



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113316414 A

(43) 申请公布日 2021.08.27

(21) 申请号 201980071572.X

(22) 申请日 2019.10.31

(30) 优先权数据

62/753,625 2018.10.31 US

62/753,303 2018.10.31 US

62/753,453 2018.10.31 US

62/857,179 2019.06.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.04.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/059190 2019.10.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/092786 EN 2020.05.07

(71) 申请人 西北大学

地址 美国伊利诺伊州埃文斯顿市克拉克大街633号

(72) 发明人 约翰·A·罗杰斯 钟海旭

阿丽娜·瑞威

奥雷利·霍利埃-法格特

克莱尔·刘 李坤赫

安德里亚·S·卡利尼 徐帅

丹尼斯·柳 李钟尹

(74) 专利代理机构 北京工信联合知识产权代理有限公司 11266

代理人 姜丽辉

(51) Int.Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/318 (2021.01)

A61B 5/389 (2021.01)

A61B 5/0205 (2006.01)

A61B 5/1455 (2006.01)

A61B 5/11 (2006.01)

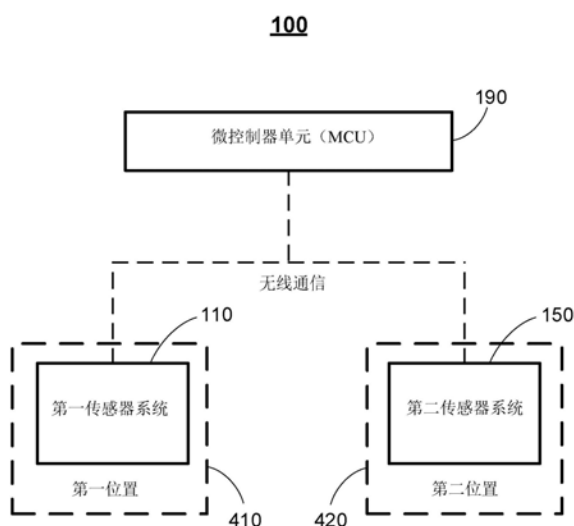
权利要求书4页 说明书36页 附图32页

(54) 发明名称

无创测量哺乳动物受试者生理参数的设备、方法及其应用

(57) 摘要

提供了用于无创连续测量哺乳动物受试者的生理参数的设备和方法。所述设备包含附接到所述哺乳动物受试者身上的多个传感器系统及微控制器单元(MCU)。所述传感器系统是时间同步的且彼此之间进行无线和双向通信。所述传感器系统中的每一个包含至少一个配置成检测所述哺乳动物受试者的生命体征并产生所述生理参数中的对应一个的传感器。所述MCU与所述多个传感器系统无线通信。在运行时,所述MCU从所述传感器系统接收并显示所述哺乳动物受试者的所述生理参数。所述设备和方法可用于各种应用,例如开发针对某一疾病的疗法或疫苗或诊断某一疾病。



1. 一种用于无创测量哺乳动物受试者的生理参数的设备,其包括:

附接到所述哺乳动物受试者身上的多个传感器系统,其中所述传感器系统是时间同步的且彼此之间进行无线和双向通信,其中所述传感器系统中的每一个包括配置成检测所述哺乳动物受试者的生命体征并产生所述生理参数中的对应一个的至少一个传感器;以及

微控制器单元(MCU),其用于与所述多个传感器系统无线通信,且配置成从所述传感器系统接收并显示所述哺乳动物受试者的所述生理参数。

2. 根据权利要求1所述的设备,其中所述传感器配置成将所述生命体征检测为包含以下中的一个的信号:

与心电图(ECG)和肌电图(EMG)技术中的至少一个相关的电信号;

与运动、呼吸和动脉张力测量相关的机械信号;

与声带发声、呼吸音和心音相关的声信号;以及

与血氧饱和度相关的光信号。

3. 根据权利要求1所述的设备,其中所述传感器系统中的每一个是表皮电子系统(EES),其包括:

多个电子组件和电连接到不同电子组件的多个柔性可拉伸互连件;以及

弹性包封层,其至少部分地围绕所述电子组件和所述柔性可拉伸互连件,以形成附接到所述哺乳动物受试者身上的组织接触面及环境接触面。

4. 根据权利要求3所述的设备,其中所述多个柔性可拉伸互连件包括蛇形互连件和Z形互连件中的至少一种。

5. 根据权利要求3所述的设备,其中所述传感器系统中的每一个进一步包括可折叠电子板,其中所述多个电子组件和所述多个柔性可拉伸互连件安置在所述可折叠电子板上。

6. 根据权利要求3所述的设备,其中所述传感器系统包括:

第一EES,其安置在所述哺乳动物受试者的躯干区域中;以及

第二EES,其安置在所述哺乳动物受试者的肢体区域中。

7. 根据权利要求6所述的设备,其中所述第一EES是心电图(ECG)EES,且所述ECG EES的所述电子组件包括至少两个彼此空间分隔以产生ECG的电极。

8. 根据权利要求6所述的设备,其中所述第二EES是光电血管容积图(PPG)EES,且所述PPG EES的所述电子组件包括位于传感器覆盖区内的PPG传感器,所述PPG传感器包括光源和光检测器。

9. 根据权利要求6所述的设备,其中所述传感器系统中的每一个的所述电子组件包括温度计。

10. 根据权利要求3所述的设备,其中所述传感器系统中的每一个进一步包括电源,并且所述电源是嵌入式电源或可拆卸式模块化电源。

11. 根据权利要求1所述的设备,其中所述传感器系统包括:

安置在所述哺乳动物受试者的躯干区域中的第一传感器系统,其中所述第一传感器系统是惯性运动传感器系统或加速度计系统;以及

安置在所述哺乳动物受试者的肢体区域中的第二传感器系统,其中所述第二传感器系统是光电血管容积图(PPG)表皮电子系统(EES)。

12. 根据权利要求1所述的设备,其中所述传感器系统中的每一个经由近场通信(NFC)

协议或蓝牙协议与所述MCU无线通信。

13. 根据权利要求12所述的设备,其中所述传感器系统中的每一个包括符合所述NFC协议用于通过单个链路实现无线数据传输和无线电力传输的磁性线圈。

14. 根据权利要求1所述的设备,其中所述多个传感器系统中的每一个进一步包括以下中的一个或多个:

用于位置或运动监测的加速度计;以及

用于测量温度的温度传感器。

15. 根据权利要求1所述的设备,其中所述传感器系统中的每一个是防水的。

16. 根据权利要求1所述的设备,其中所述哺乳动物受试者的所述生理参数包括以下中的一个或多个:心率、心率变异性、心音、血压、胸壁位移、肌电图、心电图、血氧饱和度、呼吸速率、呼吸努力、呼吸节律、潮气量、咳嗽、打鼾、打喷嚏、清喉、喘息、呼吸暂停、低通气、身体活动、核心体位、外周肢体位置、抓挠、发声、摩擦、行走、睡眠质量、睡眠时间、入睡后苏醒时间、皮肤温度、核心体温及其组合。

17. 根据权利要求16所述的设备,其中所述血压通过以下操作来测量:

接收安置在所述哺乳动物受试者身上第一位置的第一传感器和安置在所述哺乳动物受试者身上第二位置的第二传感器的输出信号;

处理所述输出信号,将脉搏到达时间(PAT)确定为所述第一传感器检测到第一信号和所述第二传感器检测到第二信号之间的时间延迟 Δt ;

基于所述PAT和所述第一位置与所述第二位置之间的脉搏到达距离L来确定脉搏波速度(PWV),其中 $PWV = \frac{L}{\Delta t}$;以及

根据所述PWV确定所述哺乳动物受试者的所述血压P,其中 $P = \alpha PWV^2 + \beta$,且 α 和 β 是凭经验确定的取决于所述哺乳动物受试者的动脉几何形状和动脉材料特性的常数。

18. 根据权利要求17所述的设备,其中如果血压范围在5kPa和20kPa之间,则

$0.13\text{kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2 \leq \alpha \leq 0.23\text{kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2$;且

$2.2\text{kPa} \leq \beta \leq 3.2\text{kPa}$ 。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的设备,其中所述哺乳动物受试者是人类受试者或非人类受试者。

20. 一种用于开发针对哺乳动物受试者身上的疾病的疫苗的方法,其包括:

向不具有所述疾病的所述哺乳动物受试者提供疫苗制剂;

使用根据权利要求1至19中任一项所述的设备在一段时间内连续监测所述哺乳动物受试者的生理参数;以及

基于所述生理参数,评估在所述一段时间内所述疫苗制剂对所述哺乳动物受试者的疗效。

21. 一种用于开发针对哺乳动物受试者身上的疾病的疗法的方法,其包括:

向具有所述疾病的所述哺乳动物受试者提供治疗剂;

使用根据权利要求1至19中任一项所述的设备在一段时间内连续监测所述哺乳动物受试者的生理参数;以及

基于所述生理参数,评估在所述一段时间内所述治疗剂对所述疾病的疗效。

22. 一种用于诊断哺乳动物受试者身上的疾病的方法,其包括:
使用根据权利要求1至18中任一项所述的设备在一段时间内连续监测所述哺乳动物受试者的生理参数;以及
基于所述生理参数,确定所述哺乳动物受试者是否具有所述疾病。
23. 根据权利要求22所述的方法,其进一步包括:基于所述生理参数,执行所述疾病的对应治疗。
24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述治疗包含向所述哺乳动物受试者提供呼吸药物。
25. 一种无创测量哺乳动物受试者的生理参数的方法,所述方法包括:
在所述哺乳动物受试者身上使用多个传感器系统,其中所述传感器系统是时间同步的且彼此之间进行无线和双向通信,并且所述传感器系统中的每一个包括至少一个用于监测所述生理参数中的一个的传感器;
通过所述传感器系统测量所述哺乳动物受试者的所述生理参数;
在远程通信连接到所述传感器系统的微控制器处接收所述哺乳动物受试者的所述生理参数;以及
在所述微控制器处显示所述哺乳动物受试者的所述生理参数。
26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述传感器配置成将所述哺乳动物受试者的生命体征检测为选自由以下组成的组的信号:
与心电图 (ECG) 和肌电图 (EMG) 技术中的至少一个相关的电信号;
与运动、呼吸和动脉张力测量相关的机械信号;
与声带发声、呼吸音和心音相关的声信号;以及
与血氧饱和度相关的光信号。
27. 根据权利要求25所述的方法,其中所述多个传感器系统中的每一个是表皮电子系统 (EES),其包括:
多个电子组件和电连接到不同电子组件的多个柔性可拉伸互连件;以及
弹性封装层,其至少部分地围绕所述电子组件和所述柔性可拉伸互连件,以形成附接到所述哺乳动物受试者身上的组织接触面及环境接触面。
28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述多个柔性可拉伸互连件包括蛇形互连件和Z形互连件中的至少一种。
29. 根据权利要求27所述的方法,其中所述传感器系统中的每一个进一步包括可折叠电子板,其中所述多个电子组件和所述多个柔性可拉伸互连件安置在所述可折叠电子板上。
30. 根据权利要求25所述的方法,其中所述多个传感器系统包括:
第一EES,其安置在所述哺乳动物受试者的躯干区域中;以及
第二EES,其安置在所述哺乳动物受试者的肢体区域中。
31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述第一EES是心电图 (ECG) EES,且包括至少两个彼此空间分隔以产生ECG的电极。
32. 根据权利要求30所述的方法,其中所述第二EES是光电血管容积图 (PPG) EES,且包括位于传感器覆盖区内的PPG传感器,所述PPG传感器包括光源和光检测器。

33. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述传感器系统包括:

安置在所述哺乳动物受试者的躯干区域中的第一传感器系统, 其中所述第一传感器系统是惯性运动传感器系统或加速度计系统; 以及

安置在所述哺乳动物受试者的肢体区域中的第二传感器系统, 其中所述第二传感器系统是光电血管容积图 (PPG) 表皮电子系统 (EES)。

34. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述哺乳动物受试者的所述生理参数包括以下中的一个或多个: 心率、心率变异性、心音、血压、胸壁位移、肌电图、心电图、血氧饱和度、呼吸速率、呼吸努力、呼吸节律、潮气量、咳嗽、打鼾、打喷嚏、清喉、喘息、呼吸暂停、低通气、身体活动、核心体位、外周肢体位置、抓挠、发声、摩擦、行走、睡眠质量、睡眠时间、入睡后苏醒时间、皮肤温度、核心体温及其组合。

35. 根据权利要求34所述的方法, 其中所述血压通过以下操作来测量:

接收安置在所述哺乳动物受试者身上第一位置的第一传感器和安置在所述哺乳动物受试者身上第二位置的第二传感器的输出信号;

处理所述输出信号, 将脉搏到达时间 (PAT) 确定为所述第一传感器检测到第一信号和所述第二传感器检测到第二信号之间的时间延迟 Δt ;

基于所述PAT和所述第一位置与所述第二位置之间的脉搏到达距离L来确定脉搏波速度 (PWV), 其中 $PWV = \frac{L}{\Delta t}$; 以及

根据所述PWV确定所述哺乳动物受试者的所述血压P, 其中 $P = \alpha PWV^2 + \beta$, 且 α 和 β 是凭经验确定的取决于所述哺乳动物受试者的动脉几何形状和动脉材料特性的常数。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中如果血压范围在5kPa和20kPa之间, 则

$$0.13 \text{ kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2 \leq \alpha \leq 0.23 \text{ kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2; \text{ 且}$$

$$2.2 \text{ kPa} \leq \beta \leq 3.2 \text{ kPa}.$$

37. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述多个传感器系统中的每一个进一步包括电源, 并且所述电源是嵌入式电源或可拆卸式模块化电源。

38. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述多个传感器系统中的每一个经由近场通信 (NFC) 协议或蓝牙协议与所述微控制器无线通信。

39. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述多个传感器系统中的每一个进一步包括以下中的一个或多个:

用于位置或运动监测的加速度计; 以及

用于测量温度的温度传感器。

40. 根据权利要求39所述的方法, 其中所述多个传感器系统中的每一个包括符合所述NFC协议用于通过单个链路实现无线数据传输和无线电力传输的磁性线圈。

41. 一种存储指令的非暂时性有形计算机可读介质, 所述指令在由一个或多个处理器执行时使根据权利要求20至40中任一项所述的方法得以执行。

无创测量哺乳动物受试者生理参数的设备、方法及其应用

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 此PCT申请要求皆于2018年10月31日提交的第62/753,303号、第62/753,453号和第62/753,625号美国临时专利申请及于2019年6月4日提交的第62/857,179号美国临时专利申请的优先权和权益。这些申请的内容以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 此PCT申请与以下有关:John A.Rogers等人的名称为“用于测量哺乳动物受试者的生理参数的设备和方法及其应用 (APPARATUS AND METHOD FOR MEASURING PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF MAMMAL SUBJECT AND APPLICATIONS OF SAME)”的共同未决PCT专利申请,其代理人案号为0116936.213W02;John A.Rogers等人的名称为“用于测量哺乳动物受试者的生理参数的传感器网络及其应用 (SENSOR NETWORK FOR MEASURING PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF MAMMAL SUBJECT AND APPLICATIONS OF SAME)”的共同未决PCT专利申请,其代理人案号为0116936.214W02;以及John A.Rogers等人的名称为“用于无创测量哺乳动物受试者的血压的设备和方法 (APPARATUS AND METHOD FOR NON-INVASIVELY MEASURING BLOOD PRESSURE OF MAMMAL SUBJECT)”的共同未决美国专利申请,其代理人案号为0116936.215US2,其中每一申请的提交日期与此PCT申请的提交日期相同,且具有与本申请相同的受让人,并且以全文引用的方式并入本文中。

[0004] 在本发明的说明书中引用和讨论了一些可包含专利、专利申请和各种公开案的参考文献。引用和/或讨论这些参考文献仅仅是为了澄清本发明的描述,而不是承认任何此类参考文献是本文所述发明的“现有技术”。在本说明书中引用和讨论的所有参考文献以全文引用的方式并入本文中,如同每个参考文献以引用的方式单独并入本文中一般。

技术领域

[0005] 本发明大体上涉及医疗保健,且更具体地说,涉及用于无创测量哺乳动物受试者的生理参数的设备和方法及其应用。

背景技术

[0006] 本文提供的背景描述是为了一般地呈现本发明的上下文。在发明背景部分中讨论的主题不应仅仅由于在发明背景部分中提及而被假定为现有技术。类似地,在发明背景部分中提及的或与发明背景部分的主题相关联的问题不应假定先前已经在现有技术中被认识到。发明背景部分中的主题仅表示不同的方法,这些方法本身也可以是发明。在发明背景部分中描述的范围,目前命名的发明人的作品以及在申请时可能不符合现有技术条件的说明书的各个方面,既不明示也不默示地承认为本发明的现有技术。

[0007] 目前的新生儿和儿科重症监护很复杂,为了测量健康状况,会涉及多个有线装置,并且常常会使用有创导管。例如,在美国,每年有超过48万名危重婴儿和儿童入住重症监护室,其中一岁以下的婴儿在19岁以下年龄组中死亡率最高,与年龄较大的儿童相比,需要更多的危重护理。此外,美国每年有30万新生儿入住NICU,预计到2022年,市场规模将达到118.6亿美元。这些脆弱的患者包含体重可能只有500g (1.11bs) 的早产儿,而足月婴儿的体

重大约是他们的七倍。连续监测生命体征对重症监护至关重要,然而现有的技术需要使用多个通过硬线连接到电子处理系统的导线和皮肤接触界面,这些系统通常被拴在墙上,阻碍了临床护理的有效性,并且很难进行称为袋鼠妈妈护理(KMC)的治疗性皮肤与皮肤接触,从而阻碍了父母和孩子之间的心理联系。因此,在新生儿和儿科重症监护室中,连续监测生命体征通常需要在皮肤上应用多个有线装置和有创技术,如动脉管路,这增加了发生并发症的风险,并阻碍了皮肤与皮肤接触治疗的机会。因此,需要新技术来满足这些独特的需求。

[0008] 因此,在所属领域中存在迄今为止未解决的对于解决前述缺陷和不足的需要。

发明内容

[0009] 本发明的一个目标是提供一种用于无创测量哺乳动物受试者的生理参数的设备和方法及其应用,所述设备可用作生命体征监测系统和/或儿科医疗装置。

[0010] 在一个方面中,本发明涉及一种用于无创测量哺乳动物受试者的生理参数的设备。在某些实施例中,所述设备包含:附接到所述哺乳动物受试者身上的多个传感器系统,其中所述传感器系统是时间同步的且彼此之间进行无线和双向通信,其中所述传感器系统中的每一个包括配置成检测所述哺乳动物受试者的生命体征并产生所述生理参数中的对应一个的至少一个传感器;以及微控制器单元(MCU),其用于与所述多个传感器系统无线通信,且配置成从所述传感器系统接收并显示所述哺乳动物受试者的所述生理参数。

[0011] 在一个实施例中,所述传感器配置成将所述生命体征检测为信号,包含以下中的一个:与心电图(ECG)和肌电图(EMG)技术中的至少一个相关的电信号;与运动、呼吸和动脉张力测量相关的机械信号;与声带发声、呼吸音和心音相关的声信号;以及与血氧饱和度相关的光信号。

[0012] 在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个是表皮电子系统(EES),其包括:多个电子组件和电连接到不同电子组件的多个柔性可拉伸互连件;以及弹性包封层,其至少部分地围绕所述电子组件和所述柔性可拉伸互连件,以形成附接到所述哺乳动物受试者身上的组织接触面及环境接触面。在一个实施例中,所述多个柔性可拉伸互连件包括蛇形互连件和Z形互连件中的至少一种。在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个进一步包括可折叠电子板,其中所述多个电子组件和所述多个柔性可拉伸互连件安置在所述可折叠电子板上。

[0013] 在一个实施例中,所述传感器系统包括:第一EES,其安置在所述哺乳动物受试者的躯干区域中;以及第二EES,其安置在所述哺乳动物受试者的肢体区域中。在一个实施例中,所述第一EES是心电图(ECG)EES,且所述ECG EES的所述电子组件包括至少两个彼此空间分隔以产生ECG的电极。在一个实施例中,所述第二EES是光电血管容积图(PPG)EES,且所述PPG EES的所述电子组件包括位于传感器覆盖区内的PPG传感器,所述PPG传感器包括光源和光检测器。在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个的所述电子组件包括温度计。

[0014] 在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个进一步包括电源,并且所述电源是嵌入式电源或可拆卸式模块化电源。

[0015] 在一个实施例中,所述传感器系统包括:安置在所述哺乳动物受试者的躯干区域中的第一传感器系统,其中所述第一传感器系统是惯性运动传感器系统或加速度计系统;

以及安置在所述哺乳动物受试者的肢体区域中的第二传感器系统,其中所述第二传感器系统是光电血管容积图 (PPG) 表皮电子系统 (EES)。

[0016] 在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个经由近场通信 (NFC) 协议或蓝牙协议与所述MCU无线通信。在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个包括符合所述NFC协议用于通过单个链路实现无线数据传输和无线电力传输的磁性线圈。

[0017] 在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个进一步包括以下中的一个或多个:用于位置或运动监测的加速度计;以及用于测量温度的温度传感器。

[0018] 在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个是防水的。

[0019] 在一个实施例中,所述哺乳动物受试者的所述生理参数包括以下中的一个或多个:心率、心率变异性、心音、血压、胸壁位移、肌电图、心电图、血氧饱和度、呼吸速率、呼吸努力、呼吸节律、潮气量、咳嗽、打鼾、打喷嚏、清喉、喘息、呼吸暂停、低通气、身体活动、核心体位、外周肢体位置、抓挠、发声、摩擦、行走、睡眠质量、睡眠时间、入睡后苏醒时间、皮肤温度、核心体温及其组合。

[0020] 在一个实施例中,所述血压通过以下操作来测量:接收安置在所述哺乳动物受试者身上第一位置的第一传感器和安置在所述哺乳动物受试者身上第二位置的第二传感器的输出信号;处理所述输出信号,将脉搏到达时间 (PAT) 确定为所述第一传感器检测到第一信号和所述第二传感器检测到第二信号之间的时间延迟 Δt ;基于所述PAT和所述第一位置与所述第二位置之间的脉搏到达距离L来确定脉搏波速度 (PWV),其中 $PWV = \frac{L}{\Delta t}$;以及根据所述PWV确定所述哺乳动物受试者的所述血压P,其中 $P = \alpha PWV^2 + \beta$,且 α 和 β 是凭经验确定的取决于所述哺乳动物受试者的动脉几何形状和动脉材料特性的常数。在一个实施例中,如果血压范围在5kPa和20kPa之间,则

[0021] $0.13\text{kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2 \leq \alpha \leq 0.23\text{kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2$;且

[0022] $2.2\text{kPa} \leq \beta \leq 3.2\text{kPa}$ 。

[0023] 在一个实施例中,所述哺乳动物受试者是人类受试者或非人类受试者。

[0024] 在另一方面中,本发明涉及一种用于开发针对哺乳动物受试者身上的疾病的疫苗的方法,其包含:向不具有所述疾病的所述哺乳动物受试者提供疫苗制剂;使用如上文所论述的设备在一段时间内连续监测所述哺乳动物受试者的生理参数;以及基于生理参数,评估在所述一段时间内所述疫苗制剂对所述哺乳动物受试者的疗效。

[0025] 在又一方面中,本发明涉及一种用于开发针对哺乳动物受试者身上的疾病的疗法的方法,其包含:向具有所述疾病的所述哺乳动物受试者提供治疗剂;使用如上文所论述的设备在一段时间内连续监测所述哺乳动物受试者的生理参数;以及基于所述生理参数,评估在所述一段时间内所述治疗剂对所述疾病的疗效。

[0026] 在另一方面中,本发明涉及一种用于诊断哺乳动物受试者身上的疾病的方法,其包含:使用如上文所论述的设备在一段时间内连续监测所述哺乳动物受试者的生理参数;以及基于所述生理参数,确定所述哺乳动物受试者是否具有所述疾病。

[0027] 在一个实施例中,所述方法进一步包含基于所述生理参数执行所述疾病的对应治疗。在一个实施例中,所述治疗包含向所述哺乳动物受试者提供呼吸药物。

[0028] 在又一方面中,本发明涉及一种无创测量哺乳动物受试者的生理参数的方法,其

包含:在所述哺乳动物受试者身上使用多个传感器系统,其中所述传感器系统是时间同步的且彼此之间进行无线和双向通信,并且所述传感器系统中的每一个包括至少一个用于监测所述生理参数中的一个的传感器;通过所述传感器系统测量所述哺乳动物受试者的所述生理参数;在远程通信连接到所述传感器系统的微控制器处接收所述哺乳动物受试者的所述生理参数;以及在所述微控制器处显示所述哺乳动物受试者的所述生理参数。

[0029] 在一个实施例中,所述传感器配置成将所述哺乳动物受试者的生命体征检测为信号,所述信号选自由以下组成的组:与心电图(ECG)和肌电图(EMG)技术中的至少一个相关的电信号;与运动、呼吸和动脉张力测量相关的机械信号;与声带发声、呼吸音和心音相关的声信号;以及与血氧饱和度相关的光信号。

[0030] 在一个实施例中,所述多个传感器系统中的每一个是表皮电子系统(EES),其包括:多个电子组件,和电连接到不同电子组件的多个柔性可拉伸互连件;以及弹性包封层,其至少部分地围绕所述电子组件和所述柔性可拉伸互连件,以形成附接到所述哺乳动物受试者身上的组织接触面及环境接触面。在一个实施例中,所述多个柔性可拉伸互连件包括蛇形互连件和Z形互连件中的至少一种。在一个实施例中,所述传感器系统中的每一个进一步包括可折叠电子板,其中所述多个电子组件和所述多个柔性可拉伸互连件安置在所述可折叠电子板上。

[0031] 在一个实施例中,所述多个传感器系统包括:第一EES,其安置在所述哺乳动物受试者的躯干区域中;以及第二EES,其安置在所述哺乳动物受试者的肢体区域中。在一个实施例中,所述第一EES是心电图(ECG)EES,且包括至少两个彼此空间分隔以产生ECG的电极。在一个实施例中,所述第二EES是光电血管容积图(PPG)EES且包括位于传感器覆盖区内的PPG传感器,所述PPG传感器包括光源和光检测器。

[0032] 在一个实施例中,所述传感器系统包括:安置在所述哺乳动物受试者的躯干区域中的第一传感器系统,其中所述第一传感器系统是惯性运动传感器系统或加速度计系统;以及安置在所述哺乳动物受试者的肢体区域中的第二传感器系统,其中所述第二传感器系统是光电血管容积图(PPG)表皮电子系统(EES)。

[0033] 在一个实施例中,所述哺乳动物受试者的所述生理参数包括以下中的一个或多个:心率、心率变异性、心音、血压、胸壁位移、肌电图、心电图、血氧饱和度、呼吸速率、呼吸努力、呼吸节律、潮气量、咳嗽、打鼾、打喷嚏、清喉、喘息、呼吸暂停、低通气、身体活动、核心体位、外周肢体位置、抓挠、发声、摩擦、行走、睡眠质量、睡眠时间、入睡后苏醒时间、皮肤温度、核心体温及其组合。

[0034] 在一个实施例中,所述血压通过以下操作来测量:接收安置在所述哺乳动物受试者身上第一位置的第一传感器和安置在所述哺乳动物受试者身上第二位置的第二传感器的输出信号;处理所述输出信号,将脉搏到达时间(PAT)确定为所述第一传感器检测到第一信号和所述第二传感器检测到第二信号之间的时间延迟 Δt ;基于所述PAT和所述第一位置与所述第二位置之间的脉搏到达距离L来确定脉搏波速度(PWV),其中 $PWV = \frac{L}{\Delta t}$;以及根据所述PWV确定所述哺乳动物受试者的所述血压P,其中 $P = \alpha PWV^2 + \beta$,且 α 和 β 是凭经验确定的取决于所述哺乳动物受试者的动脉几何形状和动脉材料特性的常数。在一个实施例中,如果血压范围在5kPa和20kPa之间,则

[0035] $0.13\text{kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2 \leq \alpha \leq 0.23\text{kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2$; 且

[0036] $2.2\text{kPa} \leq \beta \leq 3.2\text{kPa}$ 。

[0037] 在一个实施例中,所述多个传感器系统中的每一个进一步包括电源,并且所述电源是嵌入式电源或可拆卸式模块化电源。

[0038] 在一个实施例中,所述多个传感器系统中的每一个经由近场通信 (NFC) 协议或蓝牙协议与所述微控制器无线通信。

[0039] 在一个实施例中,所述多个传感器系统中的每一个进一步包括以下中的一个或多个:用于位置或运动监测的加速度计;以及用于测量温度的温度传感器。在一个实施例中,所述多个传感器系统中的每一个包括符合所述NFC协议用于通过单个链路实现无线数据传输和无线电力传输的磁性线圈。

[0040] 在另一方面中,本发明涉及一种存储指令的非暂时性有形计算机可读介质,所述指令在由一个或多个处理器执行时使上文所论述的方法得以执行。

[0041] 本发明的这些和其它方面将根据下文与以下图式一起采取的优选实施例的描述变得显而易见,但是在不脱离本发明新颖概念的精神和范围的情况下,可能会影响其中的变化和修改。

附图说明

[0042] 以下图式形成本说明书的一部分,并且被包含以进一步展示本发明的某些方面。结合本文所呈现的具体实施例的详细描述,通过参考这些图式中的一个或多个可以更好地理解本发明。下面描述的图式仅用于说明目的。图式并不意图以任何方式限制本教导内容的范围。

[0043] 图1示意性地示出根据本发明的某些实施例的设备的功能框图。

[0044] 图2A-2D示出根据本发明的实施例的新生儿重病监护室 (NICU) 中用于测量生理参数的设备中的超薄皮肤状无线模块的示意图和摄影图像,并与临床标准仪器进行比较。图2A是示出每个EES的模拟前端和电子组件的功能框图,近场通信 (NFC) 芯片上系统 (SoC) 的组件包含微控制器、通用输入/输出 (GPIO) 和无线电接口,其中主机读取器平台包含NFC读取器模块和接合循环缓冲器的低功耗蓝牙 (BLE) 接口。图2B示出根据本发明的另一实施例的两个传感器系统的功能框图。图2C是根据本发明的一个实施例的配置成安装在躯干例如胸部上的传感器系统的示意图。图2D示出根据本发明的一个实施例的配置成安装在脚部、腿部、手部、臂指、脚趾或指甲之类的手足上的传感器系统,例如通过缠绕式机构来固定与机械解耦的传感器系统连接的主电路组件。

[0045] 图3A示出根据本发明的某些实施例的用于无创连续测量哺乳动物受试者的生理参数的方法的流程图。

[0046] 图3B示出根据本发明的某些实施例的用于无创连续测量哺乳动物受试者的血压的方法的流程图。

[0047] 图3C示出根据本发明的某些实施例的开发针对哺乳动物受试者身上的疾病的疫苗的方法的流程图。

[0048] 图3D示出根据本发明的某些实施例的用于开发针对哺乳动物受试者身上的疾病的疗法的方法的流程图。

[0049] 图3E示出根据本发明的某些实施例的用于诊断哺乳动物受试者身上的疾病的方法的流程图。

[0050] 图4示出根据本发明的某些实施例的示出使用可穿戴式传感器技术来支持多种治疗剂的开发、测试、批准和上市后跟踪的流程图。

[0051] 图5示出根据本发明的某些实施例的入住NICU/PICU的新生儿的临床特征的表格。

[0052] 图6A示意性地示出包含两个时间同步的EES的设备的核心组件的功能框图,所述EES包含用于ECG处理的模拟前端、用于胸部EES的3轴加速度计、温度计IC和BLE SoC,以及用于肢体EES的脉搏血氧定量计IC、温度计和BLE SoC。

[0053] 图6B示意性地示出根据本发明的某些实施例的具有嵌入式电池模块化电源选项的胸部EES传感器的分解图。

[0054] 图6C示意性地示出图6B中所示的胸部EES传感器的形成。

[0055] 图6D示意性地示出根据本发明的某些实施例的柔性无线传感器的实例,其中面板(a)示出真实婴儿玩偶上胸部EES的摄影图像,面板(b)示出EES的防水特征,面板(c)示出整个肢体EES FPCB的摄影图像,该肢体EES FPCB围绕脚腕-脚底界面弯曲,面板(d)示出当互连件被拉伸时胸部EES FPCB的结构。

[0056] 图6E示出根据本发明的某些实施例的真实婴儿玩偶上胸部EES的摄影图像,其中面板(a)是模块化线圈胸部EES版本,面板(b)是嵌入式电池版本。

[0057] 图6F示出根据本发明的某些实施例的胸部EES和肢体EES的部署的摄影图像,其中面板(a)示出肢体EES在NICU婴儿的脚腕-脚底界面的部署,面板(b)示出肢体EES在PICU婴儿的脚部-脚趾界面处的部署,面板(c)示出肢体EES在PICU婴儿的腕部-手部界面处的部署,面板(d)示出胸部EES在具有呼吸疾病且胸部受损的PICU婴儿身上的部署,且面板(e)示出胸部EES在胸部受损的NICU婴儿身上的部署。

[0058] 图6G示出根据本发明的某些实施例的优化至3.9mm的弯曲半径的肢体EES的蛇形互连件的拉伸和弯曲特征。

[0059] 图7A-7D示出根据本发明的某些实施例的新生儿/儿童重症监护室中的数据收集。图7A示出EES从新生儿(胎龄:数周)实时收集的代表性ECG、PPG和呼吸波形。图7B示出由EES捕捉的包含HR、SpO₂、RR和温度的生命体征与临床金标准的代表性比较。在图7C中,面板(a)示出SpO₂的信号处理算法,面板(b)示出信号处理的两个不同结果。图7D示出与运行24小时期间装置的发热相关的安全性的代表图,其中面板(a)示出在运行24小时之后胸部单元没有出现任何显著的发热,面板(b)示出在运行24小时之后肢体单元没有出现产生任何显著的发热。

[0060] 图8A-8D示出根据本发明的某些实施例的临床环境中利用EES进行的新生儿/儿童护理的高级功能性。图8A示出袋鼠妈妈护理(KMC)跟踪和生命体征监测,其中面板(a)示出各种新生儿玩偶姿势的加速度计信号,包含卧床休息姿势,如仰卧和右侧卧,以及父母非KMC托抱和典型KMC姿势,面板(b)示出NICU中各种姿势的新生儿相对于由EES捕捉的重力向量的新生儿方向(N=3),且面板(c)示出对早产儿(胎龄31周)进行KMC之前、期间和之后利用EES进行的核心和外周温度监测。图8B示出新生儿患者的啼哭信号分析,其中面板(a)示出来自胎龄37周且喂食困难的LGA(大于胎龄)新生儿的时频信号的谱图。新生儿的机械声信号来自父母的轻拍、新生儿的啼哭和休息事件;面板(b)示出在啼哭和非啼哭事件期间新

生儿的机械声信号进行快速傅里叶变换处理后信号频率的代表性功率谱;且面板(c)示出各个新生儿(N=3)的EES和人类记录之间的啼哭持续时间分析的比较,其中共11个啼哭事件。图8C示出啼哭检测的统计数据。图8D示出时间同步验证,其中面板(a)示出装置的示意性结构,且面板(b)示出验证数据。图8E示出EES的脉搏到达时间(PAT)跟踪及其与新生儿的血压的相关性,其中面板(a)示出在健康的成人进行自行车试验期间由PAT导出的收缩压和血压袖带(金标准)之间的比较,面板(b)示出利用EES(由PAT导出)和动脉管路(A管路)进行的连续新生儿血压监测,且面板(c)示出由PAT导出的血压及其与金标准的相关性。

[0061] 图9A示出根据本发明的某些实施例的EES的可移除电池大小选项,其中面板(a)示出突出显示了磁体的位置和单或双纽扣电池的位置的示意性布局以及与对应于窒息危险极限的31.7mm直径的圆的比较,且面板(b)示出已包封电池的前侧(左)和背侧(右)的摄影图像。

[0062] 图9B示出根据本发明的某些实施例的用于胸部单元的蛇形互连件的示意性图示。

[0063] 图9C示出根据本发明的某些实施例的胸部单元的机械特性的计算演示,其中面板(a)示出互连件的初始长度(子系统之间的间隔)是 $L_0=5\text{mm}$,其中为了增加弹性拉伸性,将互连件预压缩,使其初始水平长度从 $L_0=5\text{mm}$ 减小到 $L^*=1.65\text{mm}$;面板(b)示出有限元分析(FEA)的模拟结果表明所设计的经过优化的互连件的弹性拉伸性达到503%,其中互连件的弹性拉伸性被定义为 $\varepsilon=(L-L^*)/L^*$,其中L是互连件中的铜层产生的拉伸长度;且面板(c)示出在弯曲半径为 $\sim 20\text{mm}$ 的情况下胸部单元的铜层中的应变的模拟结果,其中胸部单元的等效弯曲硬度是 $\sim 9.6\text{Nmm}^2$ 。

[0064] 图9D示意性地示出根据本发明的某些实施例的用于肢体单元的代表性互连件。

[0065] 图9E示意性地示出根据本发明的某些实施例的肢体单元的机械特征,其中面板(a)是拉伸期间代表性互连件的包封层(左)和铜层(右)中的应变分布,面板(b)是扭转期间代表性互连件的包封层(左)和铜层(右)中的应变分布,面板(c)是以3.9mm的半径进行弯曲期间代表性互连件的包封层(左)和铜层(右)中的应变分布,以及面板(d)是肢体单元中的总体弯曲结构的应变分布。

[0066] 图10A-10C示出根据本发明的某些实施例的新生儿/儿童重症监护室中的数据收集。在图10A中,面板(a)示出心率的信号处理算法, (b)示出呼吸速率的信号处理算法, (c)示出血氧饱和度的信号处理算法, 且(d)示出脉搏到达和传导时间的信号处理算法。图10B示出 SpO_2 的详细信号处理算法,其中面板(a)示出在具有运动伪影的情况下信号的 SpO_2 计算算法的处理,面板(b)示出在不具有运动伪影的情况下信号的 SpO_2 计算算法的处理。图10C示出与运行24小时期间装置的发热相关的安全性的代表图,其中面板(a)示出在运行24小时之后胸部单元没有出现任何显著的发热,面板(b)示出在运行24小时之后肢体单元没有出现任何显著的发热。

[0067] 图11示出根据本发明的某些实施例的用于通过胸部单元中的加速度计数据捕捉带运动伪影的事件的示意图,其中在加速度计数据中观察到较大运动表明用A管路(红色)测量的SBP的尖峰受受试者的运动直接影响。

[0068] 图12示出根据本发明的某些实施例的校准窗口大小和重新校准间隔的效果,其中面板(a)示出进行单次初始一分钟校准,面板(b)示出五分钟PT数据相较于A管路,面板(c)示出另一校准方案,涉及每30分钟利用持续5分钟的数据重新校准一次。较长的校准持续时

间显示了平均差和标准差的改善。重新校准具有减小平均差的效果。

[0069] 图13示出根据本发明的某些实施例的NICU中由胸部单元捕捉的啼哭特征,其中面板(a) - (c)示出在NICU中的新生儿的啼哭和非啼哭事件期间新生儿的机械声信号进行快速傅里叶变换处理后信号频率的代表性功率谱。新生儿的机械声信号来自(a)父母的轻拍、(b)休息事件和(c)新生儿啼哭;面板(d)示出针对各个啼哭事件的胸部单元和人类记录之间的啼哭持续时间分析比较;且面板(e)示出每个新生儿(n=3)的啼哭的基频。

[0070] 图14示出根据本发明的某些实施例的在所有群体(超过40万个数据点)中获得的心率和血氧饱和度的全局BA曲线。

具体实施方式

[0071] 下面将参考附图更全面地描述本发明,附图中示出了本发明的示例性实施例。然而,本发明可以以许多不同的形式体现,并且不应被解释为限于本文所阐述的实施例。相反,提供这些实施例是为了使得本公开将是彻底和完整的,并将向本领域的技术人员充分传达本发明的范围。贯穿全文,相似的参考标号指代相似的元件。

[0072] 本说明书中使用的术语通常在本领域、在本发明的上下文中以及在使用每个术语的特定上下文中具有其普通含义。用于描述本发明的某些术语在下文或说明书中的其它地方讨论,以向从业人员提供关于本发明的描述的额外指导。为方便起见,可以突出显示某些术语,例如使用斜体和/或引号。突出显示和/或大写字母的使用对术语的范围和含义没有影响;在相同的上下文中,术语的范围和含义是相同的,无论是否突出显示和/或使用大写字母。应了解,同样的事情可以用不止一种方式表达。因此,替代语言和同义词可用于本文所讨论的任何一个或多个术语,也不需要本文中是否阐述或讨论术语赋予任何特殊意义。提供了某些术语的同义词。引用一个或多个同义词并不排除使用其它同义词。在本说明书中任何地方使用实例,包含本文讨论的任何术语的实例,仅是说明性的,并且不以任何方式限制本发明或任何示例术语的范围和含义。同样,本发明不限于本说明书中给出的各种实施例。

[0073] 应理解,尽管本文中可以使用术语第一、第二、第三等来描述各种元件、组件、区域、层和/或部分,但是这些元件、组件、区域、层和/或部分不应受到这些术语的限制。这些术语仅用于区分一个元件、组件、区域、层或部分与另一元件、组件、区域、层或部分。因此,在不脱离本发明的教导内容的前提下,下面讨论的第一元件、组件、区域、层或部分可以被称为第二元件、组件、区域、层或部分。

[0074] 应理解,如在本文的描述中以及在随后的权利要求中所使用的,除非上下文另有明确规定,否则“一/一种(a/an)”和“所述(the)”的含义包含复数个提及物。并且,应理解,当一个元件被称为“在另一个元件上”、“附接”到另一个元件、“连接”到另一个元件、与另一个元件“耦合”、“接触”另一个元件等等时,这个元件可以直接在所述另一个元件上、附接到所述另一个元件、连接到所述另一个元件、与所述另一个元件耦合或接触所述另一个元件,也可以存在中间元件。相反,当元件被称为例如“直接在另一个元件上”、“直接附接”到另一个元件、“直接连接”到另一个元件、“直接与另一个元件耦合”或“直接接触”另一个元件时,不存在中间元件。本领域技术人员还应了解,对安置在另一特征“邻近”处的结构或特征的提及可以具有与所述邻近特征重叠或位于所述邻近特征之下的部分。

[0075] 应进一步理解,术语“包括(comprises/comprising)”或“包含(includes/including)”或“具有(has/having)”在本说明书中使用,意指所述特征、区域、整数、步骤、操作、元件和/或组件的存在,但是不排除一个或多个其它特征、区域、整数、步骤、操作、元件、组件和/或其群组的存在或加入。

[0076] 此外,诸如“下部”或“底部”和“上部”或“顶部”之类的相对术语可在本文中用于描述一个元件与另一元件的关系,如图中所示。应理解,除了图中所示的方向之外,相关术语还意在涵盖装置的不同方向。例如,如果翻转其中一个图中的装置,则被描述为在其它元件的“下部”侧上的元件将被方向在其它元件的“上部”侧。因此,示例性术语“下部”可涵盖下部和上部两个方向,这取决于图的特定方向。类似地,如果翻转其中一个图中的装置,则被描述为在其它元件“下方”或“下面”的元件将被方向为在其它元件“上方”。因此,示例性术语“下方”或“下面”可涵盖上方和下方两个方向。

[0077] 除非另外定义,否则本文中使用的术语(包含技术术语和科学术语)具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。应进一步理解,诸如在常用词典中定义的术语之类的术语应被解释为具有与其在相关技术和本公开的上下文中的含义一致的含义,并且除非在此明确地这样定义,否则将不以理想化或过于正式的意义来解释。

[0078] 如本公开中所使用,“大约”、“约”、“大致”或“基本上”通常是指给定值或范围的20%以内、优选地10%以内、更优选地5%以内。本文给出的数值是近似值,这意味着如果没有明确陈述,则可以推断术语“大约”、“约”、“大致”或“基本上”。

[0079] 如本公开中所使用,短语“A、B和C中的至少一个”应被解释为表示使用非排他性的逻辑或的逻辑(A或B或C)。如本文所使用,术语“和/或”包含一个或多个相关联的所列项的任何和所有组合。

[0080] 如本公开中所使用,术语“空间分离”是指皮肤上的两个不同位置,其中安置在这些位置上的两个传感器系统无物理接触。例如,一个传感器系统可能位于躯干上,而另一个传感器系统位于肢体上。

[0081] 如本公开中所使用,术语“哺乳动物受试者”是指活的人类受试者或者活的非人类受试者。为了说明本发明,所述设备和方法用于监测和/或测量新生儿或婴儿的生理参数。本领域技术人员应了解,在本发明的实践中,所述设备还可用于监测和/或测量儿童或成人的生理参数。

[0082] 下面的描述本质上仅仅是说明性的,并不打算限制本发明、其应用或用途。本发明的广泛教导内容可以以多种形式实施。因此,虽然本发明包含特定实例,但本发明的真实范围不应受到如此限制,因为在研究附图、说明书和所附权利要求书之后,其它修改将变得显而易见。为清楚起见,将在附图中使用相同的附图标记来标识相似的元件。应理解,在不改变本发明的原理的情况下,方法中的一个或多个步骤可以以不同的次序(或同时)执行。

[0083] 收集彼此时间同步的多模式连续生命体征的能力提供了对生理的深刻洞察。这在医疗保健监测中有直接的应用。但是,更具体地说,这项技术在临床试验研究中有直接的效用,在临床试验研究中,生理生命体征是决定新药安全性和疗效的重要指标。这对于引起通过本公开测量的以下任何生理生命体征发生明显变化的所有药物都是特别适用的。这包含:心率、心率变异性、每搏量、胸壁位移、ECG、呼吸速率、呼吸音(例如,喘息)、血氧饱和度、动脉张力、温度(中枢和外周)、咳嗽次数、吞咽、运动、睡眠和发声。

[0084] 一方面,本发明涉及一种用于无创连续测量哺乳动物受试者的生理参数的设备。图1示意性地示出根据本发明的某些实施例的设备的功能框图。如图1所示,设备100包含多个传感器系统110和150,即第一传感器系统110和第二传感器系统150,以及用于与传感器系统110和150无线通信的微控制器单元(MCU)190。传感器系统110和150是时间同步的且彼此之间进行无线和双向通信,它们分别附接到哺乳动物受试者身上。在某些实施例中,传感器系统中的每一个都是表皮电子系统(EES)。例如,图1示出第一传感器系统110附接到哺乳动物受试者身上的第一位置410,用于检测哺乳动物受试者的第一信号,且第二传感器系统150附接到哺乳动物受试者身上的第二位置420,用于检测哺乳动物受试者的第二信号。在某些实施例中,相比于第一位置410,第二位置420距离哺乳动物受试者的心脏更远或更近。例如,在一个示范性实施例中,第一位置410位于哺乳动物受试者的躯干区域,且第二位置420位于哺乳动物受试者的手足区域或肢体区域。在此情况下,第一信号可以是躯干区域测量的心跳信号,且第二信号可以是手足区域或肢体区域测量的脉搏信号。换句话说,第一传感器系统110是躯干传感器系统,且第二传感器系统150是肢体传感器系统。在其它实施例中,第一位置410和第二位置420可以位于哺乳动物受试者的不同区域,只要第一位置410和第二位置420空间分离即可。在某些实施例中,第一传感器系统110可以是心电图(ECG)传感器系统,且第二传感器系统120可以是光电血管容积图(PPG)传感器系统。在某些实施例中,第一传感器系统110和第二传感器系统150可以实施为单独的物理装置。或者,在某些实施例中,第一传感器系统110和第二传感器系统150可一体地驻留在单个物理装置中。

[0085] 传感器系统110和150中的每一个包含用于检测哺乳动物受试者的生命体征并接着产生一个或多个对应生理参数的一个或多个传感器。在某些实施例中,传感器可以是用于将生命体征检测为信号的各种类型的传感器,并且信号可以是例如:与心电图(ECG)和肌电图(EMG)技术中的至少一个相关的电信号;与运动、呼吸和动脉张力测量相关的机械信号;与声带发声和心音相关的声信号;以及与血氧饱和度相关的光信号。MCU190配置成从传感器系统110和150接收表示生理参数的输出信号,并显示哺乳动物受试者的生理参数。在某些实施例中,MCU 190可进一步处理输出信号以获得哺乳动物受试者的具体生命体征。

[0086] 如上文所论述,在某些实施例中,传感器系统中的每一个都可以是EES。在某些实施例中,第一EES 110可以是心电图(ECG) EES,且第二EES 150可以是光电血管容积图(PPG) EES。在某些实施例中,第一传感器系统110是ECG EES 110(其为躯干传感器系统),且第二传感器系统150是PPG EES 150(其为肢体传感器系统或手足传感器系统)。

[0087] 图2A-2D示出根据本发明的实施例的新生儿重病监护室(NICU)中用于测量生理参数的设备中的超薄皮肤状无线模块的示意图和摄影图像,并与临床标准仪器进行比较。具体地说,图2A和2B示出两个不同示例性实施例中EES的功能框图。

[0088] 参考图2A,在某些实施例中,传感器部件123包含但不限于彼此空间分离达电极距离D以产生ECG的两个电极121和122。电极121和122可以是网状电极或固体电极。此外,传感器部件123还包含但不限于:仪表放大器(例如,Inst.Amp),其电耦合所述两个电极121和122,用于去除对输入阻抗匹配的需要,并因此使放大器特别适合在测量和测试设备中使用;及抗混叠滤波器(AAF),其电耦合到仪表放大器且在信号采样器之前使用,以将信号的带宽限制为在所关注频带下近似或完全满足尼奎斯特-香农(Nyquist-Shannon)采样定理。

[0089] 进一步参考图2A, 躯干传感器系统110的SoC 124包含但不限于例如CPU的微处理器单元、例如NFC ISO 15693接口的近场通信(NFC)接口、通用输入/输出(GPIO)端口、一个或多个温度传感器(Temp.sensor)和模/数转换器(ADC), 它们彼此通信并用于从传感器部件123接收数据和处理接收到的数据。

[0090] 还参考图2A, 躯干传感器系统110的收发器125耦合到SoC 124以用于无线数据传输和无线电力采集。在示例性实施例中, 收发器125包含磁性环形天线, 此天线被调谐到符合NFC协议且配置成通过单个链路同时实现无线数据传输和无线电力采集两者。

[0091] 如图2A中所示, 手足传感器系统150的传感器部件163包含位于传感器覆盖区内的PPG传感器, 其具有带红外(IR)发光二极管(LED) 161和红色LED 162的光源及电耦合IR LED 161和红色LED 162的光检测器(PD)。传感器部件163还包含但不限于电耦合到所述两个电极161和162以驱动IR LED 161和红色LED 162的LED驱动器, 及电耦合到PD的跨阻放大器。

[0092] 参考图2A, 手足传感器系统150的SoC 164包含但不限于例如CPU的微处理器单元、例如NFC ISO 15693接口的近场通信(NFC)接口、通用输入/输出(GPIO)端口、一个或多个温度传感器(Temp.sensor)和模/数转换器(ADC), 它们彼此通信并用于从传感器部件163接收数据和处理接收到的数据。

[0093] 仍然参考图2B, 收发器165耦合到SoC 164以用于无线数据传输和无线电力采集。在示例性实施例中, 收发器165包含环形天线, 此环形天线被调谐到符合NFC协议且配置成通过单个链路同时实现无线数据传输和无线电力采集两者。

[0094] 另外, 所述多个空间分离的传感器系统中的每一个进一步包含: 多个柔性可拉伸互连件(图2C-2D), 其电连接到包含传感器部件、SoC和收发器的多个电子组件; 以及弹性包封层(图2C-2D), 其围绕电子组件和所述多个柔性可拉伸互连件以形成组织接触面和环境接触面, 其中组织接触面配置成贴合哺乳动物受试者的皮肤表面。在一个实施例中, 包封层包含阻燃材料。

[0095] 在运行时, 躯干传感器系统110(ECG EES 110)和手足传感器系统150(PPG EES 150)与具有天线195的读取器系统190或者微控制器单元(MCU)无线通信。确切地说, 躯干传感器系统110(ECG EES 110)和手足传感器系统150(PPG EES 150)中的RF环形天线125和165与天线195无线通信, 并在电力传递和数据通信中起双重作用, 如图2A中所示。在一个实施例中, 读取器系统190还包含但不限于NFC ISO 15693读取器、循环缓冲器和低功耗蓝牙(BLE)接口, 它们被配置成使得数据可以通过双通道以高达800字节/秒的速率连续进行流式传输, 这比以前在NFC传感器中实现的要高出几个数量级。实现这种高速率的关键在于通过将数据打包成循环缓冲器中的6个块(24个字节)来最小化与传递相关的开销。主天线195连接到主机系统, 以便将RF电力同时传递到ECG EES 110和PPG EES 150。因此, 所述设备可以在竖直距离高达25cm的情况下通过生物组织、被褥、毯子、软床垫(padded mattresses)、电线、传感器和NICU培养箱中的其它材料运行, 从而在典型培养箱中进行全覆盖无线运行。BLE无线电传输则允许将数据传递到个人计算机、平板电脑或智能手机, 传输范围可达20米。然后可以以简单明了的方式建立到医院中央监测系统的连接。

[0096] 在图2B-2D中所示的另一实施例中, 第一传感器系统210和第二传感器系统250类似于图2A中所示的第一传感器系统110和第二传感器系统150, 但第一传感器系统210和第二传感器系统250中的每一个进一步包含用于向所述传感器系统提供电力的电池205及与

电池205、SoC 224/264和收发器(天线)195电耦合的电力管理单元/IC(PMIC)206。为了便于携带,电力管理单元206在运行方面涉及包括主要无线电力传递和二次电池205的双电源运行模式。另外,第一传感器系统(ECG EES)210的传感器部件(或传感器电路)223还在ECG模拟前端(AFE)的顶部上包含用于fECG测量的可选电极及用于地震心动图(SCG)和呼吸速率测量的6轴惯性测量单元(IMU)。第二传感器系统(PPG EES)250的传感器部件(或传感器电路)263还包含用于运动伪影减少算法的PPG AFE和6轴IMU。第一传感器系统210和第二传感器系统250中的每一个的SoC224/264进一步包含下采样器和BLE无线电装置。电力管理单元206及传感器部件223和263中的每一个受BLE SoC 224/264控制。

[0097] 在某些实施例中,电池205是可操作地通过无线充电进行充电的可充电电池。在一个实施例中,第一传感器系统210和第二传感器系统250中的每一个的电子组件进一步包含作为短路保护组件的防故障元件或用于避免电池爆炸的电池电路(未示出)。

[0098] 在上文所论述的实施例中,传感器系统中的每一个都可以是EES。但是,在某些实施例中,传感器系统中的一个或多个可以是非EES的系统。例如,在一个实施例中,图1中所示的第一传感器系统110可以实施为惯性运动传感器系统或加速度计系统,且第二传感器系统110可仍为PPG EES。

[0099] 图3A示出根据本发明的某些实施例的用于无创测量哺乳动物受试者的生理参数的方法的流程图。在某些实施例中,图3A中所示的方法可以在图1中所示的设备上实施。应特别注意,除非本公开中另行说明,否则方法的步骤可按不同顺序次序布置,因此不限于图3A中所示的顺序次序。

[0100] 如图3A中所示,在步骤310处,将传感器系统(即,图1中所示的第一传感器系统110和第二传感器系统150)用于哺乳动物受试者。例如,将第一传感器系统110附接到哺乳动物受试者的躯干区域410中的第一位置,用于测量哺乳动物受试者的心跳,并将第二传感器系统150附接到哺乳动物受试者的肢体区域420中的第二位置,用于测量哺乳动物受试者的脉搏。此外,传感器系统110和150与MCU 190无线通信,并且是时间同步的,且空间分离达由第一和第二位置限定的距离。

[0101] 在步骤320处,使用传感器系统110和150测量或监测哺乳动物受试者的生理参数。在某些实施例中,哺乳动物受试者的生理参数可包含以下中的一个或多个:心率、心率变异性、心音、血压、胸壁位移、肌电图、心电图、血氧饱和度、呼吸速率、呼吸努力、呼吸节律、潮气量、咳嗽、打鼾、打喷嚏、清喉、喘息、呼吸暂停、低通气、身体活动、核心体位、外周肢体位置、抓挠、发声、摩擦、行走、睡眠质量、睡眠时间、入睡后苏醒时间、皮肤温度、核心体温及其组合。一旦获得生理参数,传感器系统110和150就可分别产生对应的输出信号,这些输出信号接着以无线方式传输到MCU 190。

[0102] 在步骤330处,MCU 190从传感器系统110和150接收生理参数。确切地说,MCU190从第一传感器系统110和第二传感器系统150接收输出信号,然后处理输出信号以获得生理参数。在步骤340处,MCU 190可显示生理参数。

[0103] 如上文所论述,可受监测或测量的一个生理参数是哺乳动物受试者的血压。图3B示出根据本发明的某些实施例的用于无创连续测量哺乳动物受试者的血压的方法的流程图。在某些实施例中,图3B中所示的方法可以在图1中所示的设备上实施。应特别注意,除非本公开中另行说明,否则方法的步骤可按不同顺序次序布置,因此不限于图3B中所示的顺

序次序。

[0104] 如图3B中所示,在步骤350处,MCU 190从安置在哺乳动物受试者身上第一位置410以测量哺乳动物受试者的第一信号的第一传感器系统110和安置在哺乳动物受试者身上第二位置420以测量哺乳动物受试者的第二信号的第二传感器系统150接收输出信号。在某些实施例中,第一位置410在哺乳动物受试者的躯干区域处,且第二位置420在哺乳动物受试者的手足区域或肢体区域处。在此情况下,第一信号可以是躯干区域检测到的心跳信号,且第二信号可以是手足区域或肢体区域检测到的脉搏信号。在步骤355处,MCU 190可处理输出信号,以将脉搏到达时间(PAT)确定为检测到第一信号和检测到第二信号之间的时间延迟 Δt 。一旦确定PAT,MCU 190就可接着在步骤360处基于PAT与第一位置410和第二位置420之间的脉搏到达距离L来确定脉搏波速度(PWV)。在一个实施例中,PWV通过下式确定:

$$[0105] \quad PWV = \frac{L}{\Delta t} \quad (1)$$

[0106] 一旦基于等式1获得PWV,MCU 190就可在步骤365处进一步根据PWV计算和确定哺乳动物受试者的血压P,其中P是PWV的抛物线函数。在一个实施例中,P和PWV之间的关系可由下式表示:

$$[0107] \quad P = \alpha PWV^2 + \beta, \quad (2)$$

[0108] 其中 α 和 β 是凭经验确定的取决于哺乳动物受试者的动脉几何形状和动脉材料特性的常数。在一个实施例中,如果血压范围在5kPa和20kPa之间,则

$$[0109] \quad 0.13\text{kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2 \leq \alpha \leq 0.23\text{kPa} \times \text{s}^2/\text{m}^2; \text{且}$$

$$[0110] \quad 2.2\text{kPa} \leq \beta \leq 3.2\text{kPa}。$$

[0111] 在一个实施例中,传感器系统中的每一个进一步包含电源,并且所述电源是嵌入式电源或可拆卸式模块化电源。

[0112] 在一个实施例中,传感器系统中的每一个经由近场通信(NFC)协议或蓝牙协议与MCU无线通信。在一个实施例中,传感器系统中的每一个包含符合NFC协议用于通过单个链路实现无线数据传输和无线电力传输的磁性线圈。

[0113] 在一个实施例中,传感器系统中的每一个进一步包含以下中的一个或多个:用于位置或运动监测的加速度计;以及用于测量温度的温度传感器。

[0114] 在一个实施例中,传感器系统中的每一个是防水的。

[0115] 在某些实施例中,上文所论述的传感器系统、设备和方法是多功能的,并且可用于各种医疗保健应用,包含临床应用,如:

- [0116] • 新生儿重症监护室中的重症监护
- [0117] • 儿科重症监护室中的重症监护
- [0118] • 新生儿/儿科心脏监护室中的重症监护
- [0119] • 新生儿/儿科神经重症监护室中的重症监护
- [0120] • 高危新生儿出院后家庭监护
- [0121] • 高危产妇/胎儿监护的产前家庭监护
- [0122] • 分娩妇女的产期监护
- [0123] • 高危妇女的产后监护
- [0124] • 数字健康/数字医学
- [0125] • 临床试验

[0126] 在某些实施例中,上文所论述的传感器系统和设备可进一步用作支持和开发影响生理参数的治疗剂的全面、连续和体上传感器系统。临床试验仍然是一个昂贵的,高风险的新药命题。一直需要新的结果测量工具来检测和测量微小但有临床意义的变化。这些工具有多种用途:

[0127] • 在重症监护、急症、门诊或家庭环境中提供任何给定药物的功效和风险的客观指示

[0128] • 用作监管指标,促进管理机构(例如,FDA)批准新的疗法

[0129] • 药物安全性和有效性的上市后监督

[0130] • 支持处方标签信息和营销的数据

[0131] • 在数字生态系统中让患者参与跟踪生理结果,征求患者报告的结果,并向用户和临床提供者提供实时或摘要反馈

[0132] 在某些实施例中,上文所论述的设备和方法可用于各种不同的应用中。例如,这项技术适用于广泛的治疗剂。任何影响生理生命体征的制剂都可结合本文所描述的技术应用,所述生理生命体征表征为电信号(例如,ECG、EMG)、机械信号(例如,胸壁运动、呼吸、动脉张力测量)、声信号(例如,声带发声、心音)和光信号(例如,血氧饱和度)。

[0133] 在某些实施例中,考虑到对传感器测量的可测量生理参数的直接影响,这项技术可与具有最大相关性的疗法结合。确切地说,危重病、传染病、肺脏学和心脏病学中使用的疗法是最相关的。

[0134] 在某些实施例中,上文所论述的设备和方法还可用于传染病应用情形下的诊断、监测、管理和治疗:

[0135] • 针对RSV(呼吸道合胞病毒)感染的开发性疫苗和疗法:实例包含RSV6120/ Δ NS1、RSV 6120/F1/G2/ Δ NS1、RSV-MVA-BN®疫苗、RSV F疫苗、ALS-008176、BTA-C585、PC786、ALN-RSV01、PanAd3-RSV、MVA-RSV、Presatovir、GSK3844766A、GSK3389245A、GSK3003891A、GSK3888550A、AK0529、氦氧混合气(Heliox)、帕利珠单抗(Palivizumab)、GS-5806、MDI8897、PC786、EDP-938、RSV Δ NS2/ Δ 1313/I1314L、RSV 276、RSV D46/NS2/N/ Δ M2-2-HindIII、D46/NS2/N/ Δ M2-2-HindIII、RSV LID Δ M2-21030s、GSK3003892A、GSK3003893A、GSK3003895A、GSK3003896A、GSK3003898A、GSK3003899A、莫维珠单抗(MEDI-524)、presatovir、RSV cps2疫苗、RSV Δ NS2 Δ 1313I1314L疫苗、病毒唑(virazole)、A-60444、GS-5806、suptavumab、RV521、AK0529、RSV多克隆免疫球蛋白、VRC-RSVRGP084-00VP、Ad26.RSV.preF、RSV A Memphis 37、甲型流感病毒H1N1、rRSV A/Maryland/001/11、Ad35.RSV.FA2、DPX-RSV(A)、RSV(A)-Alum、JNJ-53718678、ALS-008176、BTA9881、MDI8897、卢米西他滨(lumicitabine)、ALX-0171、EDP-938、SeVRSV疫苗、EDP-938、rBCG-N-hRSV 1/100、danirixin、CXCL1、ALS-008176、MDT-637、ALS-008176、ALS-008112、PC786、Bexsero、GSK3389245A_HD、RSV preF蛋白、JNJ-64417184、腺病毒RSV-TK,以及MDT-637、GSK3389245A、MDI8897、MVA-BN RSV、rBCG-N-hRSV、synGEM、VXA-RSV-f口服、SeVRSV、RSV 6120/delta NS2/1030s

[0136] • 针对埃博拉病毒的开发性疫苗和疗法:实例包含BCX4430、布林西多福韦(brincidofovir)、法匹拉韦(favipiravir)、GS-5734

[0137] • 针对结核病的开发性疫苗和疗法:实例包含sutezolid、BTZ 043、硝唑嗪

(nitazoxanie)、Q203、SQ109、Ad5 Ag85A、DAR-901、H1:IC31、H4:IC31、H56:IC31、ID93+GLA-SE、M72+AS01E、MTBVAC、RUTI、TB/FLU-04L、微卡 (vaccae)、VPM 1002 (rBCG)、贝达喹啉 (bedaquiline)、delpazolid、GSK-3036656、OPC-167832、PBTZ-169、Q203、SQ109、sutezolid、TBA-7371

[0138] • 针对寨卡病毒的开发性疫苗和疗法:布坦坦减毒 (butantan attenuated)、布坦坦 ZIKV、Chad0x1-Zk、Chimeravax-Zika、GE0-ZM05、GLS-500、mRNA-1325、MV-Zika、NI.LV-Zk、瑞普肯斯 (replikins) 寨卡疫苗、rZIKV-3'D4delta30

[0139] • 针对疟疾的开发性疫苗和疗法:ACT451840、AQ13、artefenomel、青蒿素-萆酚喹 (artemisinin-napthoquine)、青蒿琥酯+二茂铁氯喹 (artesunate+ferroquine)、CDRI 87/78、DSM265、麟胺霉素 (fosmidomycin)、KAE609、KAF156/苯苄醇、MMV390048、P218、SAR97276、sevuparin、SJ557733、他非诺喹 (tafenoquine)

[0140] • 针对登革热的开发性疫苗和疗法:CYD-TDV、TDENV-PIV、TDENV-LAV

[0141] • TDV、TV003、TVDV、V180

[0142] • 针对裂谷热的开发性疫苗和疗法:实例包含RVP MP-12

[0143] • 针对肺炎球菌感染的开发性疫苗和疗法

[0144] • 用于败血症或重症监护的抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂或抗寄生虫剂的开发性疫苗和疗法

[0145] • 针对流感的开发性疫苗和疗法

[0146] • 针对肺炎(细菌、真菌和病毒)的开发性疫苗和疗法

[0147] 在某些实施例中,上文所论述的设备和方法还可用于睡眠医学情形下的诊断、监测、管理和治疗:

[0148] • 针对阻塞性睡眠呼吸暂停的开发性疫苗和疗法:实例包含靶向去甲肾上腺素和多巴胺的疗法、靶向钾通道阻滞剂的疗法、调节血清素的疗法、靶向乙酰胆碱 (acetylcholine)、四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinols)、黄嘌呤、碳酸酐酶抑制剂的疗法,以及靶向 γ -氨基丁酸-苯二氮卓受体复合物的药物。

[0149] 在某些实施例中,上文所论述的设备和方法还可用于涉及心脏病学的应用中的诊断、监测、管理和治疗:

[0150] • 针对心律失常的开发性疫苗和疗法

[0151] • 影响血压的开发性疫苗和疗法(包括降压药和抗高血压药)

[0152] 在某些实施例中,上文所论述的设备和方法还可用于涉及呼吸医学的应用中的诊断、监测、管理和治疗:

[0153] • 针对哮喘的开发性疫苗和疗法

[0154] • 针对慢性阻塞性肺病的开发性疫苗和疗法

[0155] • 针对婴儿呼吸窘迫综合征的开发性疫苗和疗法

[0156] • 针对囊性纤维化的开发性疫苗和疗法

[0157] 在某些实施例中,上文所论述的设备和方法还可用于涉及过敏/免疫学的应用中的诊断、监测、管理和治疗:

[0158] • 针对过敏性疾病(包含过敏反应)的开发性疫苗和疗法

[0159] • 针对影响肺部的过敏性疾病的开发性疫苗和疗法

[0160] 图3C-3E示出根据本发明的某些实施例的上文所论述的设备和方法的不同应用的多个流程图。在某些实施例中,图3C-3E中所示的应用和方法可以在图1中所示的设备上实施。应特别注意,除非本公开中另行说明,否则方法的步骤可按不同顺序次序布置,因此不限于图3C-3E中的每一个中所示的顺序次序。

[0161] 图3C示出根据本发明的某些实施例的开发针对哺乳动物受试者身上的疾病的疫苗的方法的流程图。如图3C中所示,在步骤370处,向不具有所述疾病的哺乳动物受试者提供疫苗制剂。一旦疫苗制剂被提供,就在步骤372处,在一段时间内连续监测哺乳动物受试者以获得哺乳动物受试者的生理参数。在步骤375处,可以基于所获得的生理参数评估在所述一段时间内疫苗制剂对哺乳动物受试者的疗效。

[0162] 图3D示出根据本发明的某些实施例的用于开发针对哺乳动物受试者身上的疾病的疗法的方法的流程图。如图3D中所示,在步骤380处,向具有所述疾病的哺乳动物受试者提供治疗剂。一旦治疗剂被提供,就在步骤382处,在一段时间内连续监测哺乳动物受试者以获得哺乳动物受试者的生理参数。在步骤385处,可以基于生理参数评估在所述一段时间内治疗剂对所述疾病的疗效。

[0163] 图3E示出根据本发明的某些实施例的用于诊断哺乳动物受试者身上的疾病的方法的流程图。如图3E中所示,在步骤390处,在一段时间内连续监测哺乳动物受试者,以获得哺乳动物受试者的生理参数。在步骤392处,基于生理参数来确定哺乳动物受试者是否具有所述疾病。在哺乳动物受试者被诊断为具有所述疾病的情况下,在步骤395处,可以基于生理参数执行疾病的对应治疗。在一个实施例中,治疗包含向哺乳动物受试者提供呼吸药物,其中呼吸药物的类型和剂量可基于生理参数来确定。

[0164] 上文所论述的设备和方法可用于生命体征监测系统和/或儿科医疗装置中或作为其一部分使用。在某些实施例中,本文提供的是电池供电的无线(例如,支持蓝牙5)生命体征监测系统,该系统利用一对双结点的薄型低模量测量模块,能够温和且无创地接合到新生儿的皮肤上,即使新生儿处于接近存活极限的胎龄也可如此。这项技术的关键特征在于低电池功率运行,使得能够在充电间隔期至少连续使用24小时,同时能够监测全套生命体征。除了目前尚未测量的高级生理参数外,这些设计还能够测量传统的生命体征。传感器的皮肤界面和电气/机械设计允许与脆弱的新生儿皮肤安全结合,即使在心脏除颤等救生干预期间也是如此。本发明还包含使用无线构件,例如使用无线能量采集方法来供电的系统。

[0165] 在某些实施例中,上文所论述的方法可以使用本文中所描述的任一个传感器网络、传感器系统和电子组件。在某些实施例中,本发明还涉及用于实施本文描述的任一种方法的任何传感器网络。

[0166] 在某些实施例中,本发明提供一种用于无线监测生理参数的传感器网络,其包括:多个时间同步的传感器系统,其中每个传感器系统包括用于测量或监测生理参数的传感器;双向无线通信系统,其用于将数据无线传入和传出所述多个时间同步的传感器系统;以及远程读取器,其与所述双向无线通信系统通信以实时显示所监测的生理参数,记录所监测的生理参数,和/或就不一致状态发出警报。

[0167] 在某些实施例中,本发明提供一种无线传感器系统,其在本质上是模块化的,使得电源(例如,电池)是可拆卸的。在实施例中,本发明提供一种带防水功能的无线传感器系统,能够在水中或高湿度条件下或在出汗极多的情况下使用。在实施例中,本发明提供一种

用于与临床试验研究、支持新疗法的批准和数字健康相关的用例的无线传感器系统。

[0168] 在某些实施例中,本发明的特征可包含:

[0169] • 新颖的折叠电子板设计,最大限度地减少了通过蛇形互连件启用的传感器的表面积

[0170] • 多模式电源选项,包含可移除的模块化电池,其与电子电路板完全解耦,从而允许将装置固定在脆弱的皮肤上,但需要快速更换电池才能继续工作

[0171] • 更长的运行时间,低功率运行至少连续72小时

[0172] • 这项技术有望应用于评估数字医学——特别是将该装置作为临床试验的药物开发工具进行耦合。

[0173] 图4示出根据本发明的某些实施例的示出使用可穿戴式传感器技术来支持多种治疗剂的开发、测试、批准和上市后跟踪的流程图。

[0174] 在某些实施例中,上文所论述的设备和方法提供了与广泛应用相关的优点:

[0175] • 结构:折叠电子板以及蛇形互连件的使用使板具有高拉伸性,且并入有电子组件的表面积最小。将ECG和PPG包封在柔软的硅胶外壳中,不会暴露电线和电子器件。更准确地说,包封过程涉及使用上面用粘合剂层对电子器件进行层压的平坦硅酮层(实例包含来自埃肯(Elkem)的Silbione RTV 4420),以及覆盖此电子器件的用相同硅酮制成的外壳层。平坦层和外壳通过未固化的硅酮层粘合。在包封之前,还在硅酮板上添加一层软硅凝胶(实例包含Silbione RT GEL 4717或Ecoflex Gel),使装置的整体柔软性增强,从而充当应变绝缘层。所有硅酮的固化步骤都在烘箱中进行(温度范围为70-100℃)。由此产生的装置使皮肤兼容了拉伸能力,从而适应装置放在身体上时通常出现的变形。

[0176] • 电极防水:ECG装置包括两个电极,用于捕捉来自身体的ECG电信号。为提供防水装置,通过炭黑PDMS (CB-PDMS) 垫进行这两个测量点处的电接触,所述炭黑PDMS (CB-PDMS) 垫完全粘合(例如,使用电晕处理)到主硅酮包封外壳,从而形成没有开口的硅酮包封体。CB-PDMS垫与电子板上的金电极之间的接触是通过导电粘合剂进行的。

[0177] • 电力:为了实现更好的模块化,设计包含三种不同的供电方案:(i) 嵌入式电池,(ii) 模块化电池,(iii) 模块化线圈。对于(ii)和(iii),电池和线圈模块可以互换,并通过磁体连接与主模块(包括除供电部分以外的所有电子器件)连接。在不将装置从脆弱的皮肤上拆离的情况下更换电池允许发生有限次数的粘合剂剥离事件。另外,由于主模块中没有电池,此部分可进行高压灭菌,从而获得更充分的与灭菌实践的相容性。可互换电池单元包含与耦合到传感器板上的磁体互连件的电池单元的不同容量和尺寸相关联的不同寿命。使用CR1216纽扣电池可获得最薄的外形,从而形成最大厚度为3mm的电池模块。

[0178] 在某些实施例中,上文所论述的设备和方法提供了优于现有技术的系统的某些优点。先前的研究小组已经开发出具有嵌入式传感器和无线通信能力的新生儿背心。其他人则在新生儿床上安装了仪器。这些系统是不切实际的,因为它们体积庞大,在新生儿身上占据了相当大的表面积——这进一步复杂化了医疗保健,而不是简化它。另一项先前报道的技术目前还处于研究阶段,它仍然需要多条电线,并且缺乏能够实现高保真感测的亲密皮肤连接,特别是在新生儿不断移动的情况下。

[0179] 下面进一步描述本发明的这些和其它方面。在不打算限制本发明的范围的情况下,下面给出了根据本发明实施例的实例。应注意,为了读者的方便,实例中可以使用标题

或副标题,这完全不会限制本发明的范围。此外,本文提出并公开了某些理论;但是,无论是对还是错,只要在不考虑任何特定理论或动作方案的情况下根据本发明实践发明,它们就决不会限制本发明的范围。

[0180] 实例1

[0181] 与本发明的一个方面相关的这个实例涉及一种双结点、无线和机械柔软的电子平台,用于连续无创监测新生儿和儿科患者的生理信号长达24小时。这种可穿戴平台的工程进步包含:多模式供电选项、柔软的结构和旨在加强新生儿和儿童患者护理的高级临床诊断功能:量化治疗性皮肤与皮肤接触护理或所谓的袋鼠妈妈护理(KMC)、啼哭信号模式和持续时间及无创连续血压评估,以及临床生命体征的无线捕捉,包含心率、呼吸速率、体温和脉搏氧饱和度。该平台已通过临床研究得到验证,临床研究对象为新生儿重症监护室(NICU)中胎龄(GA)23-41周的40名新生儿患者和儿科重症监护室(PICU)中年龄在3岁以下的10名儿童患者。临床研究表明,与医院的临床标准相比,该平台可连续显示准确的生命体征测量结果长达24小时,同时可靠地提供了除生命体征测量之外的更高级功能,例如跟踪袋鼠妈妈护理和啼哭活动。

[0182] 确切地说,此实例展示了一个新生儿友好、柔软和可拉伸的电子平台,称为EES,它允许对生理信号进行长达24小时的长时间无线监测。此平台在新生儿/儿童重症监护室进行了临床验证,与临床金标准相比,显示了包含心率(HR)、呼吸速率(RR)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、体温和血压(BP)的生命体征的长时间、准确、无创测量。此外,多模式无线装置能够探索超出常规临床标准之外的生理信号,如啼哭分析和治疗性皮肤与皮肤接触护理跟踪,以改善新生儿和儿童护理。

[0183] KMC是一种新生儿靠在父母的胸前以提供皮肤与皮肤的接触的治疗方法。KMC能降低新生儿死亡率,稳定心率、体温和呼吸速率,并降低感染风险。在资源匮乏的国家,KMC不断取代高成本的培养箱,以加强新生儿健康状况和父母/婴儿之间的联系。然而,尽管KMC有治疗功效,但仍然很难量化KMC依从性,这通常依赖于父母的自我报告。另外,KMC疗程期间的生命体征监测特别具有挑战性,因为涉及到了新生儿身上的有线传感器。因此,一种具有无线运行模式和不妨碍皮肤与皮肤接触的结构系统不仅能够识别KMC事件,而且能够同时测量生命体征,从而提供了量化KMC功效的手段,并由此为父母和护理者提供有效信息。

[0184] 在此实例中,提供了一种机械柔软、可拉伸的无线电子平台,用于新生儿和儿童生命体征监测,连续运行长达24小时。该平台提供了可基于临床和用户偏好进行运行的多模式电源选项:(1)嵌入式电池平台,其中传感器内的可充电电池支持运行系统所需的电力,从而提供长期生命体征监测、稳定运行和成本效益的优势,(2)可更换电池平台,其中通过电池接口提供电力,电池接口可以在不干扰皮肤/传感器界面的情况下进行更换,这是一个特别有吸引力的选项,可为皮肤未发育的早产儿提供护理;(3)无线电力传递平台,其中带有RF环形天线的模块化单元由位于典型培养箱下面的主天线供电,培养箱中提供完整的无电池运行,且整个传感器的外形最薄。在此实例中,本发明人已经通过新生儿和儿童重症监护室中50名3岁以下的患者验证了该平台,这些新生儿的临床特征列在图5所示的表格中列出。与金标准相比,全方位能力的定量验证涉及长达24小时时段的连续监测。结果表明,该平台可提供长达24小时的连续、实时生命体征监测,即使对皮肤脆弱的新生儿也无不良影响,与临床金标准相比,准确性较高。此外,该平台还解释了非标准生理信号的检测,如作为

新生儿应激指标的啼哭活动监测及KMC跟踪,从而提供平台来获得可以改善新生儿和儿童护理的新见解。

[0185] 结果

[0186] 无线生命体征监测系统传感器设计

[0187] 图6A示意性地示出包含两个时间同步的EES的设备的核心组件的功能框图,所述EES包含用于ECG处理的模拟前端、用于胸部EES的3轴加速度计、温度计IC和BLE SoC,以及用于肢体EES的脉搏血氧定量计IC、温度计和BLE SoC。确切地说,图6A中所示的设备包含胸部EES和肢体EES。三个不同的电源为每个EES提供运行所需的电力。胸部EES包含ECG感测单元、通过3轴加速度计(BMI160,博世传感器公司(Bosch Sensortec))的运动感测单元,及临床级温度计(MAX30205,美信半导体(Maxim Integrated))。ECG感测单元包含两个镀金电极、仪表放大器、模拟滤波器和放大器,以及BLE SoC(nRF52832,诺迪克半导体公司(Nordic Semiconductor))。仍为炭黑PDMS。加速度计的运动感测数据采集由BLE SoC通过串行外围接口(SPI)通信协议控制,而温度计的温度数据则通过集成电路间(I2C)通信协议采集。肢体EES包含用于测量血氧饱和度(SpO_2)的集成脉搏血氧仪模块(MAX30101,美信半导体)和温度计(MAX30205,美信半导体)。两个IC都由BLE SoC通过I2C协议控制。用于嵌入式和可拆卸式电池运行的电力管理电路包含电压调节器,该电压调节器将电压降低到3.3V或1.8V,以便为各种IC供电。无线电力传递平台包含调谐到13.56MHz的感应线圈、全波整流器、两级电压调节器和散热器。

[0188] 图6B示意性地示出根据本发明的某些实施例的具有嵌入式电池模块化电源选项的胸部EES传感器的分解图。如图6B中所示,胸部EES传感器600包含由多个柔性电路610形成的主单元,这些柔性电路折叠并与多个磁体650一起安置在顶部包封体640和底部包封体670之间。此外,多个磁体630被包封在顶部包封体640和电池包封体620之间。胸部EES安装在胸部上,用于记录心电图(ECG)、机械声信号和皮肤温度。

[0189] 图6C示意性地示出图6B中所示的胸部EES传感器的形成,其中柔性电路610通过将电路芯片安置在柔性衬底612(其可为2层印刷电路板)上从而形成平坦结构来形成。接着,折叠平坦结构,并将折叠结构与封装体安装在一起以形成胸部EES传感器600。被称作肢体EES的其它EES安装在肢体上,例如脚底、脚趾和手部,以通过反射模式和外周皮肤温度记录光电血管容积图(PPG)。图6D、6E和6F示出根据本发明的某些实施例的柔性无线传感器的实例和摄影图像。胸部EES的独特构造涉及用于使低功耗蓝牙(BLE)协议中无线通信所需IC组件具有最佳分布从而感测生理信号的可折叠岛、用于嵌入式电池(Li聚合物,45mAh)运行的无线充电电路系统或可兼容两个不同电源的磁释放电源电路系统:(1)可移除电池单元由纽扣电池((例如,CR1216)和磁体组成。(2)无电池感应无线电力传递平台由在13.56MHz下调谐的RF线圈和功率调节电路系统组成。通过脐部互连件连接的位于中间岛上的BLE片上系统(SoC)控制电源电路系统和感测岛,感测岛是通过另一个由光学和温度传感器组成的脐部互连件的最小岛($L \times W \times H = 1.9\text{cm} \times 1.5\text{cm} \times 0.4\text{cm}$)。类似地,肢体EES被设计为具有针对扭转和弯曲优化的独特实施例。最长岛由支持嵌入式电池运行或磁释放模块化电源运行的无线充电的电源电路系统组成。这种带脐部互连件的核心单元的分布提供了多个肢体界面处的灵活缠绕:NICU中的新生儿为脚踝-脚底界面(脚底的光学传感器),而PICU中的年长儿组为脚部-脚趾和腕部-手部界面(脚趾或手上的光学传感器)。硅酮材料涂层

(Silbione RTV 4420,埃肯)包封了EES和模块化单元。模块化电源解决方案有几个优点:(1)将工作寿命延长到超出电池容量限制的点,可以防止通过水凝胶粘合剂粘附在皮肤上的传感器频繁脱落,水凝胶粘合剂通常是损坏未发育皮肤的主要因素,特别是对于胎龄过低的早产儿,(2)传感器与高压灭菌相容,这是嵌入式电池无法实现的,(3)提供了薄型传感器,使得父母和孩子之间具有安全的皮肤与皮肤交互。使用与放置在床垫下的天线相关联的线圈,可以通过薄型平台连续监测床上新生儿的生命体征。将线圈模块化单元替换为电池单元,即使是对于意味着与床之间具有一物理距离的事件,如喂食或袋鼠妈妈护理事件,也能提供有效的解决方案。可互换电池单元包含与不同容量和尺寸相关联的不同寿命。使用CR1216纽扣电池可获得最薄的外形,从而形成最大厚度为3mm的电池模块。对设计成在压缩时形成竖直弯折的交接部分的用于连接胸部EES的各个岛的蛇形互连件的有限元分析(FEA)表明,这种弯折的交接部分有助于传感器的灵活使用和高达约503%的可逆弹性双轴应变,从而实现婴儿胸部上的顺应性安装,即使胸部具有极端弯曲如气胸也如此。图6G示出优化至3.9mm的弯曲半径的肢体EES的蛇形互连件的拉伸和弯曲特征。FEA结果显示了整个肢体EES的应变特征,假设其缠绕在脚腕-脚底界面上。

[0190] 如图6D-6F所示,胸部EES的柔性性质使其即使在胸部周围由于胸壁受损而高度弯曲的表面上也能安装,这使得肢体EES可以灵活地安装在各种皮肤界面上。对于NICU中常常出现的脚小的婴儿,可以将肢体EES缠绕在脚踝和脚底周围。但是对于年龄通常超过几个月的婴儿,EES可以安装在脚部和脚趾或腕部和手部周围。针对扭转和弯曲优化的肢体EES的结构使其适用于不同年龄组。

[0191] 新生儿/儿童重症监护室中临床数据的实时测量

[0192] 去往支持实时数据分析的计算机系统的连续无线数据传输产生结果,这些结果可以图形方式直观地显示给护士、医生和父母。通过BEL运行模式的无线和实时流传输可提供以患者为中心的、准确的生命体征测量。胸部EES测量分别在504、100和5Hz下采样的ECG、通过加速度计的胸部运动以及皮肤温度。肢体EES测量分别在100和5Hz下采样的PPG和皮肤温度。图7A表示在新生儿上测量的实时流传输到基站(Surface Pro)的ECG、PPG和胸部运动的波形。Python开发的程序接收数据并运行实时信号处理,以产生生命体征。一种由滤波和R峰检测过程组成的简化Pan-Tompkins算法产生HR。通过带通滤波($f_{c1}=0.1\text{Hz}$, $f_{c2}=1\text{Hz}$)和简化的基于多尺度的自动峰值检测(AMPD)处理从Z轴测量的胸部运动数据,以产生RR。

[0193] 图7B示出EES系统在新生儿身上获得的HR、 SpO_2 、RR和温度数据的一小时表示。这些具有代表性的数据与使用临床金标准仪器(用于HR和 SpO_2 的飞利浦的Intellivue MX800;用于温度的GE的Giraffe Omnibed培养箱;医生直接观察呼吸速率)同时捕捉的那些数据非常吻合,其输出来自软件许可证(BedMaster, Anandic医疗公司)。相比于金标准(飞利浦的Intellivue MX800)的相同生命体征,计算出的生命体征没有显示出可测量的差异。鉴于已经知晓根据未插管受试者的ECG、PPG或气流测量推导危重新生儿和儿童的呼吸速率不准确,本发明人选择使用医生直接观察呼吸速率。

[0194] SpO_2 的计算涉及到已知用于有效减少运动伪影的算法,这对于计算准确值至关重要,因为NICU和PICU中的婴儿常常烦躁不安(图7C)。利用连续小波变换(CWT)对带通滤波($f_{c1}=0.5\text{Hz}$, $f_{c2}=5\text{Hz}$)和归一化的PPG信号进行进一步处理,连续小波变换构成信号的连续时频分析。作为运动伪影减少的第一阶段,CWT可以有效地检测时域中由运动驱动伪影引

起的快速频率变化。在进行功率比计算并得到中值后,信号处理采用离散饱和度变换(DST)算法进一步抑制运动伪影。DST算法涉及自适应滤波,以及根据光密度比进行的对参考噪声信号和真实信号的家族的确定。自适应滤波自动消除噪声内容,这是基于预先确定的参考。这一系列的信号处理是实时进行的,以产生准确的 SpO_2 值。

[0195] 图7D中使用Bland-Altman方法的定量比较进一步支持EES和金标准之间的一致性。如图7D所示,HR、 SpO_2 、RR和体温的平均差分别为-0.11次/分钟、0.18%、0.45次呼吸/分钟和0.2℃。HR、 SpO_2 、RR和体温的标准差分别为1.56次/分钟、2.9%、1.64次呼吸/分钟和0.26℃。

[0196] 袋鼠妈妈护理和啼哭分析

[0197] 除了能够像现有的金标准一样准确地测量核心生命体征外,EES传感器还提供了更高级的功能。图8A示出袋鼠妈妈护理(KMC)跟踪和生命体征监测,图8B示出根据本发明的某些实施例的新生儿患者的啼哭信号分析。

[0198] 确切地说,图8A的面板(a)表示使用来自胸部EES的加速度计的运动信息的姿势检测。大量文献报道KMC可以改善婴儿的健康状况,尤其是在资源匮乏的环境中,KMC作为一种二级临床实践被广泛应用。因此,在正常运动相关结果之外识别KMC活动对于表征KMC的作用是重要的。根据世界卫生组织(WHO)的指南,在KMC期间使新生儿直立地靠在父母的胸部,新生儿的腹部放在父母的上腹部位置,新生儿的头部转向一侧,以便与父母进行眼神接触。新生儿在KMC期间的体位与典型日常活动时的体位明显不同。KMC姿势显示,在x、y和z方向上的加速度力分别为 $-0.048 \pm 0.003\text{g}$ 、 $-0.786 \pm 0.003\text{g}$ 和 $0.637 \pm 0.003\text{g}$,对应于相应的与重力向量之间的 $90.418^\circ \pm 0.156^\circ$ 、 $138.178^\circ \pm 0.249^\circ$ 和 $47.360^\circ \pm 0.230^\circ$ 的角。新生儿仰卧、典型新生儿托抱(新生儿处于水平位置而不是直立)以及右侧卧姿势在3轴加速度力下与KMC姿势(相较于KMC的所有姿势, $p=0$)相比显示出了显著差异。这些结果展示了使用此装置根据其它日常活动识别KMC事件的可行性。图8A的面板(b)提供在KMC疗程期间在NICU中获得的姿势信息的三维表示。以重力向量为基准,KMC事件在x、y和z方向上的角度分别为 $118.5 \pm 43.4^\circ$ 、 $103.7 \pm 5.3^\circ$ 和 $52.0 \pm 22.3^\circ$ 。在临床环境中,新生儿休息事件(右侧卧位)、典型新生儿托抱事件和KMC事件的验证显示,3轴加速度力存在显著差异($p=0$,图4B, $N=3$)。图8A的面板(c)展示了在整个研究期间成功监测了新生儿臀部和外周皮肤温度。图8A的面板(c)中的新生儿患者在新生儿以右侧卧位休息期间、在KMC期间以及在KMC后新生儿休息事件中,外周温度分别为 $32.84 \pm 0.25^\circ\text{C}$ 、 $37.59 \pm 0.03^\circ\text{C}$ 、 $34.98 \pm 0.16^\circ\text{C}$ 。这展示了KMC能够代替培养箱护理使用且具有成本效益,为新生儿提供有效的热控制和保护,如以前的研究所。这些事件期间的臀温分别为 $36.38 \pm 0.09^\circ\text{C}$ 、 $36.27 \pm 0.26^\circ\text{C}$ 和 $36.60 \pm 0.14^\circ\text{C}$,这没有显示出临床相关差异,表明EES不仅能够跟踪KMC疗程,而且能够在KMC活动期间监测生命体征,以便为父母和护理者提供关于新生儿的生理状态的反馈。

[0199] 在新生儿神经系统发育期,在早期诊断出神经系统失调能够实现及时干预和治疗。啼哭分析是一种无创的分析新生儿神经生理状态的方法,如出生创伤、脑损伤或疼痛应激。捕捉啼哭信号通常涉及音频测量,其中信号可能容易被环境中的非特定音频信号污染。本发明人利用胸部EES的加速度计功能来捕捉新生儿啼哭时皮肤的机械振动。图8B示出从新生儿胸部捕捉的用于捕捉啼哭事件和测量啼哭持续时间的时频信号。啼哭信号的频率不同于其它生理信号,如心跳(1-3Hz)或肌肉震颤($<20\text{Hz}$)。图8B的面板(a)示出与休息事件或

轻拍新生儿相比的典型啼哭信号的谱图。啼哭活动反映了400-500Hz之间的强信号,这与轻拍信号不同,轻拍引起的肌肉震颤的强谐波在频率功率分析中产生周期性模式(另请参阅图8C中啼哭检测的统计数据)。图8B的面板(b)示出在0.2s时间帧下对啼哭事件进行快速傅里叶变换处理后的频率功率谱,其中在460Hz处观察到局部最大值。从NICU患者获得的啼哭信号的基频为 410.7 ± 47.9 (图S8, $N=3$),这与之前报道的啼哭研究结果一致。图8B的面板(c)示出通过胸部EES识别的每个新生儿的啼哭持续时间。共记录了11个啼哭事件,与临床床边人工记录相比无差异($N=3$)。另外,通过胸部EES识别的每个啼哭事件的持续时间与临床记录进行比较,显示平均差为 -3.9 ± 13.9 秒(表明平均差为4.5%),这展示了啼哭持续时间分析的高准确性。

[0200] 图8A和8B示出在NICU中KMC事件跟踪和新生儿生命体征监测的概念验证。在资源匮乏的国家,KMC特别重要,因为那里的医疗设施有限。它为培养箱护理提供了一种低成本的替代方案,从而提高生命体征稳定性,降低感染风险,并降低新生儿死亡率和发病率。胸部EES的KMC识别特征(图8A)使父母和医生能够跟踪治疗性皮肤与皮肤接触护理活动。另外,此平台还可在KMC疗程期间无线实时捕捉生命体征,从而增强新生儿与家长之间的联系,同时监测新生儿的生理状态。本发明人设想胸部EES提供KMC跟踪和无线生命体征监测,以加强NICU和门诊环境(包含资源匮乏的国家)的新生儿护理。此处示出的研究是3小时研究,其中新生儿处于预先确定的位置(右侧卧-KMC-右侧卧)。

[0201] 新生儿啼哭是新生儿表达痛苦的主要沟通方式之一。最近有人建议对啼哭活动和模式进行分析,以反映新生儿的神经发育和生理状态,包含检测婴儿猝死综合征、窒息、先天性心脏病和呼吸窘迫综合征。本发明人已经展示了胸部EES根据啼哭活动的不同基频在NICU中捕捉新生儿啼哭信号的能力(图8B)。胸部EES对啼哭事件以及与啼哭持续时间的高度相关性的成功捕捉为成功开发啼哭检测平台提供了证据。应注意,用于比较此类啼哭活动的临床日志是手工获取的,在比较中引入了人为误差,这表明应使用具有更高时间分辨率的替代方法进一步验证装置的精确度。另外,对啼哭模式和声音特征进行更深入的分析可以提高此平台的精确度和功能性(即,检测潜在的健康风险),所关注的额外参数包含啼哭幅度、时间变量(开始、持续时间、发声间隔等)和基频随时间的变化。进一步分析健康新生儿和病理新生儿的啼哭模式并结合实时多模式生命体征信息,将使胸部EES进一步洞察新生儿健康管理。

[0202] 用于无创血压监测的时间同步双结点通信

[0203] 血压反映了在入住新生儿和儿童重症监护室的新生儿和儿童中经常发生失调的血流动力学状态和心血管健康状况,因此在要监测的基本生命体征中很重要。目前临床实践中的测量涉及到动脉管路的有创导管,这对父母和护理者都造成了很大的障碍。在此实例中,本发明人提出了一种通过脉搏到达时间(PAT)计算血压的无创方法,脉搏到达时间被许多文献所强调为血压的一种有前途的替代物。PAT被定义为脉搏压力波从心脏到远端肢体所需的时间,它取决于血管系统的几何结构、弹性以及血压。两个物理远离的EES传感器之间的时间同步是实现准确PAT读数的关键。它是利用时隙API允许的BLE SoC的多协议能力实现的。当每个EES以BLE运行模式独立地与基站(Surface Pro)通信时的每一秒,肢体EES都将其本地时钟信息传输到胸部EES,使两个EES的本地时钟之间的时差同步(图8D)。结果是在连续24小时运行(图8D)期间,实现小于1ms的时间延迟,平均标准差为3.6ms,这使得

EES能够计算ECG R峰和PPG信号脚之间的准确PAT读数。比对由PAT导出的SBP与在两个休息和运动周期期间对健康成人测量的金标准 (BP742N 5系列, 欧姆龙 (Omron)) 的这两个验证量度在趋势上没有可比较的差异。图8E示出对PICU中的两个不同婴儿测量的由PAT导出的SBP。

[0204] 图8E所示的数据证实了使用该平台捕捉PAT是一种有前景的方法, 能够通过连续且无创的探测技术连续监测新生儿和儿童重症监护室中患者的血压趋势, 从而降低风险并改善与测量相关联的舒适度。传统的血压测量要么是无创但非连续的, 依靠袖带的充气来给手臂施加压力来阻止血液流动, 这种测量不能在短间隔内重复, 要么是连续但有创的, 因为是通过提供金标准读数的动脉内套管直接测量压力, 但增加了出血、血肿、神经损伤和感染的风险。柔软的无线双节点平台在PAT测量方面的能力为连续测量脆弱群体的血压趋势提供了一种柔软且可穿戴的替代方案。到目前为止, 血压和PAT之间的关系主要在成人组和婴儿组睡眠研究的背景下进行研究, 通常使用有线装置来进行。对新生儿重症监护室中的这一血压替代品的探索是有限的, 而且是最近才开始的, 使用可穿戴平台代替有线装置尤其适合这一群体。

[0205] 方法

[0206] 制造

[0207] 制造包含将电子组件焊接到通过激光工艺获得的柔性电子板上。将组装好的电路板嵌入软硅酮弹性体外壳中, 从而避免电子零件的任何不必要的暴露。对于嵌入式电池版本的装置, 在铝模中浇铸的Silbione RTV 4420 (组分A和组分B, 与5%的Silc-Pig硅酮不透明染料混合) 层提供了顶部外壳。以250rpm旋涂的Silbione 4420RTV底部层产生平坦底部层。这两个层均在100℃烘箱中完全固化达20分钟。对于ECG装置包封体, 在平坦底部SilbioneRTV 4420层上层压一层3M 96042双面胶, 可使电子零件与底部侧接触良好。对于PPG装置包封体, 平坦的SilbioneRTV 4420底部层保持裸露。使用CO₂通用激光切割机, 在底部层上切割出开口使得ECG电极进行电接触, 并使PPG的LED模块具有光学透明性。对于ECG装置, 柔性电路板粘附到3M 96042双面胶层, 并且在装置左部、中部、右部添加Silbione RT GEL 4717可为折叠电子板的零件提供软缓冲。最后使用未固化SilbioneRTV 4420组装的顶部和底部层放置在100℃烘箱中50分钟, 从而使装置被密封包封。对于PPG装置, 透明的Silbione RTV 4420薄层在底部侧上以250rpm旋涂, 并在100℃烘箱中固化20分钟, 以提供LED模块的完整密封。最后, 通过激光切割干净地切割出了这两种装置的轮廓。

[0208] 模块化装置的传感器部分的包封过程的修改包含用激光切割孔将顶部外壳替换为涂有3M 96042双面胶的平坦Silbione RTV 4420, 以允许焊接在板上的磁体暴露。另外, 单独包封的薄型电池 (纽扣电池和Li聚合物) 或线圈得益于滴注技术, 可以实现薄型包封以及软锥形边缘。

[0209] 炭黑PDMS (CB-PDMS) 的合成

[0210] 在涂有Ease Release 200 (Mann公司 (Mann Release Technologies)) 的载玻片上施加胶带掩模以产生250μm厚的CB-PDMS膜。向带有搅拌棒的200mL圆底烧瓶中称量4.5g炭黑和15.0g的Sylgard 184基本组分 (base)。将这两种组分溶解于正己烷 (约100mL) 中, 并在室温下剧烈搅拌10分钟。向混合溶液中添加1.5g用己烷稀释10倍的Sylgard184固化剂, 并将反应物搅拌2-3分钟。在40℃下通过旋转蒸发快速去除溶剂, 同时将聚合物脱气, 直到获

得平滑的可铺展糊状物。聚合物被铺展到玻璃模具上,确保没有因过量正己烷蒸发而产生的裂缝,且边缘平整。样品在70℃下固化过夜以产生CB-PMDS膜。

[0211] 被CB-PDMS包封的装置

[0212] 顶部外壳的制备如上所述。简单地说,通过如上文所描述的那样旋涂Silbione4420RTV并固化来制备CB-PDMS密封底部层。使用CO₂通用激光切割机产生具有相同尺寸的传感器开口。CB-PDMS电极垫切割成相同的形状,所有边缘上有2mm的盈余重叠。用BD-20A高频发生器(Electro-Technic Products, Inc.)对Silbione底部层和CB-PDMS垫进行电晕处理达40秒,并将其一起压制15秒,并在70℃下固化过夜。在固化的底部层上层压一层3M 96042双面胶,此双面胶被切割成装置的形状,同时带有用于垫的孔。采用双面3M电工胶带将CB-PDMS粘附在Au电极上。如上文所描述,在顶部层和底部层之间实施装置组件和密封。

[0213] CB-PDMS密封装置的防水分析

[0214] 通过用监测渗水率的Drierite代替电子组件来制备非功能装置CB-PDMS密封装置。将非功能装置浸入37℃的1x DPBS中,并测量重量变化。内部衬有三个湿度指示器的功能性CB-PDMS密封装置在70℃下持续潜伏在1x DPBS中。每天测量ECG装置,直到装置失效。

[0215] PAT时间同步表征

[0216] 本发明人通过台面验证实验表征了两个节点(ECG和PPG)之间的时间同步:一个双通道函数发生器提供周期性信号(20ms 3.5V方形脉冲,间隔1s),其中在这两个通道之间具有受控的时间延迟。通过将第一通道连接到适当的ECG布局引脚,将第二通道连接到在PPG光模块顶部闪烁的红色LED,本发明人成功地展示了通过连接到函数发生器的示波器测量的时间延迟与双结点系统测量的时间延迟相匹配,平均延迟小于1ms,平均标准差为3.6ms(图8D)。

[0217] 高压灭菌测试

[0218] 已使用海道尔夫Tuttnauer 3545E高压灭菌器电子型号AE-K对传感器模块化部分(不包含电池)和磁体执行高压灭菌测试。灭菌包含温度上升至121℃,随后15分钟为灭菌时间,然后干燥。此过程不改变装置性能,成功地证明了平台高压灭菌的可行性。

[0219] 温度传感器表征

[0220] 使用基准温度计(Fisherbrand™ 13202376,飞世尔科技公司(Fisher Scientific))测量作为标准来确定温度传感器的准确度。EES温度计和基准温度计均置于加热至42℃并冷却至室温的热水浴中。在冷却期间,记录EES和温度计之间的温度测量值,以表征EES中温度传感器在30℃到41℃温度范围内的精确度。

[0221] 数据分析和算法-KMC和啼哭分析

[0222] KMC分析基于加速度计测量值,采样率为100Hz。通过将x、y和z轴与重力向量对齐,并将加速度计信号与重力相关联,对加速度计进行校准。加速度信号由截止频率为0.1Hz的巴特沃斯(Butterworth)低通滤波器处理,并通过三角处理计算出装置轴线与重力的夹角。加速度计信号的x、y和z轴是3维绘图,且与临床记录的体位相关。

[0223] EES以1600Hz的采样率记录啼哭信号。加速度计信号由巴特沃斯高通滤波器处理,截止频率为20Hz。对200ms段进行快速傅立叶变换。识别出了啼哭事件,其中350Hz和500Hz之间的局部最大值显著,并且排除了低频信号(如轻拍)的周期性谐波。

[0224] 实例2

[0225] 与本发明的一个方面相关的此实例涉及与皮肤接合的生物传感器的应用以及用于新生儿和儿童重症监护室中的高级无线生理监测的初步研究。

[0226] 对NICU和PICU患者的初步研究表明,与使用传统硬接线接口的临床标准监测系统相比,一对柔软的与皮肤接合的无线装置能够以高水平的可靠性和准确性捕捉HR、SpO₂、RR以及核心和外周温度。事实上,数据表明,在许多情况下,与有线系统相比,无线操作和温和、机械稳定的测量接口降低了与运动和其它寄生效应相关联的噪声伪影的量值和发生率。除了这些基本的生命体征外,时间同步技术产生的数据可作为SBP的一种有前景的替代物,从而提供了绕过使用袖带进行间歇性测量和使用动脉管路进行连续跟踪⁴⁸的可能性。成人和儿童群体的预测结果为本文的研究结果提供了信心,这是首次在NICU和PICU中利用基于加速度计的PTT对患者进行测量。装置的设计和用户界面的简单性使得除了传统NICU/PICU设施之外,还有机会配置到发展中国家甚至家庭。在这些和其它环境中,连续、高质量的数字数据流的可用性为使用高级分析来扩展临床和远程护理的实用范围提供了机会。

[0227] 这项工作的另一个重要成果是证明了捕捉高级和异常的生理信号的能力,如SCG、身体方向、活动和声音生物标志物。SCG的心脏监测产生了重要的数据,补充了与ECG相关联的数据,增强了在早期检测到心脏并发症的实用性。虽然SCG测量是在成人群体中进行的,但在常规临床实践中很少使用,而且在新born和/或儿童情形中也不存在,至少部分原因是胸部的高度弯曲和皮肤表面的脆弱性。同样的数据流通过数字滤波技术产生关于身体方向和活动的信息,这些信息与识别和量化KMC、喂食、托抱、休息、轻拍和潜在的睡眠模式有关。量化这些量度有可能提供洞察这些活动对生理稳定性、神经发育和其它短期和长期结果的作用。这套集体测量可以优化和加强护理,其中生命体征和其它参数可以作为有效性的指导标志。在这里以及在传统的生命体征监测中,包含机器学习等方法的高级分析可能是非常有效的。这些技术在分析新生儿啼哭方面具有特别的价值,因为它是一个丰富的信息来源,代表了新生儿表达痛苦的主要方法⁵⁵。使用麦克风录音在对照环境中进行的研究表明,啼哭模式反映了神经发育和生理状态,与婴儿猝死综合征、窒息、先天性心脏病和呼吸窘迫综合征的检测具有潜在相关性⁵⁷。这里介绍的平台消除了NICU和PICU的嘈杂环境中与环境声音相关的困难,使得有可能在有实际意义的环境中利用这一相对未被充分发掘但丰富的信息源。

[0228] 平台的稳固性、电源选择、密封/防水构造、柔软结构、不存在与装置相关联的皮肤撕裂或皮炎情形的皮肤安全的粘合剂界面、与已有灭菌技术的相容性、装置的可重复使用性以及构成组件、材料和设计与高级制造实践的匹配表明了广泛的可用性。这些结果有可能提高负责新生儿/儿童患者护理的医生、护士和父母的信息质量和广度。在广泛收集和分析相关临床研究数据后,越来越多的多边生理数据,特别是持续的心脏活动、呼吸、温度、血压、运动、身体方向和声音生物标志物,加上高级的学习算法,可有助于在早期诊断这些群体中的许多常见并发症,包含癫痫和呼吸暂停。核心技术,除了新生儿和儿童的重症监护,还在急症后监测、门诊或家庭环境、创伤情形和资源匮乏环境中有着明确的应用。

[0229] 在某些实施例中,提供柔软的皮肤状电子系统以解决这些未满足的临床需求。NICU的评估研究证实了NICU中对心率(HR)、血氧饱和度(SpO₂)、温度、呼吸速率(RR)和脉搏波速度(PWV)进行临床准确测量的能力。然而,这一系统受到以下限制:(1)用于电力传递和

数据通信的NFC协议所支持的适度最大工作距离(约30cm)，(2)超薄顺应性结构设计的机械脆弱性，(3)足够但受限的测量能力范围，以及(4)对极其高级的装置配置的需求，这些配置只能在专用设施中使用定制工具进行制造。下面报告的结果在具有软电子设计但机械稳固、可制造的系统中采用并扩展了类似的原则，这些系统依赖蓝牙技术来规避这些限制。这些系统包含一系列操作和电源选项，用于处理广泛的临床用例和提供商偏好，从模块化一次电池到集成二次电池再到无线电力采集方案。这些平台还支持重要的监测模式，这些模式超出了护理标准和以前报告的系统的功能。这些能力包含：(1)监测运动和身体方向的变化，(2)跟踪和评估KMC和其它形式的人工护理的治疗效果，(3)通过捕捉反映瓣膜功能的由胸壁皮肤产生的机械振动，捕捉与心脏活动相关联的声学标志，(4)记录与啼哭音调和时间特征相关联的声音生物标志物，以及(5)通过多次测量量化脉搏波动力学，作为收缩压的可靠替代物。

[0230] 除了心率、呼吸速率和血氧饱和度等核心生命体征外，这一系统还能够提供血流动力学和心血管健康状态的定量信息，这与NICU/PICU患者的管理直接相关。心脏振动的可视化，称为地震心动图(SCG)，在一般临床实践中很少进行，尤其是在NICU/PICU中，但它提供了心肌活动、瓣膜运动和ECG数据中缺少的其它特征的机械结果的基本信息。在目前的临床实践中，对新生儿和儿童患者进行的间歇性BP测量涉及到缠绕在肢体周围的小型化但传统的BP袖带，而连续跟踪需要插入外周动脉的基于导管的压力传感器(动脉管路)。这两种方法，特别是后者，都是有创的，并且具有多种危险因素，因此尽管信息具有重要的作用，但它们仅在有限的情况下使用。该系统的能力能够解决早产儿常见的神经系统、呼吸系统和病理失调，并可能导致发声、运动范围和姿势控制异常。对这种行为进行定量、连续的跟踪有助于在早期检测与出生创伤、脑损伤或疼痛应激相关联的并发症。对运动和身体活动的测量尤其可以提供对感觉运动发育的洞察。这些相同的数据也可以为新生儿护理提供有效的方法，例如KMC，一种皮肤与皮肤接触的治疗性“疗法”，即将儿童患者靠在父母的胸前，以降低死亡率、稳定心率、体温和呼吸速率，并降低感染风险。

[0231] 此实例的装置和系统设计类似于实例1中所使用的那些。下文详细描述通过对图5中NICU和PICU中跨越广泛年龄段的相同50名患者的初步研究获得的技术平台、测量能力、临床有效性和安全性。在50名患者中，使用改良的新生儿皮肤状况量表(3-9)测定皮肤评分的变化。取下每个传感器15分钟后，使用该量表对底层皮肤进行评分。将得分与测试前的皮肤进行比较。得分越高，皮肤红斑(1-3)、干燥(1-3)和破裂(1-3)越严重。满分为3分，即没有皮肤干燥、红斑或破裂迹象。9分是最差的，表示皮肤非常干燥且有开裂/裂纹，传感器下方皮肤的可见红斑>50%，以及有大面积的破裂。得分的平均变化(负变化表示改善)为-0.02。受试者中只有2名(4%的受试者)表现出等级的增加，仅增加1分。

[0232] 结果

[0233] 装置和系统设计

[0234] 此实例使用模块化电池单元作为电源，其设计允许通过水凝胶耦合薄层轻轻放置在胸部(胸部单元)的弯曲皮肤上，以记录心电图(ECG)、发声和心脏/呼吸活动的声信号、身体方向和运动以及皮肤温度，所有这些都由BLE SoC和相关联的传感器集合实现。总体布局包含薄型柔性印刷电路板(PCB)和安装的组件，配置成具有蛇形互连件迹线的开放设计。这种构造涉及折叠不同但相连的平台，作为组装和包装的关键步骤。从系统级结构的三维有

限元分析 (FEA) 中获得的定量见解有助于确定活动组件的最佳分布,从而将装置的横向尺寸减少约250%。组装时的预压缩过程形成蛇形配置的弯折布局,以增强灵活性和拉伸性。弹性壳体和硅凝胶内衬(约300 μm 厚,约4kPa)增强了装置的柔软性,确保与最低胎龄新生儿的脆弱皮肤和高度弯曲的解剖特征相容。使用掺杂硅酮材料(聚二甲基硅氧烷中的炭黑,缩写为“CB-PDMS”;体电阻率为4.2 $\Omega \cdot \text{cm}$)形成的一对薄导电元件用于软电连接到柔性印刷电路板上的对应金电极和导电水凝胶皮肤界面以用于ECG测量。结果是得到一个柔软且完全密封的防水系统,适用于多种环境,重点是但不限于NICU和PICU。

[0235] 新的电力管理方案

[0236] 模块化电池单元通过成对匹配的嵌入式磁体机械和电气地耦合到装置,从而:(1)允许在不从患者身上取下装置的情况下更换电池,以最大限度地减少临床护理中断,减轻临床人员负担,从而降低皮肤损伤的风险;(2)使电池的拆卸能够使装置进行高压灭菌;(3)机械地将电池与装置解耦,以提高可弯曲性,从而提高皮肤界面的顺应性。磁方案还允许其它电源选项,不仅可选择电池尺寸、形状和存储容量(因此也可以选择工作寿命),而且还可选择替代模式,包含依赖于无线电力传递的无电池方案。作为后一种可能性的实例,磁耦合采集单元可配置成从放置在床下的传输天线接收电力,并设计成以13.56MHz的射频运行,且生物组织中的吸收微不足道。

[0237] 模块化电池包封有各种形状,表明有可能与窒息危险预防要求相容。考虑到可移除电池可能会对较大婴儿造成吞咽和窒息的危险,电池的设计几何尺寸可以大于3岁以下儿童使用的消费品的最小尺寸要求(见图9A)。第三种选择是提供一个无线充电电池(Li聚合物,45mAh),它位于装置的密封壳体内,不需要任何外部连接。

[0238] 传感器力学和设计

[0239] 图9B示出用于胸部单元的蛇形互连件的示意图,图9C示出根据本发明的某些实施例的胸部单元的机械特性的计算演示。这三个子系统通过软蛇形互连件进行机械和电气连接,这些互连件提供了高拉伸性,并且在装置安装在人体中时,符合生理变形。软蛇形互连件由两个12 μm 厚的铜层组成,这两个铜层包封在聚酰亚胺(PI)中,且在平面外方向上间隔25 μm 。每个铜层有三个蛇形迹线,宽度 $W=75\mu\text{m}$,且迹线之间的平面内间隔是75 μm 。蛇形互连件的总厚度是99 μm 。在胸部单元中,用聚酰亚胺(PI)包封的蛇形互连件、折叠结构以及带凝胶衬的软壳体产生了装置级超过约33%的单轴弹性拉伸性,对应于互连件在包封于外部硅酮外壳之前的约500%拉伸性(图9B和9C)。凝胶(约300 μm 厚,约4kPa模量)提供了折叠岛之间的应变隔离,以将皮肤界面处的应力降低到低于感官感知阈值(20kPa)的水平,单轴拉伸高达20%,这是实际使用中所预期的范围的高端值。由此产生的弹性弯曲半径和等效弯曲刚度分别为约20mm和约9.6Nmm²,如图9C的面板(c)所示。这些机械特征即使在遇到小婴儿和/或低胎龄儿极端弯曲的情况下也能确保皮肤界面柔软无刺激。

[0240] 这种肢体单元的布局便于包裹脚部、手掌或脚趾——这适于具有不同年龄和解剖结构的新生儿和儿童患者。肢体单元的总体设计采用脐部互连件,这些互连件的弯曲半径可小至约3.9mm,扭转角度可大至180°,弹性拉伸至单轴应变高达17%(见图9D和9E)。图9D示意性地示出根据本发明的某些实施例的肢体单元中使用的代表性互连件。软蛇形互连件由两个12 μm 厚的铜层组成,这两个铜层包封在聚酰亚胺(PI)中,且在平面外方向上间隔25 μm 。每个铜层有三个蛇形迹线,宽度 $W=75\mu\text{m}$,且迹线之间的平面内间隔是75 μm 。蛇形互连件

的总厚度是99 μm 。图9E示意性地示出根据本发明的某些实施例的肢体单元的机械特征,其中面板(a)是拉伸期间代表性互连件的包封层(左)和铜层(右)中的应变分布,面板(b)是扭转期间代表性互连件的包封层(左)和铜层(右)中的应变分布,面板(c)是以3.9mm的半径进行弯曲期间代表性互连件的包封层(左)和铜层(右)中的应变分布,以及面板(d)是肢体单元中的总体弯曲结构的应变分布。肢体单元的基本设计特征与胸部单元类似,但配置在解剖学上与不同的肢体界面匹配:NICU中的新生儿的脚踝-脚底界面,及PICU中年龄较大的儿童患者的腕部-手部和脚部-脚趾界面。

[0241] 胸部单元包含宽带宽3轴加速度计(BMI160,博世传感器公司)、临床级温度传感器(MAX30205,美信半导体)和由两个镀金电极组成的ECG系统。肢体单元包含用于测量双波长PPG的集成脉搏血氧仪模块(MAX30101,美信半导体)和温度传感器(MAX30205,美信半导体)。用于电池运行的电力管理电路使用电压调节器提供各种组件所需的供应电压(3.3V或1.8V)。模块化无电池平台包含调谐到13.56MHz的感应线圈、全波整流器和两级级联电压调节单元。

[0242] 重症监护室中新生儿/儿童患者的临床研究

[0243] 软机械特性和无线运行模式在临床上对于新生儿和儿童ICU患者的有效使用至关重要,特别是当位于具有有限表面积的高度弯曲解剖区域时。对早产儿来说,包裹脚踝和脚底是有效的,这在NICU很常见。其它选择包含安装在脚部和脚趾或腕部和手部周围,这通常最适合年龄大于12个月的婴儿。这些安装选项增强了临床护理中常规和专业程序的几乎所有方面,从KMC和父母托抱期间的亲密接触到喂食、更换尿布和给婴儿洗澡。

[0244] 新生儿/儿童重症监护室中临床数据的实施测量

[0245] 去往支持实时数据分析的计算机系统的连续无线数据传输产生结果,这些结果可以图形方式直观地显示给护士、医生和父母。胸部单元测量ECG和皮肤温度,以及可以根据用高带宽、3轴加速度计收集的数据推断出的丰富信息,包含SCG、呼吸速率等,采样频率为504Hz (ECG)、0.2Hz (温度)和100Hz (SCG)。SCG不仅提供心率信息,还提供收缩间期、射血前期(PEP)和左心室射血时间信息。肢体单元测量在红色(660nm)和红外(IR,880nm)波长下的PPG和皮肤温度,它们分别在100和0.2Hz下采样。

[0246] 来自装置的流式原始数据在移动平板电脑上进行实时信号处理,从而实现动态、自适应的生命体征显示,时间延迟可以忽略不计。在许多情况下,可以从不同的独立数据流中提取相关信息。在图10A中,面板(a)示出心率的信号处理算法,(b)示出呼吸速率的信号处理算法,(c)示出血氧饱和度的信号处理算法,且(d)示出脉搏到达和传导时间的信号处理算法。举例来说,可以分别从ECG(图10A的面板(a))、PPG和SCG数据获得HR,以产生多个冗余估计。类似地,不仅可以从这些数据源中的任何一个而且还可以从加速度计测量(图10A的面板(b))来确定RR。利用完整多模式数据套件提供的冗余的可能性是当前研究的主题。

[0247] 外周毛细血管血氧饱和度(SpO_2)的计算利用双色PPG,其算法设计成最大限度地减少由于自然发生的运动而在NICU和PICU中常见的运动伪影的影响(图10A的面板(c))。作为减少运动伪影影响的简单而有效的手段,该平台可以有效地检测频率的快速时间变化,这一变化最常见的原因是运动伪影(图10B)。

[0248] HR和 SpO_2 的结果在美国食品和药物管理局(FDA)制定的监管指南范围内,它要求HR的误差小于 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\text{bpm}$, A_{rms} 的反射模式 SpO_2 的误差小于3.5%。根据

21CFR870.2375, FDA关于RR监护仪的指南并未规定准确度方面的要求,但510(k)明确了床边监测系统(西门子SC 6000)的目标准确度为每分钟 ± 3 次呼吸。对其他新生儿($n=50$)进行进一步的安全性测试,以评估皮肤耐受性,并确保与标准监测系统同时运行的传感器所产生的热量可以忽略不计。这些结果包含不同的年龄组(23-40周的胎龄和1周-4岁的年龄)和种族(16个白种人,24个西班牙裔/拉丁美洲人以及10个黑人/非裔美国人)(图5)。热安全性测试表明,在具有3名患者的子集中,两种装置均未产生热量(图10C)。最后,根据新生儿皮肤状况评分(NSCS),所有50名受试者均未出现皮肤不良事件(图5)。

[0249] 用于无创血压监测的时间同步双结点通信

[0250] 脉搏到达时间(PAT)和脉搏传导时间(PTT)是两个相关但不同的量度,已确定与收缩BP(SBP)相关。PAT是根据胸部单元上的ECG的R峰和肢体单元上的PPG的谷区之间的时差计算出来的,它代表了每个心动周期脉搏压力波从主动脉到外周肢体位置的时间延迟。一些研究表明,将PEP排除在PAT之外可能会改善与SBP的相关性。根据SCG和PPG波形之间的峰-脚时间延迟计算的PTT通过捕捉主动脉瓣打开时的残余峰值来实现这种排除。最终,PAT和PTT都取决于血管系统的几何形状、弹性、SBP和其它因素。对成人受试者的广泛研究利用经验和理论模型建立了PAT、PTT和SBP之间的校准相关性,其中一些模型在某些情况下被临床批准用于监测(例如,Sotera ViSi Mobile®系统)。很少有研究报道PAT与婴儿SBP的相关性,主要是在睡眠研究的背景下,用作筛查方法,而不是一个核心的临床工具。在这一重症监护群体中,没有人报告PTT的测量结果。

[0251] 此设计集成了胸部和肢体装置的同步运行,能够测量每个心动周期的PAT和PTT。为确保定时准确,胸部单元每秒向肢体单元传输一次16MHz的本地时钟信息。结果是消除了定时漂移,使得在24小时连续运行期间同步准确度平均大于1ms,标准差为3.6ms(参见图8D)。与标准运行模式相比,此方案需要约0.2mA的额外电流消耗。一秒钟的定时间隔提供了功耗和定时准确度之间的折衷,因为此处所关注的测得时间延迟通常 >100 ms。比例模型推导出PAT和PTT数据与SBP的线性关系,如等式3所示,其中PT可以表示PAT或PTT

[0252] $SBP = -a(PT) + b$ (3)

[0253] 等式中系数的计算涉及PAT和PTT数据到使用A管路测量的5分钟SBP数据的线性回归,这用作初始校准。排除PTT形式的PEP的演示在NICU/PICU中是首次报告。胸部单元的加速度计数据(图11)示出A管路数据的超调与运动伪影的相关行为。这种模式提供了测量信号质量指数的机会,以确定运动事件中数据的可靠性,从而得出更可靠的SBP输出。结果表明,在整个5小时的测量期间,有很强的一致性。PAT和PTT导出的SBP值的平均差分别为1.31和-1.25mmHg,标准差分别为7.64和6.11mmHg,表明了它们统计数据具有有效性。结果完全符合ANSI/AAMI SP10标准,该标准要求平均差和标准差分别小于5mmHg和8mmHg。图12总结了数据的效应。

[0254] 高级用例:袋鼠护理和啼哭分析

[0255] 除了SCG和PTT之外,进一步使用来自高带宽3轴加速度计的数据还将带来一些额外的重要运行模式。实例包含运动/移动(包含跟踪KMC和婴儿托抱),以及测量声音生物标志物,如音调、动力学和啼哭频率。根据世界卫生组织(WHO)的指南,KMC涉及使新生儿直立地靠在父母胸前,新生儿腹部放在父母的上腹部位置,新生儿的头部转向一侧,以便与父母进行眼神接触。这种体位可以使用来自胸部单元的加速度计的低通滤波(0-0.1Hz)数据进

行精确和连续的监测,且与大多数其它活动和护理形式中出现的体位不同。

[0256] 图8A的面板(a)表示装置和参考坐标系及其相对方向。这里, φ 和 θ 分别对应于根据右手法则绕x轴和y轴的旋转。图8A的面板(b)展示了使用来自放置在新生儿背部的胸部单元的测量核心身体方向。一个时间相关的方向再现通过一个简单的计算方法产生。此处,处于KMC位置的静止托抱分别产生相对于参考系的 $2\sim 3\text{rad}$ 和 $-0.5\sim 0\text{rad}$ 的 φ 和 θ 角。在仰卧位、水平位和右侧卧位情况下收集的数据在旋转角度方面均与KMC姿势显著不同(与KMC相比,所有姿势的P值均 $<10^{-5}$)。基于在KMC疗程期间在NICU中获得的三维表示和角度,KMC事件分别对应于 $2.85\pm 0.10\text{rad}$ 的 φ 和 $-0.29\pm 0.28\text{rad}$ 的 θ (数据为2.4小时内的平均值 $\pm$ 标准差)。在这种临床环境中,休息(左右侧卧位)、托抱、喂食和KMC事件之间的比较都显示了3轴加速度和旋转角度存在显著差异(P值 $<10^{-5}$, $n=3$)。

[0257] 基于HR、 SpO_2 、中枢和外周皮肤温度的结果,以及在KMC研究之前、期间和之后由加速度计数据得出的活动测量,包含将新生儿取出并放回婴儿床,活动对应于在1和10Hz之间带通滤波后的3轴加速度计数据的均方根值。数据显示,在KMC期间,皮肤与皮肤的接触使外周皮肤温度显著地逐步升高,这与预期一致,并在先前的研究中得到了证实。休息和KMC事件期间的平均活动水平为 $0.07\pm 0.02\text{g/s}$,而人工护理期间的平均活动水平为 $0.24\pm 0.05\text{g/s}$ (数据为3名新生儿的平均值 $\pm$ 标准差,KMC/休息共8小时,人工护理75分钟)。这些数据有可能提供一个定量指标,用于帮助最大限度地减少新生儿在各种形式的护理过程中的干扰,从而降低低通气、呼吸暂停和氧饱和度降低的风险。目前的工作旨在探索这一可能性,并建立方法,利用全套测量结果提供关于KMC的定时和技术的反馈,特别是在超过4小时的疗程中,其中预计对生理参数的影响会得到加强。

[0258] 除了活动、方向和SCG外,加速度计还通过分析数据的高频率分量,产生关于声音生物标志物的一般信息,特别是关于啼哭的信息。啼哭分析可用作无创分析通常受到出生创伤、脑损伤或疼痛应激的影响的神经生理状态的方法。通过麦克风测量捕捉到的哭声很容易被环境中的环境声音混淆,这在NICU和PICU环境中是一个特别的挑战。相比之下,加速度计只对胸部的机械振动运动作出反应,几乎完全不受环境噪声的影响。图8B的面板(b)示出从代表性新生儿捕捉到的典型数据(顶部)和时频信号(底部)。与啼哭相关的信号具有独特的频率(通常在400和500Hz之间,具有强谐波),与其它生理效应(如心脏活动(1-50Hz)和肌肉震颤($<20\text{Hz}$))或与各种护理操作(如轻拍、摩擦或抚摸)很好区分(见图13的面板(a)-(c))。图13总结了以这种方式以及在床边手动记录过程中测量的11个啼哭事件($n=3$ 个婴儿)。使用这两种方法捕捉的事件持续时间的平均差为 $-3.9\pm 13.9\text{s}$ (数据是11个啼哭事件的平均值 $\pm$ 标准差)(图13的面板(d))。基频 410.7 ± 47.9 (图13的面板(e))与公布的结果一致。

[0259] 图14示出根据本发明的某些实施例的在所有群体(超过40万个数据点)中获得的心率和血氧饱和度的全局BA曲线。

[0260] 在线方法

[0261] 胸部和肢体装置的制造和组装

[0262] 制造涉及将电子组件焊接到柔性印刷电路板上,这些电路板采用激光烧蚀工艺图案化。将组装好并折叠的系统嵌入软硅酮壳体中来完成这一过程。对于具有电源模块化选项的胸部单元,软硅酮材料(Silbione RTV 4420;组分A和组分B,与5%的Silc-Pig硅酮不

透明染料混合)的膜通过在250rpm下旋转浇铸并在载玻片上热固化(100℃下在烘箱中持续20分钟)制成,并充当包封过程的顶部和底部层。这两个层的固化都需要在烘箱中加热至100℃,持续20分钟。 CO_2 激光切割工艺(ULS)限定了用于底部层上的ECG电极和顶部层上的磁体的开口。基于硅酮的粘合剂(3M 96042)将电子器件粘合到底部层。在此步骤中,蛇形件的预压缩确保了高拉伸性,并在可弯曲性方面进行了相关增强。在100℃下固化20分钟的硅凝胶(Ecoflex,Smooth-On)在电子器件下方(中心部分)和上方(整个覆盖范围)提供了一个柔软、应变隔离的界面层。粘合Silbione的上覆层最终完成了包封过程。通过一种滴注技术在电源各模块的顶部上形成Silbione涂层。

[0263] 集成二次电池版本的这一装置的制造利用了相关的包封工艺,但设计成产生作为应变绝缘层的封闭气穴设计,以最大限度地减少与电池相关联的机械负载。此处,浇铸在机械加工铝模中的Silbione充当顶部封盖层。如前所述形成的具有这一相同材料的膜充当外壳周边区域的底部密封件,以使壳体完整。

[0264] 一个类似的过程限定了肢体单元的包封壳体,其中在用于PPG测量的LED模块位置处具有透明区域。对于所有装置,最后的激光切割步骤产生了一个平滑干净的周边。

[0265] 用炭黑掺杂的PDMS(CB-PDMS)的软集成电极的制备

[0266] 配方涉及在含有正己烷(100mL)的200mL圆底烧瓶中向15.0g硅酮预聚物(Sylgard184的基本组分)中添加4.5g的炭黑,并在室温下用搅拌棒剧烈搅拌10分钟。添加1.5g在1mL己烷中预先稀释的硅酮固化剂(Sylgard 184固化剂),连续搅拌2-3分钟,诱导聚合。在40℃下旋转蒸发使溶剂快速去除,同时使聚合物脱气以产生平滑的糊状物。将未固化的CB-PDMS铺展到载玻片上,且边缘平整,所述载玻片含有涂有脱模喷雾(Ease release 200,Mann release Technologies)的平面导板(level guide),在70℃烘箱中固化过夜后产生CB-PDMS的固体薄膜(厚250μm)。电极垫用 CO_2 激光沿用于胸部单元的底部表面上的ECG电极的开口的所有边缘切割成大2mm的横向几何图形,从而提供重叠区域用于粘合。用电晕枪(BD-20A高频发生器,Electro Technic Products公司)对两个弹性体表面进行40s的处理,然后立即进行压力感应层压(15s),并在烘箱中在70℃下固化过夜,从而产生极好的粘附性。双面导电胶带(3M 9719)将CB-PDMS垫粘合到柔性印刷电路板上的Au电极。

[0267] 包封结构的浸水测试

[0268] 渗透测试使用将电子组件替换为干燥剂(Drierite)的平台($n=4$)。研究涉及在37℃下连续浸泡在1x DPBS(Dulbecco磷酸盐缓冲盐水)中后的每日重量测量。在约19-28天内,装置重量迅速增加(24小时内>1000mg),随后顶部和底部Silbione层之间的周边密封件部分地分层,与CB-PDMS和Silbione之间的密封件相反。在70℃下将功能性胸部单元连续浸泡在1x DPBS中进行额外测试,结果显示稳定运行,每日评估,持续18天。

[0269] 量化时间同步操作

[0270] 时间同步的表征使用双通道函数发生器来提供一对周期性信号(20ms 3.5V方形脉冲,间隔1s),这两个信号之间具有受控的时间延迟。将一个通道连接到ECG模块,另一个通道连接到PPG模块顶部上的红色LED,产生的数据验证了同步的平均延迟小于1ms,标准差为3.6ms。

[0271] 与高压灭菌的相容性测试

[0272] 测试的重点是带有模块化一次电池的胸部单元和HeidolphTuttnauer 3545E高压

灭菌器(电子型号AE-K)。该过程涉及温度上升至121℃,灭菌时间为15分钟,干燥时间为60分钟,在移除电池的情况下使用装置执行。灭菌前后的功能测试显示性能没有变化。

[0273] 表征温度传感器

[0274] 温度传感器的准确度的测量涉及浸入水浴中,加热至42℃,然后冷却至室温,同时使用基准温度计(Fisherbrand™ 13202376,飞世尔科技公司(Fisher Scientific))作为标准进行测量。

[0275] 临床测试

[0276] 该研究方案由芝加哥Ann&Robert H.Lurie儿童医院和西北大学机构审查委员会(STU00202449)批准,并于ClinicalTrials.gov(NCT02865070)登记。在所有参与者得到至少一位家长的知情同意后,由训练有素的研究人员将实验传感器放置在胸部和肢体(脚部或手部)上。传感器的放置方式不会破坏任何现有的金标准监测设备。在放置传感器或移除传感器之前,未进行皮肤准备。该方案允许最多24小时的收集时间。但是,医疗程序(如手术)或成像需要拆除传感器。拆除传感器后,一名委员会认证的皮肤科医生评估底层皮肤是否有刺激、发红或糜烂的迹象。将数据传输、收集并存储在视线之外的平板PC(Surface Pro 4,微软)上,供父母和临床工作人员进一步分析。在西北普伦蒂斯妇女医院(Northwestern Prentice Women's Hospital)和Lurie儿童医院入住新生儿重症监护室和儿童重症监护室的所有受试者,不论胎龄,都符合条件。

[0277] 数据分析和算法-KMC和啼哭分析

[0278] KMC分析依赖于在100Hz采样率下捕捉的加速度计测量值。校准涉及将装置的x、y和z轴与重力向量对齐。信号处理采用巴特沃斯低通滤波器(3阶),截止频率为0.1Hz。简单的三角学根据加速度值定义了方向角。三维绘制的结果与手动记录的体位相关。通过巴特沃斯带通滤波器(3阶)在1-10Hz之间处理加速度信号,然后计算沿x、y和z轴的加速度值的均方根,得出新生儿活动水平的度量,每秒测定一次。

[0279] 记录包含哭声的发声的振动信号涉及以1600Hz的采样率操作加速度计。信号处理采用巴特沃斯高通滤波器(3阶),截止频率为20Hz。快速傅立叶变换产生持续时间为200ms的时间段的功率谱。啼哭事件对应于在350Hz和500Hz之间具有显著峰值的谱,其中排除了低频信号中的谐波(例如由于轻拍引起的谐波)。

[0280] 假设每组的数据点是正态分布的,统计分析通过MATLAB使用单向多元方差分析(MANOVA)。P值<0.05被认为是具有意义的。

[0281] 在某些实施例中,本文中所描述的任一系统和装置可用于实践本发明的任一方法。

[0282] 在另一方面,本发明涉及一种存储指令的非暂时性有形计算机可读介质,所述指令在由一个或多个处理器执行时使上文所论述的方法得以执行。

[0283] 本发明的示例性实施例的上述描述仅出于说明和描述的目的而呈现,并不意图为详尽的或将本发明限制在所公开的精确形式。根据上述教导,可以进行许多修改和变化。

[0284] 选择和描述实施例是为了解释本发明的原理及其实际应用,以便使本领域的其他技术人员能够利用本发明和各种实施例,并进行适合于预期特定用途的各种修改。在不脱离本发明的精神和范围的情况下,对于本领域的技术人员来说,替代实施例将变得显而易见。因此,本发明的范围由所附权利要求书而不是由上述描述和其中描述的示例性实施例

来限定。

[0285] 参考文献列表

[0286] [1].Wheeler,D.S.,Wong,H.R.和Shanley,T.P.,儿科重症监护医学:基础科学和临床迹象,(Springer,伦敦,2007)。

[0287] [2].Xu,J.,Murphy,S.L.,Kochanek,K.D.,Bastian,B.和Arias,E.,死亡:2016年最终数据,国家生命统计报告67,1-76(2018)。

[0288] [3].Bonner,O.,Beardsall,K.,Crilly,N.和Lasenby,J.,‘电线比他多’:新生儿重症监护中病人无线监护的潜力,BMJ创新,3,12-18(2017)。

[0289] [4].Bowdle,T.A.,有创监测的并发症,北美麻醉学临床,20,571-588(2002)。

[0290] [5].Cilley,R.,婴儿和儿童的动脉通路,小儿外科研讨会,第1卷,174-180(1992)。

[0291] [6].Joseph,R.,Chong,A.,Teh,M.,Wee,A.和Tan,K.,脐动脉插管血栓并发症及其后遗症,新加坡医学院年刊,14,576-582(1985)。

[0292] [7].Baserga,M.C.,Puri,A.和Sola,A.,使用局部硝酸甘油软膏治疗新生儿动脉管路并发症继发的外周组织缺血,围产期学杂志,22,416(2002)。

[0293] [8].Scheer,B.,Perel,A.和Pfeiffer,U.J.,临床回顾:用于麻醉和重症监护医学血流动力学监测的外周动脉导管的并发症和危险因素,危重病医学,6,199-204(2002)。

[0294] [9].Chung,H.U.等人,用于新生儿重症监护的带传感器内分析的双结点无线表皮电子系统,科学,363,eaau0780(2019)。

[0295] [10].Fanaroff,J.M.和Fanaroff,A.A.,新生儿血压失调:低血压和高血压,胎儿和新生儿医学研讨会,第11卷,174--181(2006)。

[0296] [11].Wilson,R.A.,Bamrah,V.S.,Lindsay,J.,Schwaiger,M.和Morganroth,J.,运动测试中地震心动图与心电图对冠心病解剖生理诊断的准确性比较,美国心脏病学杂志,71,536-545(1993)。

[0297] [12].Mahoney,M.C.和Cohen,M.I.,新生儿重症监护室中开发性干预的有效性:对新生儿理疗的启示,儿科物理治疗,17,194-208(2005)。

[0298] [13].Shinya,Y.,Kawai,M.,Niwa,F.,Imafuku,M.和Myowa,M.,新生儿自发啼哭的基频变化预测早产儿和足月儿的语言习得,心理学前沿,8,2195(2017)。

[0299] [14].Boundy,E.O.等人,袋鼠妈妈护理和新生儿结果:元分析,儿科学,137,e20152238(2016)。

[0300] [15].Dehghani,K.,Movahed,Z.,Dehghani,H.和Nasiriani,K.,在新生儿重症监护室住院的新生儿生命体征和动脉血氧饱和度方面袋鼠妈妈护理与传统方法的随机对照试验,新生儿临床杂志,4,26-31(2015)。

[0301] [16].Shwayder,T.和Akland,T.,新生儿皮肤屏障:结构、功能和失调,皮肤病治疗,18,87-103(2005)。

[0302] [17].Mutashar,S.,Hannan,M.,Samad,S.和Hussain,A.,空气和人体组织内生物植入用螺旋-圆形电感耦合链的分析与优化,传感器,14,11522-11541(2014)。

[0303] [18].供3岁以下儿童使用的玩具和产品,16C.F.R.章节1501和1500.50-53(U.S.C.P.S.委员会编)(2001年)

- [0304] [19].James,D.K.,Dryburgh,E.H.和Chiswick,M.L.,足长——一种新的有潜在应用价值的新生儿测量方法,儿童疾病档案,54,226-230(1979)。
- [0305] [20].Means,L.W.和Walters,R.E.,性别、惯用手与手足长度不对称,神经心理学,20,715-719(1982)。
- [0306] [21].Di Rienzo,M.等人,可穿戴式地震心动图:对能走动的受试者心脏力学的逐搏评估,自主神经科学,178,50-59(2013)。
- [0307] [22].Leeudomwong,T.,Deesudchit,T.和Chinrungrueng,C.,基于时频分析的抗运动脉搏血氧饱和度处理,工程学报,21,181-196(2017)。
- [0308] [23].Fu,T.-H.,Liu,S.-H.和Tang,K.-T.,基于小波多分辨率分析的光电血管容积图心率提取,医学与生物工程杂志,28,229-232(2008)。
- [0309] [24].Daw,W.等人,用于测量儿童呼吸速率的医疗装置:综述,生物医学工程与技术进展杂志,3,21-27(2016)。
- [0310] [25].Bland,J.M.和Altman,D.G.,用于评估两种临床测量方法一致性的统计方法,柳叶刀,327,307-310(1986)。
- [0311] [26].心脏监护仪、心率计和警报器,ANSI/AAMI EC13-2002。
- [0312] [27].21CFR 870.2700-血氧定量计(美国食品和药物管理局编)。
- [0313] [28].呼吸频率监测,第21卷CFR 870.2375(美国食品和药物管理局编)。
- [0314] [29].Lund,C.H.和Osborne,J.W.,新生儿皮肤状况评分的信度和效度,妇产科与新生儿护理杂志,33,320-327(2004)。
- [0315] [30].Sharma,M.等人,无袖口连续血压监测:方法论综述,科技,5,21(2017)。
- [0316] [31].Payne,R.A.,Symeonides,C.N.,Webb,D.J.和Maxwell,S.R.,ECG测量的脉搏传导时间:一种不可靠的逐搏血压标志物,应用生理学杂志,100,136-141(2006)。
- [0317] [32].Foo,J.Y.A.,Lim,C.S.和Wang,P.,使用血管传导时间评估血压变化,生理测量,27,685-694(2006)。
- [0318] [33].Peter,L.,Noury,N.和Cerny,M.,无创连续血压监测方法综述:脉搏传导时间法有希望吗?,IRBM35,271-282(2014)。
- [0319] [34].Ma,Y.等人,人体动脉的血压和脉搏波速度之间的关系,PNAS115,11144-11149(2018)。
- [0320] [35].Wippermann,C.F.,Schranz,D.和Huth,R.G.,将脉搏波到达时间评估为危重患儿血压变化的标志物,临床监测杂志,11,324-328(1995)。
- [0321] [36].Galland,B.C.,Tan,E.和Taylor,B.J.,婴儿听觉诱发皮层下觉醒后的脉搏传导时间和血压变化,睡眠,30,891-897(2007)。
- [0322] [37].袋鼠妈妈护理:实用指南,(世界卫生组织,生殖健康与研究部,2003)。
- [0323] [38].Liu,G.-Z.,Guo,Y.-W.,Zhu,Q.-S.,Huang,B.-Y和Wang,L.,基于人体传感器网络的三维加速度数据估计呼吸速率,远程医疗和电子健康杂志,17,705-711(2011)。
- [0324] [39].Cattaneo,A.等人,低出生体重儿的袋鼠妈妈护理:不同环境下的随机对照试验,儿科学报,87,976-985(1998)。
- [0325] [40].Levy,J.等人,新生儿重症监护室中人工护理对婴儿睡眠的影响,儿科肺脏学,52,84-90(2017)。

- [0326] [41].Reggiannini,B.,Sheinkopf,S.J.,Silverman,H.F.,Li,X.和Lester,B.M.,用于婴儿啼哭定量声学评估的灵活分析工具,语言与听力研究杂志,56,1416-1428(2013)。
- [0327] [42].Liu,Y.等人,用于心血管诊断和人机界面的表皮机械声感测电子器件,科学进展,2,e1601185(2016)。
- [0328] [43].Huntsman,R.J.,Lowry,N.J.和Sankaran,K.,新生儿非癫痫性运动现象,儿科与儿童保健,13,680-684(2008)。
- [0329] [44].Fahn,S.,Jankovic,J.和Hallett,M.,第18章-震颤,运动障碍的原理与实践(第二版)(编者:Fahn,S.,Jankovic,J.和Hallett,M.),389-414(W.B.Saunders,爱丁堡,2011)。
- [0330] [45].Pandia,K.,Inan,O.T.和Kovacs,G.T.A.,地震心动图信号中呼吸变化的频域分析,2013年第35届IEEE医学与生物工程学会(EMBC)国际年会6881-6884(2013)。
- [0331] [46].Shinya,Y.,Kawai,M.,Niwa,F.和Myowa-Yamakoshi,M.,早产与足月同龄婴儿自发啼哭的基频增加有关,生物学快报,10(2014)。
- [0332] [47].Pickering,T.G.等人,人类和实验动物血压测量的建议,循环,111,697-716(2005)。
- [0333] [48].Brzezinski,M.,Luisetti,T.和London,M.J.,桡动脉插管:最近解剖学和生理学研究的综述,麻醉与镇痛,109,1763--1781(2009)。
- [0334] [49].Sahoo,P.K.,Thakkar,H.K.和Lee,M.-Y.,多通道SCG和ECG监测的移动健康心脏预警系统,传感器,17,711(2017)。
- [0335] [50].Inan Omer,T.等人,新的可穿戴式地震心动图和机器学习算法可以评估心力衰竭患者的临床状态,循环-心力衰竭,11,e004313(2018)。
- [0336] [51].Hadush,M.Y.,Berhe,A.H.和Medhanyie,A.A.,埃塞俄比亚默克莱低出生体重儿检测中的足长、胸围和头围测量:一项基于医院的横断面研究,BMC儿科学,17,111(2017)。
- [0337] [52].August,D.L.,New,K.,Ray,R.A.和Kandasamy,Y.,新生儿压力、摩擦力、剪切力和剥离力所致皮肤损伤的发生率、部位和危险因素:系统化的文献综述,新生儿护理杂志,24,173-180(2018)。
- [0338] [53].Oranges,T.,Dini,V.和Romanelli,M.,新生儿和婴儿的皮肤生理学:临床意义,伤口护理进展,4,587-595(2015)。
- [0339] [54].Barbeau,D.Y.和Weiss,M.D.,新生儿睡眠障碍,儿童,4,90(2017)。
- [0340] [55].Newman,J.D.,哺乳动物啼哭和啼哭反应的神经回路,行为大脑研究,182,155-165(2007)。
- [0341] [56].Corwin,M.J.等人,婴儿猝死综合征死亡后的新生儿哭声特征,儿科学,96,73-77(1995)。
- [0342] [57].Farsaie Alaie,H.,Abou-Abbas,L.和Tadj,C.,GMMs基于啼哭的婴儿病理分类,语言交流,77,28-52(2016)。
- [0343] [58].Joshi,R.等人,连续和非突兀监测新生儿运动的球示图方法,IEEE健康与医学转化工程杂志,6,2700809-2700809(2018)。
- [0344] [59].Pan J和Tompkins,WJJITBE,实时QRS检测算法,32(3):230-236(1985)。

- [0345] [60].Scholkman F,Boss J和Wolf MJA,一种有效的噪声周期和准周期信号峰值自动检测算法,5(4):588-603(2012)。
- [0346] [61].Shensa MJJITosp,离散小波变换:trous和Mallat算法的结合,40(10):2464-2482(1992)。
- [0347] [62].Cattaneo A,Davanzo R,Bergman N和Charpak NJJoTP,低收入国家的袋鼠妈妈护理,44(5):279-282(1998)。
- [0348] [63].Smith LA,Dawes PJ和Galland BC,脉搏传导时间在儿科睡眠研究中的使用:系统化综述,睡眠医学评论(2016)。
- [0349] [64].Mahoney LGS,使用无创生物标志物评估晚期早产儿和足月新生儿的过渡循环:纵向分析和可重复性评估(布莱顿大学)(2016)。

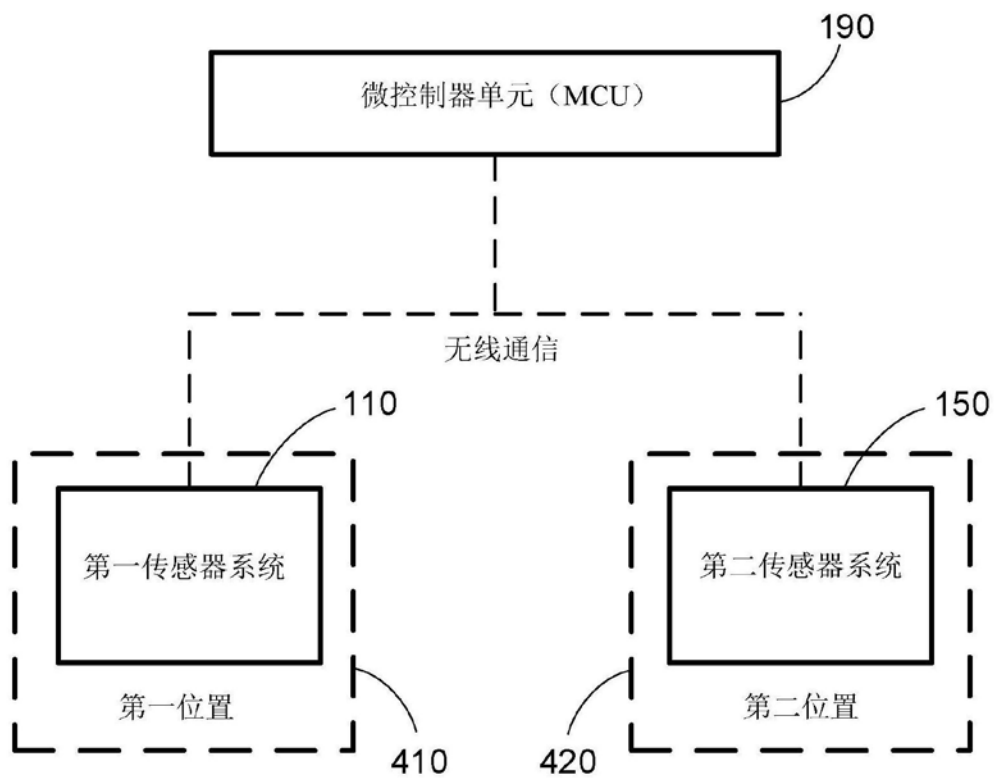
100

图1

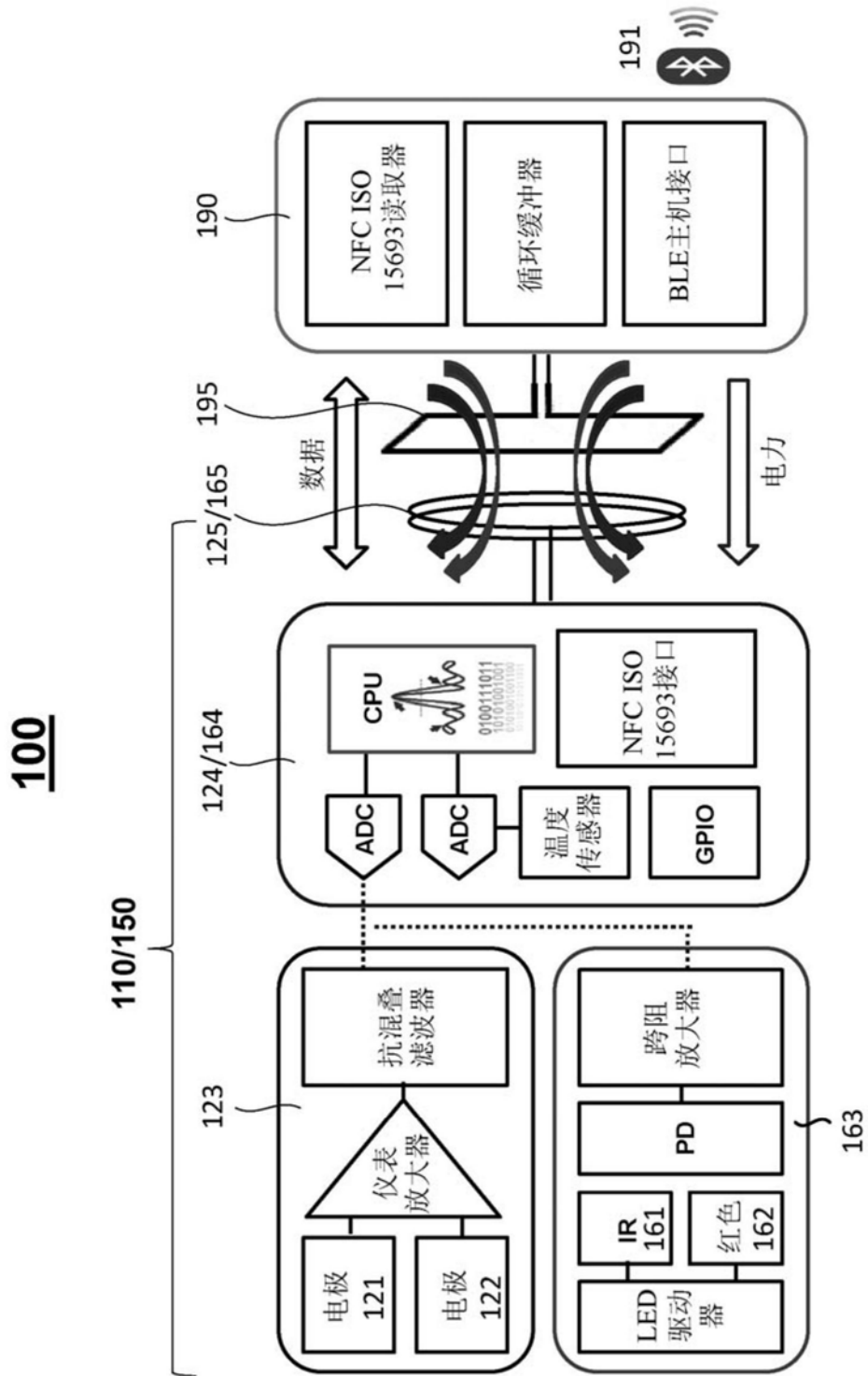


图2A

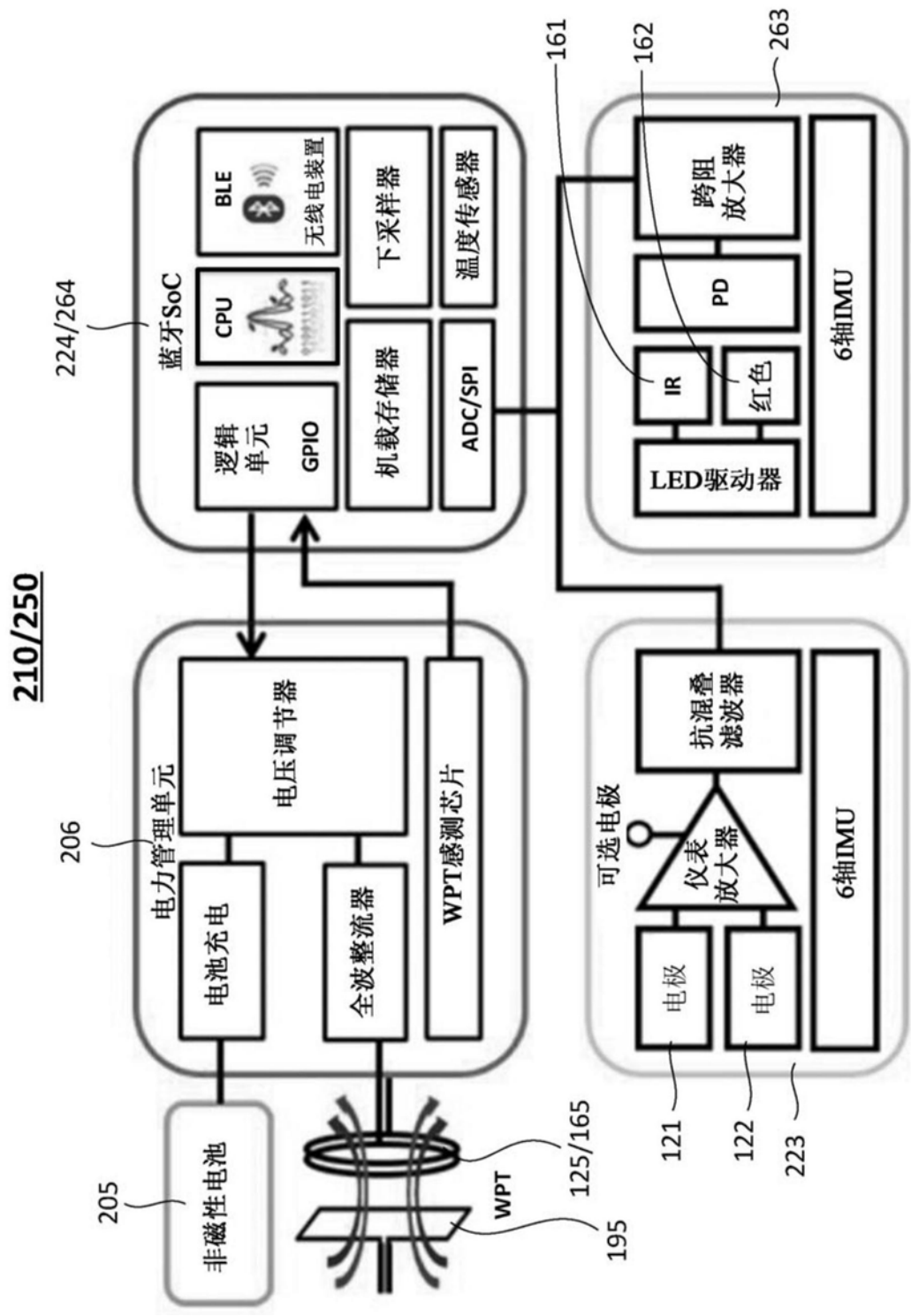


图2B

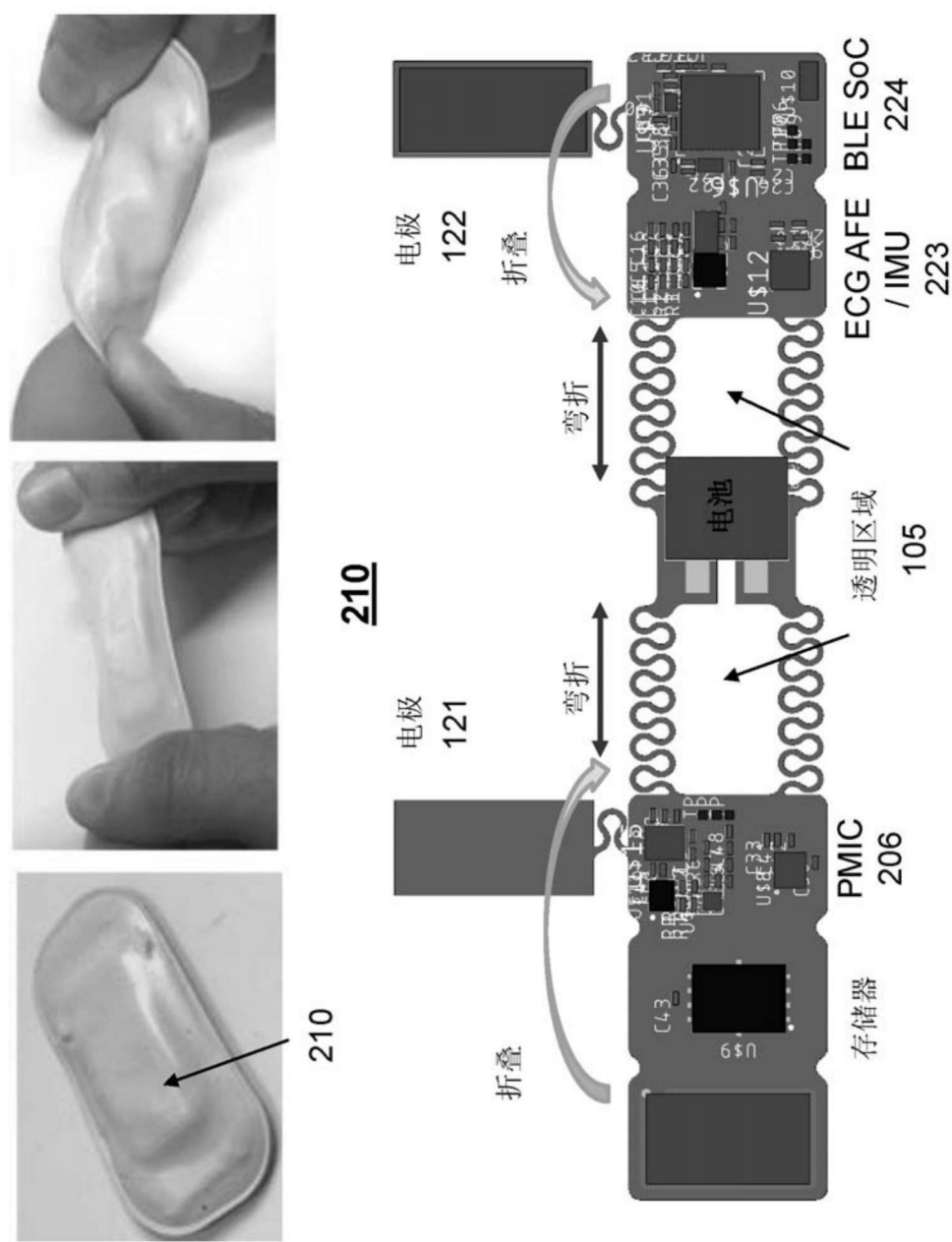


图2C

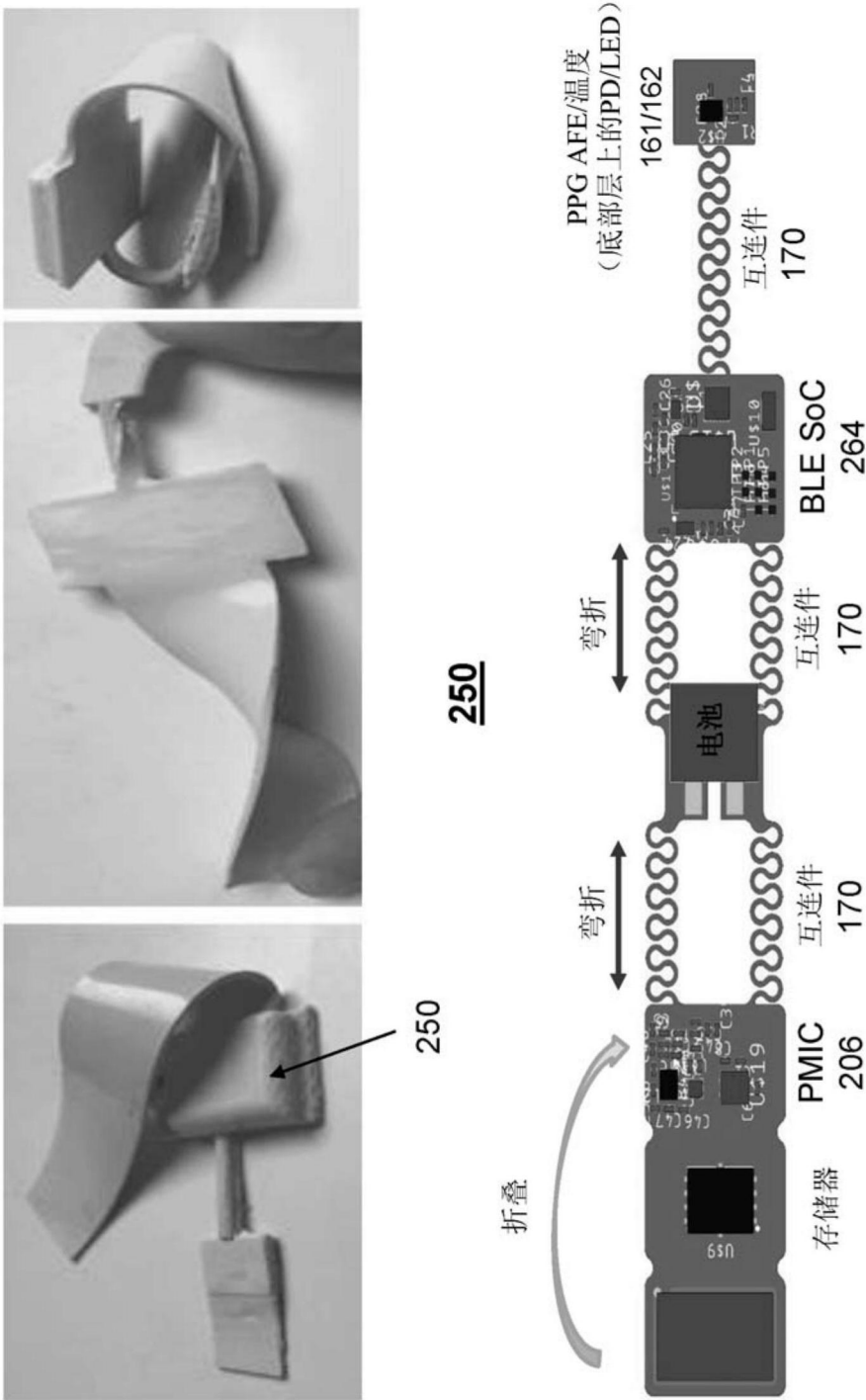


图2D

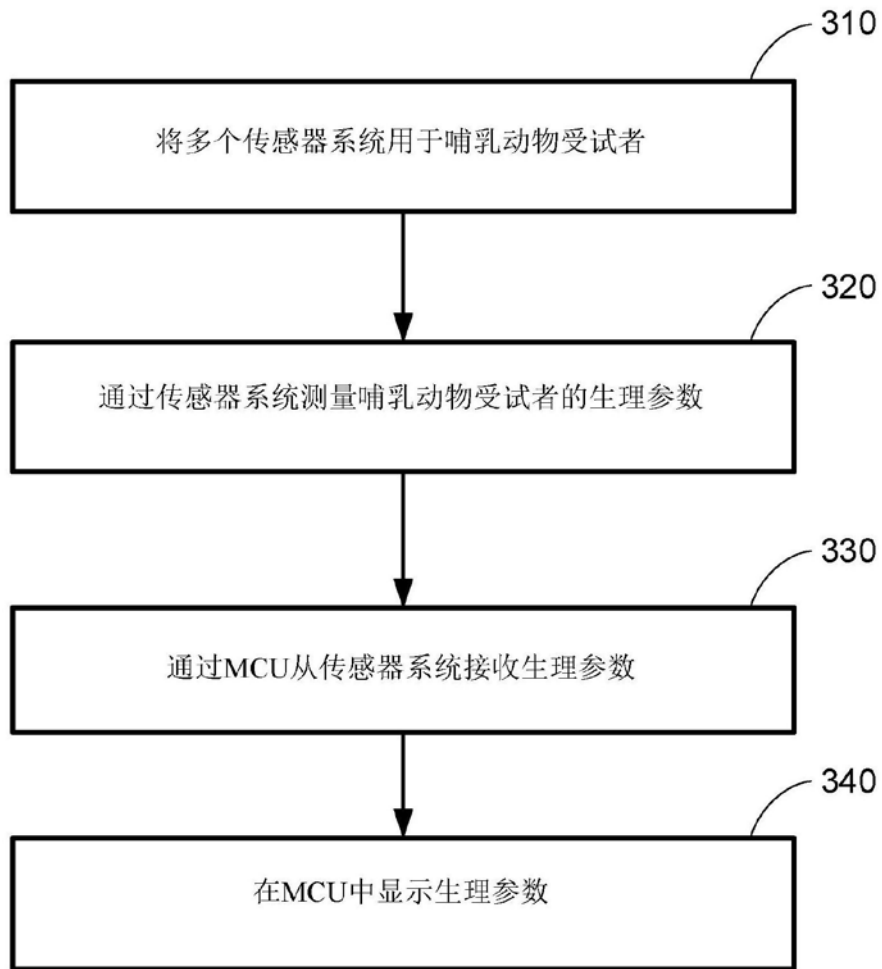


图3A

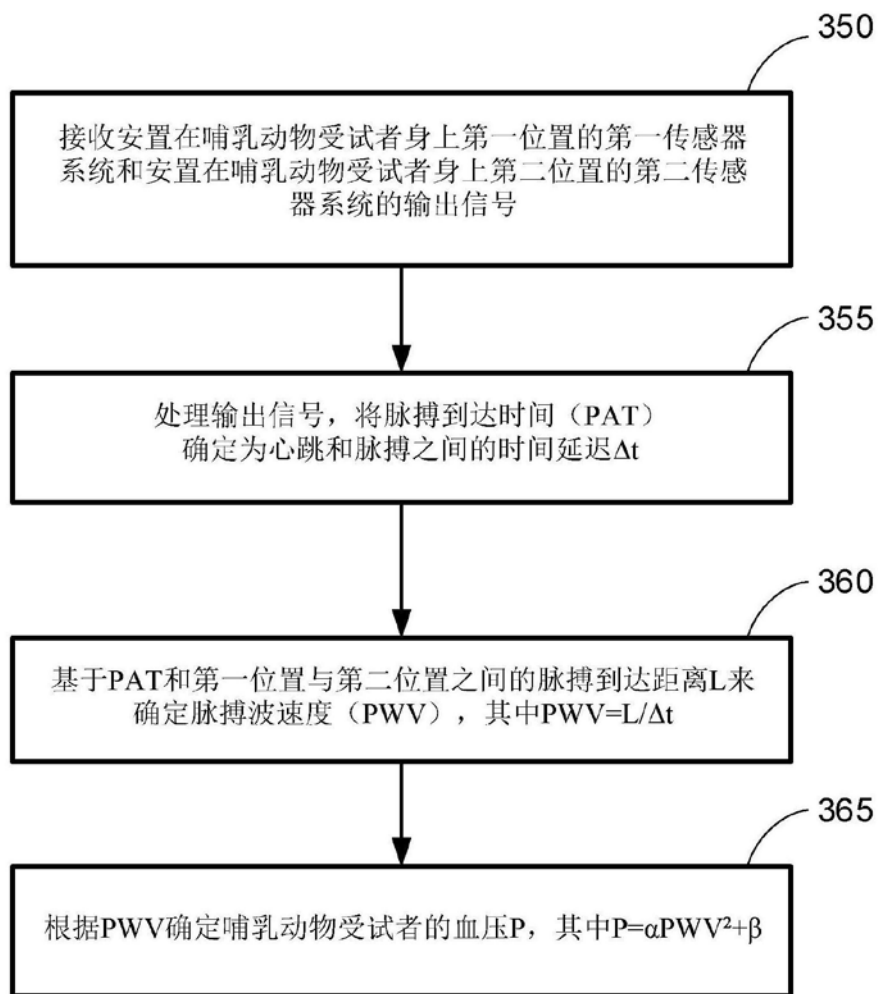


图3B

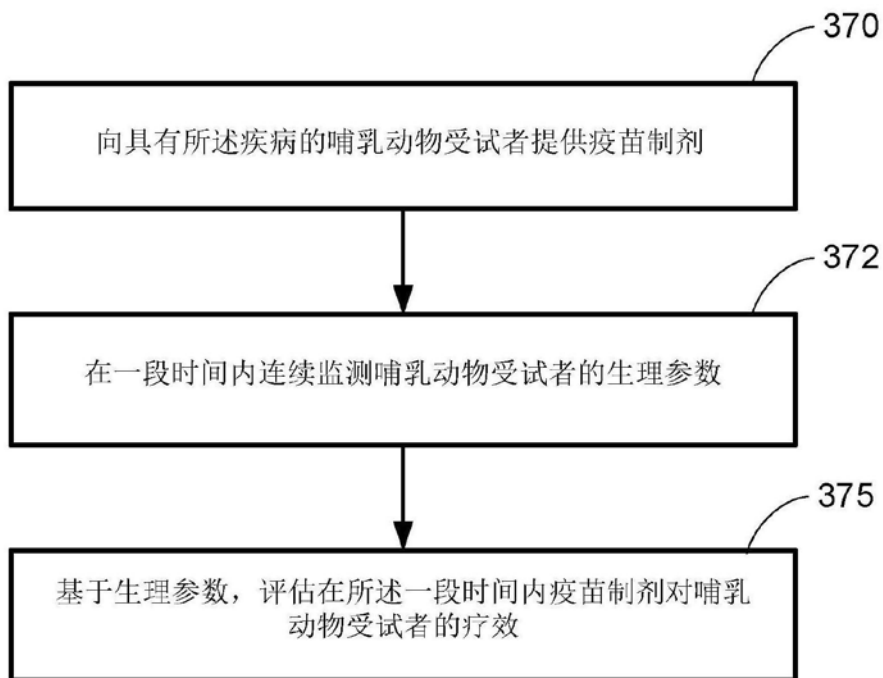


图3C

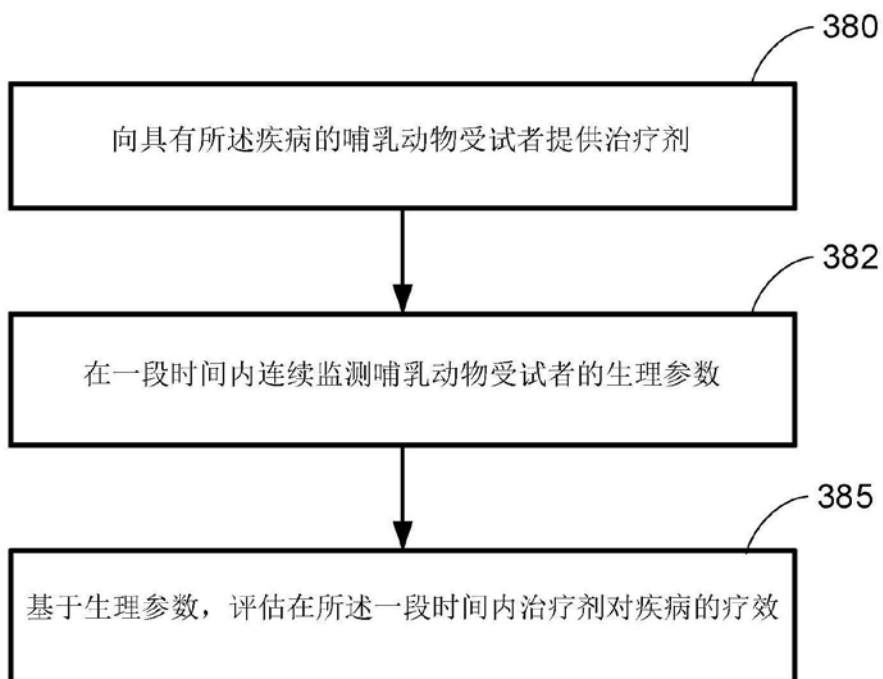


图3D

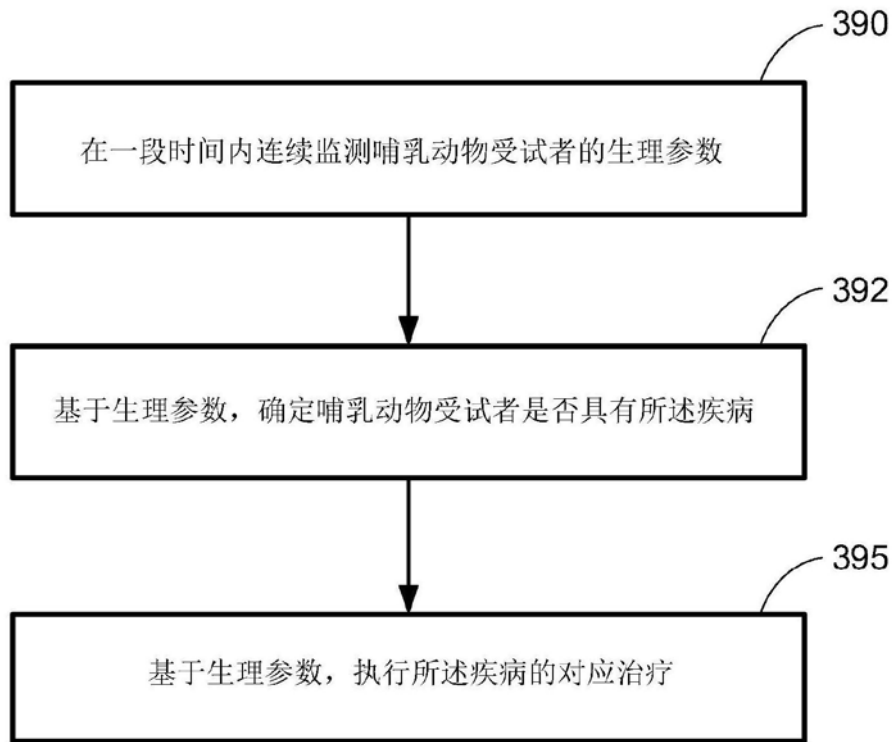


图3E

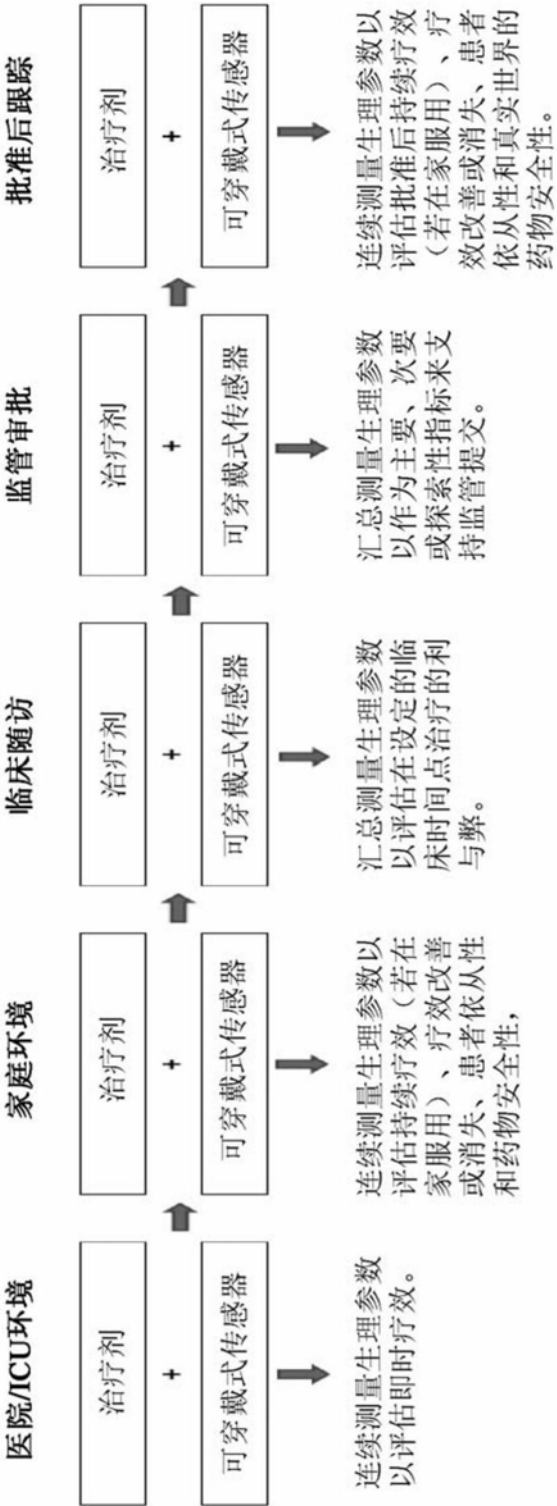


图4

记录ID	胎龄（周）	种族	15分钟后新生儿皮肤 护理得分的变化
1	34	白种人	0
2	32	白种人	0
3	41	西班牙裔或拉丁美洲人	0
4	23	黑人	0
5	24	西班牙裔	0
6	24	西班牙裔或拉丁美洲人	0
7	28	白种人	0
8	30	白种人	0
9	32	白种人	0
10	33	西班牙裔或拉丁美洲人	0
11	40	西班牙裔或拉丁美洲人	0
12	29	西班牙裔或拉丁美洲人	0
13	31	西班牙裔或拉丁美洲人	0
14	34	白种人	0
15	39	白种人	0
16	24	白种人	0
17	39	黑人或非裔美国人	0
18	39	西班牙裔或拉丁美洲人	0
19	37	西班牙裔或拉丁美洲人	0
20	40	白种人	0
21	36	西班牙裔或拉丁美洲人	0
22	40	西班牙裔或拉丁美洲人	0
23	37	黑人或非裔美国人	-1
24	24	白种人	0
25	37	白种人	0
26	26	黑人或非裔美国人	0
27	31	西班牙裔或拉丁美洲人	-1
28	31	西班牙裔或拉丁美洲人	-1
29	39	西班牙裔或拉丁美洲人	0
30	25	黑人或非裔美国人	0
31	38	黑人或非裔美国人	0
32	32	西班牙裔或拉丁美洲人	0
33	34	白种人	0
34	37	西班牙裔或拉丁美洲人	0
35	39	西班牙裔或拉丁美洲人	0
36	39	黑人或非裔美国人	0
37	34	西班牙裔或拉丁美洲人	0
38	29	西班牙裔或拉丁美洲人	0
39	39	西班牙裔或拉丁美洲人	0
40	36	黑人或非裔美国人	0
41	37	西班牙裔或拉丁美洲人	1
42	40	黑人或非裔美国人	0
43	29	白种人	0
44	38	白种人	1
45	34	西班牙裔或拉丁美洲人	0
46	25	西班牙裔或拉丁美洲人	0
47	35	黑人或非裔美国人	0
48	37	白种人	0
49	39	西班牙裔或拉丁美洲人	0
50	32	白种人	0

图5

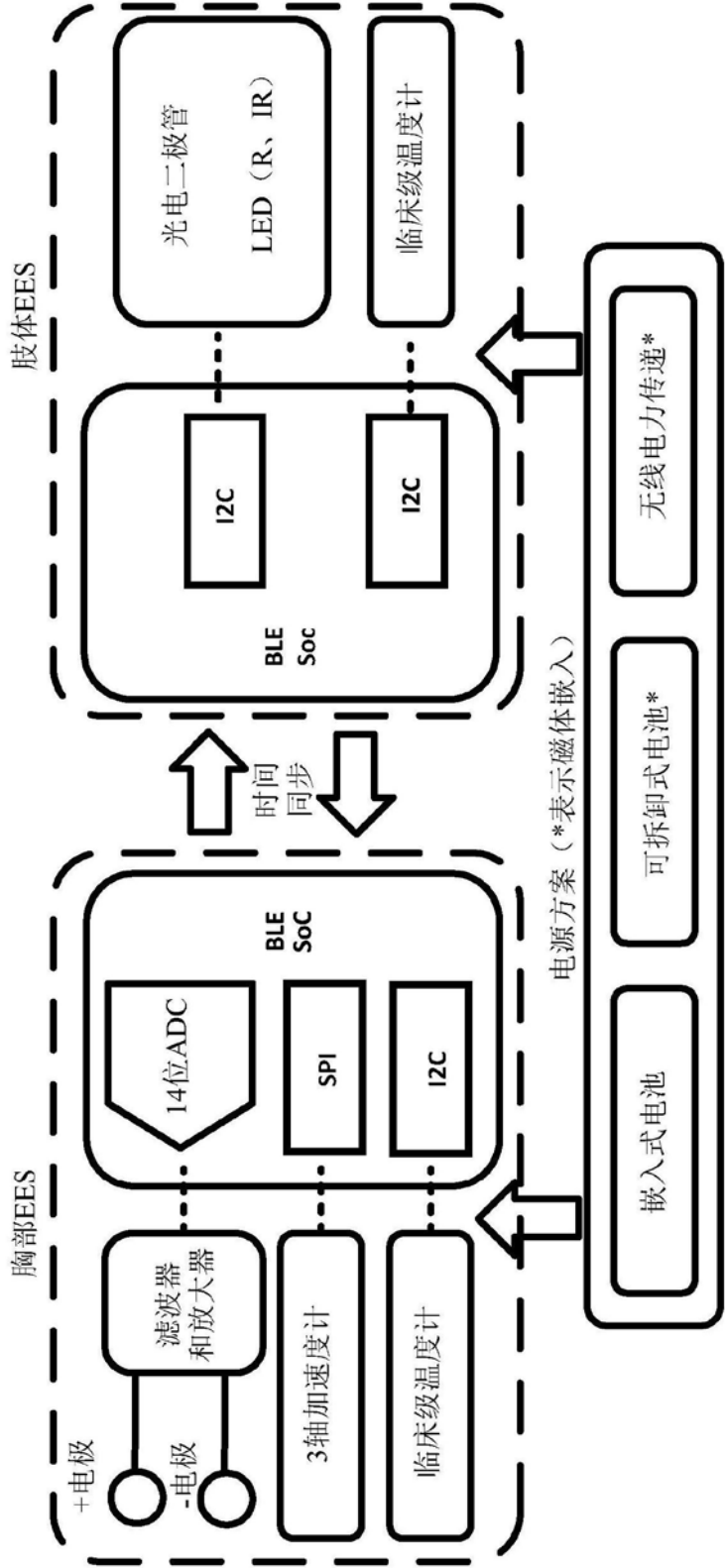


图6A

600

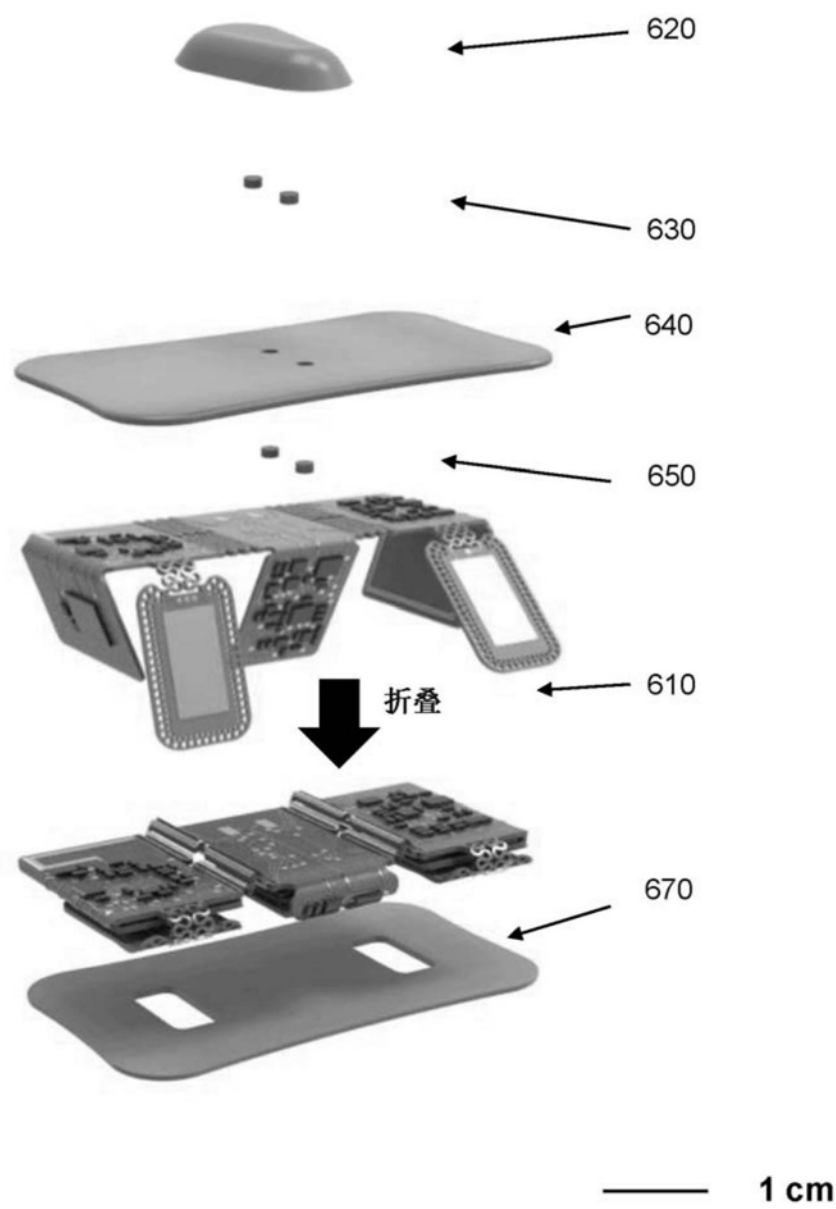


图6B

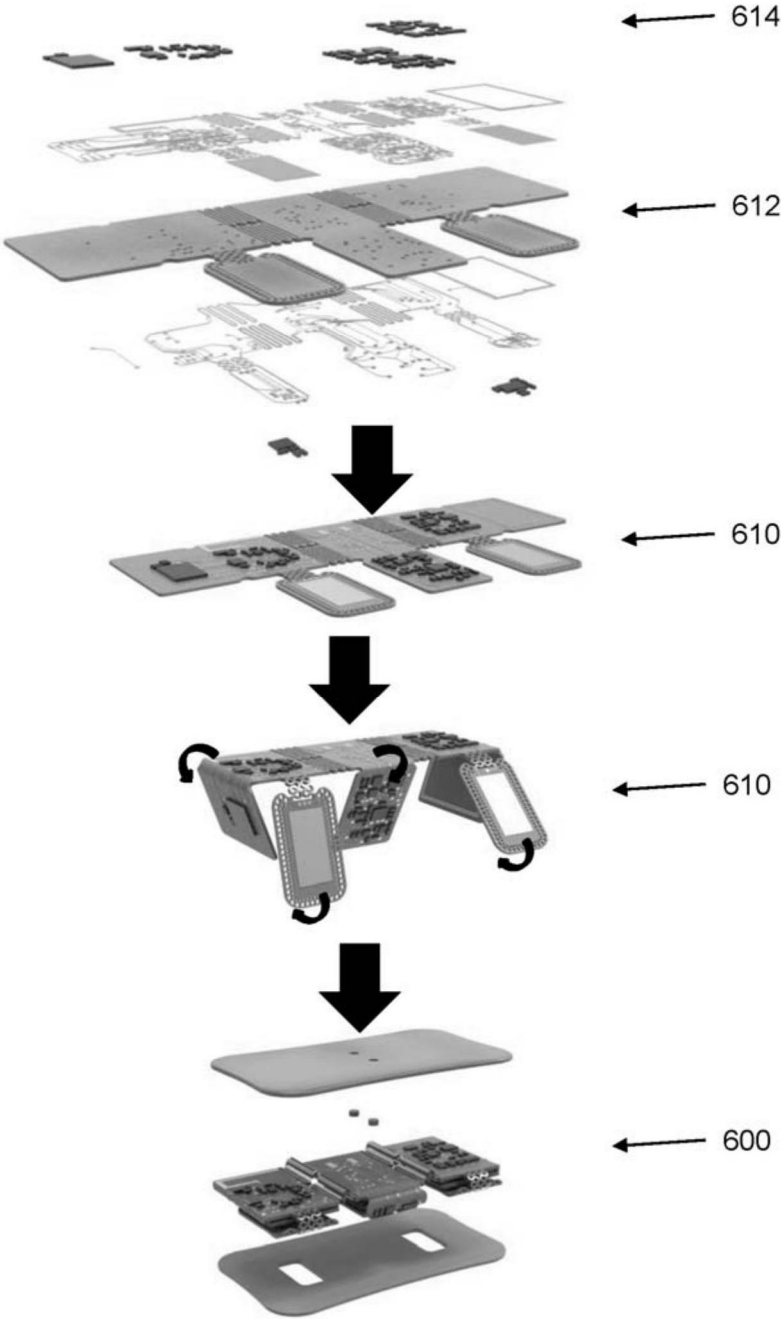


图6C

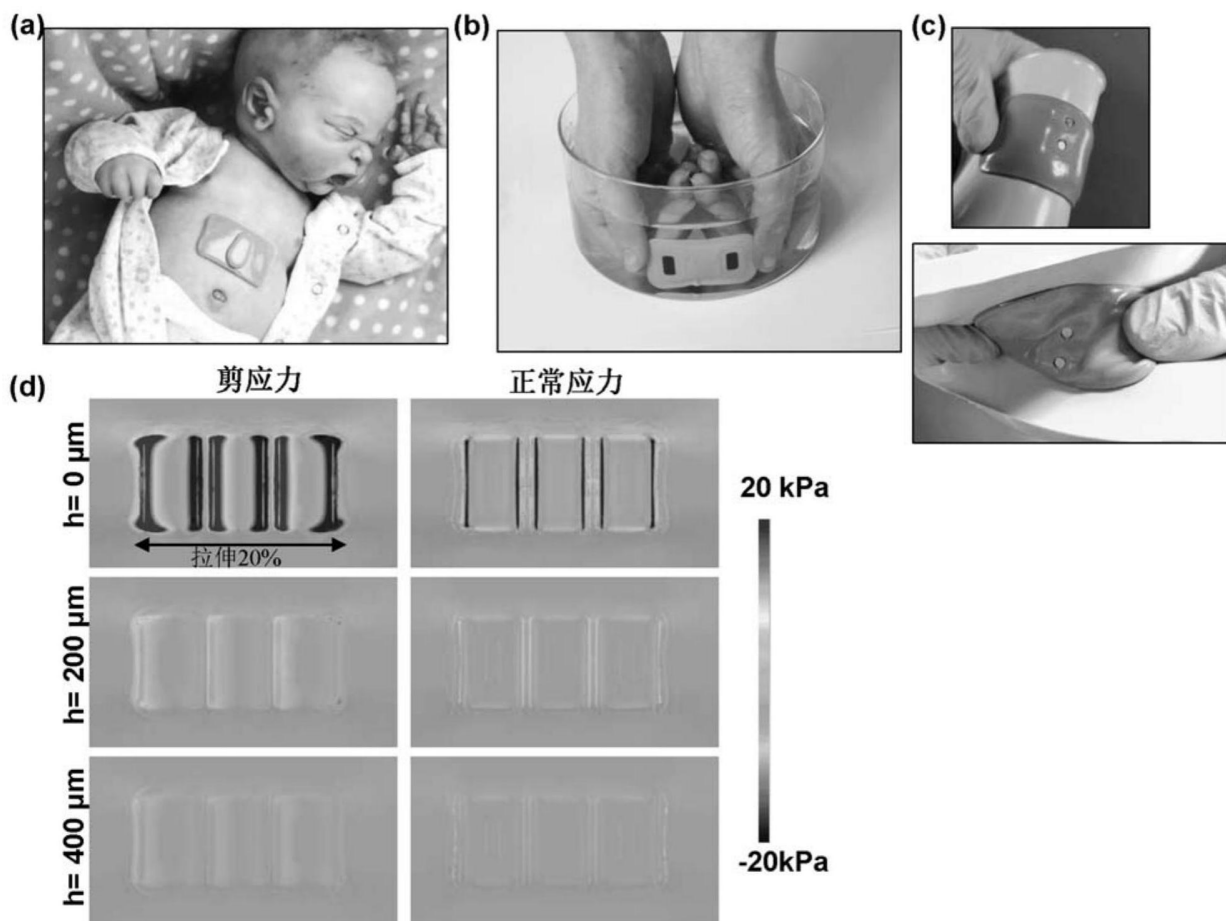


图6D

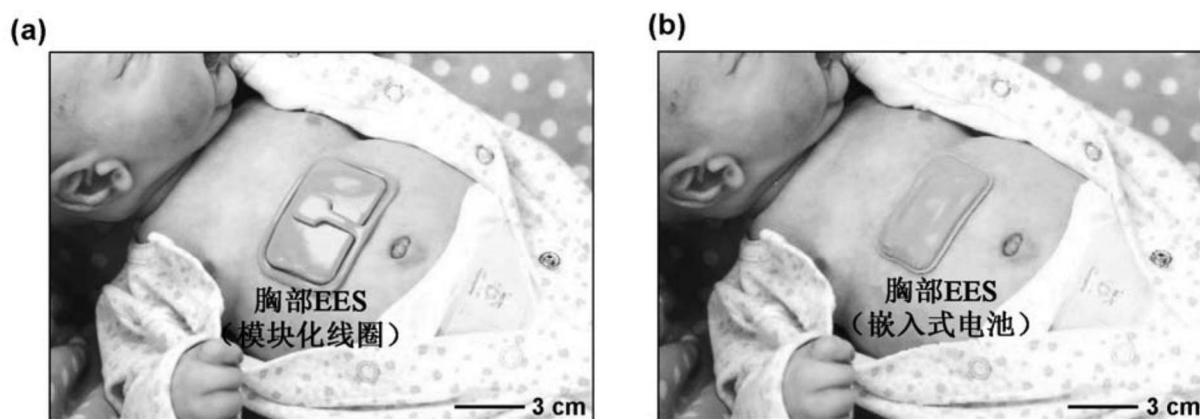


图6E

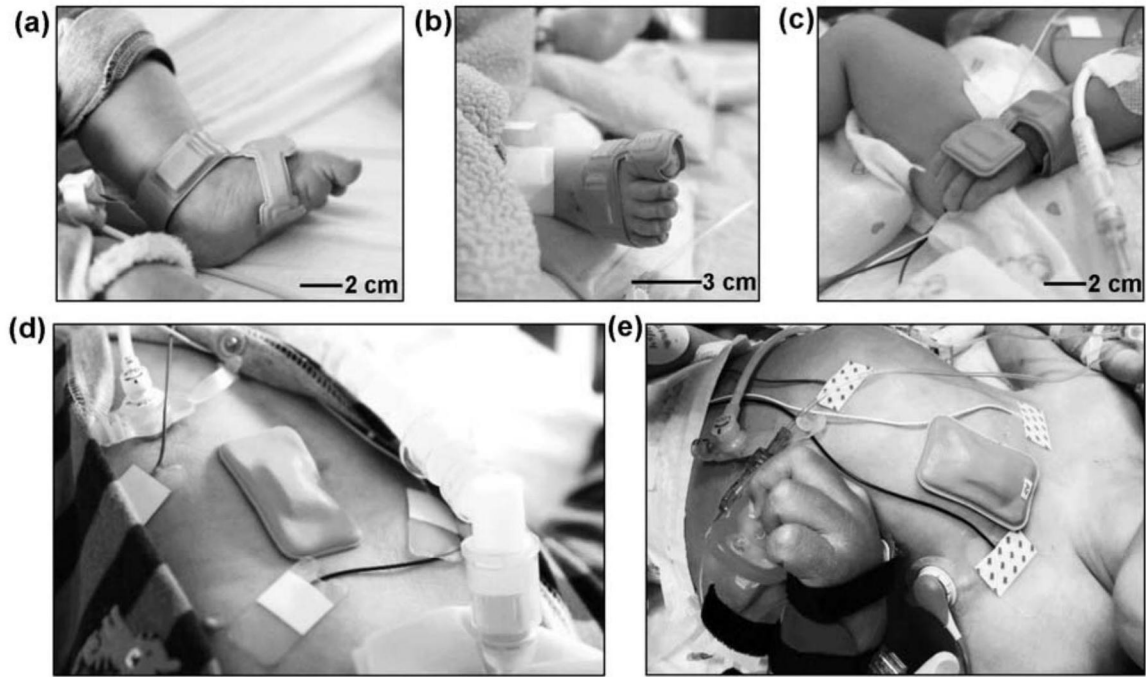
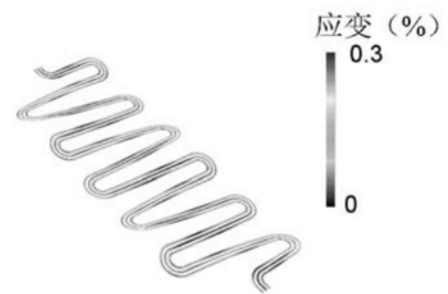
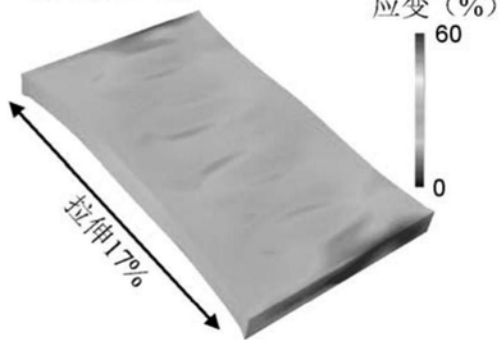


图6F

拉伸17%的蛇形互连件



扭转360°的蛇形互连件

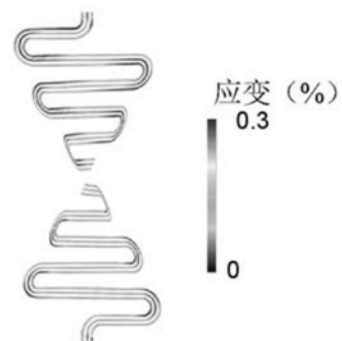
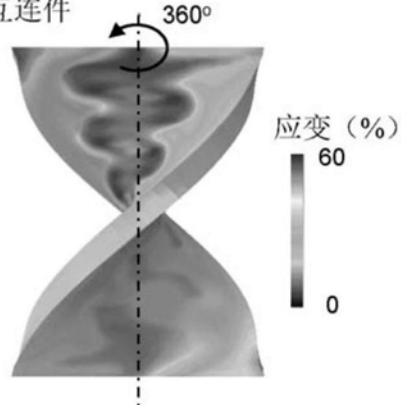


图6G

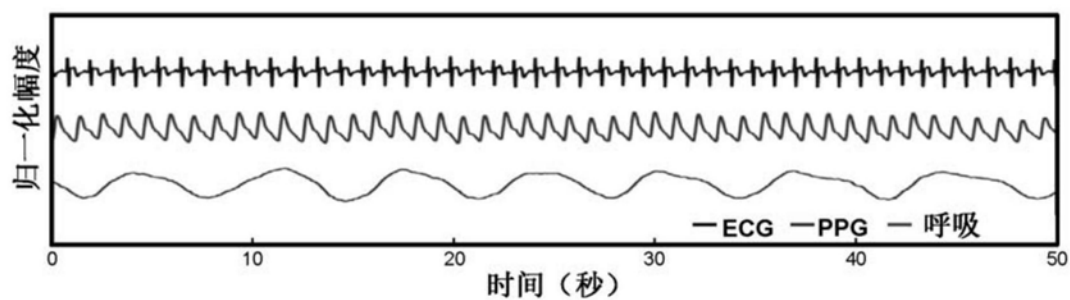


图7A

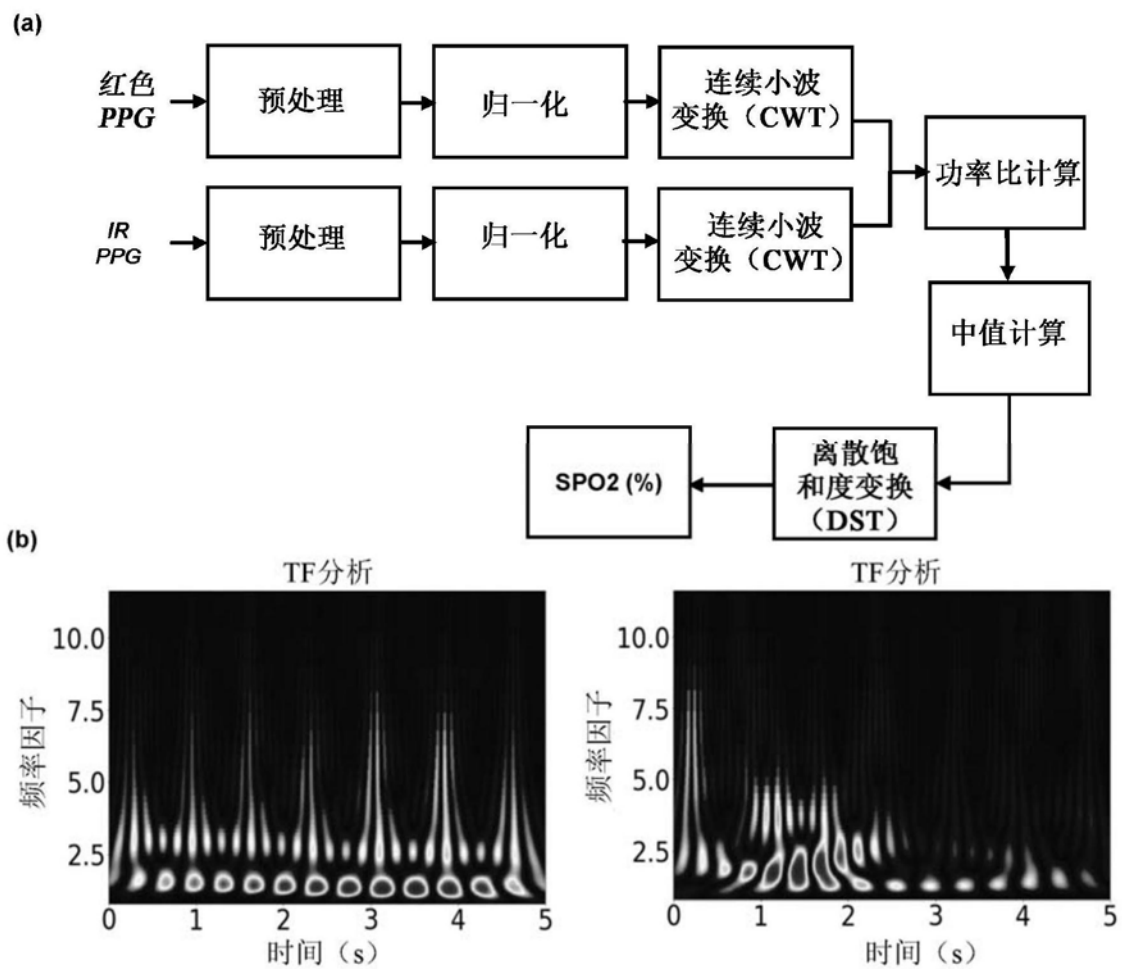


图7C

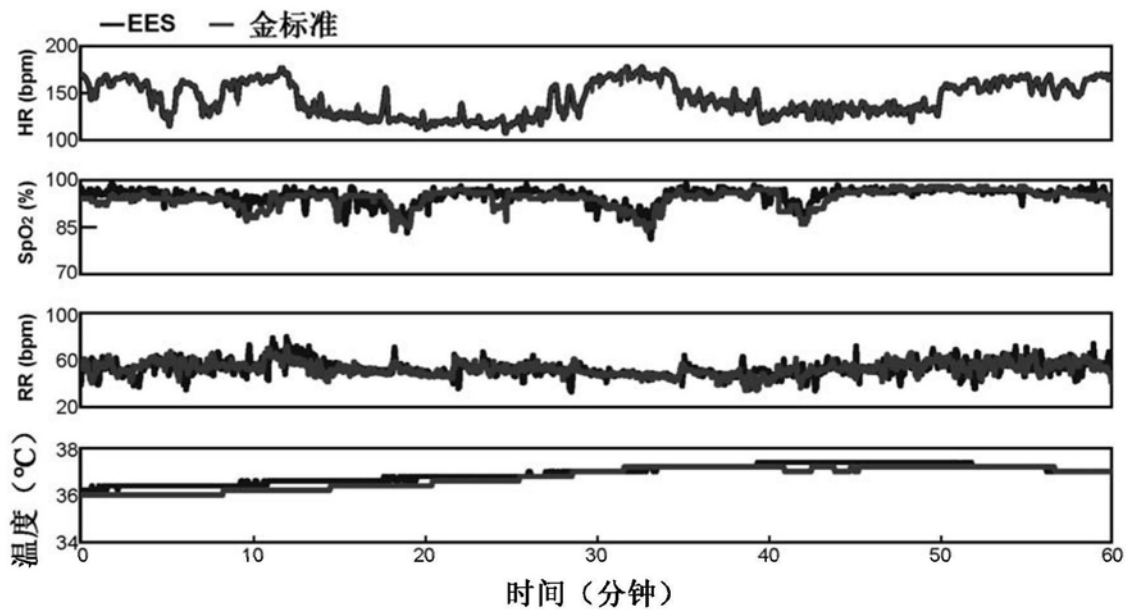


图7B

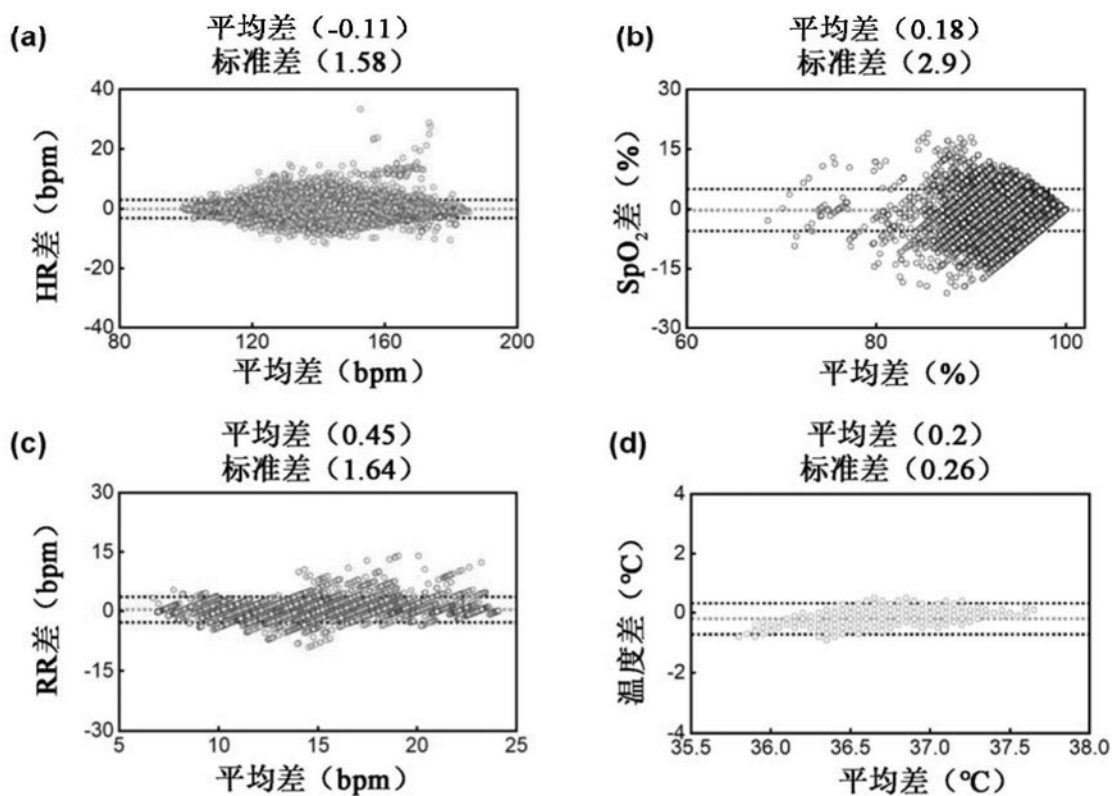


图7D

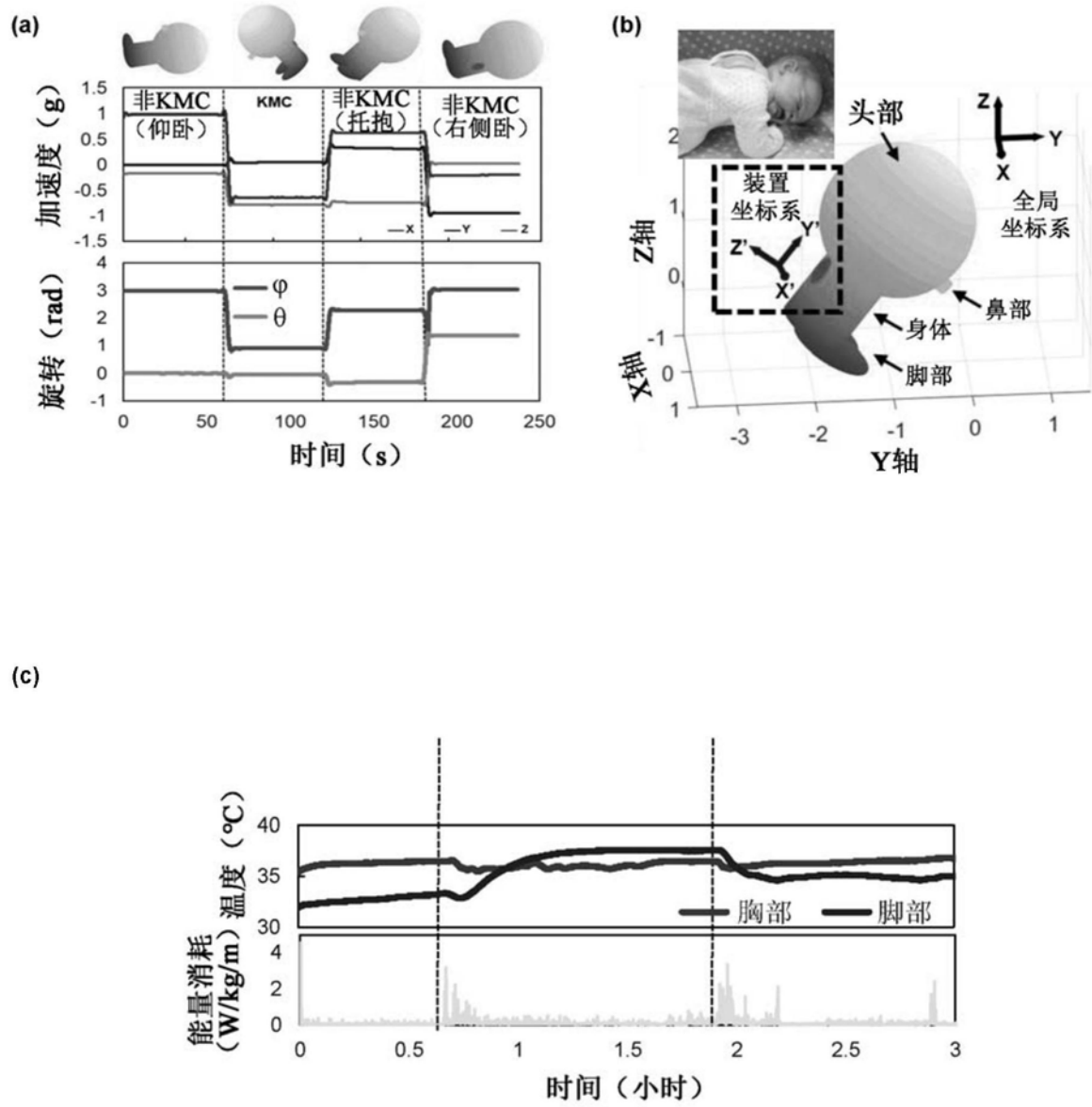
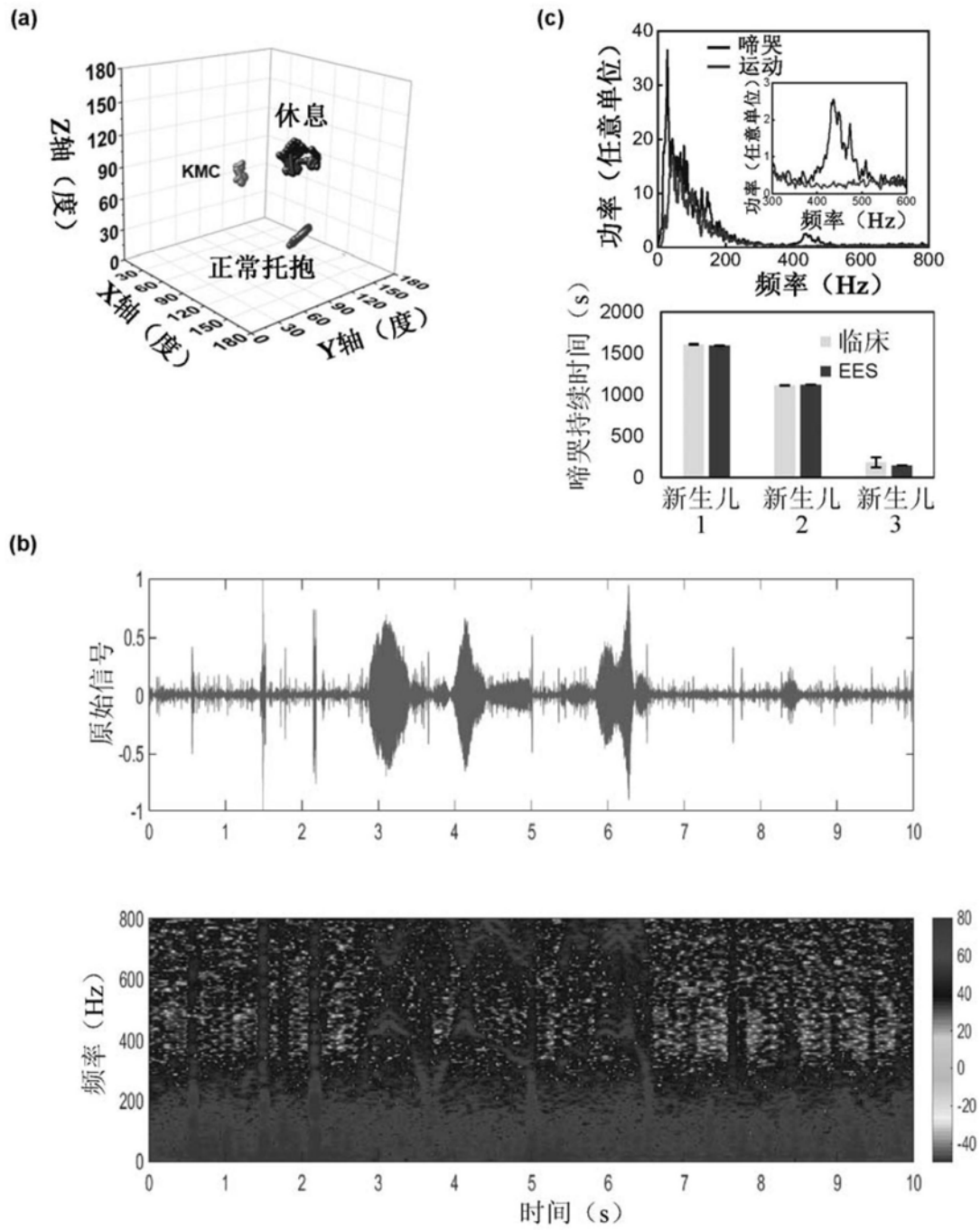


图8A



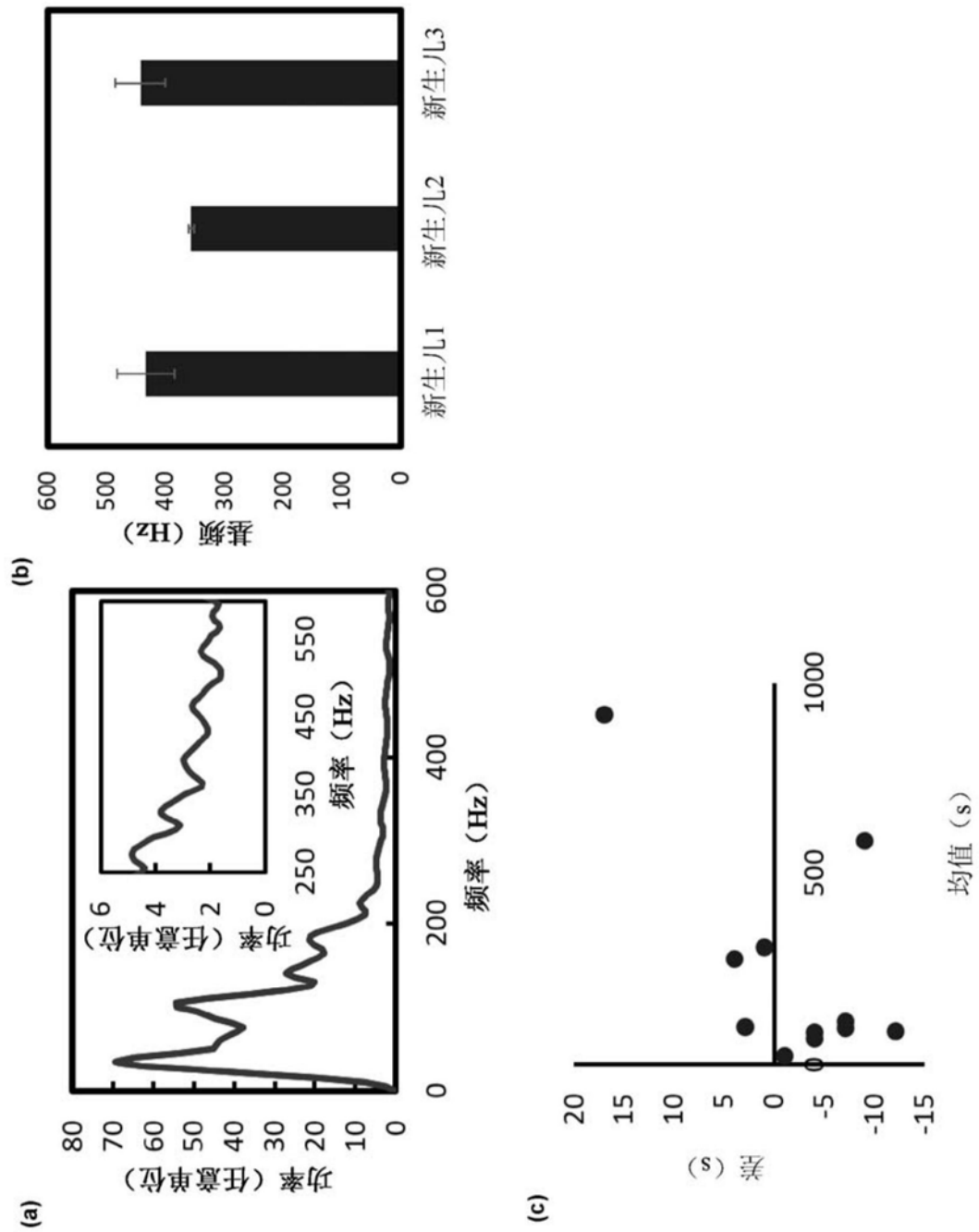


图8C

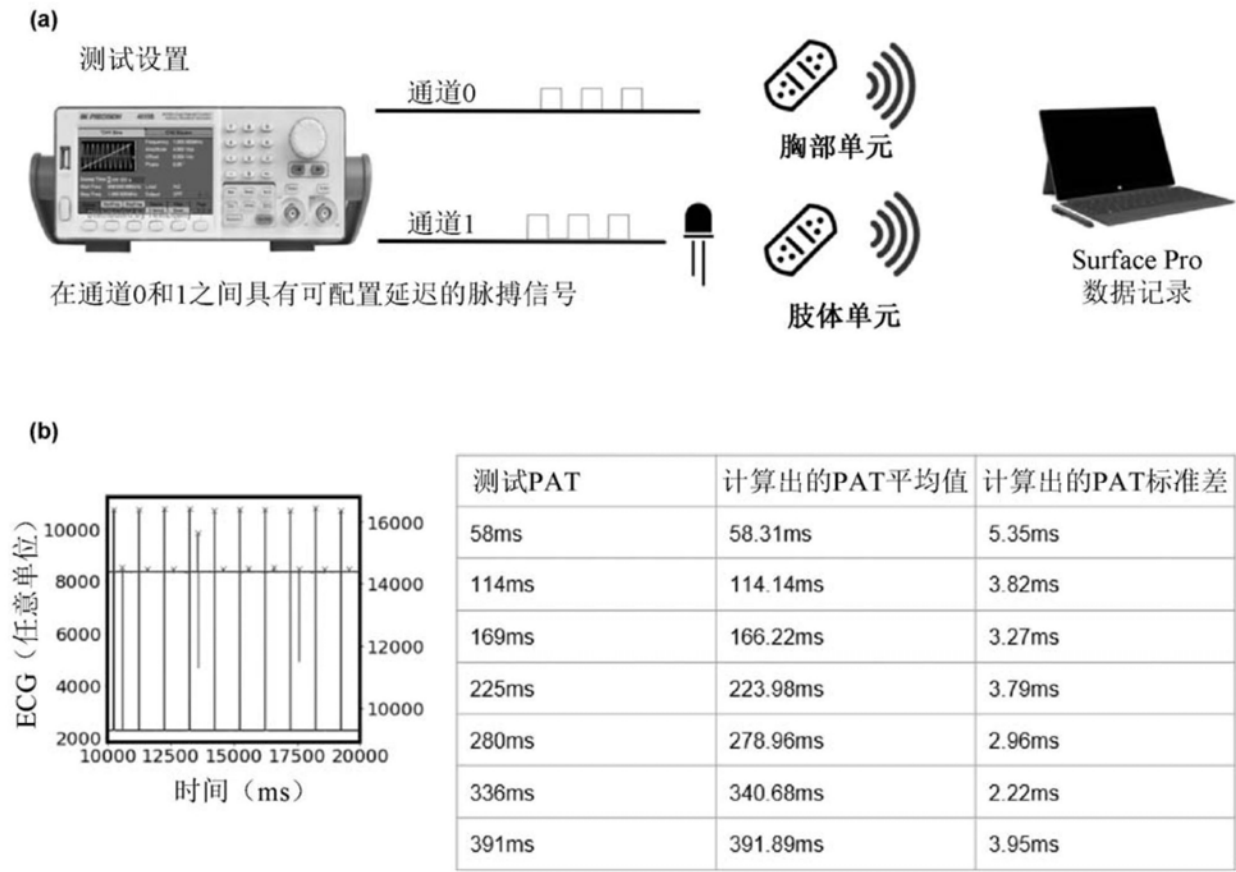


图8D

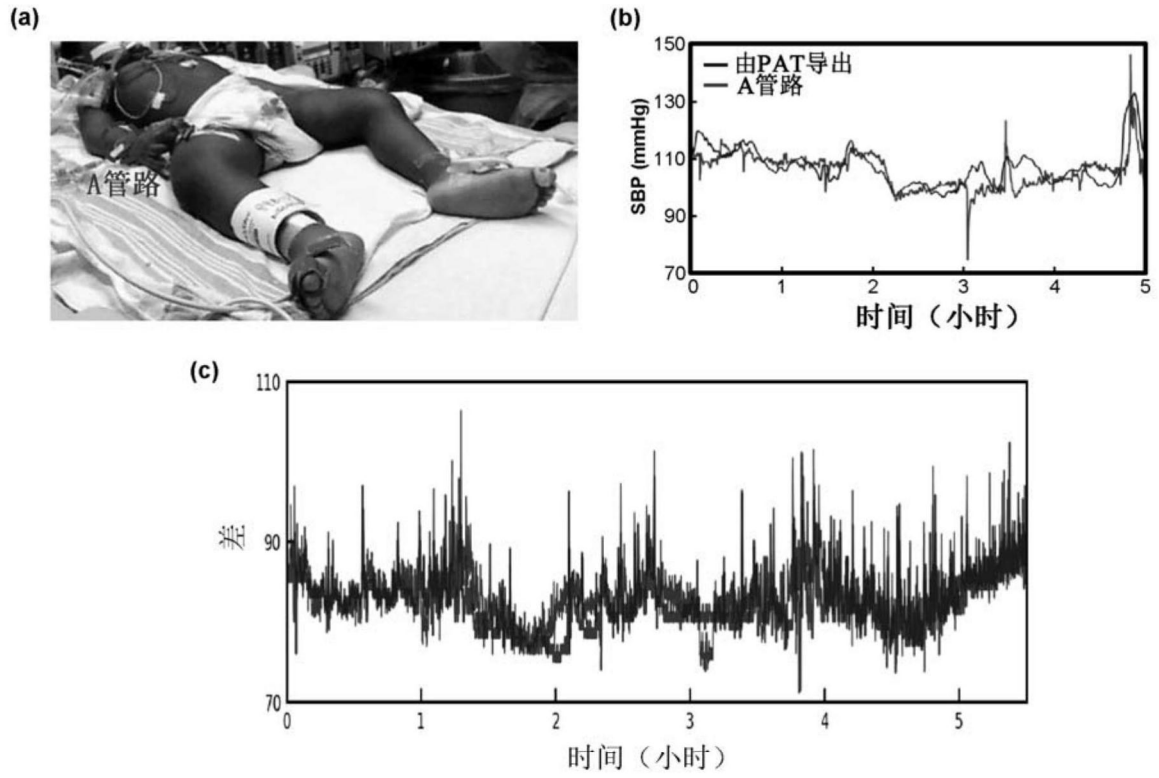


图8E

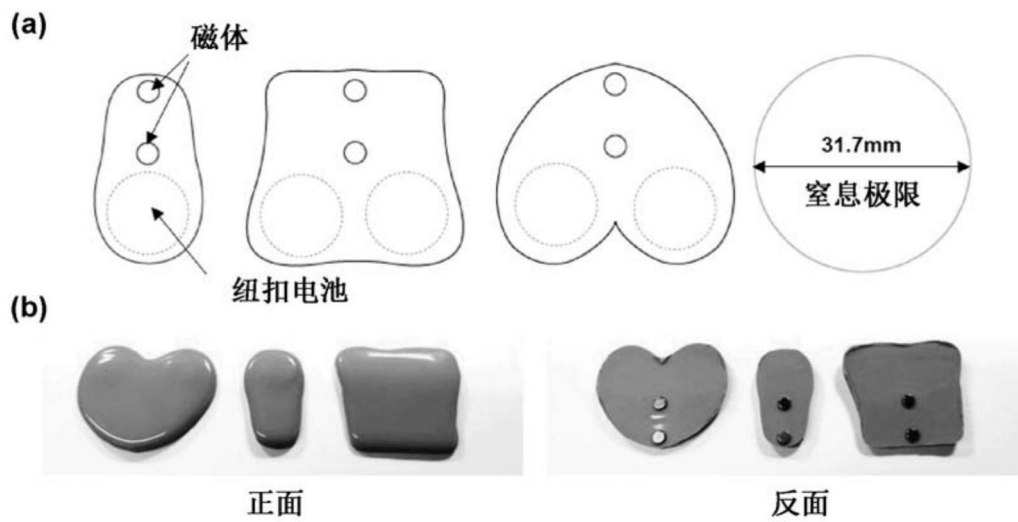


图9A

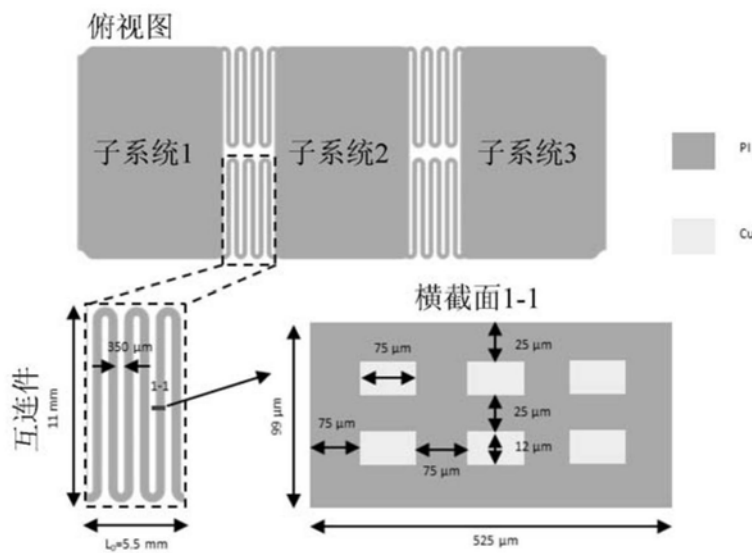


图9B

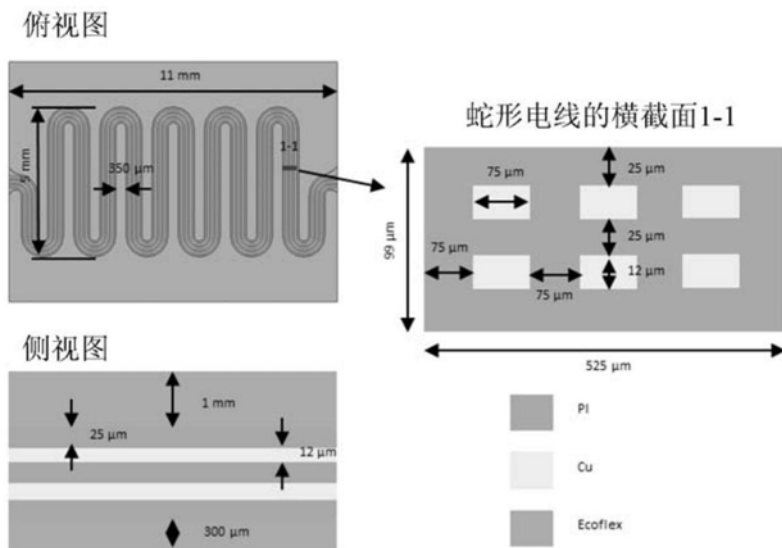


图9D

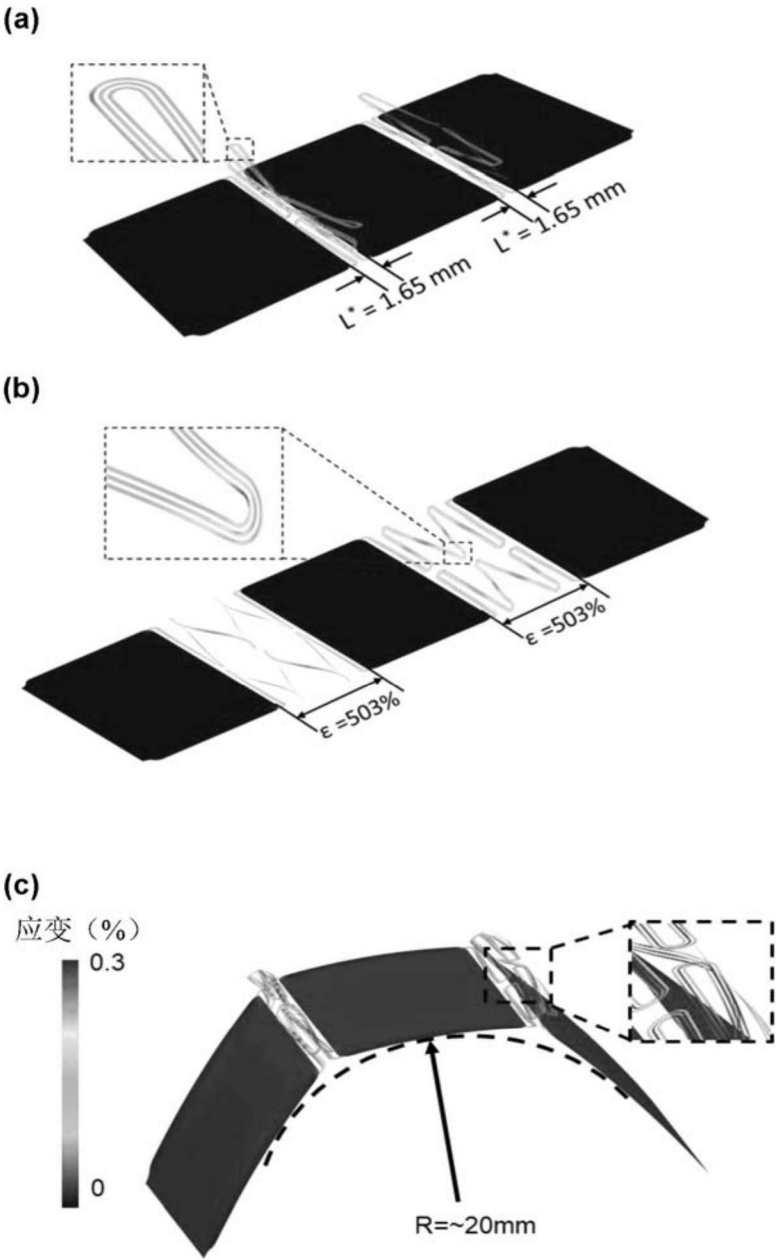


图9C

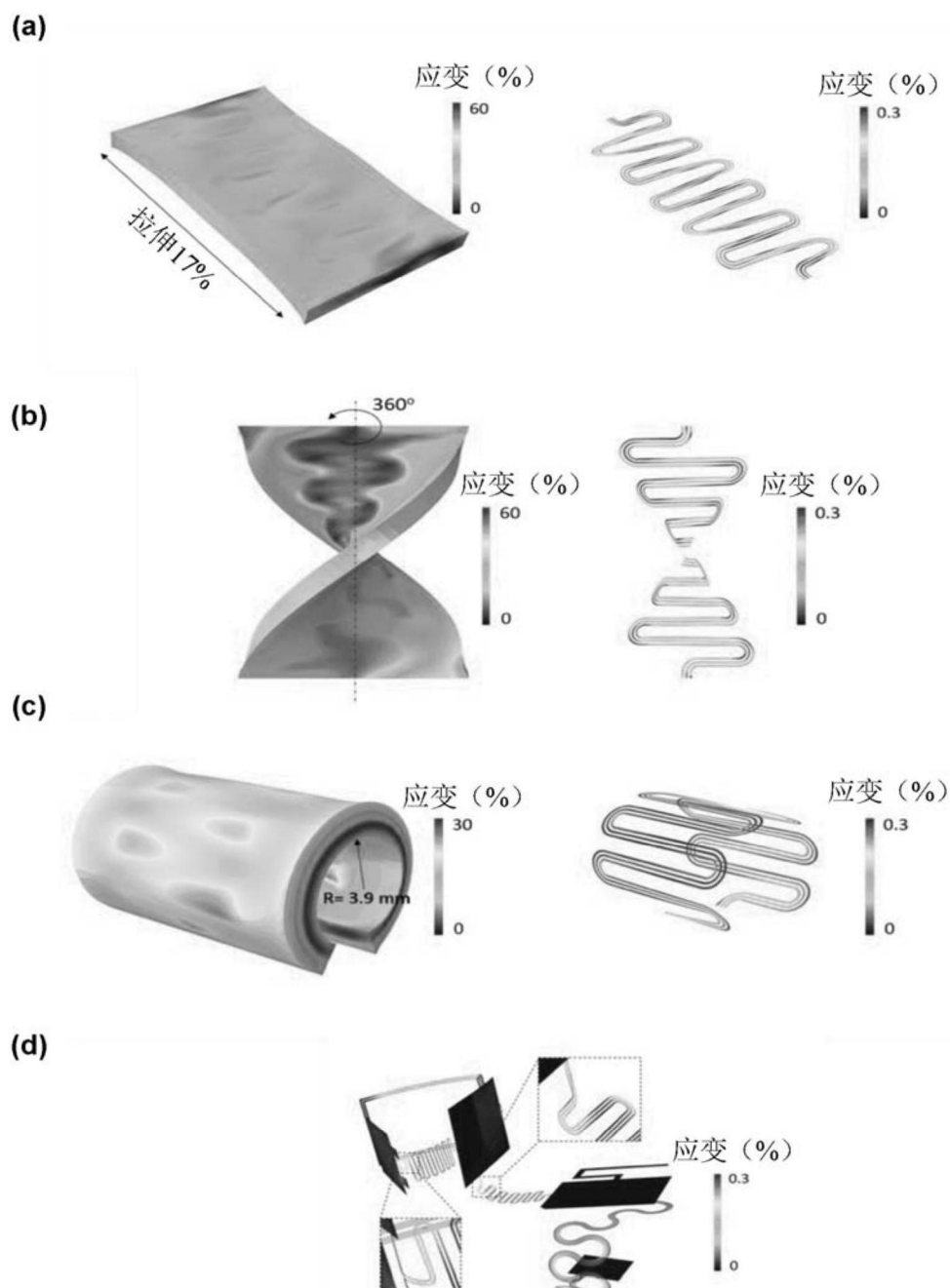
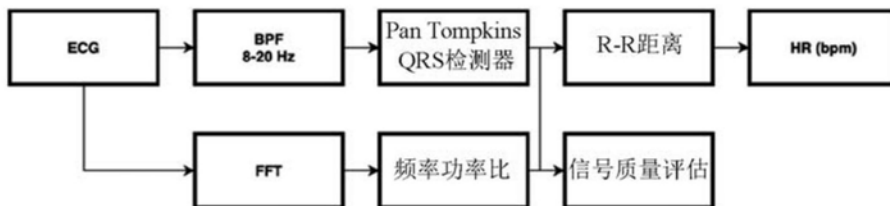


图9E

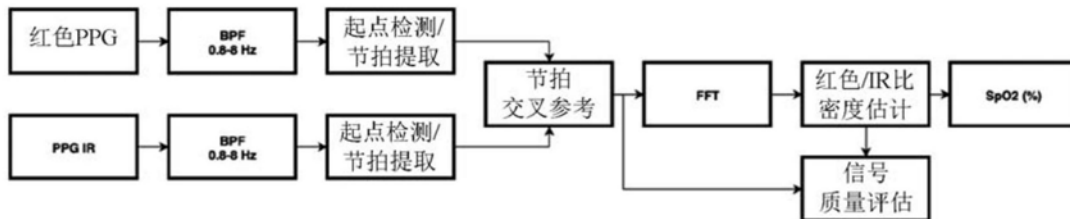
(a)



(b)



(c)



(d)

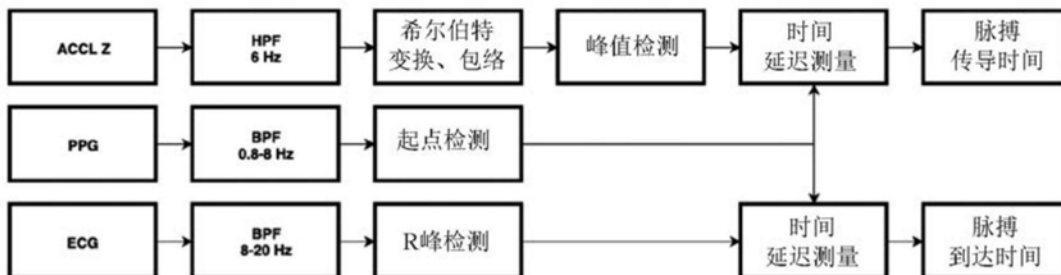


图10A

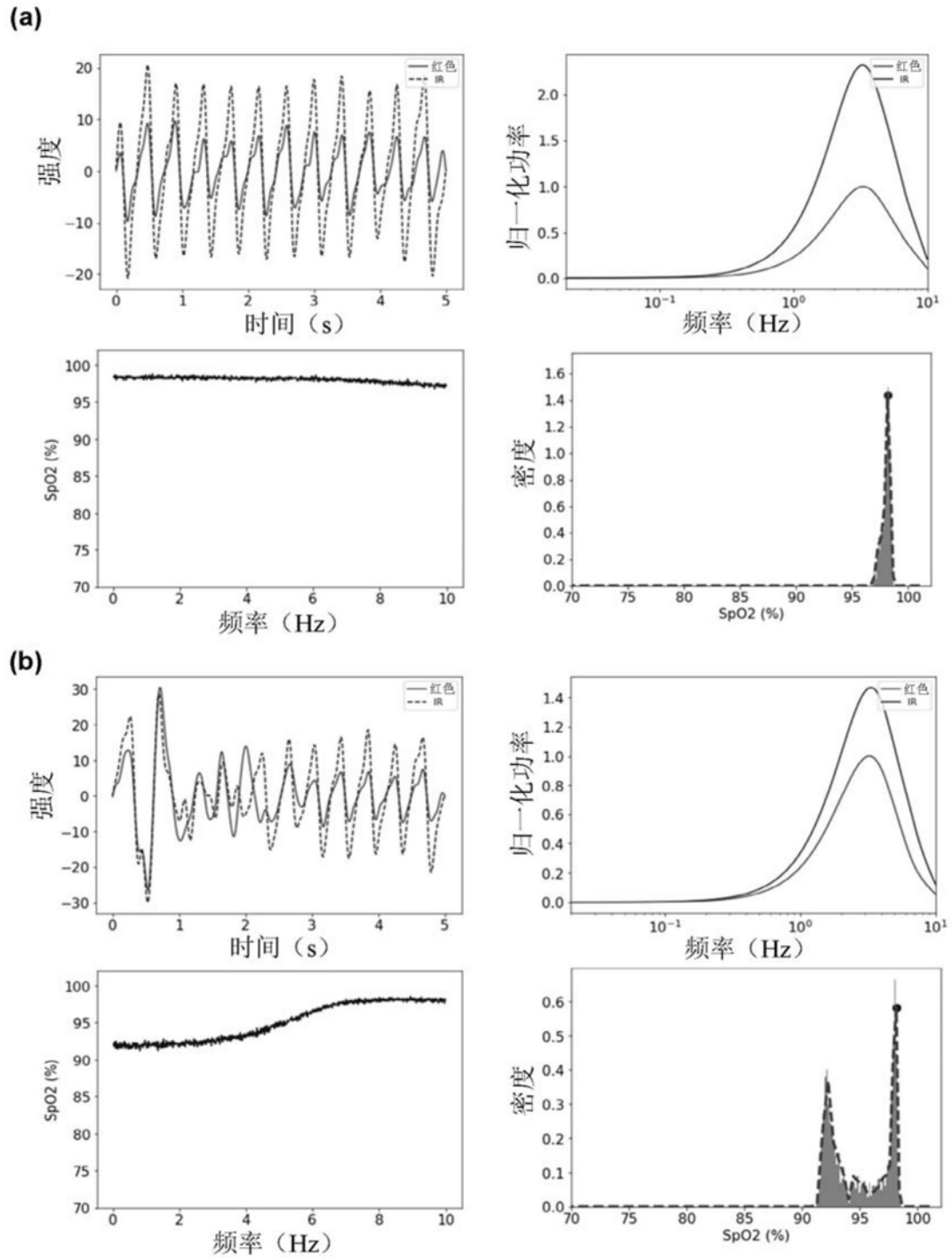
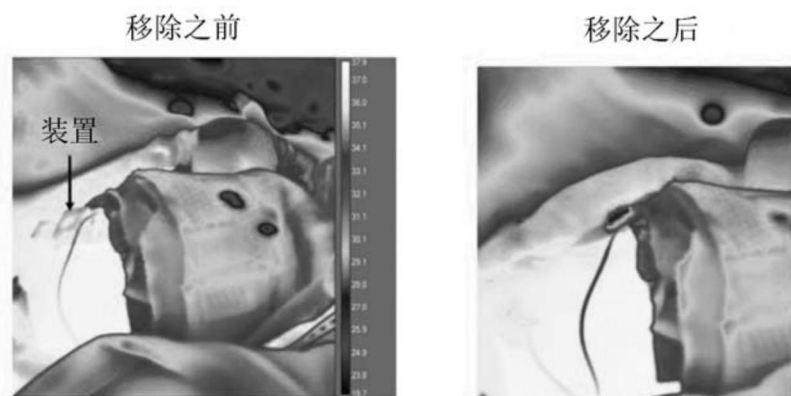


图10B

(a)



(b)

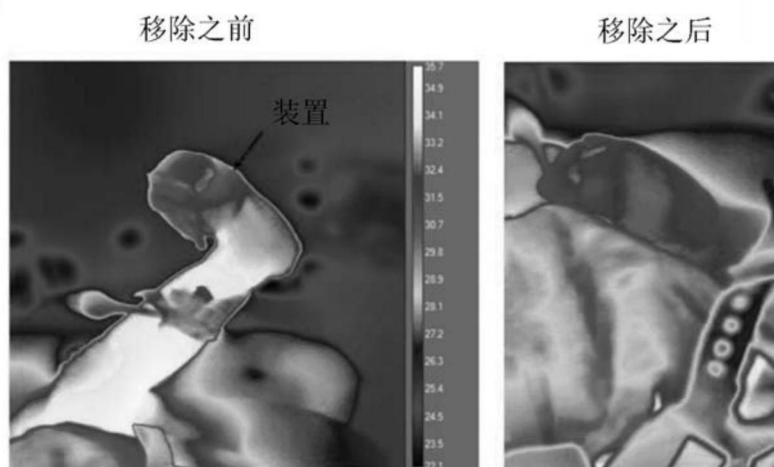


图10C

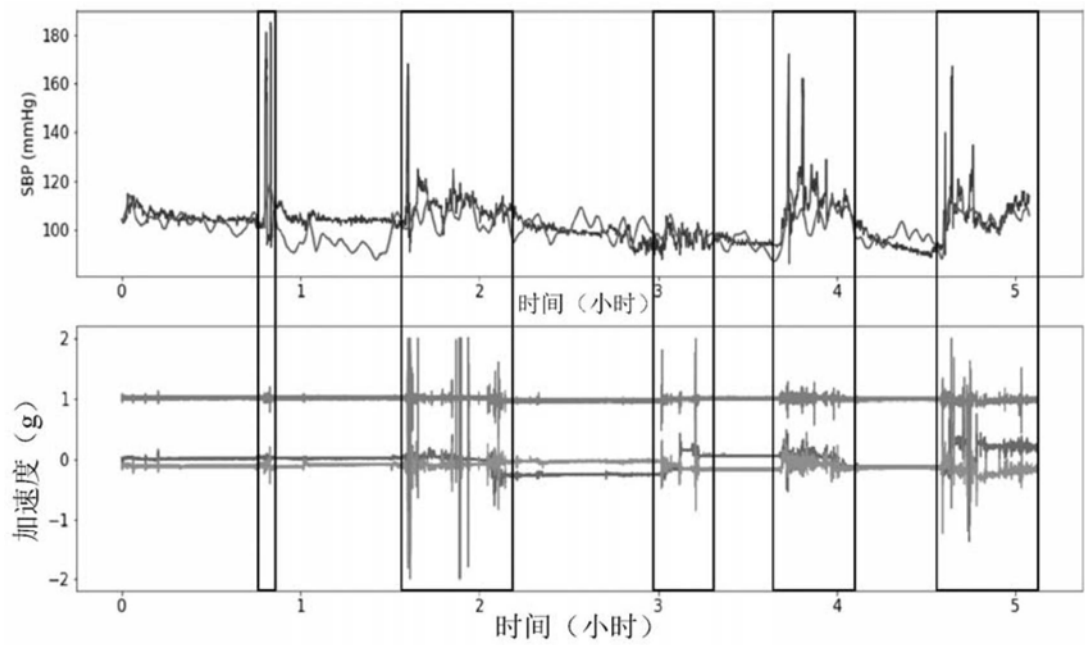


图11

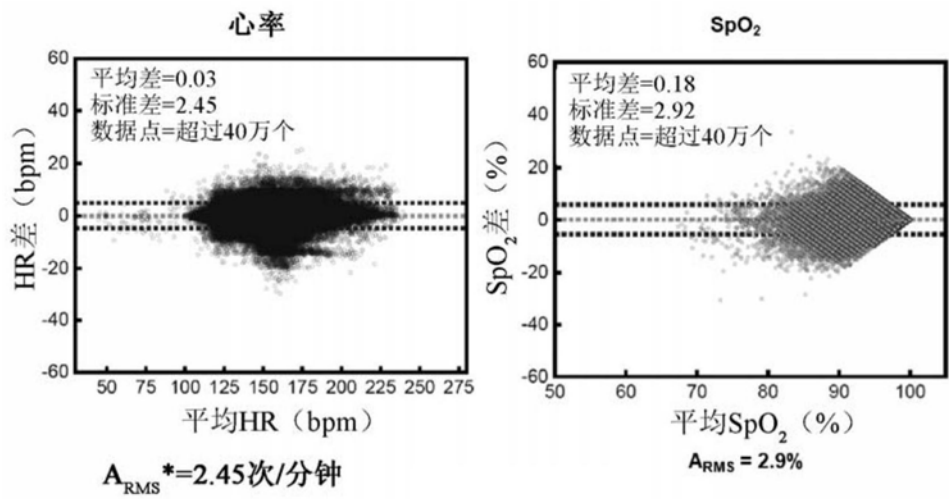


图14

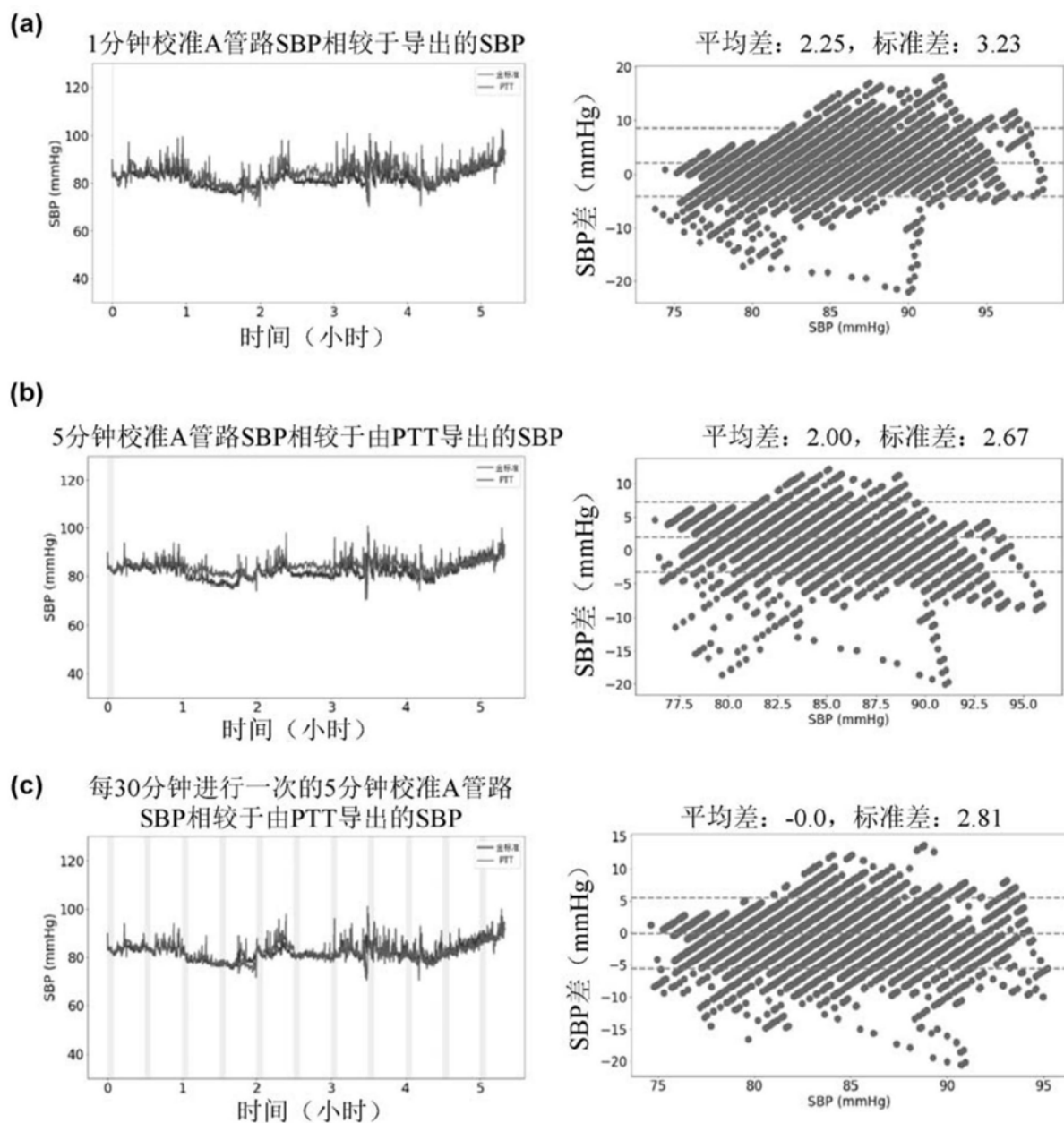


图12

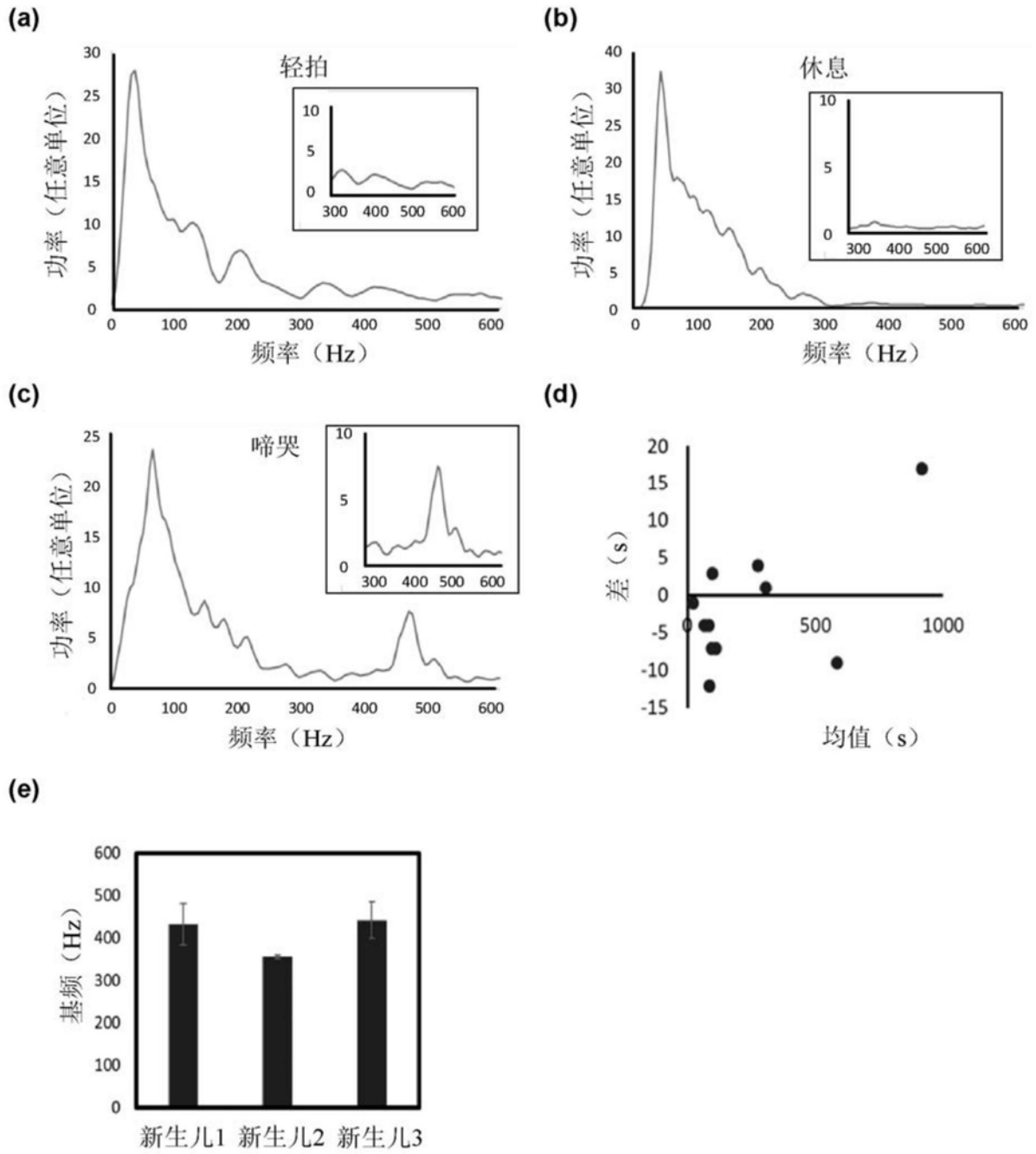


图13