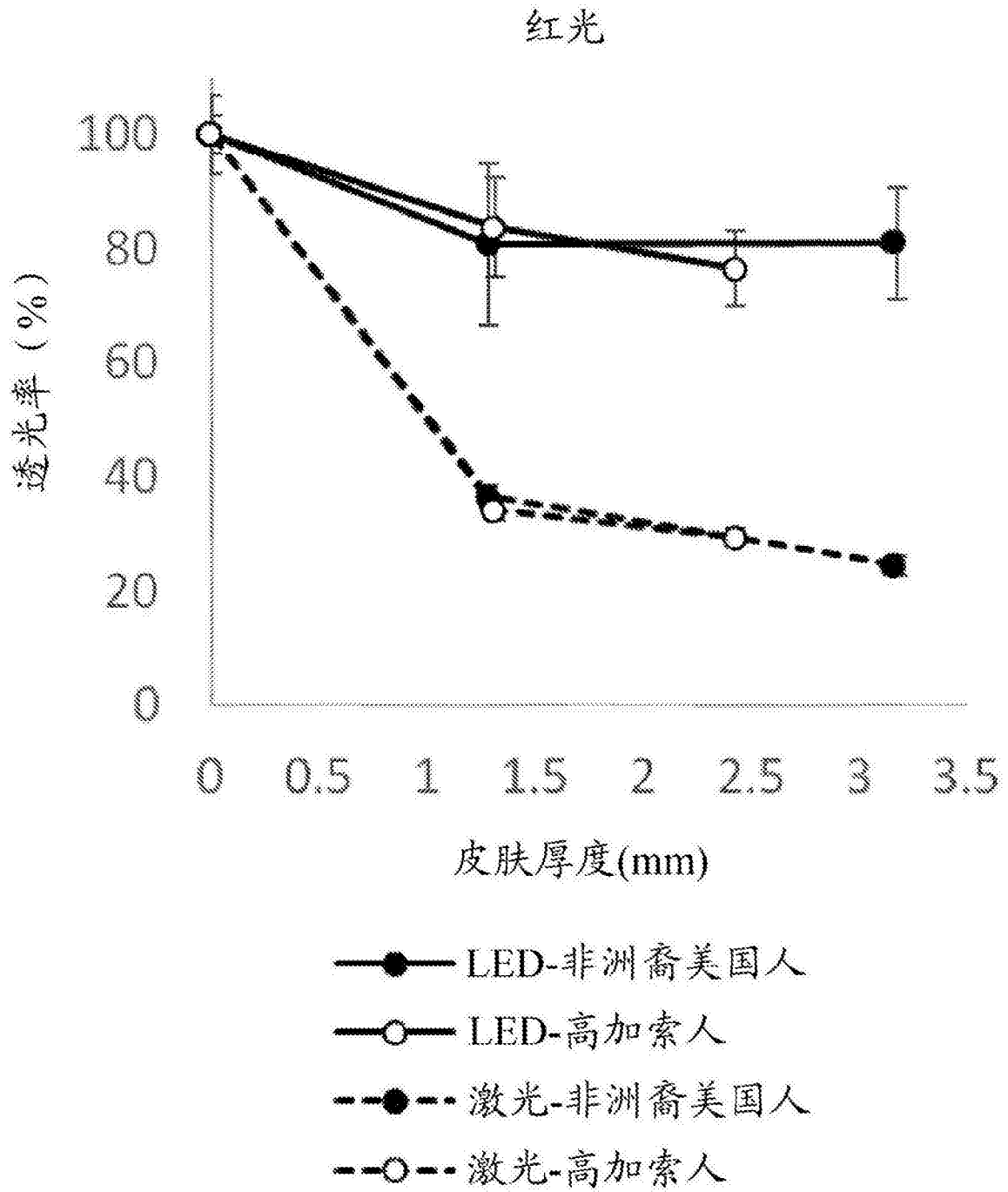


图70

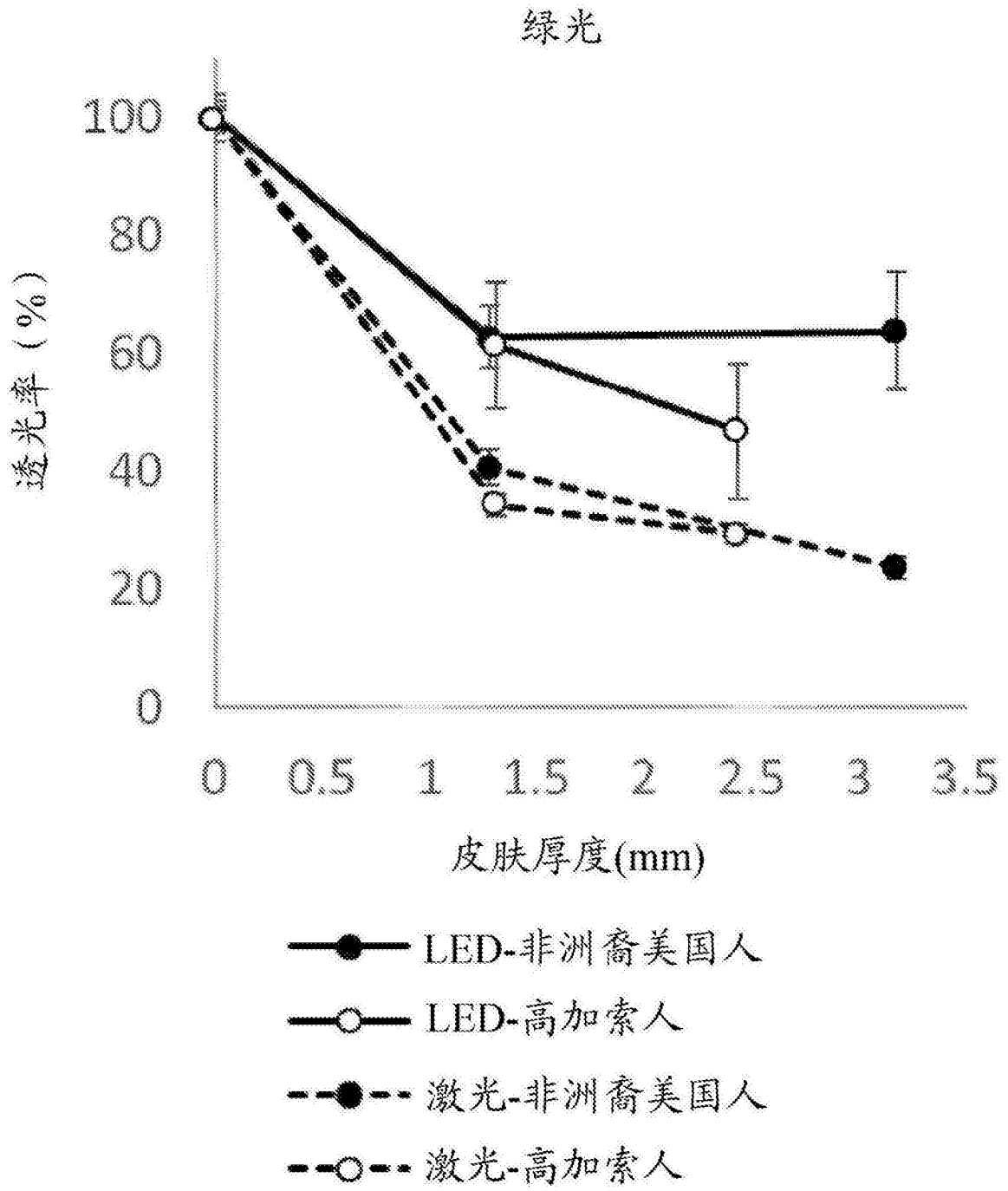


图71



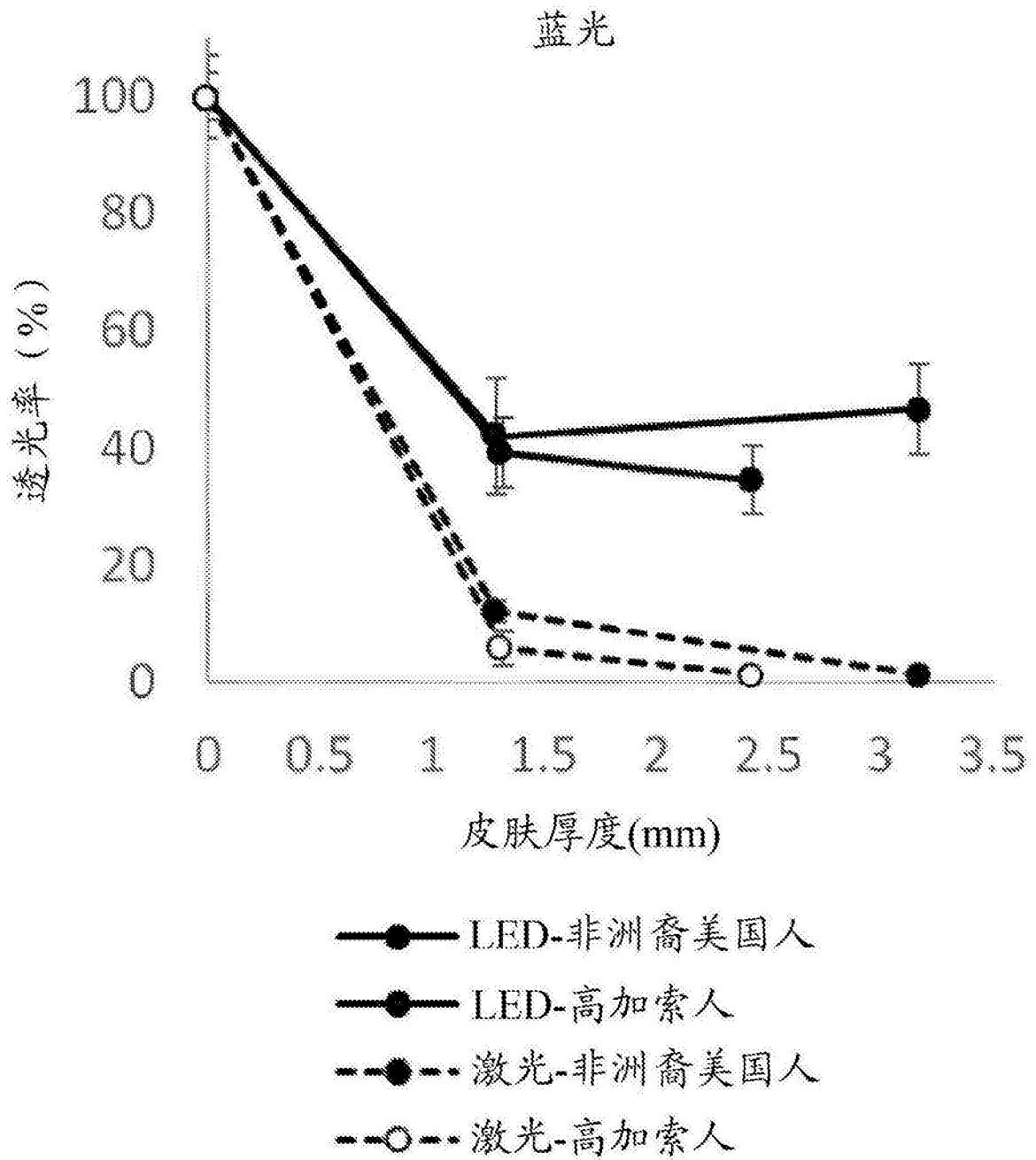


图72

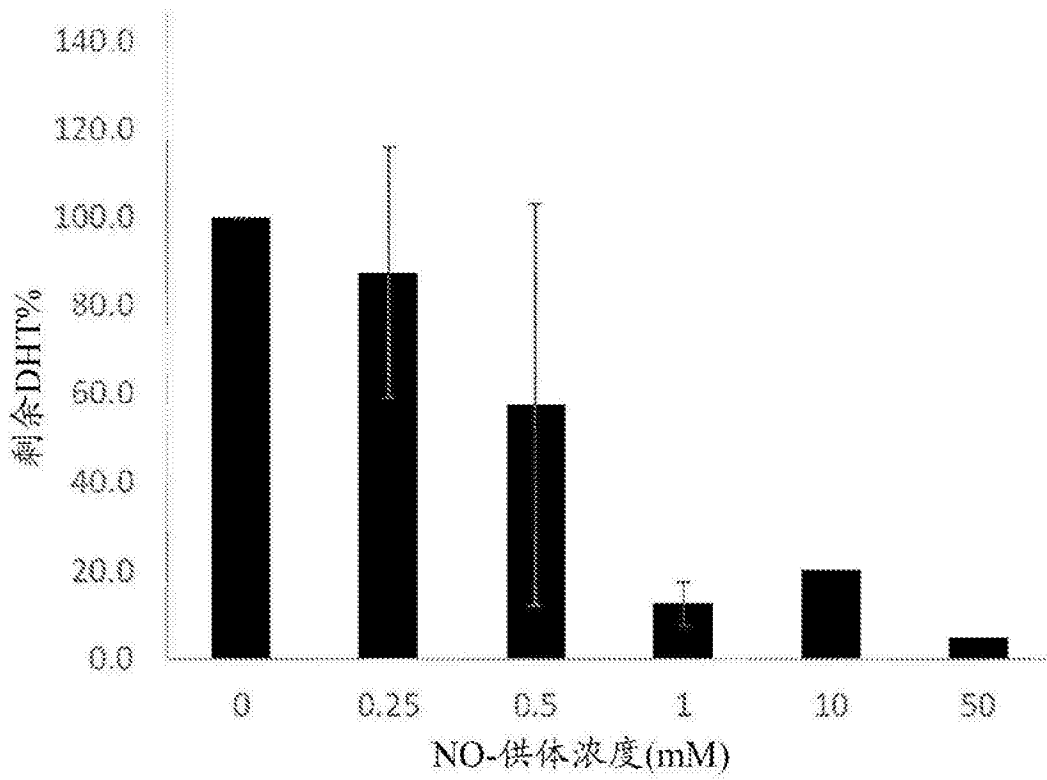


图73

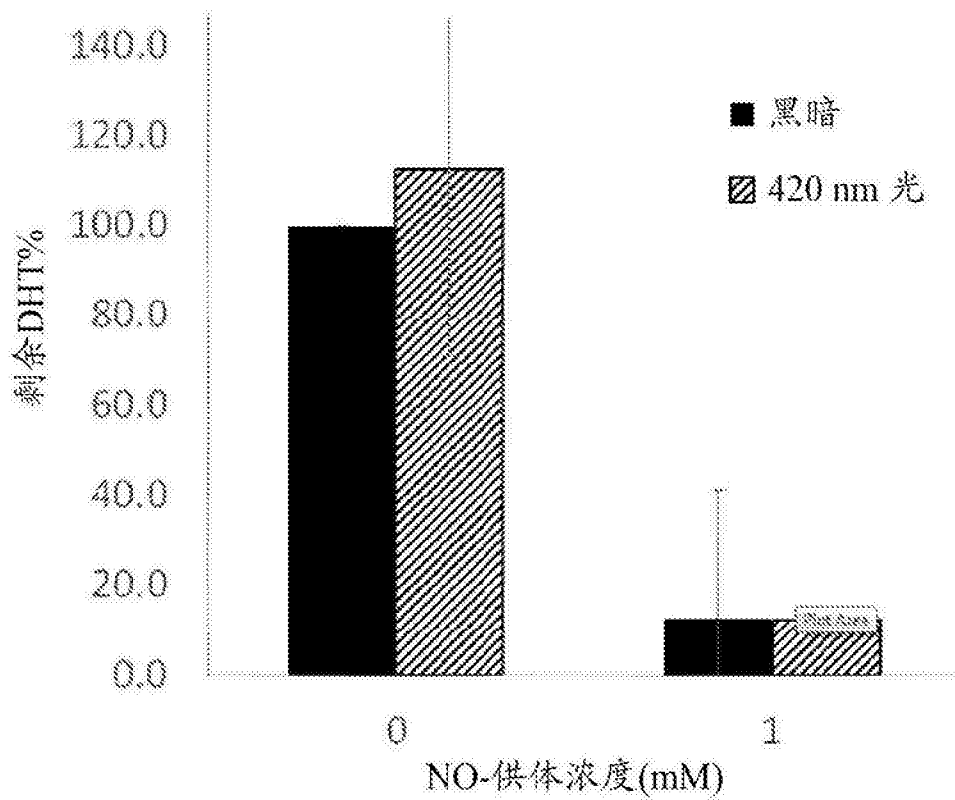


图74