



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107743408 A

(43)申请公布日 2018.02.27

(21)申请号 201680033811.9

(22)申请日 2016.08.04

(30)优先权数据

62/201,524 2015.08.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.12.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/045557 2016.08.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/024136 EN 2017.02.09

(71)申请人 波士顿科学医学有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 蒂莫西·哈拉 何丁

桑德拉·纳加勒 布莱恩·克拉克

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司  
11332

代理人 王小衡 任庆威

(51)Int.Cl.

A61N 1/02(2006.01)

A61N 1/36(2006.01)

A61N 1/05(2006.01)

A61N 1/372(2006.01)

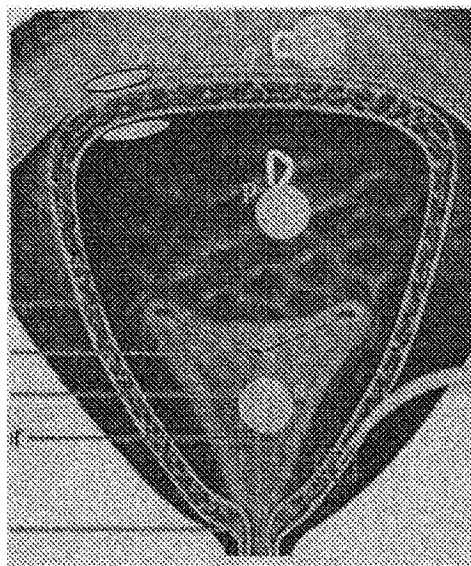
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54)发明名称

使用高频起搏控制膀胱功能

(57)摘要

提供了用于使用直接电起搏治疗膀胱状况的系统和方法。所述系统和方法通常从内膀胱表面和外膀胱表面中的一个或多个向膀胱壁直接施加高频起搏刺激。



1. 一种用于治疗患者的系统,其包括:

至少一个电极组件,其包括用于将所述至少一个电极组件固定定位在患者的膀胱壁附近、之上或之内的保持元件;

控制器,其与所述至少一个电极组件进行通信,并且被编程为通过所述至少一个电极组件递送300Hz或以上频率的电刺激。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述至少一个电极组件进一步被配置为接收所述膀胱中的电信号并且将所述电信号传输至所述控制器。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的系统,其中,所述保持元件选自于由夹子、针、缝合线、钉、组织粘合剂、至少部分能插入所述膀胱壁中的螺旋或盘旋体、至少部分能插入所述膀胱壁的钩体、能位于所述膀胱壁的两对多个磁性元件以及吸力元件构成的组。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的系统,其中,所述至少一个电极组件被配置为粘附至所述膀胱的浆膜表面。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的系统,其中,所述至少一个电极组件进一步包括用于将电流递送至所述膀胱壁中的穿透元件。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的系统,其中,所述控制器包括无线天线以及高频脉冲发生器与起搏编程器中的一个或多个。

7. 根据权利要求6所述的系统,其中,所述控制器具有能植入在所述患者体内的尺寸。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的系统,所述至少一个电极组件进一步包括与所述控制器进行电子通信的压力传感器。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的系统,其包括多个电极组件,每个组件包括至少一个电极。

10. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述控制器包括用于发送和接收信号的多个通道,使得所述电极中的每个能被分离地激活。

11. 根据权利要求8-10中任一项所述的系统,其中,所述控制器被配置为从第一电极接收所记录的电信号并且经由第二电极递送刺激。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的系统,其中,所述控制器被编程为基于用户所记录的信息而在一个或多个特定时间递送刺激。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的系统,其中,所述控制器进一步被配置为响应于输入而递送低频(10Hz或以下)刺激。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的系统,其中,所述控制器被配置为无线接收输入。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的系统,其用于膀胱过度活动症的治疗。

## 使用高频起搏控制膀胱功能

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年8月5日提交的美国临时申请序列号No.62/201,524的优先权,通过引用将其整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本申请涉及医疗设备和医疗操作(procedures)领域。更具体地,本申请与用于(例如泌尿状况(condition)的)无创电生理治疗的设备和方法有关。

### 背景技术

[0004] 膀胱是中空的、有弹性的器官,其在排尿(也称为“排泄”或“排便”)之前收集由肾脏产生的尿液。膀胱壁通常包括内粘膜层、粘膜下层和肌层,所述肌层由内而外包括内部纵向子层、环形子层和外部纵向子层。肌层之上是一个或多个被称为浆膜和外膜的结缔组织。膀胱和尿道之间是至少一个膀胱括约肌(外部膀胱括约肌),其在排尿期间调控从膀胱至尿道中的尿流。

[0005] 一个或多个膀胱括约肌的收缩和舒张以及膀胱壁(也称为“逼尿肌”)的收缩由躯体神经系统和自主神经系统二者来控制,并且在自主方面由交感神经系统和副交感神经系统二者来控制。由从膀胱延伸至脑桥的感觉传入来传递来自膀胱肌层之内的牵张感受器的感觉信息,而传出连接通过盆神经(副交感神经)和/或腹下神经(交感神经)从脑桥延伸至膀胱。躯体控制排尿是由阴部神经介导(mediated)的,所述阴部神经支配外膀胱括约肌并且控制自主括约肌的收缩和舒张。

[0006] 虽然正常的膀胱活动很容易被认为是理所当然的,但它是人体生理必不可少的部分。正常成年人一般每天排尿6次或7次左右(典型地在清醒的时候),但排尿的频率和时机在个体之间可以有显著差异。膀胱过度活动症(“OAB”)是一种正常排尿节律被破坏的疾病,其特征在于四个症状:第一,增强的排尿急迫性,其被正式定义为难以抑制的突然的、强迫的排尿欲望;第二,异常的排尿频率,其被定义为每天排尿超过八次;第三,被排尿欲望中断正常睡眠,被称为“夜尿症”;以及第四,“急迫性尿失禁”或在尿急期间膀胱的无意识排尿。在美国,OAB影响了估计16%的成年人,并且大约6%的成年人患有以急迫性尿失禁为特征的OAB。(参见Stewart WF, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *J World J Urol.* May 2003;20(6):327-36.)

[0007] OAB具有通常被分类为(出现在膀胱的平滑肌中的)肌源性的、(由神经系统引起的)神经性的、混合性的或(缺乏明确病因的)原发性的各种潜在病因。尽管有这些分类,但在取自具有神经性OAB和非神经性OAB的患者的逼尿肌样品中观察到了包括增加的自发收缩性和肌细胞之间更大的电耦合的电变化。

[0008] 目前对于OAB的治疗包括为了包括对尿急的控制和/或增加膀胱容量的行为治疗;以抗胆碱药物(例如达非那新、非索罗定、奥昔布宁等)或神经毒素(例如肉毒杆菌素-A)进行的药物治疗;以及骶神经的电神经调节(例如使用InterStim®神经调节器设备(明尼苏

达州明尼阿波利斯美敦力公司))。虽然这些干预措施可能对于治疗某些患者的OAB是有效的,但是目前的药物治疗需要重复给药,而药理学方法和神经调节方法二者提供的是系统性的而非靶向性的干预,并且伴随有较高的副作用风险。

## 发明内容

[0009] 本发明在其各个方面提供了用于治疗OAB的靶向干预,其利用高频率起搏来直接驱动膀胱功能。与目前用于治疗OAB的系统性干预相反,本发明的各个方面是微创性的并且提供了降低的副作用风险。

[0010] 在一个方面,本发明涉及一种用于治疗患者的系统,其包括:至少一个电极组件,所述电极组件包括用于将所述至少一个电极组件固定定位在膀胱壁附近、之上或之内的保持元件;以及控制器,所述控制器与电极进行通信,并且被编程为通过所述至少一个电极组件之内的电极递送300Hz或以上频率的电刺激。在一些情况下,所述至少一个电极组件还能够记录(即接收或检测、可选地放大、滤波或以其他方式处理和/或传输)膀胱中的电信号。在一些情况下,保持元件选自于:夹子、针、缝合线、钉、组织粘合剂、贴片、扣状物、可膨胀的包裹物(wrap)、至少部分能插入膀胱壁中的螺旋或盘旋体、至少部分能插入膀胱壁的钩体、位于膀胱壁两对面对面的多个磁性元件以及吸力元件。可替代地或另外地,所述一个或多个电极组件可以被配置为粘附至膀胱的浆膜表面,和/或电极具有用于将电流递送至膀胱壁中的穿透元件。同时,控制器可选地包括无线天线以及高频脉冲发生器和/或起搏编程器中的至少一个;在其中控制器被植入在患者中或由患者携带的实施例中,包括这些特征连同接收无线指令的能力是有用的。一个或多个电极组件还可以包括与控制器进行通信的压力传感器。另外地或可替代地,电极组件还可以包括加速计以检测患者何时在运动(例如,锻炼、跑步等)。在一些情况下,该系统包括多个电极组件,每个组件包括至少一个电极。在这些实施例中,电极可以被分离地激活,和/或控制器可以被配置为从第一电极接收所记录的电信号并且经由第二电极递送刺激。可选地或另外地,控制器可以响应于输入而递送高频(300Hz或以上)或低频(10Hz或以下,但大于零Hz)刺激,或者可以基于用户所记录的信息而在一个或多个特定时间递送刺激。控制器可选地或另外地无线接收输入。除了别的以外,根据本发明的这一方面的系统适合于对膀胱过度活动症的治疗。

[0011] 在另一个方面,本发明涉及治疗患者的方法,其包括激活与患者膀胱壁相接触的电极,从而抑制膀胱内的自发电活动。电极可以与内膀胱表面和/或外(外部)膀胱表面相接触,并且可以响应于膀胱中的电信号而被激活,所述信号可选地由电极检测。在一些情况下,电极被定位于膀胱三角区附近或膀胱颈部附近,或者神经末梢附近。

[0012] 在又一方面,本发明涉及减轻有此需要的患者的膀胱过度活动症症状的方法,所述方法包括激活与患者膀胱壁相接触的至少一个电极,向其提供高频(>300Hz)起搏刺激。所述至少一个电极可以响应于输入而被激活,所述输入选自于:用户输入、由所述至少一个电极所测量的自发电活动、超过预先确定阈值的膀胱内的压力以及由预编程刺激算法生成的指令。可替代地或另外地,所述至少一个电极可以与膀胱颈部和膀胱三角区中的一个或多个相接触。在一些情况下,可以在系统中使用多个电极,所述电极可以与膀胱壁相接触,并且可以(例如通过使用多通道控制器而)可选地彼此独立地被激活。在一些情况下,一个或多个电极可以提供具有低幅度的高频刺激、具有高幅度的低频刺激或者具有高幅度的高

频刺激。

### 附图说明

[0013] 下面参考下列附图来描述本发明的各个方面,附图中相似的数字指代相似的元件,并且其中:

[0014] 图1A是膀胱的截面示意图,示出了根据本发明的各种实施例的起搏电极的放置。

[0015] 图1B是根据本发明的某些实施例的起搏系统的示意图。

[0016] 图1C和图1D示出了根据本发明的某些实施例的起搏过程。

[0017] 图2A和图2B示出了在根据本发明的某些实施例的起搏之前在犬膀胱中进行的一系列电记录。

[0018] 图3A、图3B和图3C示出了在根据本发明的某些实施例而应用(A)低频起搏刺激和(B-C)高频起搏刺激之后在犬膀胱中进行的电记录。

[0019] 除非在下面的说明书中另外提供,否则附图不一定是按照比例的,而是将重点放在说明本发明的原理上。

### 具体实施方式

[0020] 除了别的以外,本发明的系统和方法与目前使用的神经调节系统的区别在于其直接向膀胱而不是向诸如骶神经的上游传出神经施加刺激,其可能使除了膀胱以外的部位也受到神经支配。在本发明的各种实施例中,通过在各种膀胱表面上和各种膀胱区域中放置电极,实现了电流的直接递送。图1A示出了几种示例性的电极处理和放置。应该理解的是,本发明的一些实施例可以涉及将单个电极组件放置于所示出的部位之一处,而其他实施例将涉及将多个电极组件放置于所示出的部位中的两处或更多处。在一些情况下,如附图标记p所示,电极被放置在膀胱的粘膜表面上;可替代地或另外地,如附图标记q所示,电极被放置在膀胱的浆膜表面上,和/或包括两个元件的电极组件被放置在膀胱壁的任一侧(附图标记r)上。电极组件可以与膀胱壁的表面相接触,或者可以包括延伸至膀胱壁中的穿透元件,使得电极在组件内部署时邻近膀胱壁肌层内的神经末梢;在一些情况下,电极组件具有可完全植入膀胱壁之内的尺寸,并且可以包括例如可植入至膀胱壁中的微芯片或纳米芯片。并且,在一些情况下,电极被定位于阴部神经和外部膀胱括约肌中的一个或多个上或者阴部神经和外部膀胱括约肌中的一个或多个附近。

[0021] 在优选实施例中,至少一个电极组件被定位于以相对高密度的神经支配为特征的膀胱解剖区域中。例如,附图标记s表示在膀胱三角区或膀胱颈部部署的电极组件,所述区域以相对密集的神经支配为特征。电极组件可以通过非限制性示例包括带状部,其对浆膜表面上的三角区域提供360°的覆盖。在一些情况下,一个或多个电极组件所放置的一个或多个部位由电和/或视觉膀胱映射来确定。可替代地或另外地,多个电极组件排列在膀胱壁的至少一部分周围,因此可以单独地或者多个地驱动和/或记录电极,以识别出相对于膀胱的其他区域自发电活动增加(或减少)的一个或多个部位。一旦这些部位被识别出,可以选择单独电极或电极组来提供对其的最佳刺激。

[0022] 各种实施例中所利用的电极可以是单极的或双极的,后者在电极组件包括微刺激器的情况下是优选的。在一些实例中,其中每个电极或电极组件包括微刺激器的电极阵列

被定位于膀胱之内,并且单个元件(例如中心元件)被用作作为阴极而阵列中的一个或多个其他元件被用作作为一个或多个阳极。在优选的实施例中,一个或多个电极可以被用于刺激和记录。在一组实施例中,一个或多个电极记录自发的膀胱活动,并且当检测到特定波形或水平的活动时,一个或多个电极转换为递送刺激。在另一组实施例中,刺激响应于感测到的压力(例如超过了预设阈值的压力)而被递送。在相关的另一组实施例中,由用户(特别是患者或医护人员)激活一个或多个电极来提供刺激。在这些情况下,对电极、脉冲发生器和刺激编程器的控制可以由定制的硬件和/或软件,或者由在通用计算机上运行的应用来介导。具体地,在一些实施例中,可以由手机应用来触发刺激。另外,在一些情况下,系统100可以被用于递送低频刺激以帮助排尿:例如,为了刺激膀胱进行帮助排尿的收缩,用户(诸如难以排空的患者)可以触发低频刺激。可替代地,系统可以递送高频刺激以减少运动等时的活动。

[0023] 在使用多个电极或组件的情况下,其优选地(但不一定)能够被独立地驱动(例如借助于多通道控制器),使得一个或多个电极可以被用于刺激,而同时一个或多个电极被用于记录。

[0024] 电极组件优选地被固定在膀胱壁上的适当位置以防止移动或松动,并且可以使用类似于那些被用在心脏起搏导线中的夹子、针、缝合线、钉、组织粘合剂、螺旋或盘旋形元件,如无导线起搏器设备中所用的爪或钩,吸力元件,卷片和/或任何其他适合的固定手段来进行固定。固定手段优选地足够稳固,以将电极保持在适当位置并且防止由于膀胱收缩和/或流体流动造成的位移。在一些情况下,如图1中的附图标记r所示,电极组件夹住膀胱壁,并且包括至少一个用于保持电极的结构,例如,注入至膀胱壁中的磁性板或一个或多个磁性珠,或者可插入膀胱壁并且防止回缩的元件(诸如一旦部署就膨胀的元件)。

[0025] 现在转到图1B,示例性起搏系统100例如包括诸如控制电路101的控制机制、用于递送刺激的机制(刺激模块103)以及包括至少一个电极和一个或多个微刺激器和/或保持元件的电极组件106。系统还可以包括用以促进使用电极组件106来进行电记录的一个或多个记录模块102、存储装置104和/或用于接收输入(诸如由用户进行的编程或触发)的无线天线105。除了其他可能性之外,系统100与用户或另一设备之间的通信可替代地通过有线连接(未示出)或者通过光学或听觉装置(未示出)来介导。在某些实施例中,系统的至少一部分是便携式的并且可以由患者穿戴或携带。例如,系统组件可以通过腰带、背包来携带,或者可以植入患者的体腔内。在一些情况下,一个或多个电极与系统的其他组件被物理分离,并且借助于一根或多根电线或借助于无线天线被电耦合。

[0026] 在使用中,系统100将间歇性的高频(例如300Hz和以上)起搏递送至膀胱壁,以减少或消除造成OAB的异常电活动。起搏刺激在几秒到几分钟的时间内被递送,并且可以由用户响应于尿急感而触发(例如,如图1D中的方案300所示,借此接收到的用户输入301被用于递送高频率起搏302),或者由微控制器(其可以是控制电路101的一部分,或者可替代地,可以借助于无线天线105与系统100进行通信)响应于所记录的电活动(例如,如图1C的方案200所示,借此分析所记录的膀胱活动201,并且若检测到给定预先确定的活动202,则递送高频起搏203)或其他触发事件而触发。在一些情况下,还可以基于用户所记录的信息而递送起搏刺激,诸如电子患者排尿日记或记录排尿事件的传感器(例如,衬垫湿度传感器、指示去过卫生间的GPS传感器、姿势传感器)。在一个示例中,系统100登记一段时间内的排尿

事件,并且算法“学习”患者的排尿模式并及时触发刺激(而且如果存在多个电极,则调整频率和电极位置)以防止进一步不期望的排尿事件。系统100优选地足够耐用,以在几个月或几年内为膀胱提供定期刺激,并且简化诸如更换电池或消耗部件的定期维护任务。用户还可以定期对系统100进行充电,而不需要移除系统或更换任何电池。例如,在一些实施例中,使用感应充电天线系统来提供对系统的无线充电。在一些情况下,天线系统的组件(诸如充电垫)被配置为位于患者所使用的一件衣服(例如衬衫或夹克)或者一件寝具(例如床单或毛毯)之内,从而允许在日常活动期间或睡眠期间对系统进行充电。通过在患者经历诸如尿急、急迫性尿失禁或夜尿症的OAB症状时减少系统电能丧失的风险,进而提高系统效能,这样的布置相比于其他预期的OAB治疗可以提供显著优势。

[0027] 下面的非限制性示例中进一步示出了本公开的原理及其各种实施例。

[0028] 示例1:建立膀胱功能的犬模型

[0029] 本发明人利用犬膀胱模型来(i)测量和记录健康膀胱组织中的生物信号并且将活动信号部位与膀胱内的电极位置相关联,并且(ii)以生理盐水滴注并随后以辣椒素刺激剂滴注以强烈(acutely)模仿膀胱过度活动症,测量健康犬的膀胱壁中的多个病灶中的局部电活动。两只雌性混血犬被用于该研究。使用128通道电生理实验室系统专业版记录系统(Boston Scientific,Marlboro,MA)和MicroPace EP刺激器(Sydney,Australia)来记录电信号并在膀胱中执行电刺激。EP记录系统被设置为在所有双极性设置中测量和记录常规电极极性和反向电极极性。Grass电刺激器也被用于300Hz的高频刺激。

[0030] 使用被用于膀胱内记录的75-mm 64电极阵列Constellation导管(Boston Scientific,Marlboro,MA)来进行膀胱活动的记录。本发明人还测试了10-电极Dynamic Deca导管和14-电极Orbiter PV导管。

[0031] 在每个动物中,在室温下用生理盐水将膀胱充满。将电生理导管放置在不同的膀胱体积处,例如分别为50ml、100ml、150ml、200ml和300ml,在测量期间,本发明人始终试图保持最佳的电极-组织接触。获得并存储与相关解剖位置处的导管放置相关联的荧光图像,以用于术后分析。还测量并记录膀胱内压力和直肠压力。

[0032] 示例2:膀胱活动的基线测量

[0033] 如图2A(100mL膀胱体积)和图2B所示,在两个实验动物中都观察到了自发电信号,并且如其他人先前所述,基本上随机出现。然而,自发电活动在实验早期期间似乎更大,并且在实验后期期间明显减少。尽管图2A中的迹线还示出了运动伪影,但发明人注意到,基于时间量度和/或幅度,其很容易与自发电活动区分开。

[0034] 在从50mL到300mL的各种膀胱体积处进行记录,并且本发明人观察到,相对于膀胱体积保持基本恒定期间,自发电活动在膀胱体积变化(即增加)期间增加。不希望受任何理论束缚,这些结果表明伴随着体积变化的膀胱壁局部变形可能刺激膀胱传入活动。

[0035] 示例3:犬膀胱的低频起搏和低频起搏

[0036] 如图3A所示,以500ms周期长度对膀胱施加低频(2Hz)起搏。在某些情况下,低频电刺激(刺激伪影可见为周期性垂直偏转)激活经历了有限的传播的局部肌肉收缩。相比之下,图3B示出了应用高频率起搏(300Hz)(左侧可见的刺激伪影),观察到相对较少的局部电信号,表明在一些情况下,高频起搏(而不是低频起搏)足以减少膀胱中的自发电活动。诸如图3C中所示出的在高频起搏下另外的电记录强化了暗示。在高频刺激之前,存在从不

同记录电极观察到的自发活动(以箭头进行指示),所述不同记录电极反映了膀胱不同区域处的电活动(参见图的左侧)。然而,在一系列高频刺激之后,没有观察到活动的电信号,突显了高频刺激在抑制神经纤维支配膀胱肌壁时的功效。

[0037] 结论

[0038] 上述示例集中于对膀胱的起搏以限制自发电活动,从而治疗OAB。然而,本领域技术人员将会理解,上面所示出的实施例在与身体器官或内腔中的异常自发电活动有关的各种疾病的治疗中是有用的。例如,与上述那些类似的电极和系统在治疗消化道疾病(包括但不限于胃和/或大肠与小肠)时可以有用的。用于治疗这些疾病的上述电极、系统和方法的使用在本发明的范围之内。

[0039] 如这里所用的短语“和/或”应理解为表示如此结合的元素“任一个或两个”,即,在一些情况下结合呈现而在其它情况下分离呈现的元素。除了由“和/或”从句特别标识的元素外,不论是否与那些被特别标识的元素相关或不相关,都可以可选地呈现其他元素,除非明确地指出与之相反。因此,作为非限定性示例,当与诸如“包括”的开放式语言结合使用时,对“A和/或B”的引用在一个实施例中可以指代没有B的A(可选地包括除了B的元素);在另一个实施例中,指代没有A的B(可选地包括除了A的元素);在又一个实施例中,指代A和B(可选地包括其他元素);等等。

[0040] 除非本文另外定义,否则术语“基本上由.....组成”表示排除促成功能的其他材料。尽管如此,这些其他材料可以共同或单独地以痕量存在。

[0041] 如在本说明书中所使用的,术语“基本上”或“近似”是指(例如按重量或按体积计)加或减10%,并且在一些实施例中,加或减5%。贯穿本说明书对“一个示例”、“示例”、“一个实施例”或“实施例”的引用意味着结合该示例描述的特定特征、结构或特性被包括在现有技术的至少一个示例中。因此,贯穿本说明书在各个地方出现的短语“在一个示例中”、“在示例中”、“一个实施例”或“实施例”不一定都指的是相同的示例。此外,特定特征、结构、例程、步骤或特性可以以任何适合的方式组合在本技术的一个或多个示例中。本文提供的标题仅仅是为了方便,并不旨在限制或解释所要求保护的技术的范围或含义。

[0042] 以上描述了本发明的某些实施例。然而,明确指出的是,本发明不限于那些实施例,而是意向为对本文所明确描述的内容的添加和修改也被包括在本发明的范围之内。此外,要理解的是,这里所描述的各种实施例的特征不是相互排斥的,并且在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以存在于各种组合和排列中(即使这样的组合或排列没有在这里进行表达)。事实上,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,本领域普通技术人员可以想到本文所描述内容的变型、修改和其他实现。这样,本发明不仅仅由前面的说明性描述来定义。



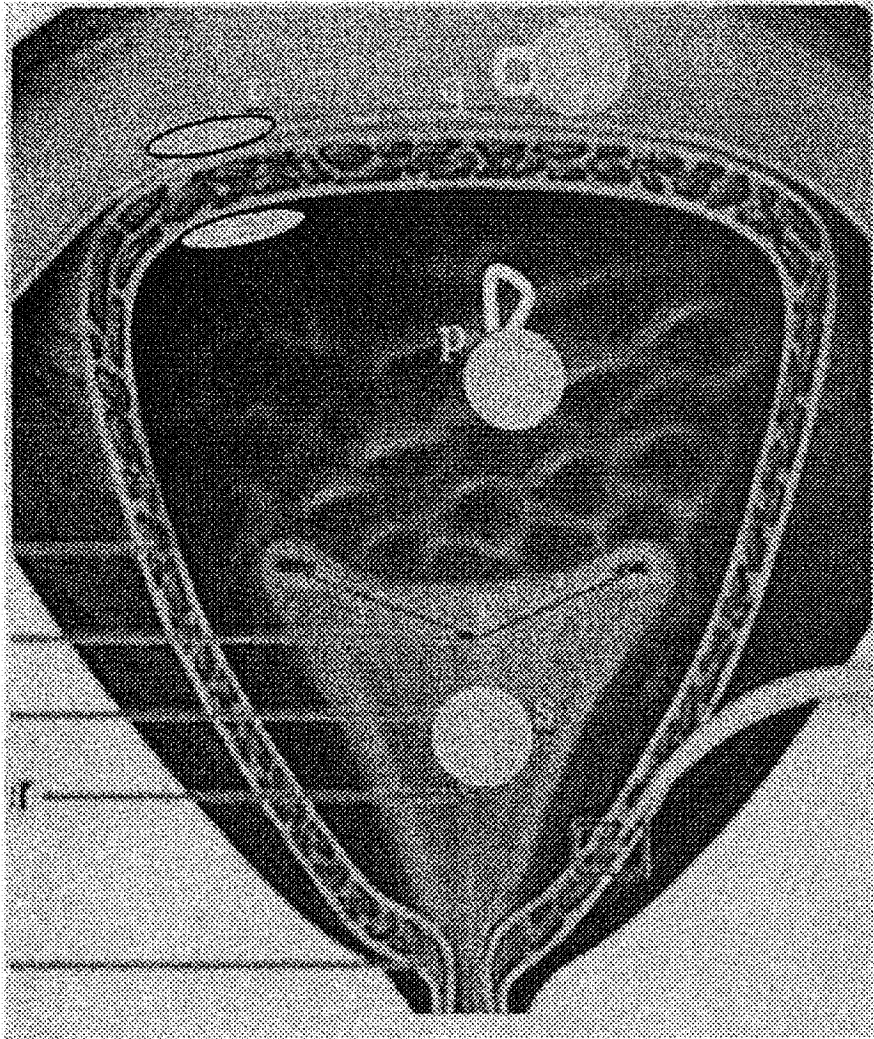


图1A

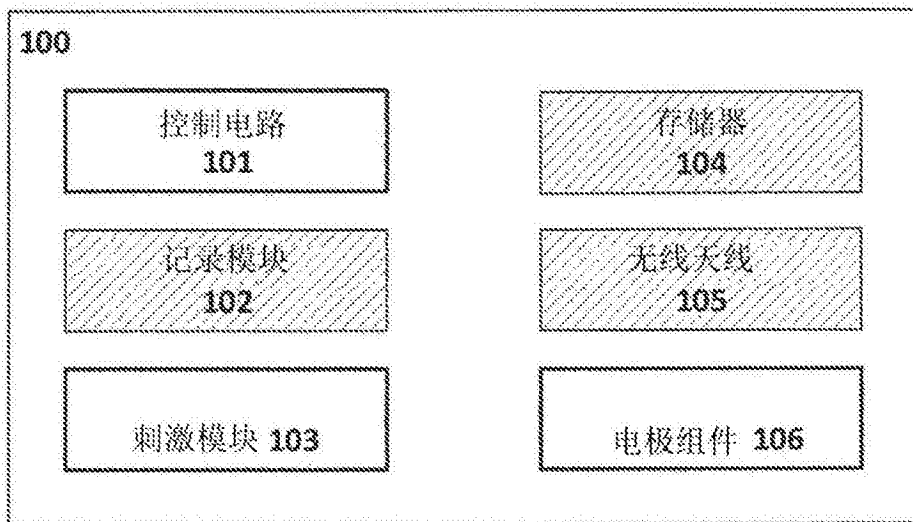


图1B

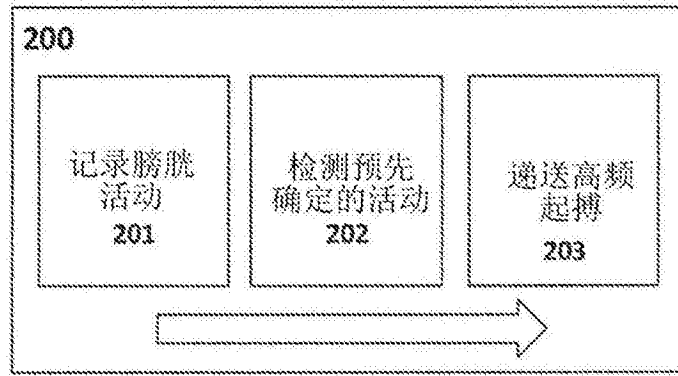


图1C

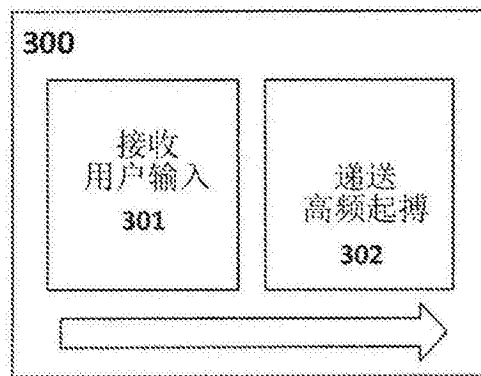


图1D

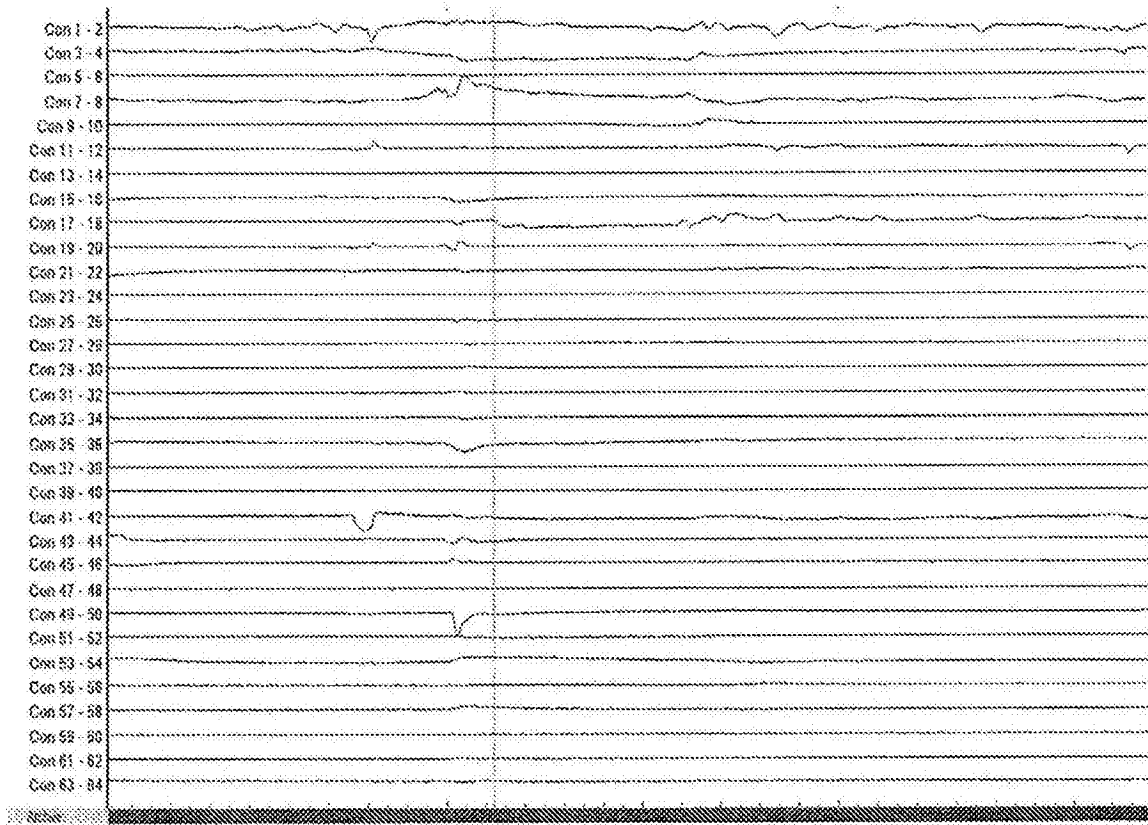


图2A

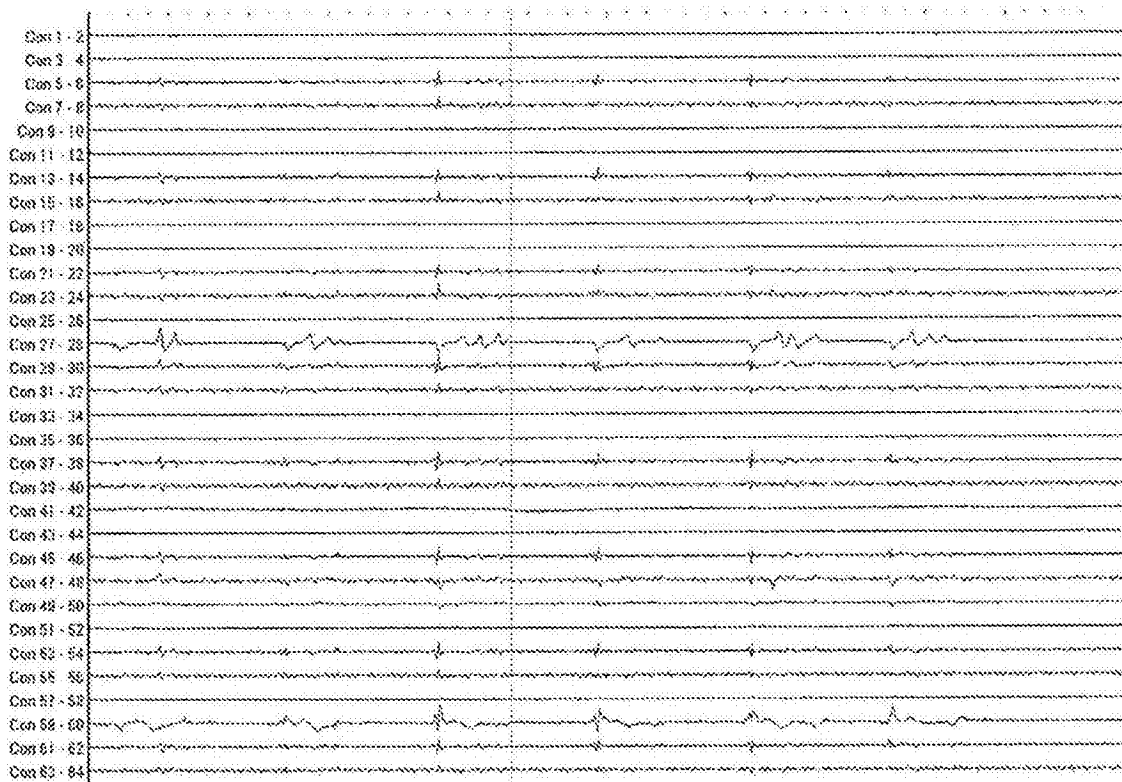


图2B

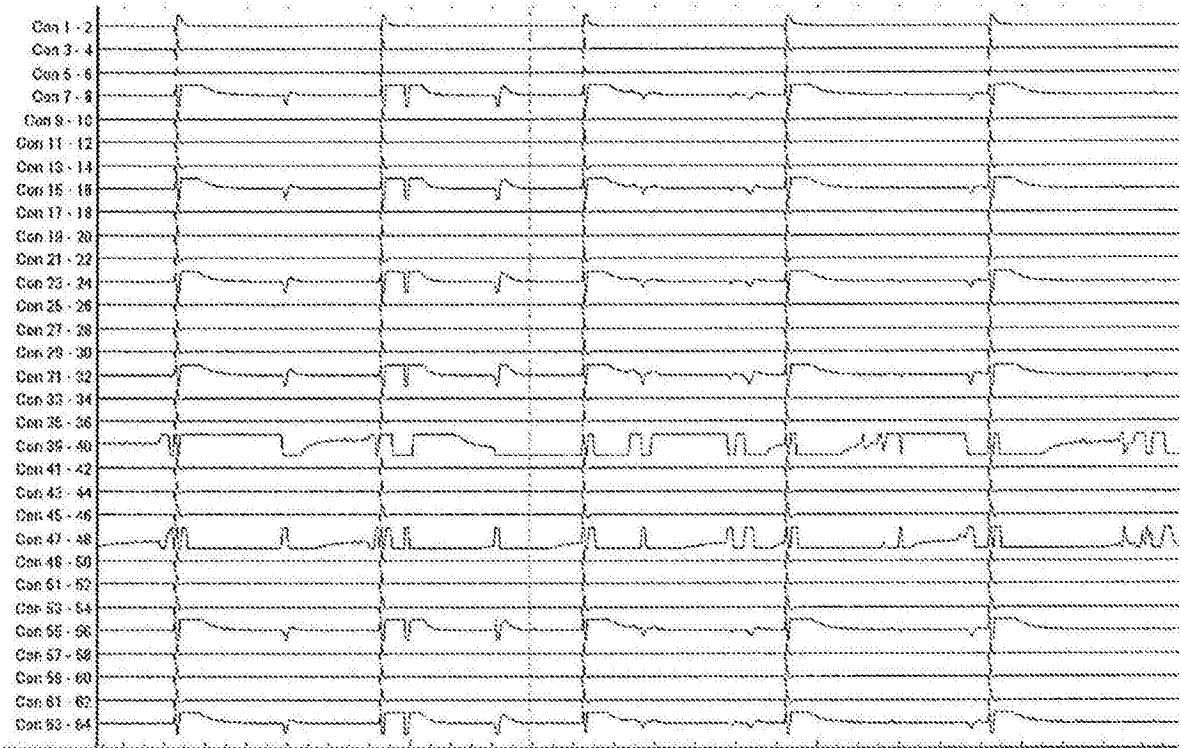


图3A

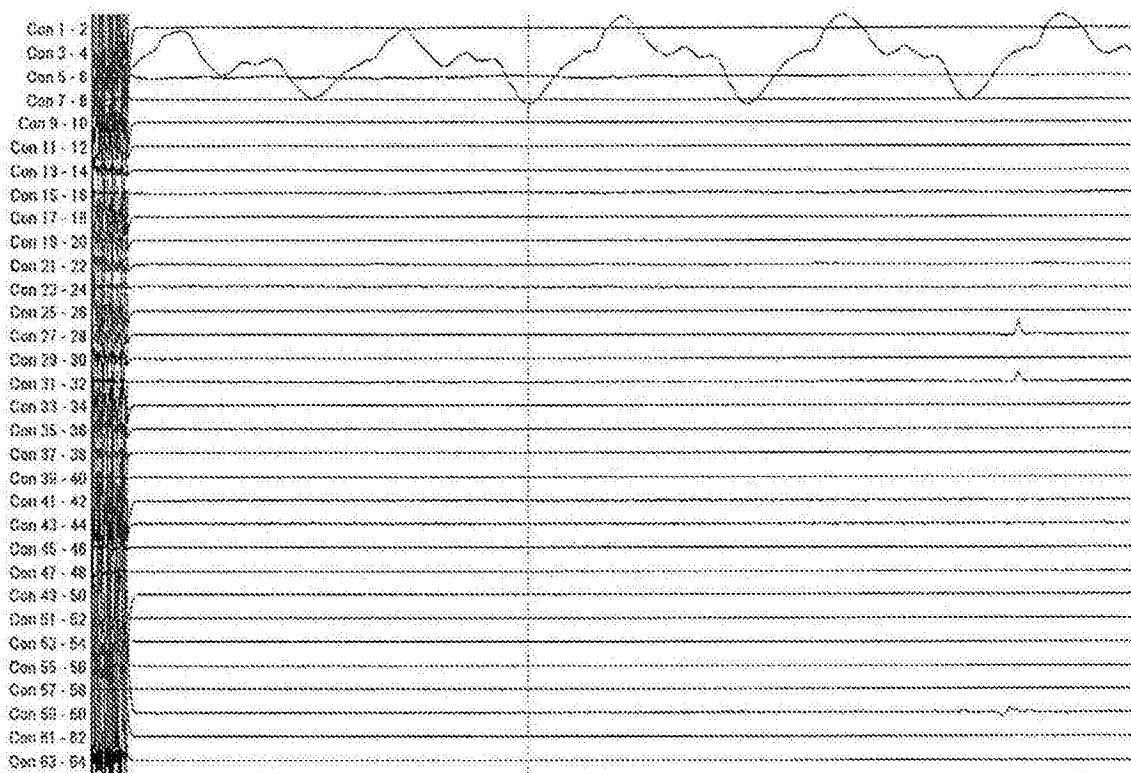


图3B

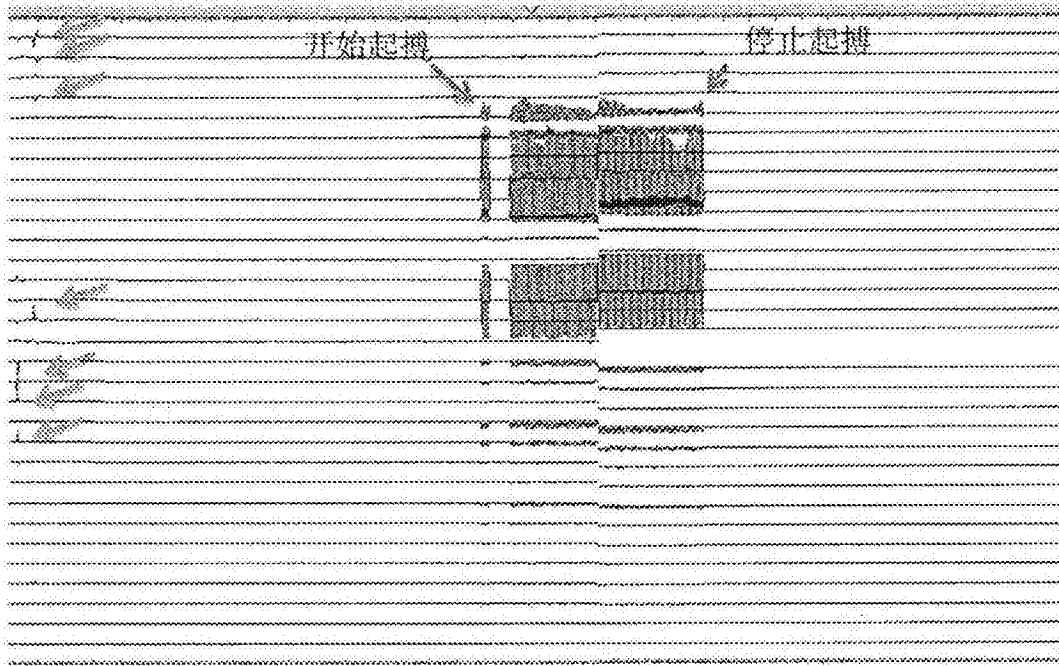


图3C