



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108601526 B

(45) 授权公告日 2021. 09. 28

(21) 申请号 201680075718.4

(22) 申请日 2016.12.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108601526 A

(43) 申请公布日 2018.09.28

(30) 优先权数据
1522661.6 2015.12.22 GB
1608600.1 2016.05.16 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.06.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2016/054013 2016.12.21

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/109484 EN 2017.06.29

(73) 专利权人 谢菲尔德大学

地址 英国南约克郡

(72) 发明人 布莱恩·布朗
迪里库克武·阿努巴

(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.
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/053 (2021.01)

审查员 王歆媛

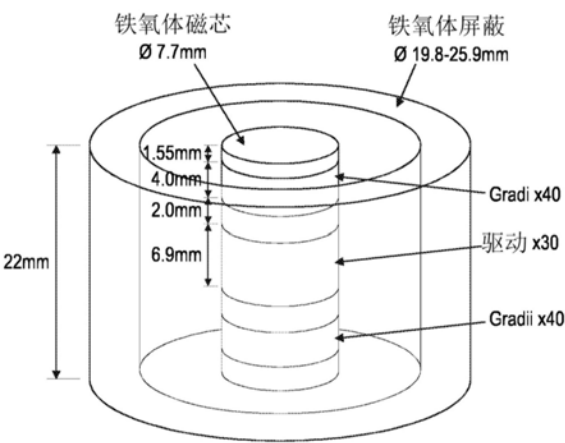
权利要求书2页 说明书12页 附图15页

(54) 发明名称

确定组织的电导率的设备和方法

(57) 摘要

用于使用磁阻抗谱来确定目标子宫颈组织的电导率的设备,包括:励磁线圈,其用于产生能够在目标子宫颈组织中感应电流的磁场;梯度计,其用于检测由感应电流引起的磁场中的扰动,该梯度计包括屏蔽装置,其用于最小化对除目标组织以外的组织的敏感性;处理装置,其用于根据扰动来确定目标子宫颈组织的电导率。



1. 一种用于使用磁阻抗谱来确定目标人或动物组织的电导率的设备, 包括:
励磁装置, 其用于产生能够在所述目标人或动物组织中感应电流的磁场;
检测装置, 其用于检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动, 所述检测装置包括屏蔽装置, 其用于最小化对除所述目标人或动物组织以外的组织的敏感性;
处理装置, 其用于根据所述扰动来确定所述目标人或动物组织的电导率;
其中, 所述励磁装置和所述检测装置共线地布置, 所述检测装置包括被等距离放置在所述励磁装置两侧的两个感测线圈, 使得所述目标人或动物组织被放置在所述感测线圈中的一个的前面, 从而在使用中, 所述目标人或动物组织不位于所述励磁装置与所述检测装置之间。
2. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述目标人或动物组织是子宫颈组织。
3. 根据权利要求1或2所述的设备, 其中, 所述励磁装置是励磁线圈并且所述检测装置是包括所述两个感测线圈的梯度计。
4. 根据权利要求1或2所述的设备, 其中, 所述励磁装置是梯度计并且所述检测装置是线圈。
5. 根据权利要求3所述的设备, 其中, 所述梯度计包括磁阻装置, 其用于检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动。
6. 根据权利要求3所述的设备, 其中, 所述两个感测线圈为两个梯度计感测线圈, 其用于检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动。
7. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述屏蔽装置包括铁氧体屏蔽。
8. 根据权利要求7所述的设备, 其中, 所述铁氧体屏蔽还包括同心铁氧体模制品。
9. 根据权利要求6所述的设备, 还包括铁氧体磁芯, 所述励磁线圈和所述梯度计感测线圈被缠绕在所述铁氧体磁芯上。
10. 根据权利要求3所述的设备, 其中, 所述励磁线圈包括0.2mm厚的铜线。
11. 根据权利要求3所述的设备, 其中, 所述励磁线圈包括30匝。
12. 根据权利要求6所述的设备, 其中, 所述梯度计感测线圈包括0.1mm厚的铜线。
13. 根据权利要求6所述的设备, 其中, 所述梯度计感测线圈各自包括40匝。
14. 根据权利要求6所述的设备, 其中, 所述梯度计感测线圈与所述励磁线圈等距。
15. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述设备的最大外径小于30mm。
16. 根据权利要求1所述的设备, 还包括壳体, 其用于励磁装置和检测装置, 其中, 所述壳体由PEEK或可加工陶瓷制成。
17. 根据权利要求16所述的设备, 其中, 所述壳体包含电场屏蔽。
18. 根据权利要求17所述的设备, 其中, 所述电场屏蔽为金属化聚合物膜或导电涂层。
19. 根据权利要求1所述的设备, 还包括手柄, 并且, 其中, 所述处理装置的至少一部分被包含在所述手柄内。
20. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述处理装置具有每秒1亿个采样的采样率。
21. 根据权利要求6所述的设备, 其中所述设备包括非铁氧体管, 所述励磁线圈和所述梯度计感测线圈被缠绕在所述非铁氧体管上。
22. 根据权利要求21所述的设备, 其中, 所述非铁氧体管是玻璃管。
23. 一种使用磁阻抗谱来确定目标人或动物组织的电导率的方法, 包括以下步骤:

将励磁装置放置在目标人或动物组织附近；

使励磁装置通电以产生能够在所述目标人或动物组织中感应电流的磁场；

使用检测装置来检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动；

根据所述扰动来确定所述目标人或动物组织的电导率；

其中，所述励磁装置和所述检测装置共线地布置，所述检测装置包括被等距离放置在所述励磁装置两侧的两个感测线圈，所述目标人或动物组织被放置在所述感测线圈中的一个的前面；以及

其中，在使用中，所述目标人或动物组织不位于所述励磁装置与所述检测装置之间。

24. 根据权利要求23所述的方法，其中，所述目标人或动物组织是子宫颈组织。

确定组织的电导率的设备和方法

技术领域

[0001] 本公开涉及用于确定人或动物组织的电导率的设备和方法的领域,并且特别地但非排他地涉及用于确定早产的可能性的设备和方法。

背景技术

[0002] 早产是没有结构异常的三分之二的婴儿的围产期死亡的原因。其对稀缺的卫生资源造成巨大的经济负担,因为每个出生的非常早产的婴儿在新生儿护理中花费数万英镑。在妊娠28周前出生时,4个婴儿中有1个患有残疾。这些残疾每年可能花费数十万英镑来治疗。家人也承受巨大的心理负担,父母一方通常不得不放弃工作以照顾残疾儿童。尽管早产儿的存活率正在提高,但早产率在增大,目前在所有新生儿中占7-12%。不存在识别早产的妇女的可靠手段。用于识别处于早产高风险的妇女的当前方法(诸如子宫颈超声和胎儿纤连蛋白测定)在没有早产史的妇女中具有有限的准确性。因此,用于通过一般检查(universal screening)来可靠地预测早产的技术是非常令人期望的。

[0003] 电阻抗谱(EIS)是可以被用于评估子宫颈癌前病变的已知技术,如例如在W02006/129108 (Brown和Tidy)以及W02006/129116 (Brown和Tidy)中所阐述的那样。关于用于子宫颈研究的EIS的其他出版物包括:

[0004] Avis(1996).In vitro multifrequency electrical impedance measurements and modelling of the cervix in late pregnancy.Physiol Meas 17Suppl 4A:A97

[0005] Brown(2000).Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia.Lancet 355(9207):892

[0006] Gandhi(2006).Comparison of human uterine cervical electrical impedance measurements derived using two tetrapolar probes.Biomed Eng Online 5:62

[0007] Gandhi(2006).Electrical impedance spectroscopy of the cervix in non-pregnant and pregnant women.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 129:145

[0008] Jokhi(2009).Reproducibility and repeatability of measuring the electrical impedance of the pregnant human cervix.Biomed Eng Online 8:10;以及

[0009] Jokhi(2009).The role of cervical Electrical Impedance Spectroscopy in the prediction of the course and outcome of induced labour.BMC Pregnancy Childbirth 9:40.

[0010] 本申请人已经研究了使用EIS测量子宫颈对“非常小的电流”的“电阻”(换言之,子宫颈组织的电导率)以检测可能在早产之前的变化的价值。处于早产高风险的妇女的系列初步研究显示了对于37周和34周之前的早产的预测准确性。然而,使用EIS技术观察到显著的测量误差,并且期望提高测量的准确性和可重复性。针对EIS技术中的测量误差的一个可能原因是通过EIS探针难以确保对于子宫颈组织的一致压力。子宫颈上的黏液层影响组织电导率,增加了更多的误差。

[0011] 本发明的目的是解决与已知的现有技术相关联的缺点。

发明内容

[0012] 本发明的方面和实施例提供了如所附权利要求中所要求保护的设备和方

[0013] 根据本发明的一方面,提供了用于使用磁阻抗谱来确定目标子宫颈组织的电导率的设备,其包括:

[0014] 励磁装置,其用于产生能够在所述目标子宫颈组织中感应电流的磁场;

[0015] 检测装置,其用于检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动,所述检测装置包括屏蔽装置,其用于最小化对除所述目标组织以外的组织的敏感性;

[0016] 处理装置,其用于根据所述扰动来确定所述目标子宫颈组织的电导率。

[0017] 根据本发明的另一方面,提供了用于使用磁阻抗谱来确定目标人或动物组织的电导率的设备,其包括:

[0018] 励磁装置,其用于产生能够在所述目标人或动物组织中感应电流的磁场;

[0019] 检测装置,其用于检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动,所述检测装置包括屏蔽装置,其用于最小化对除所述目标组织以外的组织的敏感性;

[0020] 处理装置,其用于根据所述扰动来确定所述目标人或动物组织的电导率。

[0021] 优选地,所述励磁装置和所述检测装置与所述目标组织在其一端共线地布置。优选地,在使用中,所述目标组织不位于所述励磁装置与所述检测装置之间。

[0022] 在一实施例中,所述励磁装置是励磁线圈并且所述检测装置是梯度计。可替代地,所述励磁装置是梯度计并且所述检测装置是线圈。

[0023] 在一实施例中,所述梯度计包括至少两个梯度计感测线圈,其用于检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动。

[0024] 可替代地,所述梯度计包括磁阻装置,其用于检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动。

[0025] 在一个实施例中,所述屏蔽装置包括铁氧体或其他高磁导率材料屏蔽和/或同心铁氧体或其他高磁导率材料模制品。

[0026] 所述设备还可以包括铁氧体磁芯,所述励磁线圈和所述梯度计感测线圈被缠绕在其上。

[0027] 在一个实施例中,所述励磁线圈包括0.2mm厚的铜线和/或可以包括30匝。

[0028] 所述梯度计感测线圈可以包括0.1mm厚的铜线和/或可以各自包括40匝。在一个实施例中,所述梯度计感测线圈与所述励磁线圈等距。

[0029] 优选地,所述设备的最大外径小于30mm。

[0030] 所述设备还可以包括用于励磁装置和检测装置的壳体,其优选地由PEEK或可加工陶瓷制成,并且进一步优选地包含诸如金属化聚合物膜或导电涂层的电场屏蔽。

[0031] 所述设备还可以包括手柄,可选地,其中所述处理装置的至少一部分被包含在上述手柄内。

[0032] 在一实施例中,所述处理装置具有每秒1亿个采样的采样率。

[0033] 根据本发明的另一方面,提供了一种使用磁阻抗谱来确定目标人或动物组织的电导率的方法,其包括以下步骤:

- [0034] 将励磁装置放置在所述目标组织附近；
- [0035] 使励磁装置通电以产生能够在所述目标组织中感应电流的磁场；
- [0036] 使用检测装置来检测由所述感应电流引起的所述磁场中的扰动；
- [0037] 根据所述扰动来确定所述目标人或动物组织的电导率。
- [0038] 在一个实施例中，所述目标人或动物组织是子宫颈组织。
- [0039] 在所附权利要求中限定另外的特征。
- [0040] 在此申请的范围內，明确旨在的是，在前述段落中、在权利要求和/或下面的描述和图中所阐述的各种方面、实施例、示例以及可替换方案以及特别是其各个特征可以独立地或以任意组合来进行。也就是说，除非此类特征不兼容，否则所有实施例和/或任一实施例的特征可以以任何方式和/或组合进行组合。本申请人保留更改任何最初提交的权利要求或相应提交的任何新权利要求的权利，包括修改起初提交的从属于和/或包含任何其他权利要求的任何特征的权利，尽管起初未以该方式要求保护。
- [0041] 贯穿此说明书的描述和权利要求，词语“包括(comprise)”和“包含(contain)”以及该词语的变型，例如“包括(comprising)”和“包括(comprises)”意味着“包括但不限于”，并且并不旨在(并且不)排除其他部分、添加物、部件、整体(integer)或步骤。
- [0042] 贯穿此说明书的描述和权利要求书，单数涵盖复数，除非上下文另有要求。特别是，其中，使用不定冠词，除非上下文另有要求，否则说明书应被理解为考虑复数以及单数。

附图说明

- [0043] 现在将参照附图仅通过举例描述本发明的一个或多个实施例，其中：
- [0044] 图1和2是根据本发明的一个方面的实验室原型设备的图；
- [0045] 图3示出了来自实验室原型设备的结果；
- [0046] 图4是空心梯度计(air-cored gradiometer)设备的图；
- [0047] 图5是铁氧体磁芯梯度计(ferrite-core gradiometer)设备的图；
- [0048] 图6示出了相对于盐水电导率的梯度计信号；
- [0049] 图7示出了相对于距离的梯度计信号；
- [0050] 图8示出了长度和直径以mm给出的空心 and 铁氧体磁芯线圈系统；
- [0051] 图9示出了用于MIS系统的图案化电场屏蔽(patterned electric-field screening)；
- [0052] 图10(a)示出了空心MIS梯度计的轴对称2D磁通密度的模拟结果，其中小的分布箭头表示磁通的分布；
- [0053] 图10(b)示出了铁氧体磁芯MIS梯度计的轴对称2D磁通密度的模拟结果，其中小的分布箭头表示磁通的分布；
- [0054] 图10(c)示出了针对空心MIS梯度计模拟的盐水样品中2D感应电流密度的模拟结果；
- [0055] 图10(d)示出了针对铁氧体磁芯MIS梯度计模拟的盐水样品中2D感应电流密度的模拟结果；
- [0056] 图10(e)示出了针对空心MIS梯度计的盐水样品中3D感应电流密度的模拟结果；
- [0057] 图10(f)示出了针对铁氧体磁芯MIS梯度计的盐水样品中3D感应电流密度的模拟

结果;

[0058] 图11 (a) 是信号穿透(signal penetration)模拟的示意图;

[0059] 图11 (b) 示出了信号穿透深度的模拟结果;

[0060] 图12示出了被用于测试磁屏蔽效果的圆柱形容器;

[0061] 图13 (a) 示出了针对空心探针,使用蒸馏水和四个盐水样品在50kHz (线203)、100kHz (线202) 和300kHz (线201) 的频率下的电导率测量的结果;

[0062] 图13 (b) 示出了针对铁氧体磁芯探针,使用蒸馏水和四个盐水样品在50kHz (线206)、100kHz (线205) 和300kHz (线204) 的频率下的电导率测量的结果;

[0063] 图14 (a) 示出了在将1.0Sm⁻¹盐水填充到围绕空心MIS探针 (线207) 和铁氧体磁芯MIS探针 (线208) 的不同深度的圆柱中的情况下,100kHz的驱动频率下对于周围组织的磁屏蔽的结果;

[0064] 图14 (b) 示出了对于图14a中所示实验的来自周围组织的最大贡献;

[0065] 图15示出了空心MIS探针 (线209) 和铁氧体磁芯 (线210) MIS探针相对于样品距离的敏感性测量结果;

[0066] 图16 (a) 示出了当将前臂放置在空心MIS梯度计探针的面上时,使用三个频率 (50kHz,100kHz和300kHz) 测量人前臂的电阻率(ρ)的结果;并且

[0067] 图16 (b) 示出了当将前臂放置在铁氧体磁芯MIS梯度计探针的面上时,使用三个频率 (50kHz,100kHz和300kHz) 测量人前臂的电阻率(ρ)的结果。

具体实施方式

[0068] 已经认识到可以使用称为磁阻抗谱 (MIS) 的技术来实现对子宫颈的无接触和较深入的评估。已经知道的是,将磁阻抗谱用于测量大脑和肝脏组织的性质 (例如参见IEEE Transactions on Biomedical Engineering Vol 50 2003 07 01, pp 870-880 Scharfetter et al), 并且其已经被建议作为量化局部缺血的方法,但之前并未提出将其作为测量子宫颈或其他生殖道组织的结构、组成和电导率的方法。为了获得在子宫颈环境中使用MIS所需的敏感性和准确度,需要克服许多实际问题,并且简单地适应已知的MIS技术并不简单。特别地,存在对于MIS探针在子宫颈环境中有限的工作空间造成的困难。简单地适应已知的MIS探针以用于阴道并不简单。例如,Scharfetter设备要求设备的线圈围绕或被放置在被测组织的相对侧上。这对于测量子宫颈显然并不实际。已知的MIS设备通常也太而不能用于受限制的阴道空间,这是有问题的,因为要求MIS探针位于非常接近被测组织的位置。MIS探针的微型化是具有挑战性的,因为线圈直径与检测到的信号之间存在立方关系,使得即使探针尺寸小幅减小也会导致非常显著且不想要的敏感性下降。此外,如何将探针从不想要的敏感性屏蔽到阴道壁或不是期望测量其电导率的目标组织的其他相邻组织是不明显的。

[0069] MIS技术使用MIS探针形式的设备来执行,所述MIS探针包括能够在不需要表面电极与组织接触的情况下测量组织的电导率的传感器 (与需要接触的EIS技术形成对比)。探针包括一个线圈,通过该所述线圈电流可以通过并且可以靠近子宫颈放置。电流产生在子宫颈组织内感应小电流的磁场。这些小电流转而在磁场中产生小扰动,这可以用来确定组织的电导率。

[0070] 一种可能的设备设计使用单个线圈既用于感应组织中的电流又用于检测在磁场中所产生的小扰动。这种设计可以记录电导率的巨大变化,但会受到热和几何漂移导致的显着误差,使其不适合于体内(in vivo)。

[0071] 解决这些误差的改进的设备设计使用一个线圈来感应电流(“励磁装置”)以及被连接作为梯度计的至少两个另外的线圈来记录磁场中的扰动(“检测装置”)。热量和几何误差可通过线圈组件的重复位移而减小。

[0072] 使用电磁互易原理,可替代地可以使用梯度计作为励磁装置以及励磁线圈作为检测装置。

[0073] 在要求保护的本发明的一个实施例中,两个感测线圈与励磁线圈等距离地放置,并且样品被放置在感测线圈中的一个的前面。

[0074] 不同于现有技术的MIS系统,感测线圈和励磁线圈都与样品组织在其一端共线地布置。样品组织不位于线圈之间,即线圈不围绕样品或从多于一个方向访问样品。在Scharfetter中,场非常靠近励磁线圈,这对于将梯度计靠近其是妨碍(因为梯度计有可能从励磁线圈中拾取非常大的不想要的信号,降低对来自组织样品的相对较小信号的敏感性。本发明的独特的共线布置意味着探针能够适配进入受限制的阴道空间(或其他内部空间)中并且仅从一个方向进入样品组织。

[0075] 在使用中,交流电流流过励磁线圈并感应初级磁场。该磁场因此在样品中感应出电场,其感应电涡流。然后样品中的涡流产生次级磁场。初级磁场和次级磁场两者都在感测线圈中产生电动势(e.m.f.)。当两个感测线圈反相连接在一起时,初级磁场感应的电压被抵消,并且只有与次级磁场的差异保留。当样品被放置在感测线圈中的一个的附近时,同时远离另一个,两个感测线圈中的e.m.f.由于到样品的距离不同而不同。e.m.f.的准静态近似值可以由等式1给出:

$$[0076] \quad \frac{\Delta V}{V} = Pf\mu_0(2\pi f\epsilon_0\epsilon_r - j\sigma) + Q\chi \quad (1)$$

[0077] 其中 ΔV 是来自次级磁场的e.m.f., V 是来自初级磁场的e.m.f., μ_0 是真空中磁导率, f 是驱动电流的频率, ϵ_0 是真空中介电常数, ϵ_r 是样品的相对介电常数, σ 是样品的电导率, χ 是样品的磁化率, P 和 Q 是与样品尺寸、形状以及与线圈的距离有关的几何因子

[0078] 与原始信号 V 相比,样品中的涡流在感测线圈中产生同相信号和正交信号 ΔV 两者,其分别作为方程(1)中的实部和虚部给出。 ΔV 的异相信号由样品的电阻分量引起,并与样品电导率和驱动频率成比例。

[0079] 规格

[0080] 期望该设备具有以下规格:

要测量的电导率范围	-	0.1Sm ⁻¹ 至 1.0Sm ⁻¹
频率范围	-	50kHz 至 500kHz
[0081] 准确度要求	-	在电导率范围内达到 10%
机械限制	-	直径小于 30mm

[0082] 实验室原型设备

[0083] 基于梯度计原理的原型设备已经在实验室中构建和测试。原型设备使用比体内可能的更大(57mm直径)的线圈。已知(参见:Hart et al., A non-invasive electromagnetic conductivity sensor for biomedical applications, IEEE Trans. on Biomed. Eng., 35, 12, 1011-1021, 1988)敏感性将与 r^3 成比例地降低(其中 r 是线圈半径),但是这种降低可以通过增加电流感应线圈上的匝数来部分地补偿。

[0084] 如图1所示,原型设备包括线圈探针(两个梯度计线圈GRADi和GRADii、缠绕在57mm直径的成型器上的同轴对准的励磁线圈EXC、运算放大器电路和动态信号分析器(HP3561A信号分析器,美国惠普))。将样品(0.6L NaCl溶液)放置在线圈组件的顶部。

[0085] 线圈被水平安装,并且机械夹具被构造为使得具有一系列电导率的盐水填充样品能够与线圈组件接触。

[0086] 两个梯度计线圈被放置在励磁线圈的两侧,间距为3mm(图2)。参照图2(a),探针由梯度计(两个线圈GRADi和GRADii)以及励磁线圈(EXC)组成,励磁线圈(EXC)距每个梯度计线圈3mm放置。三个线圈同轴对齐。(b)每个线圈都封闭有载碳(carbon loaded)导电塑料膜(接地)。在屏蔽袋(shielding bag)的开始和结束之间留有间隙,以避免在膜上感应任何电流。

[0087] 每个梯度计线圈(GRADi, GRADii)由20匝0.21mm直径的导线制成,屏蔽有导电塑料膜(RS 550-117,英国RS Components有限公司),并且被缠绕在具有57mm外径的成型器上。励磁线圈(EXC)使用26匝0.45mm直径导线,屏蔽有导电塑料膜,并且被放置在两个梯度计线圈之间。

[0088] 励磁线圈由来自函数发生器的100kHz、 $5.02V_{\text{rms}}$ 正弦信号(V_{EXC})驱动。通过使用运算放大器电路,来自梯度计的残余信号 V_{GRAD} 进一步减少。 V_{EXC} 被连接到一个分压器,其被调整为从梯度计中减去同相残余信号,并保留由盐水样品中感应的电流造成的 90° 异相信号。放大器的输出电压由动态信号分析器进行分析,所述分析器给出与 V_{EXC} 相比的信号幅度(V_{OUT})和相位差(ϕ)。下表1中给出了当不存在样品时每个线圈上的线圈参数和电压(在100kHz下)。

	线圈	$L (\mu H)$	$R(\Omega)$	$Z(\Omega)$	V^0	$\phi(^{\circ})$
[0089]	EXC	73.05	0.935	45.9	$5.02V_{\text{rms}}$	0
	GRADi	47.85	1.865	30.12	$1.430 \text{ mV}_{\text{rms}}$	0.7
	GRADii	48.15	2.09	30.34	$1.429 \text{ mV}_{\text{rms}}$	0.5
[0090]	GRADi+ii				$194.6 \mu V_{\text{rms}}$	-67.7

[0091] 表1:当不存在样品时跨每个线圈的线圈参数和电压(在100kHz处)。

[0092] L =感应, R =电阻, Z =100kHz处的阻抗。 V^0 是跨每个线圈的电压,并且 ϕ 是与EXC上的电压相比的相位差。

[0093] 实验室测量

[0094] 在 $21.5 \pm 1^\circ\text{C}$ 的室温下制造了具有0.0003、0.235、0.520、0.743和 $1.016 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$ 的电

导率的五个盐水样品。使用电导计(型号Jenway 470,英国比比科技公司)测量电导率。将溶液放置在五个塑料容器(圆形,0.6L容量,12.5cm直径,5cm高度)中。

[0095] 通过将每个样品放置在探针顶部并每隔一秒连续监测来自HP3561A的输出的幅度和相位信号1分钟进行测量。在样品测量之前和之后立即进行两次1分钟基线测量,以最小化任何背景信号漂移。然后通过动态信号分析器对来自每次测量的监测数据进行平均。对于每个样品,每次测量重复10次。

[0096] 样品电导率 σ 与输出电压变化的虚部 $\Delta \text{Im}[V_{\text{OUT}}(\sigma)]$ 成比例,其被给出为:

$$[0097] \quad \Delta \text{Im}[V_{\text{OUT}}(\sigma)] = V_{\text{OUT}}^s \cdot \sin(\phi_s) - V_{\text{OUT}}^0 \cdot \sin(\phi_0)$$

[0098] 其中 V_{OUT}^s 和 ϕ_s 是样品存在时的输出幅度和相位信号,而 V_{OUT}^0 和 ϕ_0 是来自样品测量之前和之后立即进行的那两次基线测量的平均输出幅度和相位信号。

[0099] 实验室结果

[0100] 图3示出了对五种盐水样品的测量的结果。相对于电导率(σ)绘制电压变化的虚部,并且以线性曲线进行拟合。输出信号对盐水电导率的敏感性为 $62.39 \mu\text{V}_{\text{rms}}/\text{Sm}^{-1}$ 。每个电导率的数据点和误差线示出了每个盐水样品10次测量的平均值和标准偏差。这些结果与已经进行的理论分析一致

[0101] 图3中给出的结果证明了梯度计技术的'原理论证',因为输出与盐水的电导率成比例。测量结果的标准偏差的平均值约为 $2 \mu\text{V}$,其对应于 0.032Sm^{-1} 。这表示 0.32Sm^{-1} 的电导率的10%的百分比误差,这是典型的子宫颈组织电导率。这满足所需的设计规格。然而,当线圈尺寸减小到适合体内(例如在子宫颈处)使用的尺寸时,噪声性能将会恶化至少两倍。

[0102] 体内设备

[0103] 为了进一步增加信噪比(SNR),有必要增加由驱动线圈产生的磁场。这可以通过使用更高的线圈电感和更高的驱动电压来实现。可替代地,可以使用新颖的方法,其中驱动线圈可以在串联谐振电路中操作。这将使低驱动电压能够实现跨高电感线圈的高电压。由于谐振电路的Q的变化,这种技术通常会导致误差。然而,已经发现可以使用小的探测线圈(search coil)来测量由驱动线圈产生的磁场,并且该测量可以被用于梯度计输出的解调和校正。

[0104] 第二种新颖方法是使用软磁铁氧体或具有高导磁率的其他材料作为线圈的磁芯。这使得线圈组件的尺寸能够大大减小,同时保持SNR。同心铁氧体模制品(moulding)的使用也增加了目标组织处的面部前面的敏感性,同时降低了对相邻非目标组织的敏感性。

[0105] 上面的方法中的一个或两个使得能够生产具有足够SNR的体内探针设备,而不需要如上面提及的重复地置换线圈组件。此外,通过选择将被用于线圈成型器的材料具有低热膨胀系数,并且通过灌注(pot)体内传感器中的线圈以最小化几何变化,可以进一步增加SNR。

[0106] 使用现场可编程门阵列(FPGA)实现的相敏测量系统的设计提供了性能上的进一步提高,减少了测量中的相位误差。

[0107] 使用上述实验室原型的空心换能器进行子宫颈测量的准确性会受到子宫颈环境中阴道壁的不利影响。上面提到的第二种新颖的方法,使用铁氧体套筒(线圈被缠绕在其中)解决阴道壁的影响,从而给出更准确的结果。使用铁氧体磁芯,获得了以下结果:

[0108] • 系统已经在 0.01Sm^{-1} 至 1.0Sm^{-1} 的电导率范围内进行了校准。

[0109] • 该系统已被用于进行经校准的测量,在50kHz、100kHz和300kHz处具有良好信噪比。

[0110] • 对于 0.5Sm^{-1} 的电导率,测量的再现性(以标准偏差为平均值的一部分)在所有三个频率下均小于5%。预计会看到子宫颈软组织的电导率与此类似。

[0111] • 由铁氧体棒制成的铁氧体磁芯探针的直径达到25.9mm,低于30mm。

[0112] 体内设备已经被设计为新的原型梯度计系统的形式,与人阴道尺寸兼容。系统硬件包括铁氧体磁芯探针、用于放大电流输入和电压输出信号的电子电路以及以LabView软件(v2012,美国国家仪器公司)编写的控制和分析程序。

[0113] 图4示出了使用空心探针的设备,而图5示出了铁氧体磁芯探针,其上驱动线圈(30匝,铜线厚度为0.2mm)和两个梯度计感测线圈(每个线圈40匝,铜线厚度为0.1mm)缠绕在中心杆上。两个感测线圈与驱动线圈等距,以形成梯度计系统。由LabView程序经由数模转换器接口控制的驱动信号由功率放大器放大。来自差分放大器的输出被连接到A/D转换器(DAQ,NI USB-6366,美国国家仪器公司)并由程序进行分析。

[0114] 使用盐水溶液的敏感性测量:

[0115] 使用蒸馏水和四个不同浓度的盐水溶液(电导率范围在 0.1Sm^{-1} 至 1.1Sm^{-1} 之间)填充0.6L塑料罐并放置在探针顶部。表2中给出了与来自五种溶液的样品电导率有关的梯度计信号。对每个样品进行十次测量,扣除基线信号(当没有样品被放置在探针上时)。平均值和标准偏差由10个测量结果的组计算得出。对于盐水溶液,平均值的标准偏差的比率小于13%。表2中与盐水敏感性有关的梯度计信号也相对于图6中所示的盐水电导率绘图。

[0116] 在图6中示出了50kHz、100kHz和300kHz频率下的梯度计信号,并且相对于盐水电导率绘图并以线性曲线拟合。盐水应具有独立于频率的电导率,并且因此预期线性关系。这些线性曲线的斜率给出了每个频率下的信号敏感性,并且这些线性关系被用于计算样品的电导率。当应用于人组织时,电导率应随着频率的增加而增加。

[0117]

盐 水 电 导 率 σ (S/m)	50kHz			100kHz			300kHz		
	梯度计 信号 (μV)	标准偏 差	标准偏 差/ 梯度计 (%)	梯度计 信号 (μV)	标准偏 差(μV)	标准 偏差/ 梯度 计(%)	梯度计 信号 (μV)	标准偏 差(μV)	标准偏 差/ 梯度计 (%)
0.0003	0.047	0.050	107.3	-0.013	0.078	584.9	0.603	0.121	20.14
0.266	0.514	0.025	4.85	0.795	0.103	12.96	0.817	0.085	10.43
0.606	1.129	0.038	3.35	1.959	0.085	4.34	2.823	0.083	2.93
0.739	1.377	0.024	1.73	2.372	0.060	2.51	3.612	0.087	2.42
1.098	2.043	0.030	1.46	3.617	0.053	1.47	5.869	0.047	0.81

[0118] 表2.不同频率下与盐水电导率有关的梯度计信号(Grad.Signal)。图6中绘制了针对10次测量结果计算出的平均值和标准偏差(Stdv.)。对于盐水溶液,梯度计信号的标准偏差的比率小于13%。

[0119] 图6示出了使用蒸馏水和盐水样品时的敏感性测试结果。针对结果示出线性拟合。盐水电导率的信号敏感性在50kHz下为1.82 μ V、在100kHz下为3.32 μ V、并且在300kHz下为5.90 μ V。如预期的那样,敏感性随着频率的升高而增加,但这种关系并不是简单的关系,因为其取决于被应用在测量系统中的各种滤波器。驱动电压被固定在1V_{pp}处。

[0120] 相对于距离的敏感性

[0121] 也对1Sm⁻¹盐水样品执行测量,而在100kHz下探针与样品之间的间距(2.5mm到11.5mm)不同。盐水样品的尺寸与人子宫颈兼容(直径6.51cm,长度3.0cm)。结果被示出在表3中并且被绘制在图7中;每个数据点的平均值和标准偏差取自10次重复测量。如预期的那样,信号敏感性随着距梯度计距离的增加而下降。

[0122]	距离 (mm)	梯度计信号	标准偏差	比率 (%)
[0123]	2.5	4.872	0.042	0.86
	3.5	3.564	0.036	1.01
	4.5	2.746	0.045	1.63
	5.5	2.148	0.044	2.07
	6.5	1.666	0.029	1.73
	7.5	1.315	0.025	1.90
	8.5	1.082	0.041	3.81
	9.5	0.886	0.037	4.13
	10.5	0.730	0.030	4.09
	11.5	0.606	0.032	5.27

[0124] 表3.距探针不同距离下与盐水电导率有关的梯度计信号(Grad.Signal)。图7中绘制了针对10次测量结果计算出的平均值和标准偏差(Stdv.)。

[0125] 对于直到10mm的距离,梯度计信号的标准偏差的比率小于5%。

[0126] 在实验室原型中,一薄层的铁氧体片(0.5mm厚)被用作空心探针与阴道壁之间的磁屏蔽,其屏蔽了70%的阴道壁信号。

[0127] 使用铁氧体磁芯探针的具有较厚的铁氧体屏蔽和较小的直径的体内设备,将屏蔽超过90%的阴道壁信号,并且来自阴道壁的剩余信号少于来自子宫颈信号的10%。

[0128] MIS技术可以很好地证明适用于生育管理的其他领域,包括预测人工开始分娩的成功以及子宫颈机能不全的成功诊断,其为公认的不服从于前瞻性诊断的病症,目前仅当妊娠在孕中期或之后失败时进行推定。

[0129] 用于体内测量的探针

[0130] 设备和方法

[0131] 线圈系统

[0132] 已经测试了两种类型的MIS梯度计线圈。第一种使用硼硅酸盐玻璃成型器并且实

实际上是空心的,第二种使用具有外部圆柱形铁氧体屏蔽的铁氧体棒。应该理解的是,其他非铁氧体材料也适用于该管。每个MIS梯度计由一个励磁线圈和同轴缠绕在玻璃成型器上的两个感测线圈组成。交流电源被连接到励磁线圈,并且初级磁场被感应为与所施加的电流成比例。对于空心MIS梯度计,励磁线圈上使用60匝,并且感测线圈上使用40匝,其被紧密缠绕在具有30.0mm的外径以及26.0mm的内径的玻璃管上。每个感测线圈与励磁线圈之间的间距为0.5mm。

[0133] 对于铁氧体磁芯MIS梯度计,励磁线圈上使用30匝,并且感测线圈上使用40匝,其被缠绕在外径为15.0mm的玻璃成型器上。将具有9.8mm的直径的市售铁氧体棒放置在玻璃成型器内,并将两者放置在26.0mm直径的铁氧体圆柱体内。如图8所示,两个MIS梯度计的长度都相同(22.0mm)。

[0134] 硬件

[0135] 驱动线圈被连接到功率放大器,其输入信号经由数字-模拟接口(NI DAQ 6366,国家仪器)由PC控制。驱动和接收信号由安装在PC上的计算机程序(NI Lab View 2012)控制和处理,并且与数模转换器(NI-USB 6366)接合。驱动信号以每秒2M的采样率和16位的DAQ分辨率运行。三个励磁频率50kHz、100kHz和300kHz由PC控制,具有20.0Vpp的输出幅度以及分别0.57A、0.29A和0.10A的结果驱动电流。PC控制器使用商业软件(Lab View 2012,国家仪器)。来自感测线圈的接收器信号被连接到差分放大器,其中任何不平衡信号被减去以优化来自样品的信号。图4中示出了使用空心探针的MIS梯度计系统的框图。可以理解的是,图4中的方框图所示的空心探针可以用铁氧体芯系统中的图5中所示的铁氧体芯探针代替。

[0136] 电场屏蔽

[0137] 已经测试了两种类型的电场屏蔽。第一种使用市售的导电PV膜(黑色导电ESD安全袋,英国RS Components有限公司),并完全覆盖整个探针和接地。第二种类型使用覆盖探针的两层薄铝化聚酯膜,而在探针面上则使用花瓣图案化以最小化不想要的涡流。如图9所示,还使用导电PV膜覆盖铝化膜的侧面和顶部,并且留下间隙以防止涡流。

[0138] 模拟

[0139] 模拟使用了使用市售软件(4.3b COMSOL Multiphysics)实施的有限元方法。两种类型的MIS梯度计都模拟了样品中的感应电流和梯度计的敏感性两者。如图10所示,将磁通密度和感应电流密度的2D和3D轴对称模拟结果绘制成纵向圆柱形部分。在图10(a)空心探针和(b)铁氧体磁芯探针中,2D磁标量通量密度被绘制为色标,并且矢量方向被绘制为从 $r=0\text{mm}$ 到 $r=40\text{mm}$ 的箭头场,而旋转轴在 $r=0$ 处。不同于其中线圈被磁通围绕的空心系统,图10(b)中的铁氧体磁芯系统的铁氧体的几何形状限制了磁场。图10(c)和图10(d)中示出了针对两个线圈系统而模拟的盐水样品中的2D感应电流密度。对于图10(c)中的空心系统,感应电流密度在围绕的盐水中高于在探针面附近的盐水中(其中盐水远离驱动线圈)。对于图10(d)中的铁氧体磁芯系统,感应电流密度分布在与线圈半径类似的探针面附近,并受到探针几何形状的限制。图10(e)中示出了针对空心系统的盐水样品中的3D感应电流密度并且图10(f)中示出了针对铁氧体磁芯系统的盐水样品中的3D感应电流密度。结果是关于图10(c)和图10(d)绘制的,但以3D形式绘制。

[0140] 图11(b)中示出了信号穿透深度的模拟结果。如图11(a)所示,将具有1mm厚度和33mm直径的盐水盘移动远离探针,距离 d_c 从1mm到12mm。当盘被放置在 $d_c=1\text{mm}$ 时,梯度计信

号通过信号归一化。(b)中示出了空心 and 铁氧体磁芯探针两者的结果,其中铁氧体磁芯信号比空心信号下降更快。当样品探针距离增加2mm时,两个归一化的梯度计信号降低到约50%,并且当样品探针距离超过10mm时两个归一化的梯度计信号降低到少于10%。

[0141] 测量

[0142] 以盐水溶液测量

[0143] 使用由蒸馏水和四个氯化钠溶液组成的样品进行三个频率(50kHz、100kHz和300kHz)下的阻抗测量,电导率在 0.01Sm^{-1} 至 1.3Sm^{-1} 的范围内。使用商业电导计(型号Jenway 470,英国比比科技公司)测量蒸馏水和盐水样品的电导率。将样品放置在0.6L圆形塑料容器中,并将其放在每个MIS梯度计的顶部。塑料容器的基部为2mm厚。所有测量均在 20.0°C 至 22.0°C 的室温下进行,每次测量期间具有小于 1.0°C 的偏差。每个样品进行10次测量。通过测量对蒸馏水和盐水溶液进行测量所得到的偏移来确定电场屏蔽的效果。

[0144] 环境的磁屏蔽

[0145] 目标是构造梯度计,所述梯度计对放置在换能器前面的组织敏感,但对任何周围组织不敏感。这对于提出的阴道内的体内测量特别重要。为了确定磁屏蔽效果,将空心 and 铁氧体磁芯MIS梯度计102插入具有内部中空管104的圆柱形容器100中,所述内部中空管104具有37.0mm的外径D2。当内管104和探针102被插入容器时,内管104被连接到与容器100的边缘接触的凸缘106。这确保了探针在容器内的一致放置。

[0146] 具有60.0mm的内径D1的塑料容器100填充有 1.1Sm^{-1} 盐水,并且在100kHz频率和室温下进行电导率测量。如图12所示,通过以不同深度 D_s 的盐水106填充圆柱进行测量。

[0147] 相对于样品距离的敏感性测量结果

[0148] 将 1.02Sm^{-1} 盐水样品放置在具有12.0cm的内径、5cm的高的0.6L塑料圆形容器的。对于空心探针,通过将样品与探针之间的距离从2.5mm增加到55.1mm来进行测量,并且对于铁氧体磁芯探针,通过将样品与探针之间的距离从2.5mm增加到12.0mm来进行测量。在每个距离处重复测量10次,并且所有测量均在室温下以100kHz的驱动频率进行。

[0149] 人前臂的体内测量

[0150] 为了确认探针适合于测量体内的电导率,在50kHz、100kHz和300kHz的频率下对人前臂进行电导率测量。MIS梯度计和前臂两者之间留有2.5mm的间距。每个频率测量10次,并且每次测量10秒。

[0151] 结果

[0152] 以盐水溶液进行的电导率测量

[0153] 蒸馏水和四个盐水溶液的电导率测量是在50kHz、100kHz和300kHz的频率下以空心 and 铁氧体磁芯MIS梯度计进行的。在每个频率下对每个样品进行十次测量。图13(a)和(b)分别示出了使用空心 and 铁氧体磁芯MIS梯度计的结果。相对于样品的电导率绘制梯度计输出信号,并在每种情况下以五个数据点将线性曲线拟合至每个驱动频率。定义为拟合的线性曲线斜率的信号敏感性随频率而变化。

[0154] 环境的磁屏蔽

[0155] 将两种MIS梯度计类型插入填充深度增加的 1.0Sm^{-1} 盐水圆柱中。如图14a所示,通过来自以2.5mm的间距被放置在探针前面的0.6L盐水罐的信号标准化的梯度计信号在100kHz的频率下相对于盐水的深度绘图。可以看出,当盐水围绕梯度计的一半时,出现对周

围盐水的最大敏感性。还可以看出,铁氧体磁芯梯度计比空心梯度计对周围盐水的敏感性更低。还将来自周围盐水的最大贡献(即,当盐水填充到探针长度的一半时)与如图14b中所示的模拟结果进行比较。铁氧体磁芯与铁氧体屏蔽的组合与空心或者未经屏蔽的铁氧体探针相比具有最高的磁屏蔽效果。

[0156] 相对于样品距离的敏感性测量结果

[0157] 在探针与样品之间具有不同的间距的情况下,对0.6L和1.02Sm⁻¹盐水样品(12.0cm的直径和5.0cm的高度)执行电导率测量。与样品电导率相关的梯度计信号通过以2.5mm的距离放置样品时的信号归一化。如图15所示,对于空心探针,以2.5mm直至55mm的间距进行测量,并且对于铁氧体磁芯探针,以2.5mm直至12.0mm的间距进行测量。使用曲线拟合工具(MatLab 2014b,美国Mathworks公司)将有理多项式曲线(分子为一阶,分母为二阶)拟合到每个数据集中,还列出拟合等式和系数。根据曲线拟合结果,信号近似作为距离的平方律下降,其中系数 p_2 占主导。铁氧体磁芯信号比空心信号下降得更快,这是从模拟结果中预期的(见图11)。

[0158] 对人前臂的电导率测量

[0159] 使用三个频率50kHz、100kHz和300kHz,在将前臂放置在空心 and 铁氧体探针的面上,的情况下,对人前臂执行电导率测量。对于每个频率重复测量10次。如图16所示,结果被绘制为相对于频率的电阻率(电导率的倒数)。

[0160] 讨论

[0161] 上面的模拟结果表明,由空心 and 铁氧体磁芯进一步实验室原型产生的磁场主要被包含在铁氧体磁芯与外圆柱之间的间隙内和其前面。这显著地屏蔽来自诸如阴道壁的周围组织的信号。模拟还表明,两种设计的归一化梯度计信号的穿透深度都相似,但铁氧体磁芯探针的穿透深度比空心探针的小。

[0162] 对于空心换能器和铁氧体磁芯换能器,使用被放置在梯度计上的盐水容器的实验测量结果示出了类似的敏感性。在这两种情况下,敏感性随频率增加。

[0163] 图7示出了敏感性随着50kHz与100kHz之间的频率增加,但在100kHz与300kHz之间略低。这可能是由线圈内的损耗引起的。两个梯度计的敏感性随着距离探针面的距离的增加而减小,这与模拟一致。

[0164] 对手臂进行的测量示出了两种类型的梯度计之间的差异。空心设计对组织的敏感比铁氧体磁芯设计更深。

[0165] 结果表明,在铁氧体的磁芯与外圆柱之间并入空气间隙的铁氧体磁芯梯度计设计相比于对直接放置在换能器的面的前面的组织的敏感性,提供了对周围组织显著减少的敏感性。

[0166] 虽然上面描述了使用MIS技术来测量子宫颈组织的电导率,但可以预期的是,本文所述的设备和方法可以关于其他类型的人或动物组织使用。例如,探针已被证明适合于进行人前臂的电导率测量。

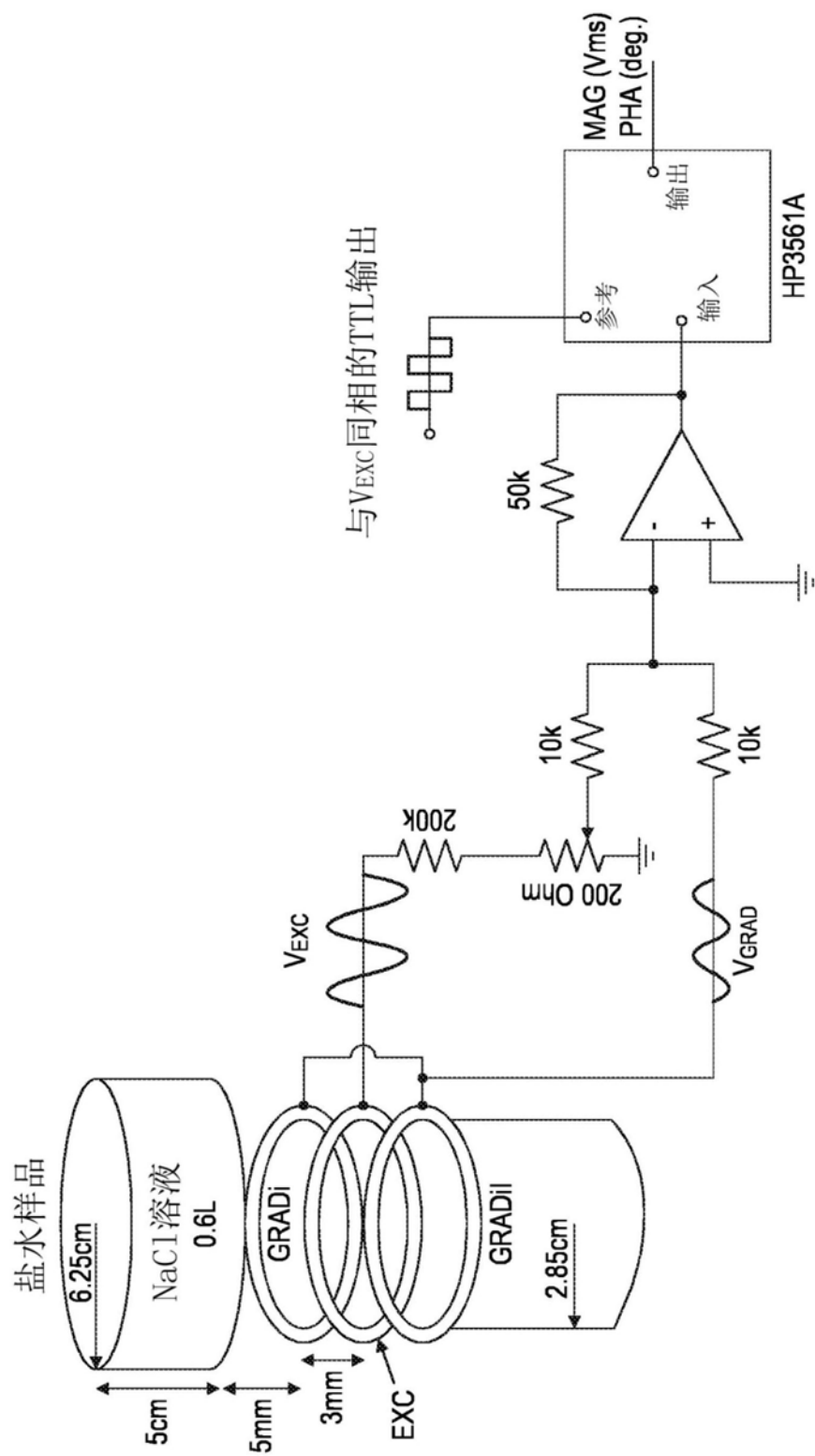


图1

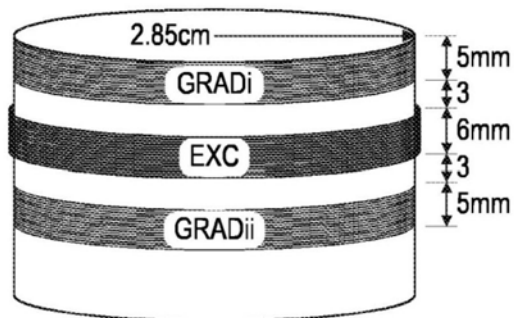


图2a

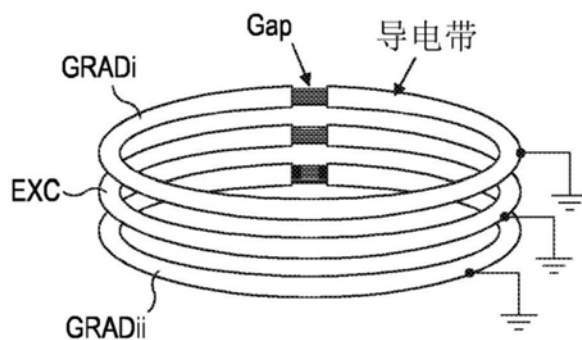


图2b

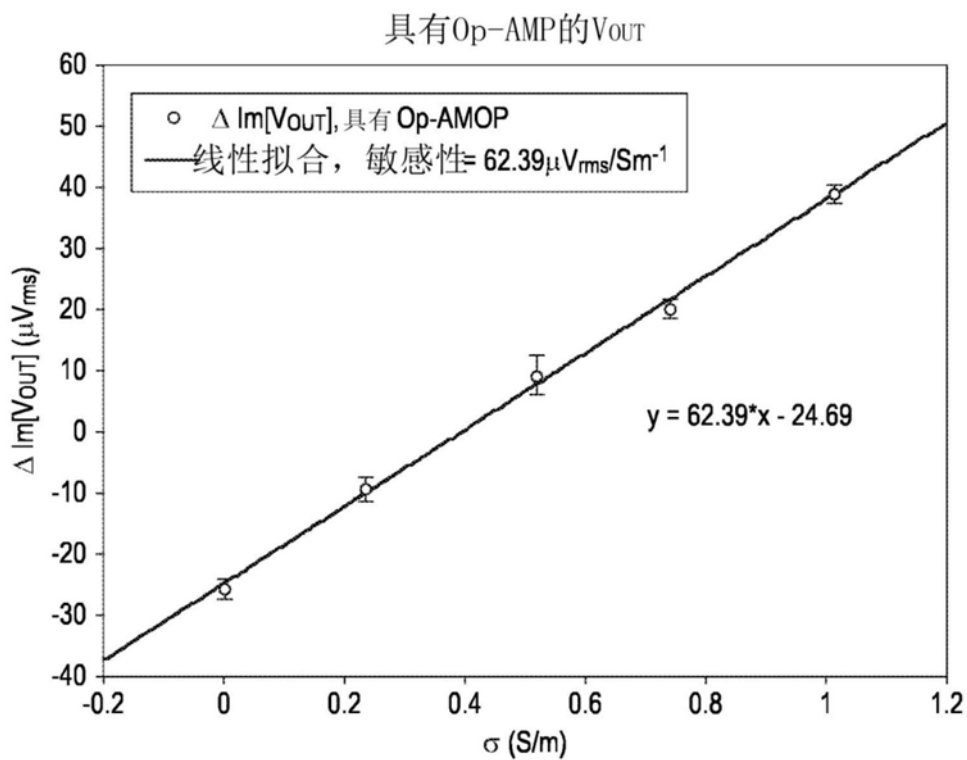


图3

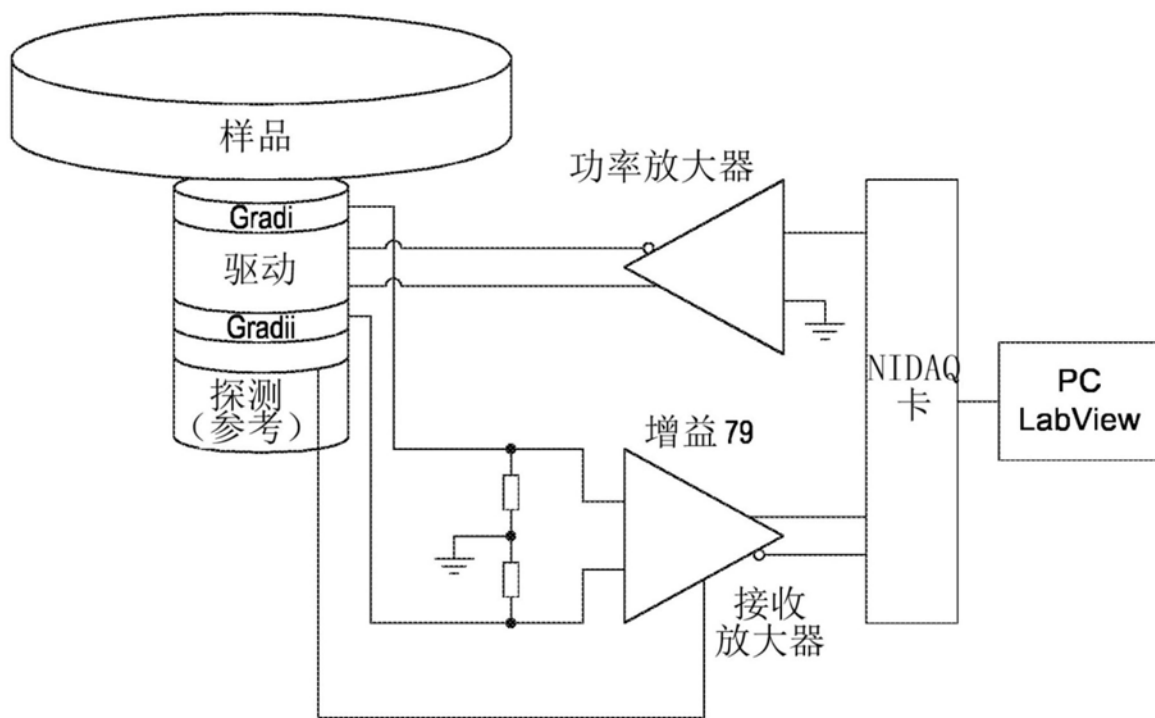


图4

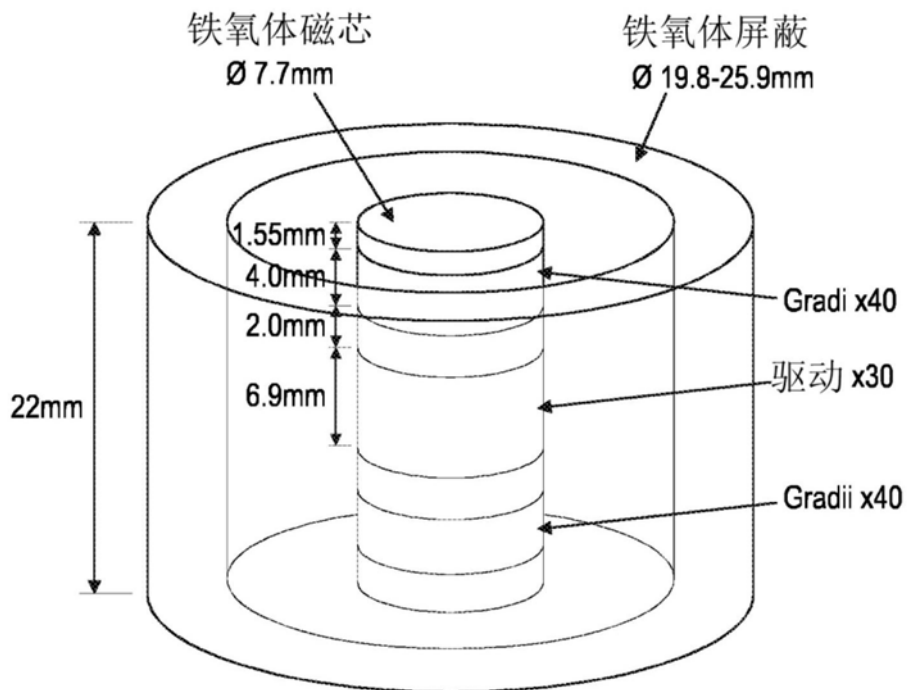


图5

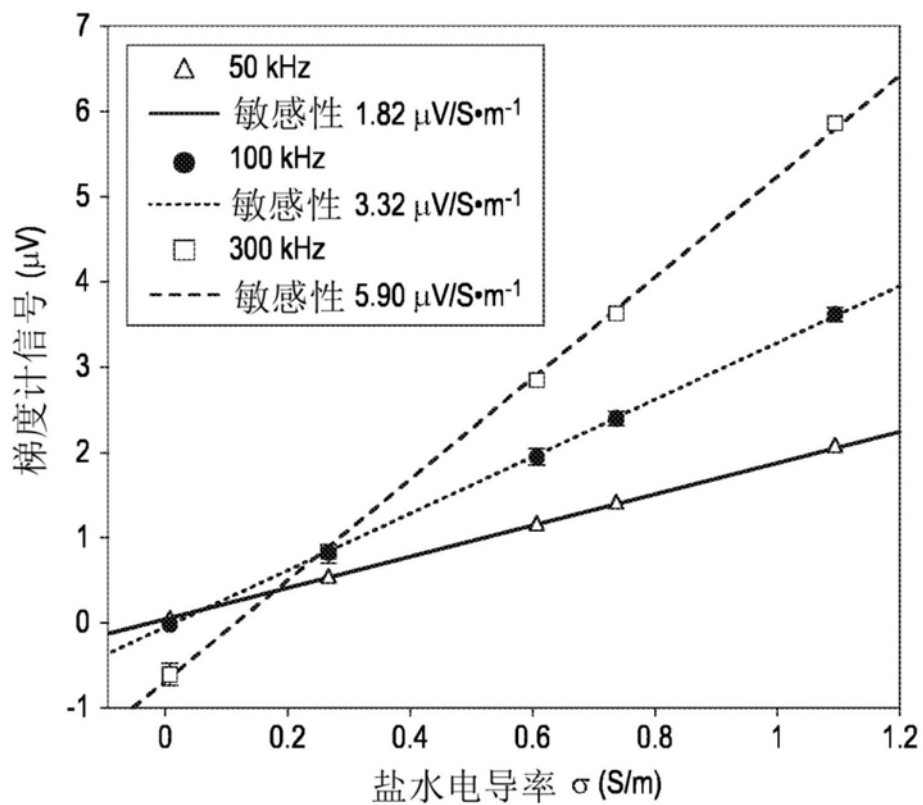


图6

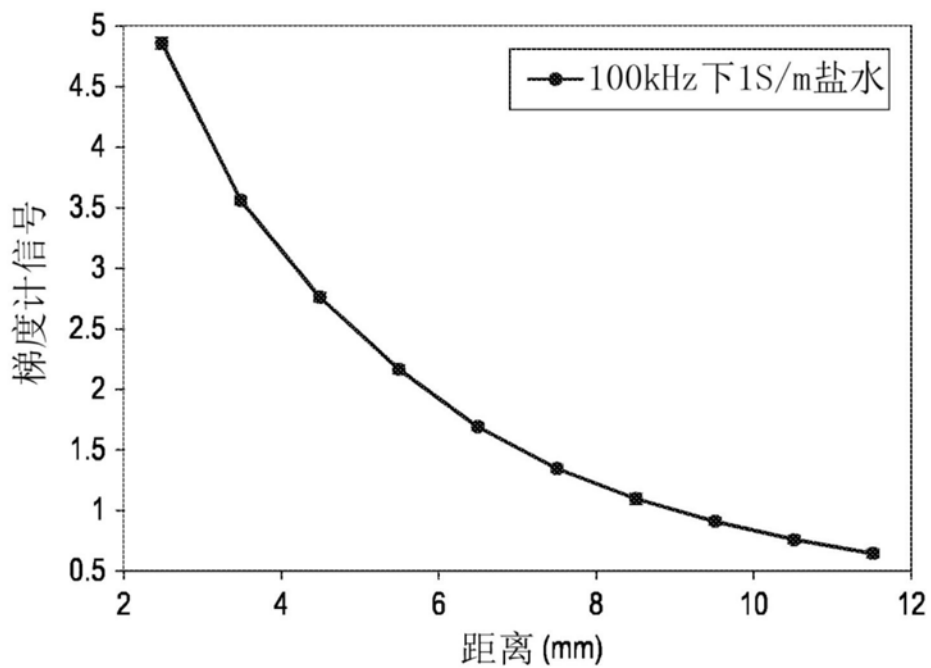


图7

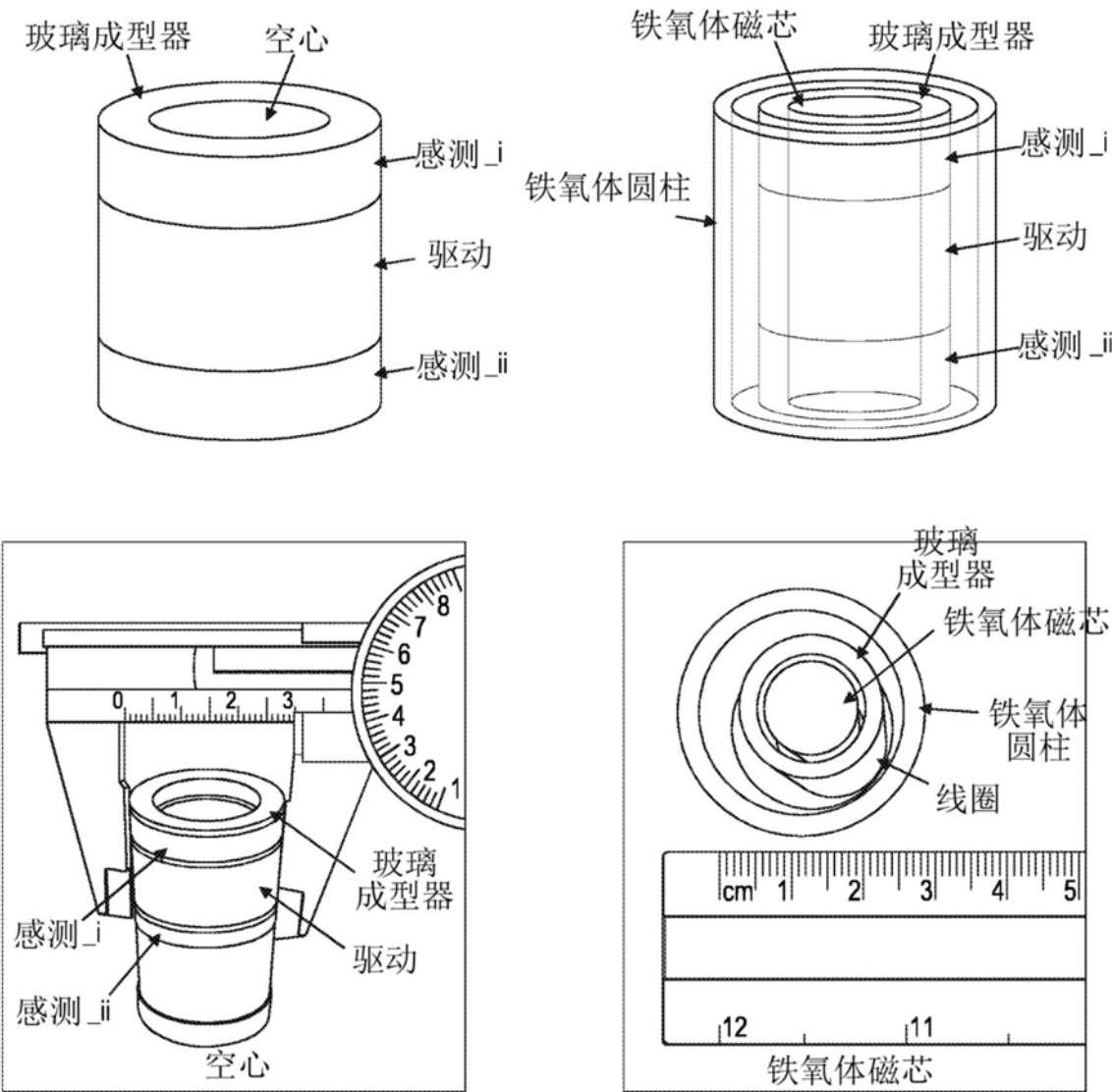


图8

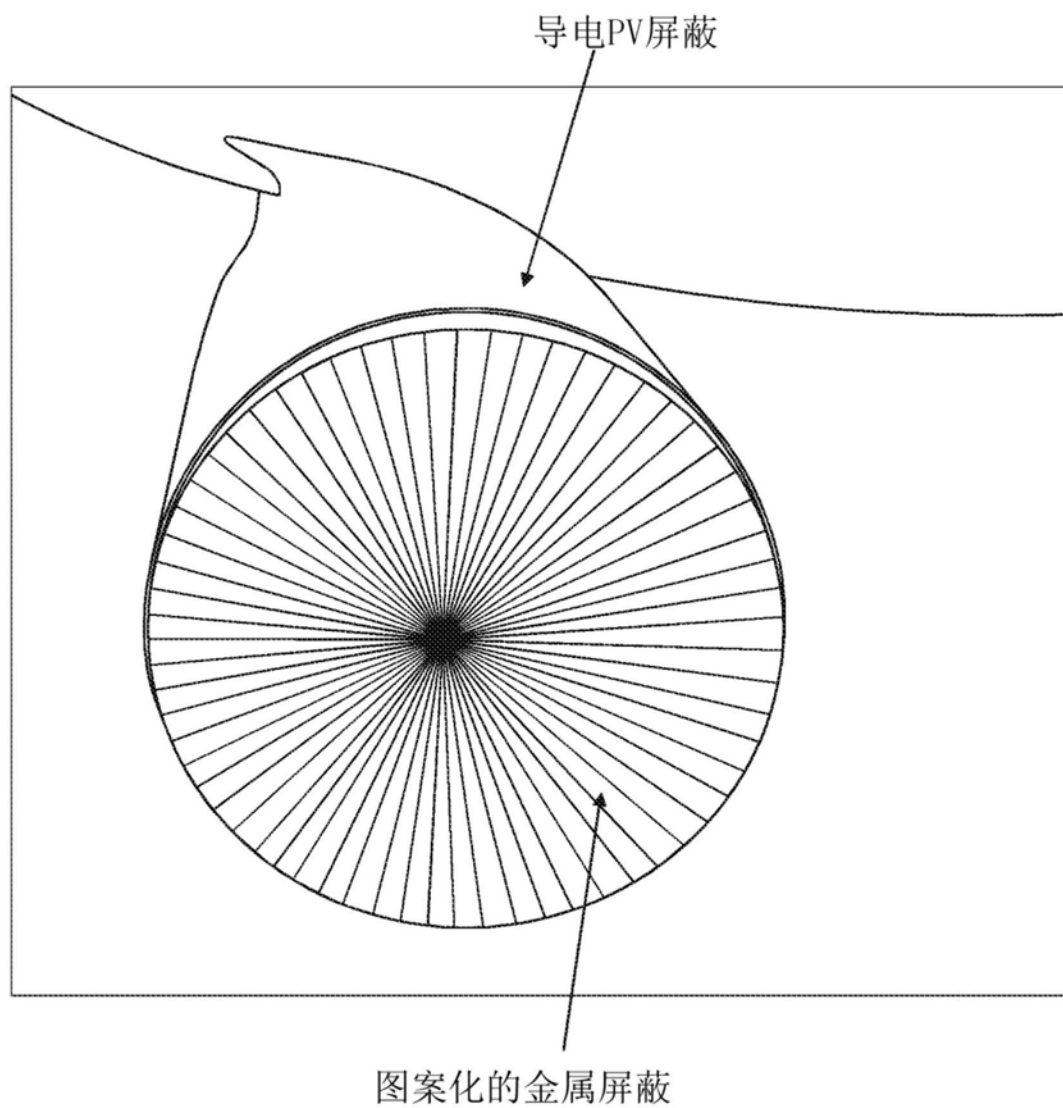


图9

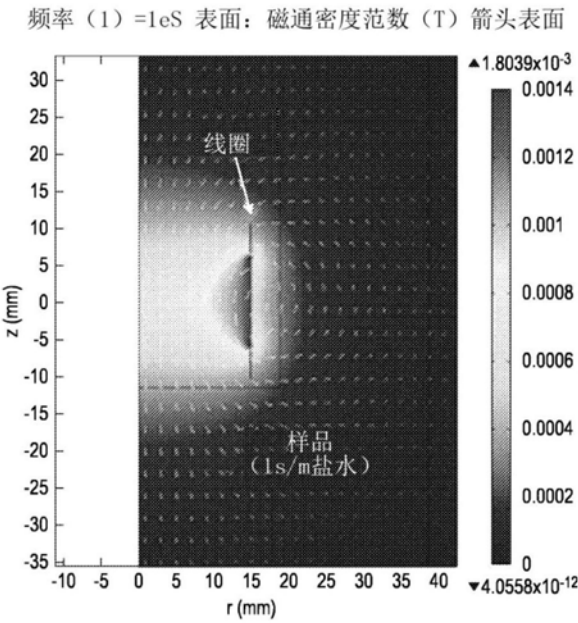


图10a

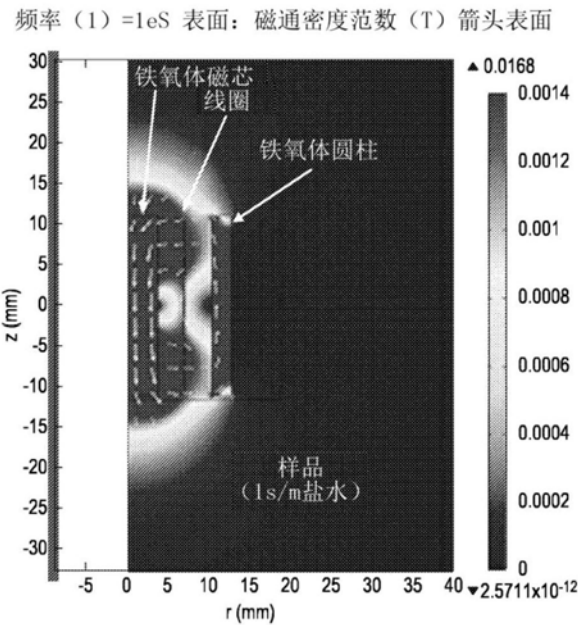


图10b

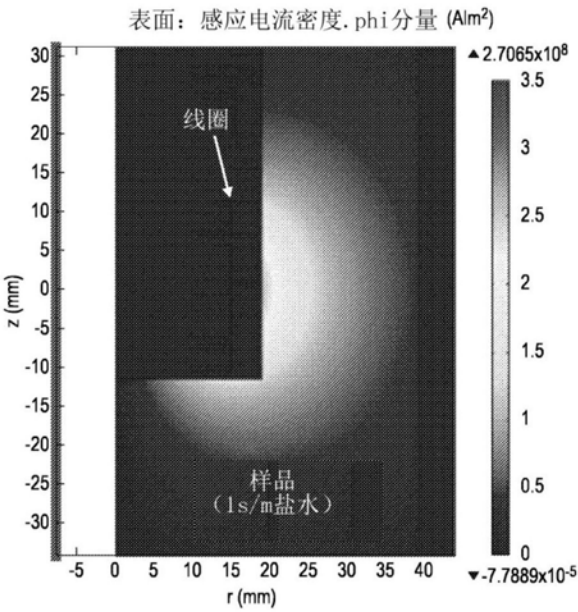


图10c

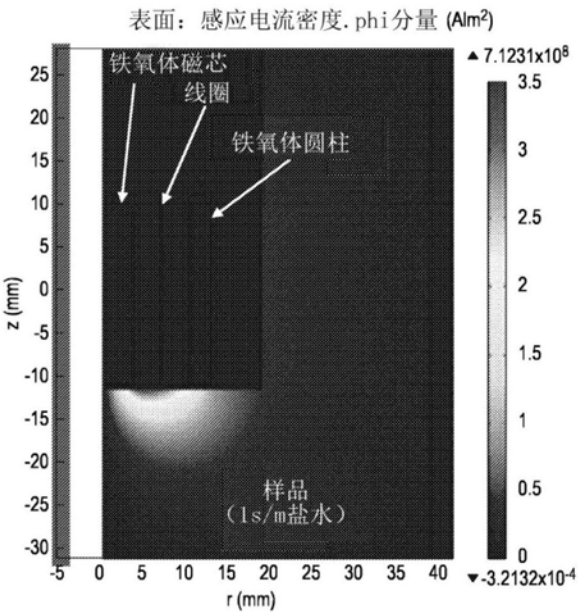


图10d

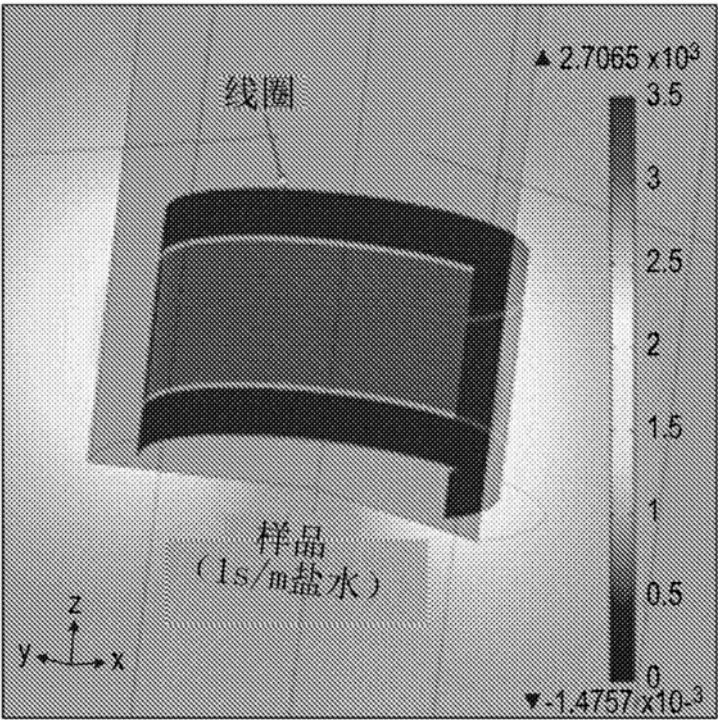


图10e

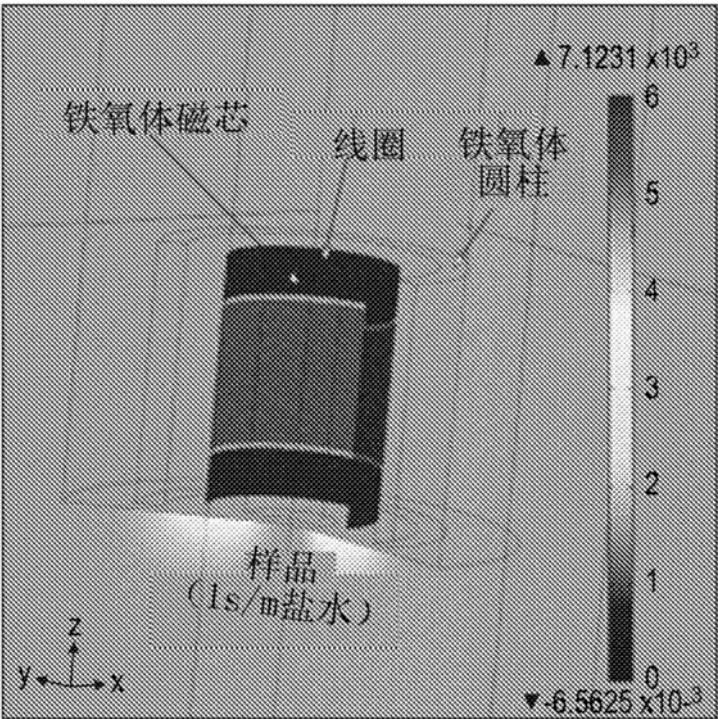


图10f

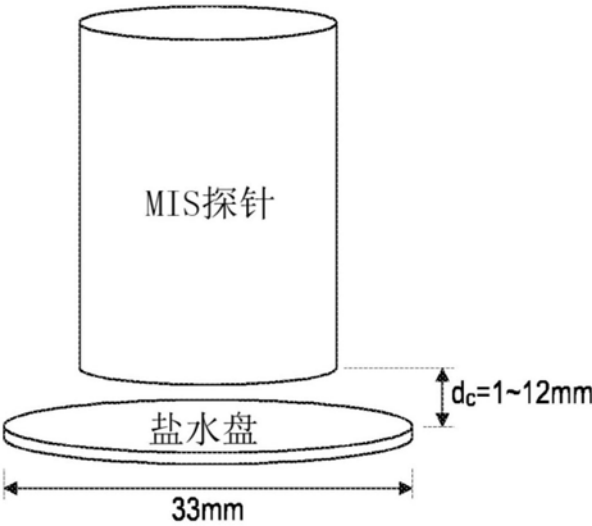


图11a

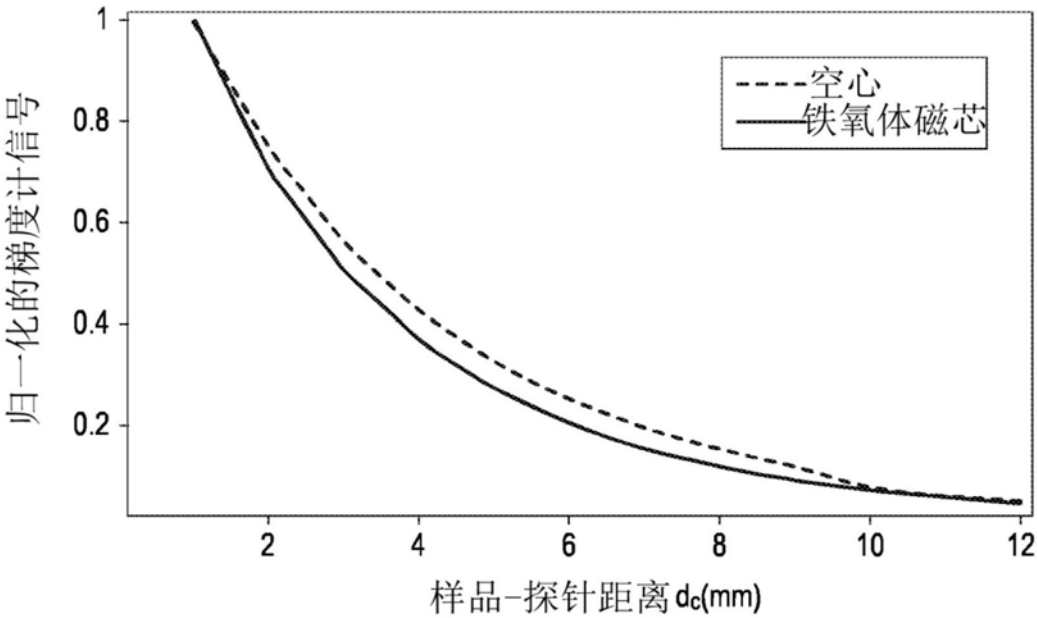


图11b

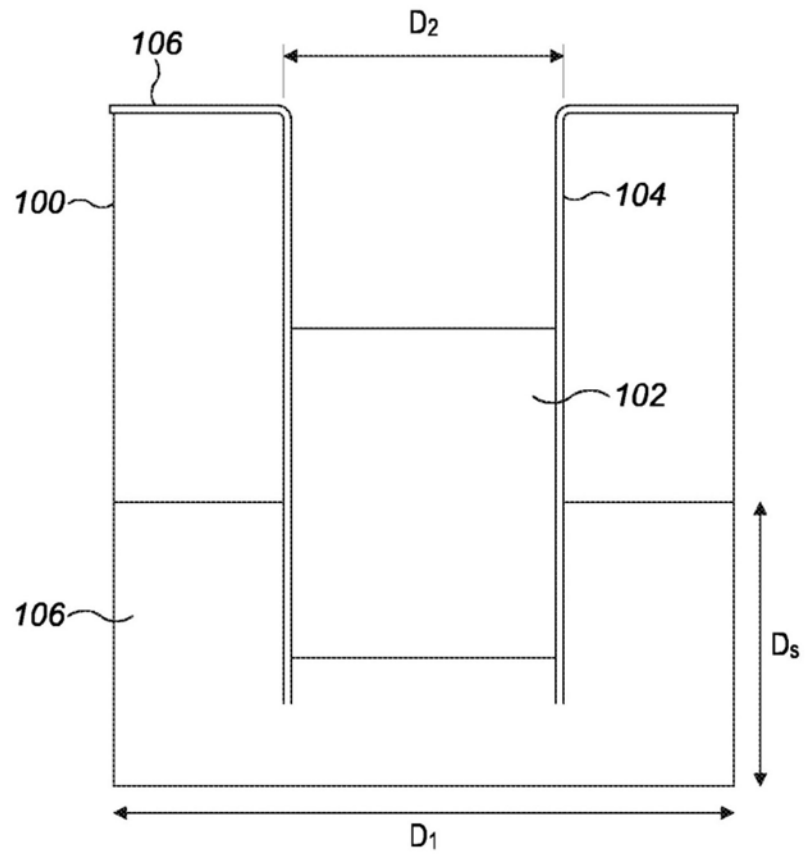


图12

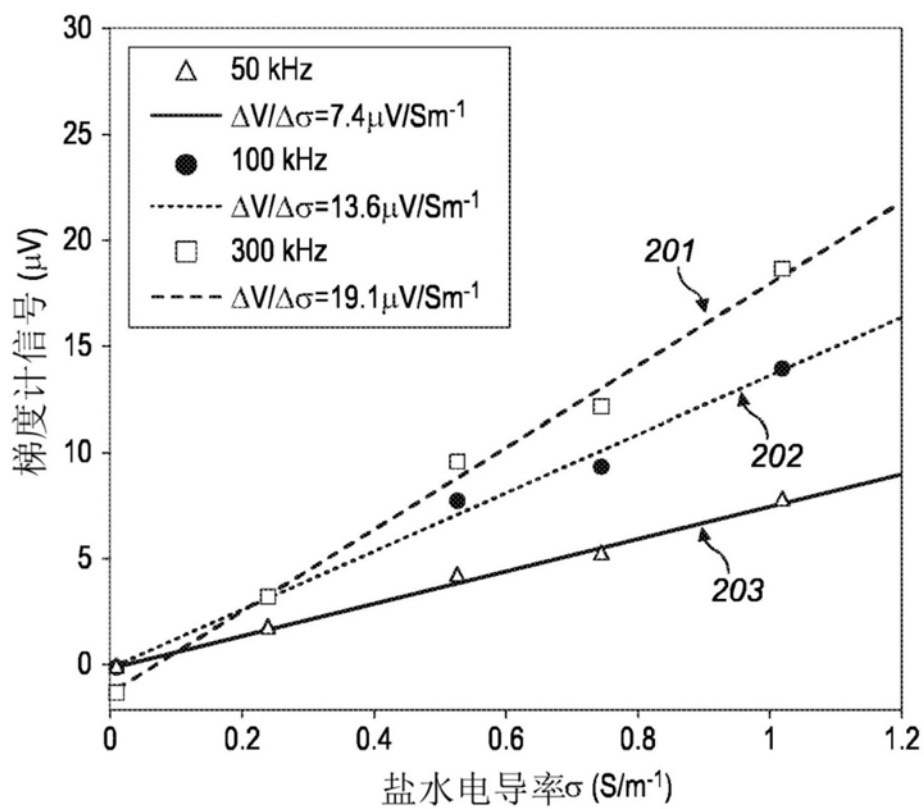


图13a

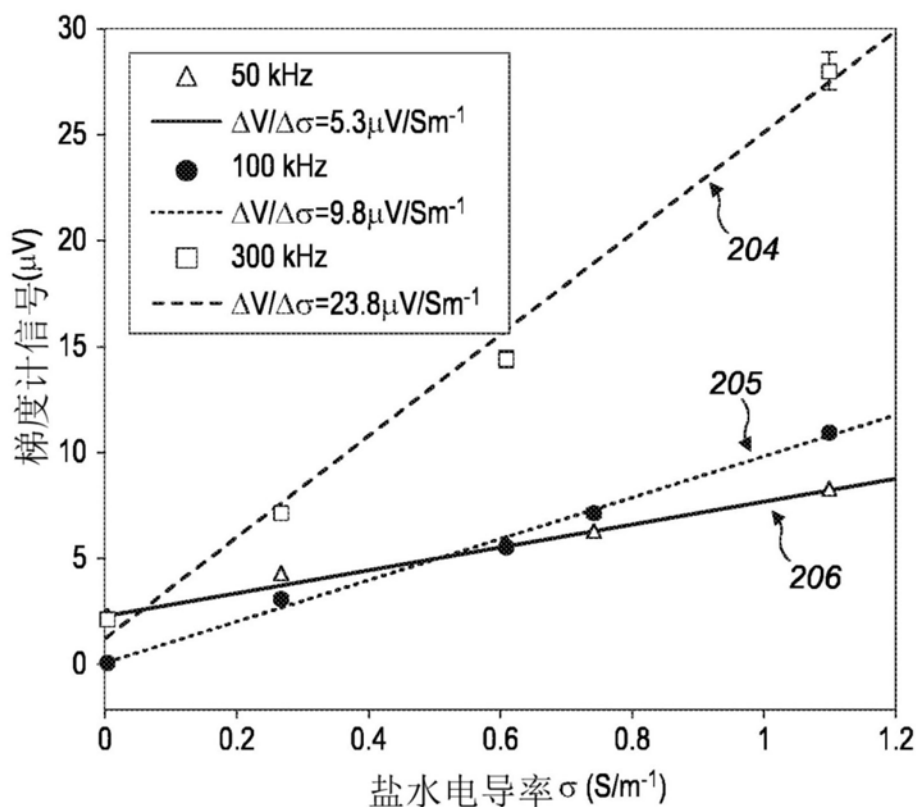


图13b

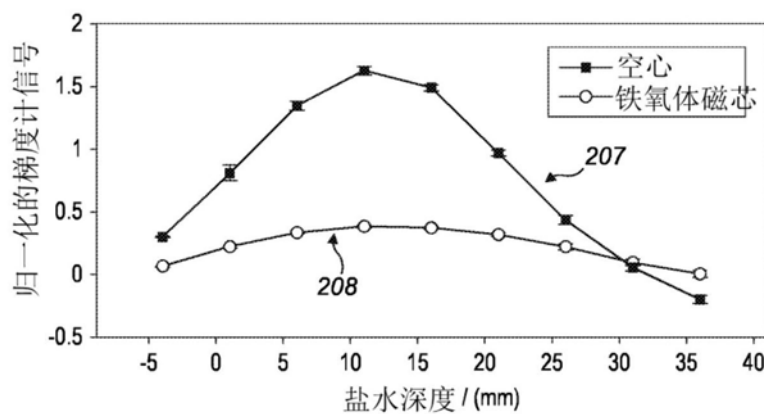


图14a

探针类型	空心		铁氧体磁芯		仅铁氧体磁芯	仅铁氧体屏蔽
来自周围的归一化信号	测量出的	模拟出的	测量出的	模拟出的	模拟出的	模拟出的
	1.65	1.43	0.38	0.31	0.71	0.83

图14b

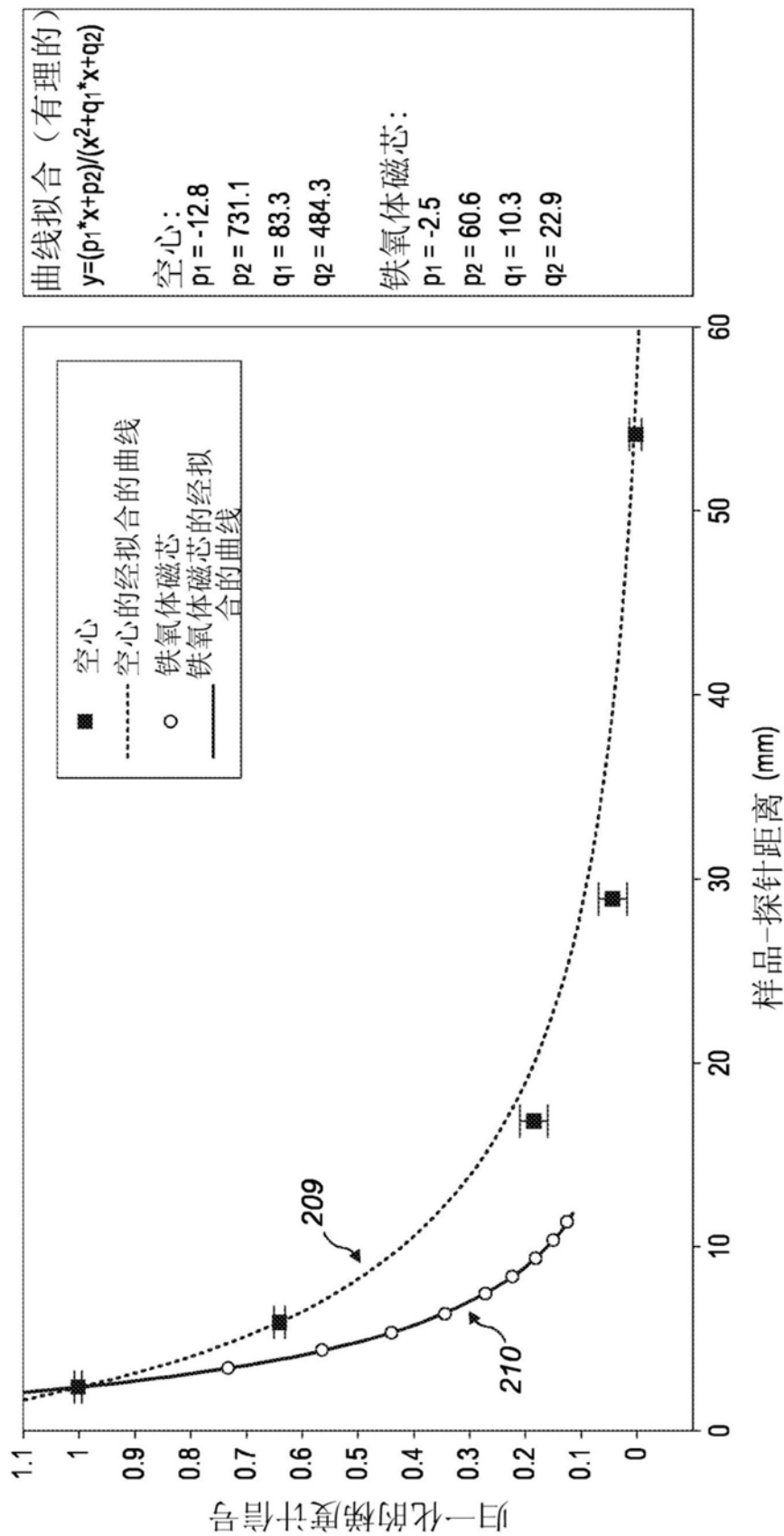


图15

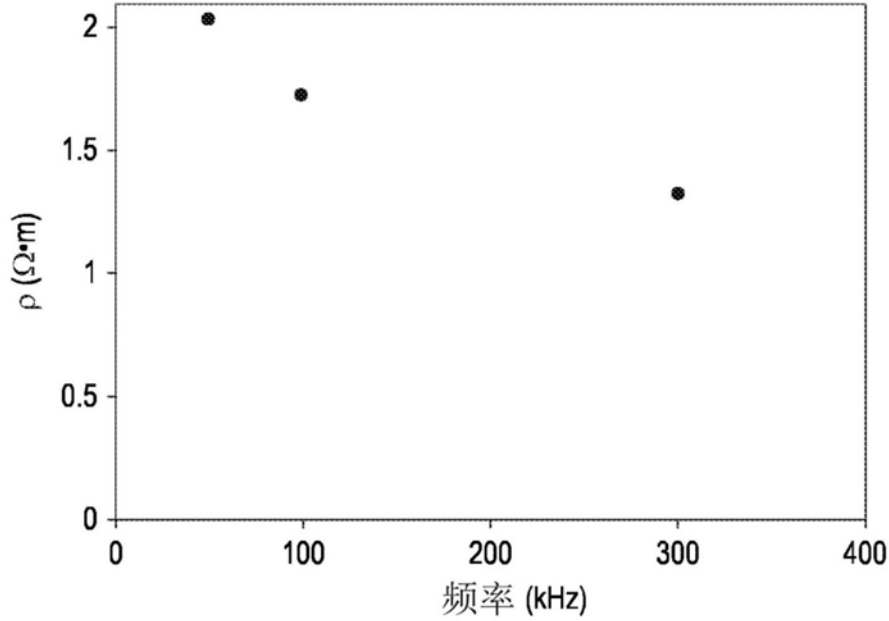


图16a

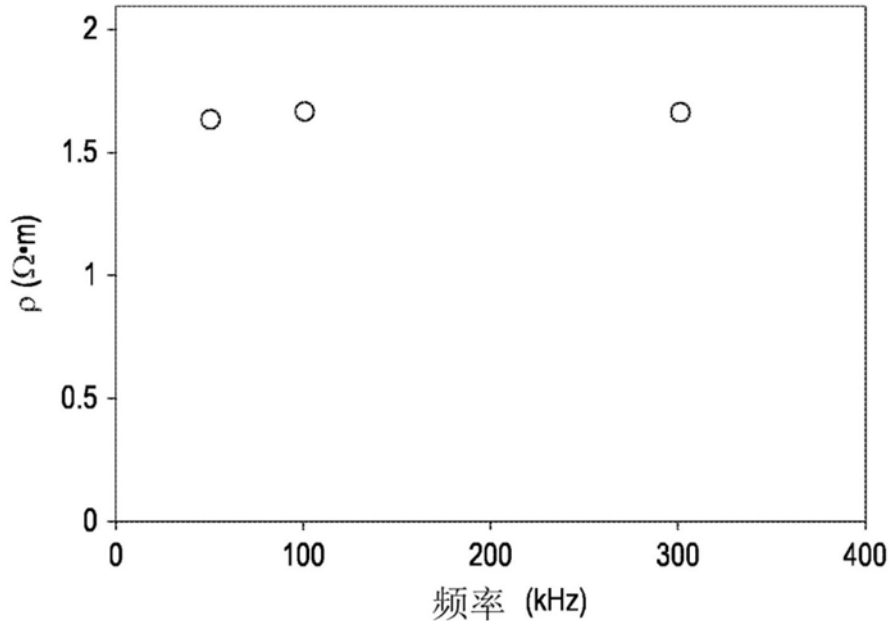


图16b