



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106999064 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(21)申请号 201580063695.0

(22)申请日 2015.11.13

(30)优先权数据

62/079,367 2014.11.13 US

14/853,504 2015.09.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.05.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/060697 2015.11.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/077765 EN 2016.05.19

(71)申请人 范德堡大学

地址 美国田纳西州

(72)发明人 S·伊格尔 C·布罗菲 K·霍金

F·巴乌德巴谢尔 R·波伊尔

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵志刚 赵蓉民

(51)Int.Cl.

A61B 5/02(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

G06F 19/00(2011.01)

A61B 5/024(2006.01)

A61B 5/08(2006.01)

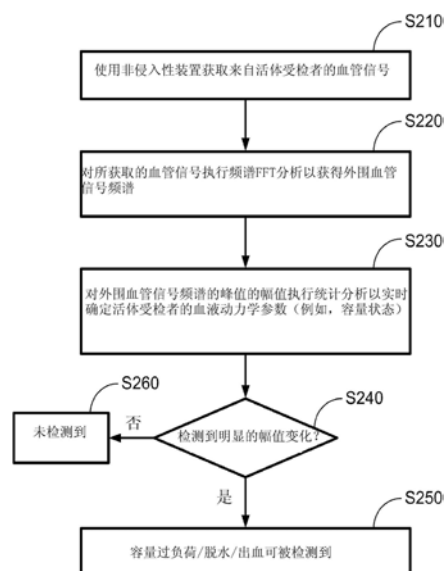
权利要求书5页 说明书21页 附图14页

(54)发明名称

用于出血检测和引导复苏的装置和方法及其应用

(57)摘要

本发明的方面涉及用于使用非侵入性血管分析(NIVA)来检测活体受检者的容量状态、容量过负荷、脱水、出血和复苏的实时评估以及包括但不限于心脏、肾脏和肝功能障碍的器官功能衰竭的系统和方法。在一个实施例中,包括至少一个传感器的非侵入性装置被用于从活体受检者实时地获取血管信号。该血管信号被发送至控制器,该控制器处理该血管信号以确定至少一个血液动力学参数,诸如活体受检者的容量状态。在某些实施例中,通过频谱快速傅立叶变换(FFT)分析来处理血管信号以获得外围血管信号频谱,以及可通过比较外围血管信号频谱的峰值的幅值来确定该活体受检者的容量状态。



1. 一种非侵入性血管分析系统即NIVA系统,所述NIVA系统用于检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性以及复苏的实时评估,所述NIVA系统包括:

至少一个传感器,其被配置成在从 T_0 至 T_2 的时间段内连续实时获取来自所述活体受检者的至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的血管信号,其中,所述时间段被划分成从 T_0 到 T_1 的第一时间段以及从 T_1 到 T_2 的第二时间段;以及

通信地耦合至所述至少一个传感器的处理装置,其被配置成接收从所述至少一个传感器发送的所述血管信号,并对所述血管信号执行频谱分析,其中,所述频谱分析包括以下步骤:

处理在所述第一时间段获取的所述血管信号以获得基线外围血管信号频谱;

在所述基线外围血管信号频谱上获得多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$,其中, N 为正整数,并且所述多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 分别对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 B_{N-1} 为 F_{N-1} 的函数,满足 $B_{N-1} = B_{N-1}(F_{N-1})$,其中, F_N 大于 F_{N-1} ;

处理在所述第二时间段获取的所述血管信号以获得外围血管信号频谱;

在外围血管压力频谱上获得多个峰值 $\{P_{N-1}\}$,其中,所述多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 对应于所述多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 P_{N-1} 为 F_{N-1} 的函数,满足 $P_{N-1} = P_{N-1}(F_{N-1})$;以及

通过将峰值 $\{P_{N-1}\}$ 的幅值分别与所述基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 的幅值进行比较,确定在所述第二时间段的所述活体受检者的至少一个血液动力学参数。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述血管信号通过频谱快速傅立叶变换分析即频谱FFT分析来处理,以分别获得所述基线外围血管信号频谱和所述外围血管信号频谱。

3. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述至少一个传感器中的每个为压电传感器、电阻压力/力传感器、光学波长选择性反射率或吸光率测量系统、血压计、超声波、生物阻抗、体描仪或压力换能器或它们的任何组合。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中所述至少一个传感器和所述处理装置形成非侵入性装置,其中,所述非侵入性装置为与覆盖所述至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的所述活体受检者的皮肤表面接触的可穿戴带、粘合剂或附件。

5. 根据权利要求4所述的系统,其中,所述处理装置包括:

处理器,其被配置成接收从所述至少一个传感器发送的所述血管信号,其中,所述至少一个传感器和所述处理器形成所述非侵入性装置;以及

监测装置,其被配置成与所述处理器通信以接收所述血管信号,并且进行所述频谱分析以用于实时监测所述活体受检者的状况。

6. 根据权利要求5所述的系统,其中,所述监测装置进一步被配置成在所述非侵入性装置上显示所述频谱分析的结果。

7. 根据权利要求5所述的系统,其中,所述监测装置被配置成经由无线协议与所述处理器通信,并且所述监测装置为智能电话、平板计算装置、膝上型计算装置、台式计算装置或其任何组合。

8. 根据权利要求5所述的系统,其中,所述活体受检者的所述至少一个血液动力学参数包括所述活体受检者的容量状态、心率、心率变异性、血氧测定、血压、脉压变异性、温度和呼吸速率的信息。

9. 根据权利要求8所述的系统,其中,当从所述基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 到所述峰值 $\{P_{N-1}\}$ 检测到幅值变化大于阈值时,在所述第二时间段的所述活体受检者的所述容量状态指示低血容量或高血容量。

10. 根据权利要求1所述的系统,其中:

所述多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 包括对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 、对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 、对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 ;

对应于所述第一频率 F_0 的所述第一峰值 P_0 与所述活体受检者的呼吸速率相关联;

对应于所述第二频率 F_1 的所述第二峰值 P_1 与所述活体受检者的心率相关联;以及

对应于所述第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于所述第四频率 F_3 的所述第四峰值 P_3 与所述活体受检者的谐波相关联。

11. 一种非侵入性血管分析系统即NIVA系统,所述NIVA系统用于检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性以及复苏的实时评估,所述NIVA系统包括:

非侵入性装置,其包括:

至少一个传感器,其被配置成从所述活体受检者实时地获取血管信号;以及

通信地耦合至所述至少一个传感器的控制器,其被配置成接收从所述至少一个传感器发送的所述血管信号,并处理所述血管信号以确定所述活体受检者的至少一个血液动力学参数。

12. 根据权利要求11所述的系统,其中,所述至少一个传感器中的每个为压电传感器、电阻压力/力传感器、光学波长选择性反射率或吸光率测量系统、血压计、超声波、生物阻抗、体描仪或压力换能器或它们的任何组合。

13. 根据权利要求11所述的系统,其中所述非侵入性装置为与覆盖至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的所述活体受检者的皮肤表面接触的可穿戴带、粘合剂或附接件,其中,所述至少一个传感器被配置成从所述至少一个外围静脉、动脉或灌注组织获取所述血管信号。

14. 根据权利要求11所述的系统,其中,所述控制器为微控制器或处理器。

15. 根据权利要求11所述的系统,进一步包括监测装置,其被配置成与所述控制器通信以接收所述血管信号和所述至少一个血液动力学参数,用于实时监测所述活体受检者的状况。

16. 根据权利要求15所述的系统,其中,所述监测装置为智能电话、平板计算装置、膝上型计算装置、台式计算装置或其任何组合。

17. 根据权利要求15所述的系统,其中所述监测装置经由无线协议与所述控制器通信。

18. 根据权利要求15所述的系统,其中所述监测装置或所述控制器执行频谱分析,并在来自所述至少一个传感器的所述血管信号上利用算法来计算所述至少一个血液动力学参数的信息,并以图形方式显示所述信息。

19. 根据权利要求18所述的系统,其中,所述至少一个血液动力学参数包括所述活体受检者的容量状态、心率、心率变异性、血氧测定、血压、脉压变异性、温度和呼吸速率。

20. 根据权利要求19所述的系统,其中,所述至少一个传感器被配置成在从 T_0 至 T_2 的时间段内连续获取来自所述活体受检者的所述至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的所述血

管信号,其中,所述时间段被划分成从 T_0 到 T_1 的第一时间段以及从 T_1 到 T_2 的第二时间段。

21. 根据权利要求20所述的系统,其中,所述频谱分析包括以下步骤:

处理在所述第一时间段获取的所述血管信号以获得基线外围血管信号频谱;

在所述基线外围血管信号频谱上获得多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$,其中, N 为正整数,并且所述多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 分别对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 B_{N-1} 为 F_{N-1} 的函数,满足 $B_{N-1} = B_{N-1}(F_{N-1})$,其中, F_N 大于 F_{N-1} ;

处理在所述第二时间段获取的所述血管信号以获得外围血管信号频谱;

在外围血管压力频谱上获得多个峰值 $\{P_{N-1}\}$,其中,所述多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 对应于所述多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 P_{N-1} 为 F_{N-1} 的函数,满足 $P_{N-1} = P_{N-1}(F_{N-1})$;以及

通过将所述峰值 $\{P_{N-1}\}$ 的幅值分别与所述基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 的幅值进行比较,确定在所述第二时间段的所述活体受检者的所述容量状态,

其中,当从所述基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 到所述峰值 $\{P_{N-1}\}$ 检测到幅值变化大于阈值时,在所述第二时间段的所述活体受检者的所述容量状态指示低血容量或高血容量。

22. 根据权利要求21所述的系统,其中,所述血管信号通过频谱快速傅立叶变换分析即频谱FFT分析来处理,以分别获得所述基线外围血管信号频谱和所述外围血管信号频谱。

23. 根据权利要求21所述的系统,其中:

所述多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 包括对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 和对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 ;

对应于所述第一频率 F_0 的所述第一峰值 P_0 与所述活体受检者的呼吸速率相关联;以及

对应于所述第二频率 F_1 的所述第二峰值 P_1 与所述活体受检者的心率相关联。

24. 根据权利要求23所述的系统,其中:

所述多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 另外包括对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 ;以及

对应于所述第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于所述第四频率 F_3 的所述第四峰值 P_3 与所述活体受检者的谐波相关联。

25. 一种用于对活体受检者进行非侵入性血管分析即NIVA的非侵入性装置,包括:

至少一个传感器,其被配置成从所述活体受检者实时地获取血管信号;以及

通信地耦合至所述至少一个传感器的控制器,其被配置成接收从所述至少一个传感器发送的所述血管信号,并处理所述血管信号以确定所述活体受检者的至少一个血液动力学参数。

26. 一种用于检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性以及复苏的实时评估的非侵入性方法,包括:

使用非侵入性装置从所述活体受检者的至少一个外围静脉、动脉或灌注组织实时获取血管信号;以及

处理所获取的血管信号以获得外围血管压力频谱,以确定所述活体受检者的至少一个血液动力学参数。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中,所述非侵入性装置为与覆盖所述至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的所述活体受检者的皮肤表面接触的可穿戴带、粘合剂或附件。

28. 根据权利要求26所述的方法, 其中, 所述非侵入性装置包括:

至少一个传感器, 其被配置成实时获取所述血管信号; 以及

通信地耦合至所述至少一个传感器的控制器, 其被配置成接收从所述至少一个传感器发送的所述血管信号, 并对所述血管信号执行频谱分析以确定所述活体受检者的所述至少一个血液动力学参数。

29. 根据权利要求28所述的方法, 其中, 所述至少一个血液动力学参数包括所述活体受检者的容量状态、心率、心率变异性、血氧测定、血压、脉压变异性、温度和呼吸速率。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中, 所述至少一个传感器被配置成在从 T_0 至 T_2 的时间段内连续获取来自所述活体受检者的所述至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的所述血管信号, 其中, 所述时间段被划分成从 T_0 到 T_1 的第一时间段以及从 T_1 到 T_2 的第二时间段, 并且其中, 所述频谱分析包括:

处理在所述第一时间段获取的所述血管信号以获得基线外围血管信号频谱;

在所述基线外围血管信号频谱上获得多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$, 其中, N 为正整数, 并且所述多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 分别对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$, 使得 B_{N-1} 为 F_{N-1} 的函数, 满足 $B_{N-1} = B_{N-1}(F_{N-1})$, 其中, F_N 大于 F_{N-1} ;

处理在所述第二时间段获取的所述血管信号以获得外围血管信号频谱;

在外围血管压力频谱上获得多个峰值 $\{P_{N-1}\}$, 其中, 所述多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 对应于所述多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$, 使得 P_{N-1} 为 F_{N-1} 的函数, 满足 $P_{N-1} = P_{N-1}(F_{N-1})$; 以及

通过将所述峰值 $\{P_{N-1}\}$ 的幅值分别与所述基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 的幅值进行比较, 确定在所述第二时间段的所述活体受检者的所述容量状态,

其中, 当从所述基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 到所述峰值 $\{P_{N-1}\}$ 检测到幅值变化大于阈值时, 在所述第二时间段的所述活体受检者的所述容量状态指示低血容量或高血容量。

31. 根据权利要求30所述的方法, 其中, 所述血管信号通过频谱快速傅立叶变换分析即频谱FFT分析来处理, 以分别获得所述基线外围血管信号频谱和所述外围血管信号频谱。

32. 根据权利要求30所述的方法, 其中:

所述多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 包括对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 、对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 、对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 ;

对应于所述第一频率 F_0 的所述第一峰值 P_0 与所述活体受检者的呼吸速率相关联;

对应于所述第二频率 F_1 的所述第二峰值 P_1 与所述活体受检者的心率相关联; 以及

对应于所述第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于所述第四频率 F_3 的所述第四峰值 P_3 与所述活体受检者的谐波相关联。

33. 一种用于通过执行权利要求26所述的方法来检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性以及复苏的实时评估的非侵入性血管分析系统即NIVA系统。

34. 一种移动装置, 其存储包含指令的移动应用, 所述指令当由所述移动装置的一个或更多个处理器执行时, 使得系统执行权利要求26所述的方法。

35. 一种储存指令的非临时性计算机可读介质, 其中当所述指令由一个或多个处理器执行时, 使得系统执行权利要求26所述的方法。

36. 一种系统, 包括:

根据权利要求11所述的NIVA系统;以及

与所述NIVA系统通信地连接的施用装置,用于基于由所述NIVA系统提供的所述活体受检者的所述至少一个血液动力学参数控制对所述活体受检者的药物或流体施用,或用于控制从所述活体受检者中去除流体的速率或超滤。

37.根据权利要求36所述的系统,其中,所述施用装置包括用于控制所述药物或流体施用的静脉内泵即IV泵。

38.根据权利要求36所述的系统,其中所述施用装置被配置成基于所述活体受检者的所述至少一个血液动力学参数来控制对所述活体受检者的所述药物或流体施用,以维持所述活体受检者的特定生理状况。

用于出血检测和引导复苏的装置和方法及其应用

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本PCT申请根据35U.S.C.§119(e) 要求由Susan S.Eagle, Colleen Brophy, Kyle Mitchell Hocking, Franz Baudenbacher和Richard Boyer在2014年11月13日提交的题为“用于出血检测和引导复苏的装置和方法及其应用 (DEVICE AND METHOD FOR HEMORRHAGE DETECTION AND GUIDED RESUSCITATION AND APPLICATIONS OF SAME)”的美国临时专利申请序列号62/079,367的优先权和权益,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 该PCT申请也是由Susan S.Eagle, Colleen Brophy, Kyle Mitchell Hocking, Franz Baudenbacher和Richard Boyer在2015年9月14日提交的题为“利用外围静脉波形分析 (PIVA) 的低血容量/高血容量检测及其应用 (HYPOVOLEMIA/HYPERVOLEMIA DETECTION USING PERIPHERAL INTRAVENOUS WAVEFORM ANALYSIS (PIVA) AND APPLICATIONS OF SAME)”的美国专利申请系列号14/853,504的部分继续申请,其自身根据35U.S.C.§119(e) 要求由Susan S.Eagle, Colleen Brophy, Kyle Mitchell Hocking, Franz Baudenbacher和Richard Boyer在2014年9月12日提交的题为“对外围静脉压力波形进行谐波分析的方法及其应用 (METHOD FOR HARMONIC ANALYSIS OF PERIPHERAL VENOUS PRESSURE WAVEFORMS AND APPLICATIONS OF SAME)”的美国临时专利申请序列号62/049,829的优先权和权益,所有上述公开内容全部以引用方式并入本文。

[0004] 在本发明的描述中引用和讨论了一些参考文献,其可包括专利、专利申请和各种出版物。这些参考文献的引用和/或讨论仅仅是为了阐明本发明的描述,而不是承认任何此些参考文献是本文所述的本发明的“现有技术”。在本说明书中引用和讨论的所有参考文献通过引用整体并入本文,并且在程度上如同每个参考文献通过引用单独并入。下文中,在符号方面,“[n]”表示参考文献列表中引用的第n个参考文献。例如,[1]表示参考文献列表中引用的第一个参考文献,即Hubetamann B, Lefering R, Taeger G等人的“院前流体复苏对来自DGU创伤登记的患者的出血性休克多发性损伤患者的影响 (Influence of prehospital fluid resuscitation on patients with multiple injuries in hemorrhagic shock in patients from the DGU trauma registry)”,紧急情况、创伤和休克杂志,2011;4:465-71。

技术领域

[0005] 本发明整体涉及活体受检者的容量过负荷/过载 (overload)、脱水、出血和复苏的实时评估的检测,以及更具体地,本发明涉及使用非侵入性血管分析 (NIVA) 来评估血液动力学参数 (诸如活体受检者的血容量状况) 的系统和方法及其应用。

背景技术

[0006] 从施用过量的流体和/或病理状况进行流体过负荷检测是困难的。流体过负荷导致发病率和死亡率增加。虽然流体施用对于维持组织灌注和预防出血患者的血液动力学塌陷 (collapse) 是至关重要的,但过量的流体施用产生减少的器官灌注、酸中毒、凝血病以及

增加的死亡率[6,18,19]。追溯到二战的研究已经强调了在确定性的手术控制之前限制流体治疗的重要性[20]。尽管如此,由于不足的血液动力学监测和决策支持机制,流体复苏在很大程度上仍然是无引导的[9]。标准生命体征监测在复苏期间无法检测到正常血容量(euvolemia)或高血容量,从而产生无引导的、过量的流体施用。此外,侵入性监测往往是不可行的。这为实时引导的流体复苏的即时监测器留下了极大的需求。类似地,患有充血性心力衰竭和肾功能衰竭的患者往往具有流体过负荷,导致重复住院治疗[21]。该症状往往直到患者出现症状性肺水肿和呼吸短促之后才会检测到。因此,存在对在门诊环境中的在症状发展和需要住院治疗之前,用于检测心脏和肾功能衰竭患者的流体过负荷的非侵入性容量状态监测的尚未满足的需求。

[0007] 此外,出血性休克仍然是伤员护理环境中主要的可预防的死亡原因[2,3]。存活取决于早期识别出血、适当的分诊和有目的的输血治疗[4,5]。及时损伤控制手术(DCS)和限制性流体复苏(RFR)已被证明能显著改善死亡率[6]。然而,认识到亚临床出血和适当的流体复苏仍然难以捉摸,从而导致急性失血患者的延误分诊和管理不善[7]。

[0008] 亚临床和持续失血很难检测到。通常,直到发生出血性休克和血液动力学塌陷才能认识到持续的潜隐性出血,特别是在具有良好补偿机制的年轻健康患者中[8,9]。无法识别的出血导致延迟分诊和DCS,导致可预防的端器官损伤[10-12]。标准生命体征监测,包括心率和血压,无法在端器官损伤之前检测到出血[7,13]。基于动脉的方法,如脉压变化(PPV)、每搏量变异度(SVV)和体积描记波呼吸变化只能预测流体反应性,但不直接测量容量状态[14,15]。此外,PPV和SVV依赖于经由用于检测低血容量的机械通气的心肺相互作用的变化[14,16]。这种关键的限制使得基于动脉的监测器对于自发呼吸患者中的低血容量检测无效[17]。对于护理监测点,存在急性的尚未满足的需求,其中,该护理监测点可以测量患者容量状态,检测早期亚临床出血并警告即将发生的血流动力学塌陷。在伤员护理、紧急反应或农村环境中,最佳的病人护理和容量状态的测量特别具有挑战性。伤员护理或农村环境提出了若干独特的挑战,即,严峻的环境、医疗保健提供者的有限访问、监测装置无效以及缺乏远程监测。迫切需要坚固的(rugged)实时移动监测和决策支持机制来改善在这些环境中的生存。因此,存在对具有成本效益的护理装置点的关键的尚未满足的需求,以评估患者的流体状态以用于出血检测、有目的的复苏、脱水、流体过负荷以及适当分诊以改善死亡率和住院需要。

[0009] 因此,迄今为止,本领域存在尚未解决的用以解决上述缺陷和不足之处的需求。

发明内容

[0010] 在一方面,本发明涉及用于检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性以及复苏的实时评估的非侵入性血管分析(NIVA)系统。在某些实施例中,系统包括:至少一个传感器,其被配置成在从 T_0 到 T_2 的时间段内从活体受检者的至少一个外围静脉、动脉或灌注组织实时地连续地获取血管信号,其中,该时间段被分为从 T_0 到 T_1 的第一时间段和从 T_1 到 T_2 的第二时间段;以及通信耦合至至少一个传感器的处理装置,其被配置成接收从至少一个传感器发送的血管信号并对该血管信号进行频谱分析。在某些实施例中,频谱分析包括以下步骤:处理在第一时间段获取的血管信号以获得基线外围血管信号频谱;在基线外围血管信号频谱上获得多

个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$, 其中, N 为正整数, 以及多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 分别对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$, 使得 B_{N-1} 为满足 $B_{N-1} = B_{N-1}(F_{N-1})$ 的 F_{N-1} 的函数, 其中, F_N 大于 F_{N-1} ; 处理在第二时间段获取的血管信号以获得外围血管信号频谱; 在外围血管压力频谱上获得多个峰值 $\{P_{N-1}\}$, 其中, 多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$, 使得 P_{N-1} 为满足 $P_{N-1} = P_{N-1}(F_{N-1})$ 的 F_{N-1} 的函数; 以及通过将峰值 $\{P_{N-1}\}$ 的幅值分别与基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 的幅值进行比较来确定在第二时间段的活体受检者的至少一个血液动力学参数。

[0011] 在某些实施例中, 血管信号通过频谱快速傅立叶变换 (FFT) 分析来处理, 以分别获得基线外围血管信号频谱和外围血管信号频谱。

[0012] 在某些实施例中, 至少一个传感器中的每者为压电传感器、电阻压力/力传感器、光学波长选择性反射率或吸光率测量系统、血压计、超声波、生物阻抗、体描仪或压力换能器或它们的任何组合。

[0013] 在某些实施例中, 至少一个传感器和处理装置形成非侵入性装置, 其中, 该非侵入性装置为与覆盖至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的活体受检者的皮肤表面接触的可穿戴带、粘合剂或附件。

[0014] 在某些实施例中, 处理装置包括: 处理器, 其被配置成接收从至少一个传感器发送的血管信号, 其中, 该至少一个传感器和处理器形成该非侵入性装置; 以及监测装置, 其被配置成经由无线协议与该处理器通信以接收血管信号, 并且执行频谱分析以用于对活体受检者的状况进行实时监测。在一个实施例中, 监测装置另外被配置成在非侵入性装置上显示频谱分析的结果。在某些实施例中, 监测装置被配置成经由无线协议与处理器通信, 并且为智能电话、平板计算装置、膝上型计算装置、台式计算装置或其任何组合。

[0015] 在某些实施例中, 活体受检者的至少一个血液动力学参数包括活体受检者的容量状态、心率、心率变异性、血氧测定、血压、脉压变异性、温度和呼吸速率的信息。

[0016] 在某些实施例中, 当从基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 到峰值 $\{P_{N-1}\}$ 检测出的幅值变化大于阈值时, 在第二时间段的活体受检者的容量状态指示低血容量或高血容量。

[0017] 在某些实施例中, 多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 包括对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 、对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 、对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 。在某些实施例中, 对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 与活体受检者的呼吸速率相关联; 对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 与活体受检者的心率相关联; 以及对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 与活体受检者的谐波相关联。

[0018] 本发明的另一方面涉及用于检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性以及复苏的实时评估的 NIVA 系统。在某些实施例中, 该系统包括: 非侵入性装置, 包括: 至少一个传感器, 其被配置成从活体受检者实时地获取血管信号; 以及通信地耦合至该至少一个传感器的控制器, 其被配置成接收从至少一个传感器发送的血管信号, 并处理该血管信号以确定该活体受检者的至少一个血液动力学参数。

[0019] 在某些实施例中, 至少一个传感器中的每者为压电传感器、电阻压力/力传感器、光学波长选择性反射率或吸光率测量系统、血压计、超声波、生物阻抗、体描仪或压力换能器或它们的任何组合。

[0020] 在某些实施例中, 非侵入性装置为可穿戴带、粘合剂或附件, 其与覆盖至少一个

外围静脉、动脉或灌注组织的活体受检者的皮肤表面接触,其中,至少一个传感器被配置成从至少一个外围静脉、动脉或灌注组织获取血管信号。

[0021] 在某些实施例中,控制器为微控制器或处理器。

[0022] 在某些实施例中,系统另外包括监测装置,其被配置成与控制器通信以接收血管信号和至少一个血液动力学参数,用于实时监测活体受检者的状况。在某些实施例中,监测装置为智能电话、平板计算装置、膝上型计算装置、台式计算装置或其任何组合。在一个实施例中,监测装置经由无线协议与控制器通信。

[0023] 在某些实施例中,监测装置或控制器执行频谱分析,并在来自至少一个传感器的血管信号上利用算法来计算至少一个血液动力学参数的信息,并以图形方式显示该信息。

[0024] 在某些实施例中,至少一个血液动力学参数包括活体受检者的容量状态、心率、心率变异性、血氧测定、血压、脉压变异性、温度和呼吸速率。

[0025] 在某些实施例中,至少一个传感器被配置成在从 T_0 至 T_2 的时间段内连续获取来自活体受检者的至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的血管信号,其中,该时间段被划分成从 T_0 到 T_1 的第一时间段以及从 T_1 到 T_2 的第二时间段。

[0026] 在某些实施例中,频谱分析包括以下步骤:处理在第一时间段获取的血管信号以获得基线外围血管信号频谱;在基线外围血管信号频谱上获得多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$,其中, N 为正整数,以及多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 分别对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 B_{N-1} 为满足 $B_{N-1} = B_{N-1}(F_{N-1})$ 的 F_{N-1} 的函数,其中, F_N 大于 F_{N-1} ;处理在第二时间段获取的血管信号以获得外围血管信号频谱;在外围血管信号频谱上获得多个峰值 $\{P_{N-1}\}$,其中,多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 P_{N-1} 为满足 $P_{N-1} = P_{N-1}(F_{N-1})$ 的 F_{N-1} 的函数;以及通过将峰值 $\{P_{N-1}\}$ 的幅值分别与基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 的那些幅值进行比较来确定在第二时间段的活体受检者的容量状态,其中,当从基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 到峰值 $\{P_{N-1}\}$ 检测到的幅值变化大于阈值时,在第二时间段的活体受检者的容量状态指示低血容量或高血容量。

[0027] 在某些实施例中,血管信号通过频谱快速傅立叶变换(FFT)分析来处理,以分别获得基线外围血管信号频谱和外围血管信号频谱。

[0028] 在某些实施例中,多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 包括对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 和对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 。在一个实施例中,对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 与活体受检者的呼吸速率相关联;以及与对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 与活体受检者的心率相关联。

[0029] 在某些实施例中,多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 另外包括对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 ;并且对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 与活体受检者的谐波相关联。

[0030] 在本发明的另一方面,用于执行NIVA的非侵入性装置包括:至少一个传感器,其被配置成从活体受检者实时地获取血管信号;以及通信地耦合至该至少一个传感器的控制器,其被配置成接收从至少一个传感器发送的血管信号,并处理该血管信号以确定该活体受检者的至少一个血液动力学参数。

[0031] 本发明的另一方面涉及用于检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性和复苏的实时评估的非侵入性方法,包括:使用非侵入性装置从活体受检者的至少一个外围静脉、动脉或灌注组织实时获取血管信号;以及处理所获取的血管信号以获得外围血管压力频谱,以确定活体受

检者的至少一个血液动力学参数。

[0032] 在某些实施例中,非侵入性装置为与覆盖至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的活体受检者的皮肤表面接触的可穿戴带、粘合剂或附件。

[0033] 在某些实施例中,非侵入性装置包括:至少一个传感器,其被配置成实时地获取血管信号;以及通信地耦合至至少一个传感器的控制器,其被配置成接收从至少一个传感器发送的血管信号,并对该血管信号执行频谱分析以确定该活体受检者的至少一个血液动力学参数。

[0034] 在某些实施例中,至少一个血液动力学参数包括活体受检者的容量状态、心率、心率变异性、血氧测定、血压、脉压变异性、温度和呼吸速率。

[0035] 在某些实施例中,至少一个传感器被配置成在从 T_0 至 T_2 的时间段内连续获取来自活体受检者的至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的血管信号,其中,该时间段被划分成从 T_0 到 T_1 的第一时间段以及从 T_1 到 T_2 的第二时间段。在某些实施例中,频谱分析包括:处理在第一时间段获取的血管信号以获得基线外围血管信号频谱;在基线外围血管信号频谱上获得多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$,其中, N 为正整数,以及多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 分别对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 B_{N-1} 为满足 $B_{N-1} = B_{N-1}(F_{N-1})$ 的 F_{N-1} 的函数,其中, F_N 大于 F_{N-1} ;处理在第二时间段获取的血管信号以获得外围血管信号频谱;在外围血管信号频谱上获得多个峰值 $\{P_{N-1}\}$,其中,多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 P_{N-1} 为满足 $P_{N-1} = P_{N-1}(F_{N-1})$ 的 F_{N-1} 的函数;以及通过将峰值 $\{P_{N-1}\}$ 的幅值分别与基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 的那些幅值进行比较来确定在第二时间段的活体受检者的容量状态,其中,当从基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 到峰值 $\{P_{N-1}\}$ 检测到的幅值变化大于阈值时,在第二时间段的活体受检者的容量状态指示低血容量或高血容量。

[0036] 在某些实施例中,血管信号通过频谱快速傅立叶变换(FFT)分析来处理,以分别获得基线外围血管信号频谱和外围血管信号频谱。

[0037] 在某些实施例中,多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 包括对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 ,对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 ,对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 ;对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 与活体受检者的呼吸速率相关联;对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 与活体受检者的心率相关联;对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 与活体受检者的谐波相关联。

[0038] 本发明的另一方面可涉及通过执行上述的方法来检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性以及复苏的实时评估的NIVA系统。

[0039] 在另一方面,本发明涉及移动装置,其存储包含指令的移动应用,该指令当由该移动装置的一个或更多个处理器执行时,使系统执行如上所述的方法。

[0040] 在另一方面,本发明涉及存储指令的非暂时性计算机可读介质,该指令当由一个或更多个处理器执行时,使系统执行如上所述的方法。

[0041] 本发明的另一方面涉及系统,其包括如上所述的NIVA系统和与该NIVA系统通信地连接的施用装置,用于基于由该NIVA系统提供的活体受检者的至少一个血液动力学参数控制活体受检者的药物或流体施用,或用于控制从活体中去除流体的速率或超滤。在某些实施例中,施用装置包括用于控制药物或流体施用的静脉内(IV)泵。在某些实施例中,施用装置被配置成基于活体受检者的至少一个血液动力学参数来控制对该活体受检者的药物或

流体的施用,以维持该活体受检者的特定生理状况。例如,一个特定的生理状况可为正常血容量,并且可对流体或药物的施用进行控制以防止过复苏。

[0042] 尽管各种变化和修改可在不脱离本公开的新颖概念的精神和范围的情况下受影响,但是本发明的这些和其他方面将在下面结合附图对优选实施例的描述中变得显而易见。

附图说明

[0043] 附图示出了本发明的一个或更多个实施例,并且与书面描述一起用于解释本发明的原理。在可能的情况下,相同附图标记用于整个附图以指代实施例的相同或类似元件。

[0044] 图1示意性地示出根据本发明的某些实施例的NIVA系统。

[0045] 图2示出根据本发明的某些实施例的用于使用NIVA系统检测或监测活体受试者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性和/或复苏的实时评估的方法的流程图。

[0046] 图3A示出根据本发明的某些实施例的包括微控制器和压电传感器的非侵入性装置。

[0047] 图3B示出根据本发明的某些实施例的采用腕带(wristband)形式的非侵入性装置。

[0048] 图3C示出根据本发明的某些实施例的从腕带到智能电话应用以确定容量状态的蓝牙通信。

[0049] 图4A示出根据本发明的某些实施例的在(a)正常血容量和(b)低血容量的状态下来自患者腕部的血管信号的压电换能器记录的图。

[0050] 图4B示出根据本发明的某些实施例的从图4A所示的血管信号获得的外围血管信号频谱。

[0051] 图5A示出根据本发明的某些实施例的用于针对容量状态检测人体模型中的出血的NIVA信号的 F_1 幅值的图。

[0052] 图5B示出根据本发明的某些实施例的用于针对容量状态检测人体模型中的出血的平均动脉压(MAP)、心率(HR)和肺动脉舒张压(dPAP)的图。

[0053] 图6示出根据本发明的某些实施例的用于在剧烈运动后检测脱水的非侵入性血管分析($p < 0.001, n = 33$)。

[0054] 图7示出根据本发明的某些实施例的25人的NIVA信号在基线时的个体间变异性(interindividual variability)的图。

[0055] 图8示出根据本发明的某些实施例的由于患者的口服后(postoral)变化而产生的NIVA信号如何改变的图和相应的表格。

[0056] 图9示出根据本发明的某些实施例的接收器工作特性的图。

[0057] 图10示出根据本发明的某些实施例的患者的(a)预利尿和(b)后利尿的NIVA信号以及(c)控制患者的NIVA信号的图。

[0058] 图11示出根据本发明的某些实施例的 $\Delta \%HF$ 与从患者去除的容量的关系。

[0059] 图12示出根据本发明的某些实施例的展示非侵入性传感器预测平均肺动脉压升高的能力的受试者工作特征曲线(ROC)。

具体实施方式

[0060] 现在将在下文中参考附图更全面地描述本发明,其中,在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实施,并且不应解释为局限于本文所阐述的实施例。而是提供这些实施例,使得本公开将是彻底和完整的,并且将向本领域技术人员充分地传达本发明的范围。相同的附图标记始终表示相同的元件。

[0061] 在本发明的上下文中并且在使用每个术语的特定背景下,本说明书中所使用的术语通常具有本领域的普通含义。用于描述本发明的某些术语在下文或说明书的其他部分进行讨论,以向实践者提供关于本发明的描述的附加指导。为了方便起见,可突出显示某些术语,例如使用斜体和/或引号。使用突出显示对术语的范围和含义没有影响;术语的范围和含义在相同的上下文中是相同的,不管它是否被突出显示。应理解,同样的事情可以用多种方式说出来。因此,替代语言和同义词可用于本文中讨论的任何一个或更多个术语,对于术语是否在本文中进行阐述或讨论也没有任何特别的意义。提供某些术语的同义词。详述一个或更多个同义词不排除使用其他同义词。在本说明书中的任何地方使用示例,包括本文所讨论的任何术语的示例仅仅为说明性的,而不应以任何方式限制本发明的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。

[0062] 应理解,当元件被称为在另一元件“上”时,其可以直接在另一元件上或者它们可存在中间元件。相反,当元件被称为“直接”在另一元件上时,那么没有中间元件存在。正如本文所使用的,术语“和/或”包括一个或更多个关联列出项目中的任意一个和全部组合。

[0063] 应理解,尽管术语第一、第二、第三等可在本文用于描述不同的元件、组件、区域、层和/或段,但是这些元件、组件、区域、层和/或段应并不局限于这些术语。这些术语仅用于将一个元件、组件、区域、层或段与另一个元件、组件、区域、层或段区分开。因此,在没有偏离本发明的教义的情况下,下面讨论的第一元件、组件、区域、层或段可以被称为第二元件、组件、区域、层或段。

[0064] 本文所使用术语仅用于描述特定实施例的目的,并不旨在限制本发明。如本文所用,单数形式“一个/该(a、an、the)”旨在也包含复数形式,除非上下文明确指出不同。还应理解,当用于本说明书时,术语“包括(comprises、comprising、includes、including)”或“具有(has、having)”指定陈述特征、区域、整数、步骤、操作、元件和/或组件的存在,但不排除一个或更多个其他特征、区域、整数、步骤、操作、元件、组件和/或其组合的存在或添加。

[0065] 此外,本文可使用诸如“下”或“底”和“上”或“顶”的相对术语来描述如图所示的一个元件与另一元件的关系。应理解,除了在图中示出的取向以外,相对的术语旨在包含装置的不同取向。例如,如果装置在一个图中翻转,则被描述为位于其他元件的“下”侧上的元件将被取向在其他元件的“上”侧上。因此,取决于附图的特定取向,示例性术语“下”可以包括“下”和“上”的取向。类似地,如果装置在一个图中被翻转,则被描述为在其他元件“下方”或“下面”的元件将被取向为在“其他元件”上方。因此,“下方”或“下面”的示例性术语可以包括上和下的取向。

[0066] 除非另有定义,否则本文使用的所有术语(包括技术和科学术语)具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。应进一步理解,诸如在通常使用的字典中定义的术语应解释为具有与其相关领域和本公开的上下文中的含义一致的含义,并且不应

以理想化的或过度正式的含义解释,除非在本文中明确如此定义。

[0067] 如本文所使用,“大约”、“约”、“基本上”或“近似”通常应表示在给定值或范围内的20%以内、优选在10%以内以及更优选在5%以内。本文给出的数量为近似值,这意味着如果没有明确说明,则可以推断出术语“大约”、“约”、“基本上”或“近似”。

[0068] 本文所使用,术语“包括 (comprises、comprising、includes、including)”、“携带 (carry、carrying)”、“具有 (has/have、having)”或“含有 (contain、containing)”、“包含 (involve、involving)”等应理解为开放式的,即意味着包括但不限于此。

[0069] 如本文所用,术语“非侵入性血管分析”或其缩写“NIVA”是指通过非侵入性装置从活体受检者的外围静脉、动脉或灌注组织测量的外围血管波形的分析。

[0070] 如本文所用,术语“血液动力学”通常是指血液运动,以及“血液动力学复苏”通常是指增加经历补偿性休克症状的患者中的血液运动(或血压)(例如,基于“血液动力学评分”或“复苏评分”)。

[0071] 如本文所用,术语“低血容量”是指血液容量减少,更具体地是指血浆容量减少的医学状况。在某些实施例中,低血容量源于由于出血、脱水或血管内水分流失造成的血容量的损失。

[0072] 如本文所用,术语“高血容量”是指血液中流体过负荷(即,具有太多流体)的医学状况。在某些实施例中,高血容量源于钠处理的受损(compromised)调节机制,诸如充血性心力衰竭(CHF)或肾功能衰竭或由于医源性流体施用。

[0073] 本发明概述

[0074] 现在结合附图对本发明的实施例进行描述。尽管本文公开的本发明的各种示例性实施例可在用于分析血管元素装置的一种特定类型的传感器的上下文中进行描述,其可被实施为NIVA系统、护理点(POC)装置、使用该装置的方法及其应用,但是应理解,在没有脱离本文公开的本发明的范围的情况下,本文公开的本发明的各方面不限于与系统、装置和方法结合使用,并且可以结合其他类型的应用来实施。

[0075] 不存在用于监测和管理受伤运动员或战斗伤员环境(但不限于创伤、平民环境中的ICU或CHF患者、腹泻疾病或脱水)中的个人的容量状况的非侵入性实时策略。非侵入性生命体征监测诸如血压和心率缺乏灵敏性以用于检测早期亚临床出血或补偿性大出血。基于动脉波形分析的脉压变化、每搏量变异度需要直接动脉通路,并且取决于输送正压通气,使其对自发呼吸者无效。此外,目前的黄金标准测量需要超声心动图或肺动脉导管,并且这两种测量具有很大的精度差异;标准生命体征监测缺乏检测容量状态的能力,从而导致在复苏期间流体无意中过度施用。这两种装置均构成侵入性监测。因此,本发明的目标之一是提供用于早期出血检测和引导流体复苏的非侵入性装置和决策支持算法。

[0076] 在一方面,本发明涉及具有成本效益的护理点(POC)装置,以及更具体地,涉及用于容量状态测量、容量过负荷的早期和准确检测、脱水和复苏的实时评估的“用于分析血管元素的传感器”(SAVE)。传感器可以非侵入性地放置在覆盖患者血管的皮肤上。

[0077] 在某些方面,本发明涉及基于智能无线腕带的装置和移动应用,其用于警告医务人员、定量血管内容量状态、引导流体复苏并为各种临床环境中的患者管理提供引导的决策支持。所述装置为创新的POC策略,其用于检测包括补偿性低血容量性休克的低血容量以及由于包括但不限于心脏和肾脏异常的各种情况引起的高血容量,并引导复苏以改善结

果。

[0078] 在某些实施例中,系统可包括至少一个传感器,诸如用于检测来自至少一个外围静脉、动脉或血管的组的信号的压力的力敏传感器。该系统也可包括被配置成接收来自压力/力敏传感器的信号的控制装置。控制器可用于执行时域数据的频谱分析技术以处理信号以确定与心脏输出量相关的参数,并与其他参数组合以允许检测补偿性休克。在一个实施例中,频谱分析技术可为傅里叶变换。一旦产生傅里叶频谱,则在基频和更高阶频率测量对应于心率的谐波频率的波的幅值或功率或任何其他参数的幅值或功率。将幅值和/或功率输入到对每个谐振频率进行加权的算法中,并且输出容量状态或与循环相关的任何其他参数的测量。在某些实施例中,还可能需额外的输入,包括但不限于:年龄、体重、性别和身高,这些变量可被输入到算法中以确定对患者的生理状况的更准确的描述。非侵入性外围血管波形分析可包括但不限于对压力/力换能器信号或相关信号进行傅里叶变换。基于分析,可确定容量状态和/或其他血液动力学参数,例如潜在的额外的主要器官(vital),以生成复苏评分。

[0079] 在某些实施例中,已经开发了用于使用静脉和外围血管波形和/或压力分析来确定容量状态的系统和方法。此方法意味着从用于确定血管内容量状态的常规的基于动脉的方法的主要范式转变(paradigm shift)。非侵入性静脉和外围血管波形分析克服了与标准的基于动脉的监测相关的许多关键障碍。本发明人首先发现通过标准静脉内(IV)导管中的压力换能器获得的外围静脉内波形分析可用于检测人体和猪模型中的出血。然而,在该领域中,在导管中应用压力换能器受到限制。因此,本发明人寻求开发用于专业和消费者市场的非侵入性装置并且消除对熟练医疗人员和静脉内导管插入的即时需要。此外,非侵入性装置可以在干预或手术(maneuver)之前应用于患者,建立基线正常血容量状态,从而检测与正常血容量的偏差并增加出血检测或容量状态变化的灵敏性。本发明人利用低成本、高增益、现成的压电传感器技术的进步来检测非侵入性脉搏波形并开始开发非侵入性装置。

[0080] 本发明的某些方面涉及用于检测或监测活体受检者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性以及复苏的进行实时评估的NIVA系统及其非侵入性装置。图1示意性地示出根据本发明的某些实施例的NIVA系统。如图1所示,NIVA系统100包括非侵入性装置110和处理装置120。处理装置120通信地连接到非侵入性装置110。在某些实施例中,在非侵入性装置110与处理装置120之间的连接可通过网络,该连接可通过有线连接或无线连接来实现。网络的示例可包括但不限于局域网(LAN)、广域网(WAN)、因特网或任何其他类型的网络。

[0081] 在某些实施例中,非侵入性装置110可包括至少一个传感器,其被配置成从活体受检者实时地获取血管信号。在某些实施例中,活体受检者可为人体或可为其他动物。在一个实施例中,活体受检者可为人体患者或动物患者。处理装置120被配置成接收从至少一个传感器发送的血管信号,并且对该血管信号执行频谱分析,以便确定活体受检者的至少一个血液动力学参数。在某些实施例中,由至少一个传感器获取的血管信号可被传送至与至少一个传感器通信耦合的控制器。控制器被配置成接收从至少一个传感器发送的血管信号,并处理该血管信号以确定活体受检者的至少一个血液动力学参数。在某些实施例中,控制器可为微控制器或处理器。替代地,在某些实施例中,控制器可为与至少一个传感器一体形成的非侵入性装置110的一部分。另选地,在某些实施例中,控制器可为处理装置120的一部

分,该处理装置通信地耦合到至少一个传感器但是与该至少一个传感器分开形成。

[0082] 在某些实施例中,系统100可另外包括作为处理装置120的一部分的监测装置。监测装置被配置成与控制器通信以接收血管信号和至少一个血液动力学参数,以用于实时监测活体受检者的状况。

[0083] 在某些实施例中,系统100的实现方案可改变。例如,非侵入性装置110可采用可穿戴带、粘合剂或附件的形式,其与覆盖至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的活体受检者的皮肤表面接触,使得传感器可从至少一个外围静脉、动脉或灌注组织获取血管信号。在某些实施例中,控制器和/或监测装置可在非侵入性装置110内整体地形成,使得整个系统100可采用独立装置的形式(例如,手表、具有显示器的腕带等),并且监测装置可在独立装置上显示频谱分析的结果,而无需使用任何额外的单独装置。另选地,处理装置120的监测装置可为与非侵入性装置110分开形成的智能电话、平板计算装置、膝上型计算装置、台式计算装置或其任何组合,使得可在监测装置上显示频谱分析的结果。在一个实施例中,监测装置经由无线协议与非侵入性装置110的控制器通信。

[0084] 图2示出根据本发明的某些实施例的用于使用NIVA系统检测或监测活体受试者的血管内容量状态、容量过负荷、脱水、出血、心/肾/肝功能、肺栓塞、血管内皮功能、血管顺应性和/或复苏的实时评估的方法的流程图。在某些实施例中,如图1所示的NIVA系统可用于执行如图2所示的方法。

[0085] 如图2所示,在步骤S210,非侵入性装置110用于从活体受检者获取血管信号。具体地,非侵入性装置110可被布置成与覆盖至少一个外围静脉、动脉或灌注组织的活体受检者的皮肤表面接触,使得非侵入性装置110的传感器可获取血管信号。

[0086] 在步骤S220,处理装置120在接收到来自非侵入性装置110的血管信号时,对该血管信号执行频谱处理和分析,诸如频谱快速傅里叶变换(FFT)分析,以获得外围血管信号频谱。在步骤S230,处理装置120对外围血管信号频谱的峰值的幅值进行统计分析,以实时确定活体受检者的至少一个血液动力学参数。在某些实施例中,活体受检者的至少一个血液动力学参数可包括活体受检者的容量状态、心率、心率变异性、血氧测定、血压、脉压变异性、温度和呼吸速率的信息。例如,当分析外围血管信号频谱的峰值的幅度以确定活体受检者的容量状态时,可基于该活体受检者的容量状态来检测容量过负荷、脱水、出血和/或复苏的实时评估。例如,在步骤S240,处理装置120确定是否检测到峰值的显著幅值变化。如果是,则在步骤S250,处理装置120根据该幅值变化确定活体受检者具有容量过负荷、脱水或出血,诸如低血容量或高血容量。如果不是,则在步骤S260,处理装置120确定对活体受检者没有检测到任何东西。

[0087] 具体地,步骤S210和S220可连续执行,使得NIVA系统100可在两个不同的时间段获得两组外围血管信号频谱。例如,在从 T_0 到 T_2 的时间段中,时间段可被分成从 T_0 到 T_1 的第一时间段、从 T_1 到 T_2 的第二时间段,以及第一时间段和第二时间段中的每个可用于获得一组单独的外围血管信号频谱。在某些实施例中,时间段可被分成不止两个时间段,并且可获得多组外围血管信号频谱。在某些实施例中,可将在较早时间段(例如,第一时间段)获得的外围血管信号频谱用作基线外围血管信号频谱。因此,可通过从在基线外围血管信号频谱上的低频侧获得多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 来执行步骤S230的统计分析,其中, N 为正整数,并且多个基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 分别对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 B_{N-1} 为满足 $B_{N-1} = B_{N-1}(F_{N-1})$ 的 F_{N-1} 的

函数,其中, F_N 大于 F_{N-1} 。换句话说,基线峰值可包括对应于第一频率 F_0 的第一基线峰值 B_0 、对应于第二频率 F_1 的第二基线峰值 B_1 、对应于第三频率 F_2 的第三基线峰值 B_2 、对应于第四频率 F_3 的第四基线峰值 B_3 ,...,其中,频率 F_N 中的每个大于先前频率 F_{N-1} 。然后,可在当前获得的外围血管信号频谱上获得多个峰值 $\{P_{N-1}\}$,其中,多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 对应于多个频率 $\{F_0, F_1, \dots, F_N\}$,使得 P_{N-1} 为满足 $P_{N-1}=P_{N-1}(F_{N-1})$ 的 F_{N-1} 的函数。例如,峰值可包括对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 ,对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 ,对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 ,对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 ,...。在某些实施例中,在外围血管信号频谱上的峰值数量等于在基线外围血管信号频谱上的基线峰值数量。以此方式,可以分别通过将峰值的幅值与对应的基线峰值的幅值进行比较来实时确定活体受检者的容量状态或任何其他血液动力学参数。

[0088] 在某些实施例中,当从基线峰值 $\{B_{N-1}\}$ 到峰值 $\{P_{N-1}\}$ 检测到幅值变化大于阈值时,在第二时间段的活体受检者的容量状态指示低血容量或高血容量。

[0089] 在某些实施例中,多个峰值 $\{P_{N-1}\}$ 包括对应于第一频率 F_0 的第一峰值 P_0 、对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 、对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 。具体地,与第一频率 F_0 对应的第一峰值 P_0 与活体受检者的呼吸速率相关联;对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 与活体受检者的心率相关联;以及对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 与活体受检者的谐波相关联。

[0090] 可使用各种类型的传感器作为非侵入性装置110的传感器。在某些实施例中,非侵入性装置的传感器可包括压电传感器、电阻压力/力传感器、光学波长选择反射率或吸光率测量系统、血压计、超声波、生物阻抗、体描仪或压力换能器或其任何组合。

[0091] 图3A示出根据本发明的某些实施例的包括微控制器和压电传感器的非侵入性装置。具体地,如图3A所示,非侵入性装置300由微控制器和压电传感器一体形成成为单个装置,而无需单独的监测装置。在非侵入性装置300中使用的传感器为压电传感器。

[0092] 在某些实施例中,由压电传感器获得的非侵入性压电传感器数据可通过PowerLab采集软件实时发送至膝上型计算机上的LabChart软件。这种桌面系统可立即用于临床测试。除了压电传感器之外,所有患者都利用最先进的非侵入性和侵入性血液动力学监测器进行比较。

[0093] 图3B示出根据本发明的某些实施例的采用腕带形式的非侵入性装置。如图3B所示,非侵入性装置300'以具有微控制器、电池和压电传感器阵列的可穿戴装置诸如腕带的形式实现。图3C示出根据本发明的某些实施例的从腕带到智能电话应用以确定容量状态的蓝牙通信。具体地,如图3C所示,非侵入性装置300'以可穿戴装置的形式实现,诸如如图3B所示的腕带,并且提供智能电话320作为系统的监测装置。告警机制可设置在可穿戴装置本身和/或智能电话应用上。移动应用显示各种血液动力学变量,包括心率、容量状态(当前和趋势)、温度和呼吸速率。具体地,评价现有的微型薄膜基压电传感器,以便确定具有最佳信号和灵敏度的传感器,该传感器可以并入本发明的可穿戴腕带配置中。不同的传感器配置可以使用标准的PowerLab/LabChart数据采集系统利用腕带来测试。可设想将与具有蓝牙功能的微型微控制器板接口的微型压电传感器阵列集成到电池操作的可穿戴腕带中。

[0094] 在某些实施例中,可穿戴装置可包括可视化处理装置(即,控制器和/或监测装置)的输出的显示装置或显示机构。例如,显示装置或机构可为颜色指示器,其包括用于显示输

出的不同颜色的多个字段。另选地,显示装置或机构可为数字、燃料计、移动杆或适于显示输出(例如,活体受检者的生理数据)的任何其他装置或机构。在某些实施例中,监测装置可以以与从血管床获得的生理变量相结合的类似方式显示输出。

[0095] 在某些实施例中,可穿戴装置可以通过蓝牙将数据流传输到电话或计算机,其中,非侵入性外围血管波形分析包括但不限于傅里叶变换分析和算法实现以计算智能电话/计算机上的容量状态。在智能电话上的实时信号处理的实施方案是直接的,并致使便携式、无线、基于腕带的装置可以实时确定血管内容量状态。最终可以在微控制器上计算容量状态或任何其他生理变量,这可以在腕带上显示状态或经由蓝牙将任何状况变化传送至配对的智能电话以节省电池电量。

[0096] 已经发现,压电传感器提供了优异的实时外围血管脉搏波形信号。图4A示出了根据本发明的某些实施例的(a)正常血容量和(b)低血容量状态下来自患者手腕的血管信号的压电换能器记录的图,以及图4B示出根据本发明的某些实施例的从如图4A所示的血管信号获得的外围血管信号频谱。具体地,通过对如图4A所示的血管信号执行傅里叶变换来获得如图4B所示的外围血管信号频谱。如图4A和4B所示的初步低血容量数据基于直接放置在经受计划的自体献血的心脏手术患者的皮肤上的或运动期间的非侵入性压电传感器的使用。传感器与LabChart (ADInstruments (埃德仪器)) 接口以进行数据采集和分析。在自体献血血液量达10%之前和期间实时测量信号。然后,使用傅里叶变换技术执行频谱分解。

[0097] 如图4B所示,在每个外围血管信号频谱中,可观察到多个峰值,并且每个峰值可对应于多个频率 F_0 、 F_1 、 F_2 和 F_3 。具体地,与第一频率 F_0 对应的第一峰值 P_0 与活体受检者的呼吸速率相关联;对应于第二频率 F_1 的第二峰值 P_1 与活体受检者的心率相关联;以及对应于第三频率 F_2 的第三峰值 P_2 和对应于第四频率 F_3 的第四峰值 P_3 与活体受检者的谐波相关联。

[0098] 应注意,尽管压电传感器可用作非侵入性装置的传感器,但是也可以使用诸如力敏电阻器的其他压力/力灵敏传感器。在某些实施例中,所使用的传感器可包括压电传感器、电阻压力/力传感器、光学波长选择反射率或吸光率测量系统、血压计、超声波、生物阻抗、体描仪或压力换能器或其任何组合。

[0099] 在某些实施例中,系统、方法和NIVA装置可用于早于标准和侵入性生命体征监测的出血检测:本发明人对诸如心率、阻抗、呼吸和血压等生理信号的血液动力学监测和频谱分析进行了广泛的研究。人体患者的初步迹象表明,用非侵入性压电传感器测量的外围血管分析可用作出血的灵敏实时监测。

[0100] 图5A示出根据本发明的某些实施例的用于针对容量状态检测人体模型中的出血的NIVA信号的 F_1 幅值的图。相比之下,图5B示出根据本发明的某些实施例的用于针对容量状态检测人体模型中的出血的平均动脉压(MAP)、心率(HR)和肺动脉舒张压(dPAP)的图表。具体地,图5A和5B示出了该装置检测人体早发性出血($n=3$)。如图5B所示,血压、心率或侵入性肺动脉压力没有变化,直到出现显着($>10\%$)的失血。此外,已发现外围非侵入性装置独立于机械通气期间的胸内变化——对于自发呼吸和机械通气患者的非侵入性监测的实质性进展。

[0101] 在某些实施例中,系统、方法和NIVA装置可用于检测脱水。图6示出根据本发明的某些实施例的在剧烈运动后检测脱水的非侵入性血管分析($p<0.001$, $n=33$)。具体地,如图6所示,与运动前后的%体重变化相比,用频谱分析输出表现出运动后含水量状态的检测。

[0102] 如图6所示,基于该研究,系统、方法和NIVA装置可用于在强热和运动期间检测水中的脱水和盐的损失。这些研究验证了NIVA检测各种年龄和体重指数的男性和女性血管内容量消耗的能力。这项技术的有希望的延伸是脱水检测和口服补液治疗的有效性。这项技术将有助于指导口服补液治疗,以用于在极热、潮湿和干燥的环境条件下达到最佳的身体表现。另一拯救生命的应用是腹泻病患者的早期低血容量检测,特别是在全球环境下。

[0103] 在某些实施例中,系统、方法和NIVA装置可用于检测人体中的流体过负荷。具体地,在具有充血性心力衰竭的患者($n=25$)中已经证明了使用非侵入性血管分析的容量过负荷的独特信号。本发明人在患者整个住院期间研究了患者从容量过负荷状态通过利尿和治疗期间直到恢复基线容量和生理状态的充血性心力衰竭。图7示出根据本发明的某些实施例的25人的NIVA信号在基线时的个体间变异性的图。如图7所示,平均值为1.376,该平均值的标准平均误差为0.03434。这些方法可用于管理容量过负荷的广泛患者,包括但不限于心脏和肾衰竭患者。非侵入性方法可在门诊或住院环境中使用,其中,告警和数据发送给患者和护理提供者以进行主动措施。在某些实施例中,门诊或住院医院监测患者的告警/趋势可与以下症状相关:心力衰竭、肾衰竭/透析、脱水等。可以使用实时分析和历史趋势来预防住院患者的容量过负荷。

[0104] 本发明的某些实施例可涉及压电换能器记录系统的微型化、无线、联网的可穿戴装置。该系统对应于用于容量状态确定的无线非侵入性监测器。在一个实施例中,低成本、现成的组件被用于具有智能电话应用的基于智能腕带的装置,以确定实时血管内容量状态,其比现有的用于检测脱水、出血和引导性复苏的方法具有实质性的优点。

[0105] 在某些实施例中,可提供在战斗或创伤伤害环境中可用的创新的基于护理点腕带的装置和相应的移动应用来检测出血并引导流体复苏。本发明的该方面包括但不限于制造用于出血检测和分期的基于非侵入性腕带的POC装置;具有友好用户界面的移动应用;和基于算法的出血决策支持。在某些实施例中,移动应用可控制该装置以实时和历史趋势显示血管内容量分析,并且在评估和复苏过程中发送低血容量、正常血容量和高血容量的告警。在某些实施例中,门诊或住院医院监测患者的告警/趋势可能与以下症状相关:心力衰竭、肾衰竭/透析、脱水等。在某些实施例中,移动应用可与远程服务器或其他移动装置进行通信以用于存储和数据传输或与护理提供商进行通信。

[0106] 在以下的示例中,本发明人在不同的模型,包括猪出血模型和可控的人体模型中利用NIVA。在猪出血模型中使用桌面数据采集系统获得的初步结果以及自体献血期间的测量结果证明了非侵入性低成本可穿戴腕带点护理装置确定人体内流体状态的可行性。示例中的测试在标准化环境中进行,以便测试NIVA比标准和侵入性生命体征监测更灵敏和特异性的假设。

[0107] 示例1

[0108] 在一个示例中,提供了包括但不限于如图3B所示的基于腕带的装置的可穿戴装置来代替桌面系统。该示例着重于优化压电换能器并评估基于微型压电薄膜/箔的换能器系统(弗吉尼亚州汉普顿LDT0-028K-Measurement Specialties公司)。具体地,LDT0-028K为柔性部件,该柔性部件包括28 μ m厚度的压电PVDF聚合物膜,其带有层压到0.125mm的聚酯基材并配有两个压接触点的丝网印刷的Ag-墨水电极。当压电薄膜受到运动时,其从机械中性轴线移位,弯曲在压电聚合物内产生非常高的应变并因此产生高电压。所产生的电压可以

使用电阻网络直接接口到桌面数据采集系统或独立微控制器系统的模拟数字转换器。在一个实施例中,可将压电换能器阵列安装在腕带的下周围(lower circumvent)上,以评估理想的最坚固的传感器位置和配置,以获得最佳脉压波形。性能标准为信噪比和对检测患者容量状态的灵敏度。利用灵活的高增益压电换能器阵列,信噪比增加并且消除传感器放置所产生的误差。使用LDT0-028K传感器的初步测量显示出比我们当前的传感器配置更大的电压输出和相同的波形。然而,任何压力/力灵敏换能器都可用于此目的。

[0109] 一旦确定了理想的传感器和传感器配置,压电换能器与具有来自松下(PAN1721)的集成蓝牙功能的微型微控制器板接口。PAN1721为用于蓝牙低能量应用的具有成本效益的超低功耗片上系统(SoC)。该模块包括8通道12位模数转换器,19个GPIO加电池和温度传感器。PAN1721将优异的射频收发器与高性能低功耗8051微控制器、系统内可编程闪存、8kB RAM以及许多其他强大的支持功能相结合。本发明人(在Baudenbacher实验室)使用了来自松下的软件兼容的蓝牙模块,并且已经获得了所有固件来在基于安卓(Android)或苹果的智能电话上实现蓝牙协议栈。松下模块将脉搏波形实时发送至智能电话。在一个实施例中,智能电话执行数学分析、计算容量状态并以图形方式显示信息。在一个实施例中,可部署装置配备有微控制器平台,该平台能够实时地对波形执行数学分析,在腕带上显示结果,并且如果发生关键状态或者如果查询以减少发送的数据量,则对电话告警。

[0110] 基于算法的决策支持通过确定出血的速率和严重程度以及潜在的其他生理变量来实现。如图3C所示,智能电话应用显示实时血管内容量分析,并发送在复苏或脱水期间的低血容量和血容量正常的告警。持续的自动监测和现场医疗或护理提供者的反馈允许目前在现场是不可能的引导的有目的的流体复苏,以实现最佳的终末器官灌注并提高生存率。装置数据可以无缝集成到现有的基于云的数据服务器和移动应用中,以用于远程监测、紧急医疗决策支持和记录保存。集中化的数据收集和分析帮助优先考虑和分诊多个伤员。可以将POC装置的功能扩展到包括多种传感器模式,例如除容量状态之外,还包括心率、心率变异性、心输出量、血压、体温、呼吸速率、含水量或乳酸,以提供更完整的现场健康监测装置。

[0111] 在一个实施例中,确定了用于检测猪的出血和定量出血的基于可穿戴腕带的装置的灵敏度。早期,补偿性出血性休克难以通过标准生命体征监测来检测。初步数据显示,我们的装置提供了检测低血容量的灵敏方法。在一个实施例中,使用无线装置来确定正常血容量和低血容量的阈值。

[0112] 为证明概念验证,重量为40-50公斤的成年约克郡地方杂种猪被麻醉、插管并机械通气。除了标准的生命体征监测以外,侵入性导管用于动脉压力测量和肺动脉压力测量。放置经胸超声心动图探针来实时观察心脏结构和腔室大小。该装置放置在猪的上端。在LabChart软件上连续获得并显示标准侵入获得的血液动力学测量和装置输出。以50mL/min的速率进行连续的分级放血,以用于确定猪动物模型中出血检测的灵敏度。以收缩压降低10%、血液动力学不稳定性或休克临床证据来终止放血。在放血后,自体血液的总容量以50mL/min的速率递增输回给猪,以确定我们的装置的复苏效果。除此之外,在整个协议中监测以下参数:

[0113] ● 静脉波形分析

[0114] ● 标准生命体征监测:心率、心电图和脉搏血氧饱和度(血压经由动脉内导管直接

测量)。

[0115] ●中心静脉压。

[0116] ●动脉内血压。

[0117] ●心输出量/指数。

[0118] ●肺动脉压力。

[0119] ●经胸超声心动图:左心室收缩功能和舒张末期面积;右心室功能和基础/中室直径。

[0120] 在某些实施例中,静脉波形分析可与整个方案中的估计失血量、流体复苏的容量/类型、血清乳酸盐和血红蛋白水平进行比较。这些研究允许我们定义与实际容量变化相对应的具体参数。因此,代替由装置确定的相对变化单位,存在与容量状态的特定变化相对应的绝对值。

[0121] 通过我们的算法,出血和正常血容量的平均差异为0.23A.U,并且标准偏差0.27,使用与测试0.05以及功率0.95相关的I型误差概率,我们能够确定20只猪将给出足够的样本量来用于实验。假设X和Y值为符合高斯分布的样本。标准(Pearson)相关用于将傅里叶频率幅度和频率比与侵入性监测参数进行比较。所有X和Y值都是独立测量的。通过将统计学显着性定义为 $p < 0.05$,测量正相关和负相关。接下来,确定系数 r^2 确定由测量参数共享的方差的比例。在线性相关的情况下,使用统计软件和学科间统计学咨询进行多元回归分析。

[0122] 该协议的扩展是检测由于过量的流体施用导致的血管内容量过负荷的能力。在持续监测生理参数、经食管超声心动图和临床发现时,通过对正常血容量的猪施用50ml/kg的平衡晶体溶液进行高血容量研究。在注入每升晶体后,获得血红蛋白水平,以考虑血液稀释对静脉波形分析的影响。在一个实施例中,傅里叶变换用于分解血管波形,并将频率幅度与去除的总容量相关联,以得出用于随后人体研究的出血检测和复苏的鲁棒算法。

[0123] 示例2

[0124] 在某些实施例中,使用用于人体的出血检测和分期的非侵入性血管波形分析的装置被验证。根据机构审查委员会,本发明人计划招募50名具有正常心室和瓣膜功能的冠状动脉搭桥手术的患者。患者经受术前自体献血的标准做法是为了保存往往在体外循环期间消耗的凝血因子。心脏手术还提供了在具有挑战性的异质组患者中将血液动力学参数的实时变化与我们的装置参数进行比较的机会。

[0125] 在开始手术之前,患者全身麻醉诱导并机械通气。根据标准麻醉方案插入侵入性监测器包括中心静脉、肺动脉和动脉内导管插入。经食道超声心动图为常规实施并用于本研究以测量心室的大小和功能。该装置被附接至患者的手腕上,以用于外围血管波形的逐搏动态记录。上述公开的算法用于检测和分期出血。在开始手术之前,在15分钟内发生高达10mL/kg的自体献血。血液移除以10mL/kg血液流失或存在基线收缩压降低10%而终止。将基于算法的装置输出与以下参数进行比较,这些参数表示目前用于心脏手术期间的容量确定和复苏指导的护理标准:

[0126] ●标准生命体征监测:心率、心电图、非侵入性血压和脉搏血氧饱和度。

[0127] ●中心静脉压

[0128] ●肺动脉压力

[0129] ●侵入性动脉内血压

[0130] ●心输出量/心搏量

[0131] ●经食管超声心动图:左心室舒张末期面积和右心室基础/中室直径。

[0132] 此外,将装置输出与整个心脏手术中的估计失血量、流体复苏的容量/类型、血清乳酸盐和血红蛋白水平进行比较。标准心脏手术提供了在受控条件下实时监测容量状态和心血管血液动力学的急性变化的唯一机会。使用单变量和多变量分析,本发明人能够确定来自装置的结果与实际容量损失如何相关。该装置与所有其他信号进行比较,以确保我们能够更准确地估计血液动力学稳定性。该策略允许我们定义装置的绝对值,以检测人体的血管内容量状态和各种出血阶段。如果在测试期间发现缺陷,还允许优化我们的装置。没有进行急性复苏工作以外的患者随访(follow-up)。私人健康信息仍然识别不出。识别不出的数据无限期存储在受密码保护的计算机上。

[0133] 所选择的患者进行冠状动脉搭桥手术。尽管该患者群体本身并不代表年轻人,但是此方法给予本发明人在具有实时侵入性血液动力学和超声心动图监测的群体中受控出血模型。选择代表年轻人的具有正常的心室和瓣膜功能的患者。此外,随着用不同的人口统计学招募患者,信号输出和检测出血阈值可能有差异。本发明人并不期望这一情况,因为人体脱水模型中的初步数据在跨广泛的身体质量指数和年龄的男性和女性经过强烈运动之后检测到血管内容量损失。人体诱导容量过负荷有道德上的限制。其中,标准偏差0.27使用与测试0.05以及功率0.95相关的I型误差概率,

[0134] 通过我们的算法,异质人群中的出血和正常血容量的平均差异为0.23A.U,且标准偏差为0.37并使用与测试0.01以及功率0.95相关的I型误差概率,我们能够确定50个患者将获得足够的样本量来用于实验。

[0135] 图8示出根据本发明的某些实施例的由于患者的口服后变化而导致的NIVA信号如何改变的图和相应的表格。如图8所示,站立时患者的NIVA信号明显低于坐着、仰卧或仰卧举腿(LR)时的NIVA信号。坐着时的NIVA信号低于仰卧或仰卧举腿时的NIVA信号。

[0136] 图9示出根据本发明的某些实施例的接收器工作特性的图,其显示可如何使用NIVA来检测脱水。具体地,使用26个患者的含水量状态的NIVA信号用于如图9所示的数据,以便在曲线下面积(AUC)为0.95的情况下检测1%脱水的存在。

[0137] 图10示出根据本发明的某些实施例的患者的(a)预利尿和(b)后利尿的NIVA信号以及(c)控制患者的NIVA信号的图。具体地,图10示出了在利尿前、利尿后以及与控制患者相比时的NIVA信号如何显现,从而证明如何使用NIVA来检测患者的容量过负荷。

[0138] 图11示出了根据本发明的某些实施例的 $\Delta\%HF$ 与从患者移除的容量的关系,其图示出了当从患者移除容量时高频分量如何减小。如图11所示, $R^2=0.71$ 。

[0139] 图12示出根据本发明的某些实施例的展示非侵入性传感器预测平均肺动脉压升高的能力的受试者工作特征曲线(ROC)。如图12所示, $mPAP>25mmHg$, $n=20$,以及 $AUC=0.92$ 。

[0140] 本发明的方面涉及使用NIVA执行外围血管信号分析的系统和方法及其应用,该系统和方法使用频谱分析来估算活体受检者的容量状态或其他血液动力学参数。在某些方面,除此之外,本发明还列举出:

[0141] 1) 外围血管压力波形分析算法。

[0142] 2) 测量外围血管压力变化并执行频谱分析以确定实时容量状态的方法。

[0143] 3) 可以区分正常血容量和高血容量(所有现行技术都停止在正常血容量)的外围

血管压力监测算法。

[0144] 4) 用于评估自发呼吸以及机械通气的患者的容量状态的方法。

[0145] 5) 使用外围IV或非侵入性血管监测器的容量状态监测器。

[0146] 6) 用于通过外围血管压力监测器和静脉内流体或药物输送系统来控制容量状态的闭环系统。

[0147] 除此之外,在本发明的某些实施例中公开的非侵入性装置和NIVA系统将具有大量的军事、临床和消费意义。军事需要用于伤员的早期出血检测的稳健的点护理方法。该装置坚固耐用、无线、轻便和可穿戴、具有最少的独立能源需求、有利于严峻的环境。非侵入性装置的直观设计和用户友好的界面可消除对现场经常不能立即获得的复杂医学训练的需要。原型开发专注于基于非侵入性可穿戴腕带的装置。这提供了在血液动力学塌陷和终末器官损伤之前对受伤士兵的早期远程容量状态和出血检测和决策支持以改善存活率。

[0148] 此外,如本发明的某些实施例中所公开的非侵入性装置和NIVA系统也将具有儿科意义。静脉通路在儿科人群中是有问题的,以及非侵入性方法将代表儿科受试者和其他患者群体的血液动力学监测的独立可穿戴设计。

[0149] 如在本发明的某些实施例中公开的非侵入性装置以及系统和方法对于自发呼吸和机械通气的患者都是有用的。目前的容量状态监测器需要机械通气来检测血管内容量消耗。然而,在多种环境下,患者往往不机械通气。相比之下,用于检测容量状态的非侵入性装置不依赖于胸腔内压力变化以准确确定容量状态,并因此适合于自发呼吸的患者。这提供了比分析每搏量变异度(SVV)和脉压变化(PPV)的基于动脉的装置更显著的优点。

[0150] 具体地,准确、直观的点护理技术对于含水量监测、出血检测和有目的的流体复苏至关重要。适当的有目的的流体治疗保留终端器官功能、提高生存率并节省现场的医疗用品。目前没有可用于监测容量状态的非侵入性侵入技术。无引导的复苏往往导致流体过度输送和相关联的发病率和死亡率。根据我们的初步数据,我们的装置可以检测正常血容量,从而尽量减少流体过负荷的风险。我们目前装置的所提出的移动版本提供了检测特别是复苏的容量状态的优异POC引导,以提高受伤者的生存率。

[0151] 实时监测和基于算法的决策支持对于及时分诊和受伤人员管理至关重要。在一个实施例中,该装置直接在另一个实施例中显示容量状态数据,它通过蓝牙技术将数据发送至智能电话,以用于实时地图形显示患者的容量状态。人员数据可以传送至基于云的服务器,以用于集中化医疗保健指导和远程医疗选项,从而允许早期干预和现场医疗人员的卸载任务。

[0152] 仍然需要改善对患者的护理连续性。在战斗或创伤环境中,受伤的士兵或患者可能会多次转移到各医疗中心。患者目前只能从现场来到医院进行口头交接。装置或移动应用将患者的血管内容量状态以及其他生理变量存储在基于云的服务器中,从而在整个护理持续时间内提供所有提供者可访问的整个复苏历史的图形显示。在患者在途中时,在接收医院持续显示患者的血管内容量状态,以允许在患者到达之前进行足够的团队和供应准备。

[0153] 此外,根据本发明,非侵入性外围血管分析装置比现有的用于确定容量状态的血液动力学监测器提供了显著的优点。

[0154] 具有成本效益的、最低能量需求和用户友好界面的这些特征对平民创伤患者、儿

科患者、服务不足人群和全球健康环境尤其有利。

[0155] 在某些实施例中,检测机械通气和自发呼吸的患者的容量变化的特征比当前基于动脉的技术有显著的进步,该基于动脉的技术取决于经由正压通气的胸内变化以便检测低血容量。

[0156] 在某些实施例中,该装置为用于引导大容量复苏的第一非侵入性监测器。目前,正常血容量和高血容量的确定需要侵入性血管内监测,这在创伤或住院前环境中是不可行的,并且使患者处于血管损伤和基于导管的感染的风险。

[0157] 此外,装置和移动应用的开发可以促进实时患者信息的传输和存储,从而允许接收医院可以在患者到达之前充分地准备损伤控制手术和复苏。

[0158] 此外,自动化决策支持增强了在侵入性监测和熟练医护人员可能无法立即获得的全球和住院前的环境中的患者护理。

[0159] 在某些实施例中,可在各种应用中实现如上所述的NIVA系统、装置和方法。例如,本发明的一个进一步的方面可涉及系统,其包括如上所述的NIVA系统和与该NIVA系统通信地连接的施用装置,用于基于由该NIVA系统提供的活体受检者的至少一个血液动力学参数控制到活体受检者的药物或流体的施用,或用于控制从活体受检者中去除的流体的速率或超滤。例如,施用装置可为IV装置,其包括用于控制药物或流体施用的IV泵。在某些实施例中,施用装置被配置成基于活体受检者的至少一个血液动力学参数来控制对该活体受检者的药物或流体的施用,以维持该活体受检者的特定生理状况。例如,一种特殊的生理状况可能是正常血容量,并且可以进行对流体或药物的施用的控制以防止过度复苏。

[0160] 总之,对用于出血检测、有目的的复苏以及对受伤者进行适当分诊以改善伤员护理环境中死亡率的具有成本效益的点护理装置仍然存在关键的尚未满足的需求。基于本发明人在猪动物模型中的研究,已经表明,静脉波形分析比用于检测从亚临床到低血容量性休克的出血的标准生命体征监测更灵敏。另一方面,已经表明,血管波形分析比用于检测过量流体施用的标准生命体征和基于动脉的监测方法更为灵敏。因此,本发明已经从血管内演变到静脉波形的非侵入性桌面分析。

[0161] 使用此装置的扩展包括监测脱水。已经进行了剧烈运动的初步实验,并且该初步实验已经表明非侵入性血管波形分析检测与剧烈劳累相关联的血管内容量的降低。因此,此装置对于在严峻的环境条件下优化士兵的身体状况是非常有用的。此外,可扩展装置和平台以测量额外的生命参数,诸如心脏和呼吸速率以及温度,以辅助伤员、脓毒症患者或创伤患者的临床评估。

[0162] 本发明人已验证了以滴定方式进行术前自体献血的患者的一部分。此环境为我们提供了将我们的非侵入性装置与已知的出血率和数量、侵入性血液动力学监测和超声心动图成像进行比较的非常好机会。此情况在不同患者人口统计学和持续复苏方面对于算法确定和优化是理想的。

[0163] 仅为了说明和描述的目的而呈现了本发明的示例性实施例的前述描述,并不旨在穷举或将本发明限制为所公开的精确形式。鉴于上述教义,许多修改和变化是可能的。

[0164] 所述实施例之所以被选择并描述,是为了解释本发明的原理及其实际应用,并使得本领域的技术人员能够利用本发明和各个实施例及其适用于特定预期用途的不同修改。在不脱离本发明的精神和范围的情况下,替代实施例对于本发明所属领域的技术人员将变

得显而易见。因此,本发明的范围由随附权利要求限定,而不是由前面的描述和本文所述的示例性实施例来限定。

[0165] 参考文献列表

[0166] [1].Hubetamann B,Lefering R,Taegeer G等人的“院前流体复苏对来自DGU创伤登记的患者的出血性休克多发性损伤患者的影响(Influence of prehospital fluid resuscitation on patients with multiple injuries in hemorrhagic shock in patients from the DGU trauma registry)”,紧急情况、创伤和休克杂志,2011;4:465-71。

[0167] [2].Holcomb JB,McMullin NR,Pearse L等人的“美国特种部队在全球反恐战争中的死因:2001-2004(Causes of death in U.S.Special Operations Forces in the global war on terrorism:2001-2004)”,外科学年鉴,2007;245:986-91。

[0168] [3].Eastridge BJ,Hardin M,Cantrell J等人的“死于战场上的伤口:改善战斗伤员护理的因果关系和意义(Died of wounds on the battlefield:causation and implications for improving combat casualty care)”,创伤学杂志,2011;71:S4-8。

[0169] [4].Swaroop M,Straus DC,Agubuzu O,Esposito TJ,Schermer CR,Crandall ML.的“具有穿透性胸部创伤的低血压患者的院前运输时间和生存期(Prehospital transport times and survival for Hypotensive patients with penetrating thoracic trauma)”,紧急情况、创伤和休克杂志,2013;6:16-20。

[0170] [5].Riskin DJ,Tsai TC,Riskin L等人的“大量输血方案:侵袭性复苏与产品比例在死亡率下降中的作用(Massive transfusion protocols:the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction)”,美国外科医师学会杂志,2009;209:198-205。

[0171] [6].Duke MD,Guidry C,Guice J等人的“与损伤控制复苏相结合的限制性流体复苏:适应时间(Restrictive fluid resuscitation in combination with damage control resuscitation:time for adaptation)”,创伤和急性护理手术杂志,2012;73:674-8。

[0172] [7].Paladino L,Sinert R,Wallace D,Anderson T,Yadav K,Zehtabchi S.的“基础缺陷和动脉乳酸盐在具有正常生命体征的创伤患者中鉴别主要与轻微损伤的功效(The utility of base deficicit and arterial lactate in differentiating major with minor injury in trauma patients with normal vital signs)”,复苏,2008;77:363-8。

[0173] [8].Convertino VA.的“用于准确评估紧急医疗环境中的患者状况的血压测量(Blood pressure measurement for accurate assessment of patient status in emergency medical settings)”,航空、空间和环境医学,2012;83:614-9。

[0174] [9].Convertino VA,Ryan KL,Rickards CA等人的“用于作战伤亡人员的路线护理的生理和医疗监测(Physiological and medical monitoring for en route care of combat casualties)”,创伤杂志,2008;64:S342-53。

[0175] [10].Gutierrez G,Reines HD,Wulf-Gutierrez ME.的“临床综述:出血性休克(Clinical review:hemorrhagic shock)”,急救护理,2004;8:373-81。

[0176] [11].Cocchi MN,Kimlin E,Walsh M,Donnino MW.的“处于休克中的创伤患者的识别和复苏(Identification and resuscitation of the trauma patient in shock)”,北美紧急医学诊所,2007;25:623-42,vii。

[0177] [12].Parks JK,Elliott AC,Gentilello LM,Shafi S.的“全身性低血压是创伤后休克的晚期标志:大型国家样本中先进创伤生命支持原则的验证研究(Systemic hypension is a late marker of shock after trauma:a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample)”,美国手术杂志,2006;192:727-31。

[0178] [13].Vandromme MJ,Griffin RL,Weinberg JA,Rue LW,3rd,Kerby JD.的“乳酸盐是比用于测定血液需求和死亡率的收缩压更好的预测因子:院前措施可以改善创伤分诊吗?(Lactate is a better predictor than systolic blood pressure for determining blood requirement and mortality:could prehospital measures improve trauma triage?)”,美国外科医师学会杂志,2010;210:861-7,7-9。

[0179] [14].Marik PE,Monnet X,Teboul JL.的“指导流体治疗的血液动力学参数(Hemodynamic parameters to guide fluid therapy)”,重症监护年鉴,2011;1:1。

[0180] [15].Desebbe O,Cannesson M.的“使用通气诱导的体积描记变化来优化患者体液状态(Using ventilation-induced plethysmographic variations to optimize patient fluid status)”,麻醉学中的当前观点,2008;21:772-8。

[0181] [16].Marik PE,Cavallazzi R,Vasu T,Hirani A.的“机械通气患者的动脉波形导出变量和流体反应性的动态变化:文献的全身性评价(Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients:a systematic review of the literature)”,急救护理医学,2009;37:2642-7。

[0182] [17].Teboul JL,Monnet X.的“具有自发呼吸活动的危重病人的容量反应性的预测(Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity)”,急救护理的当前意见,2008;14:334-9。

[0183] [18].Cotton BA,Guy JS,Morris JA,Jr.,Abumrad NN.的“侵袭性流体复苏策略的细胞、代谢和系统后果(The cellular,metabolic,and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies)”,休克,2006;26:115-21。

[0184] [19].Husmann B,Lefering R,Waydhas C等人的“增加院前置换量会导致差的临床病程和增加的死亡率吗?德国创伤外科学会的创伤登记的由事故现场的紧急医生管理的1896名患者的匹配对分析(Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality?A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site)”,外伤,2013;44:611-7。

[0185] [20].Beecher HK.的“战斗伤员的外科手术准备(Preparation of Battle Casualties for Surgery)”,手术年鉴,1945;121:769-92。

[0186] [21].Khoury等人的“多重生物电阻抗矢量对充血性心力衰竭的可走动病人监测

(Ambulatory monitoring of congestive heart failure by multiple bioelectric impedance vectors)”, JACC, 2009年3月24日, 53 (12): 1075-81。

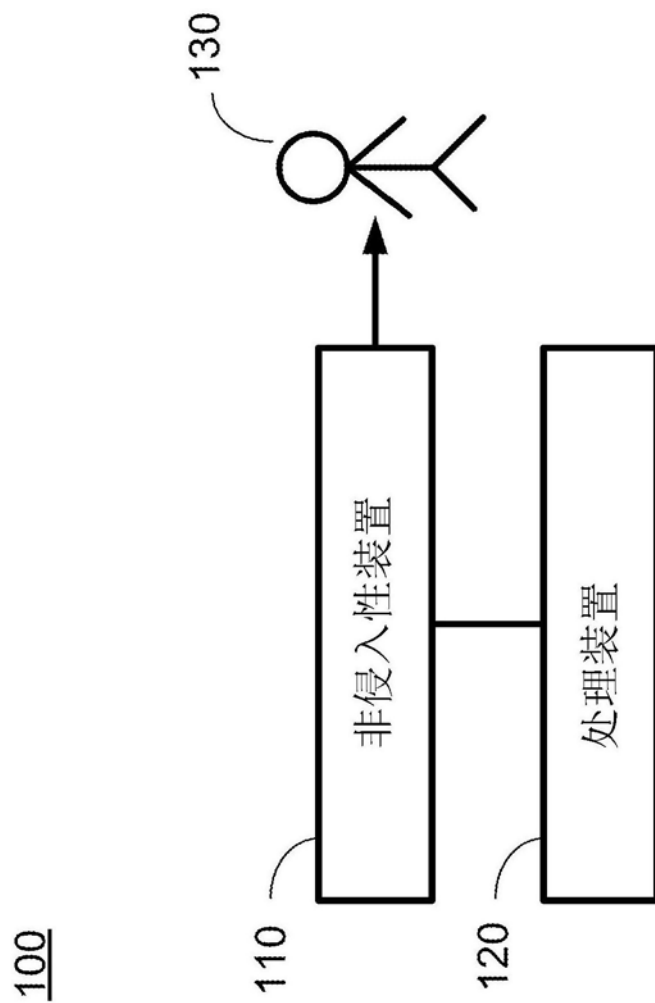


图1A

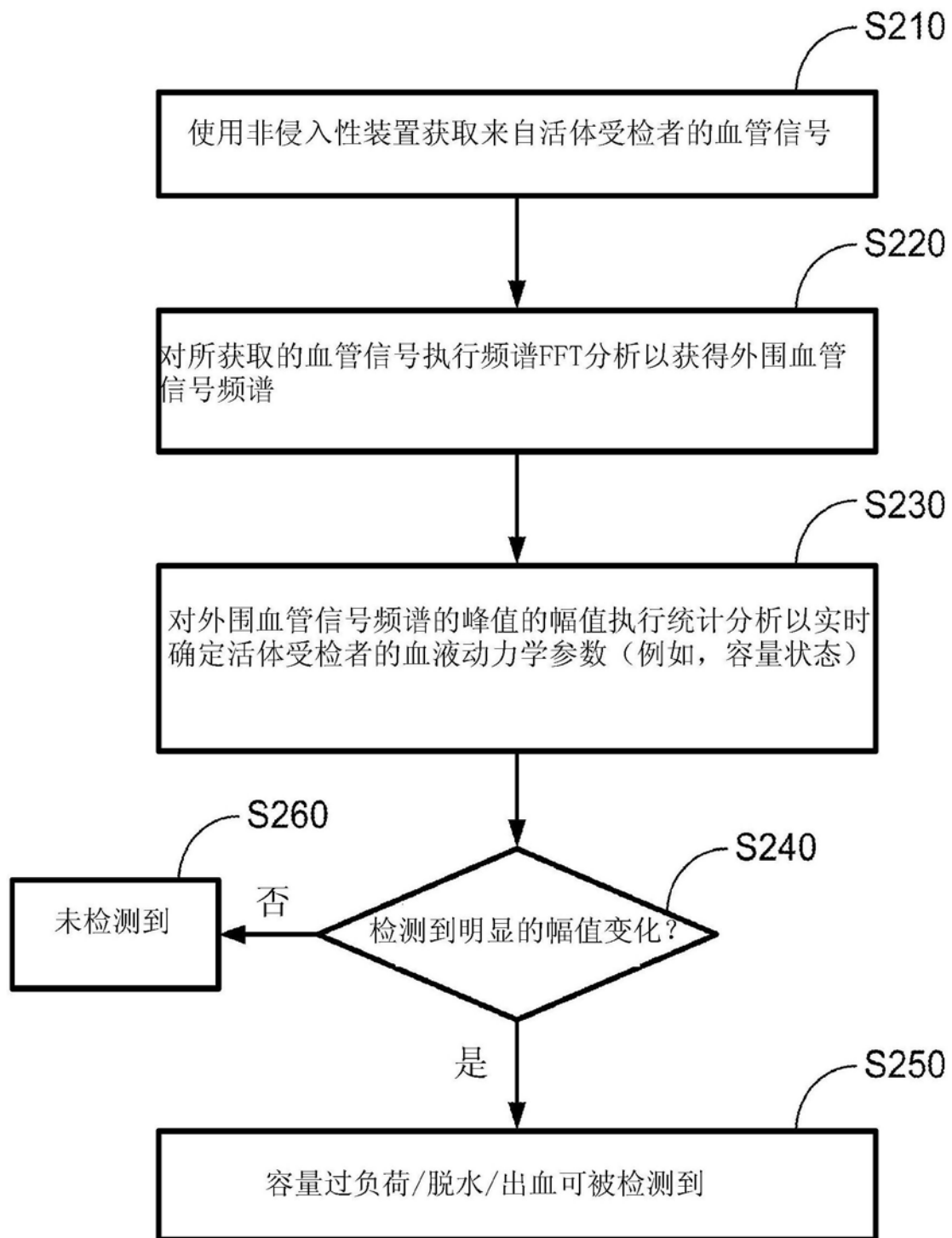


图2

300



图3A

300'

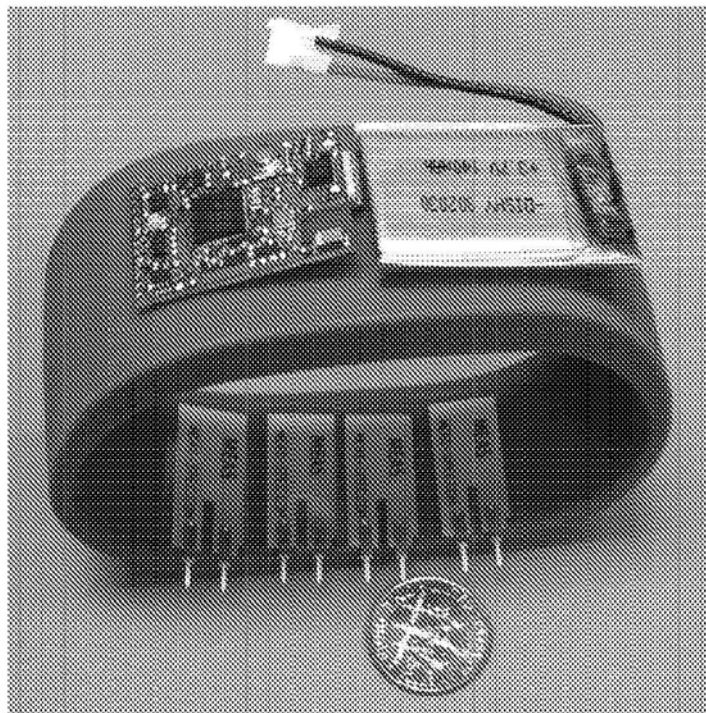


图3B



图3C

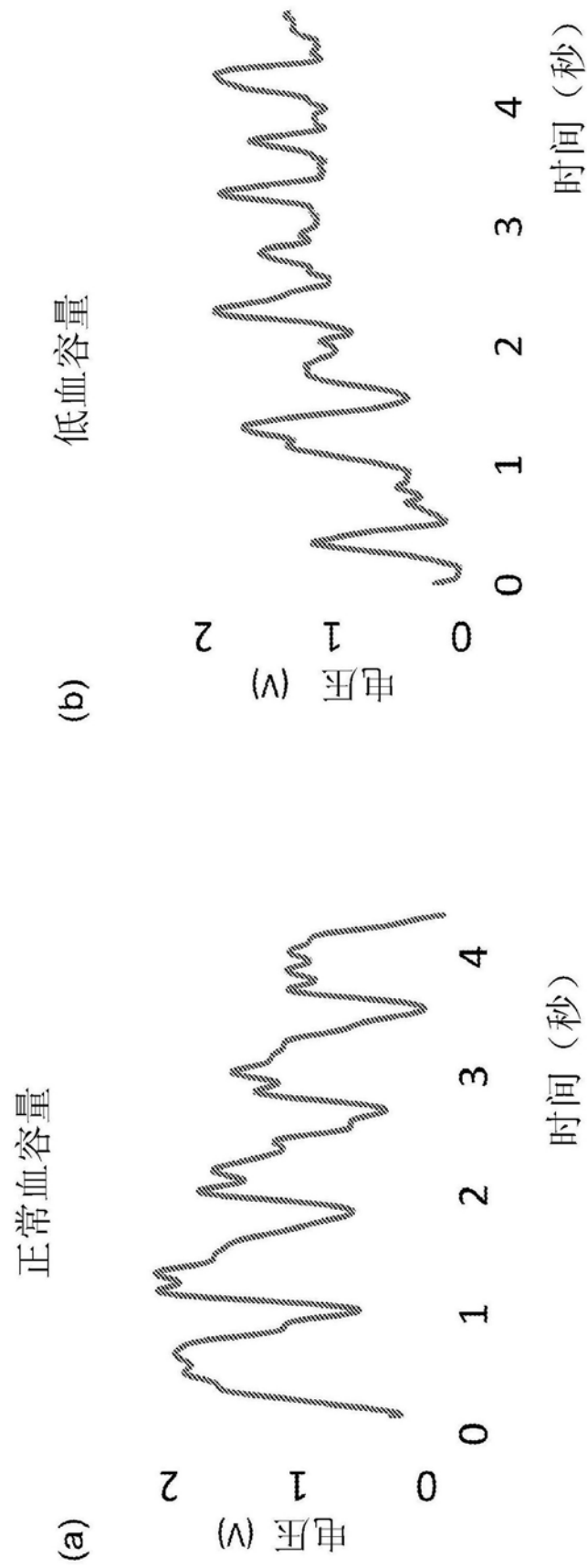


图4A

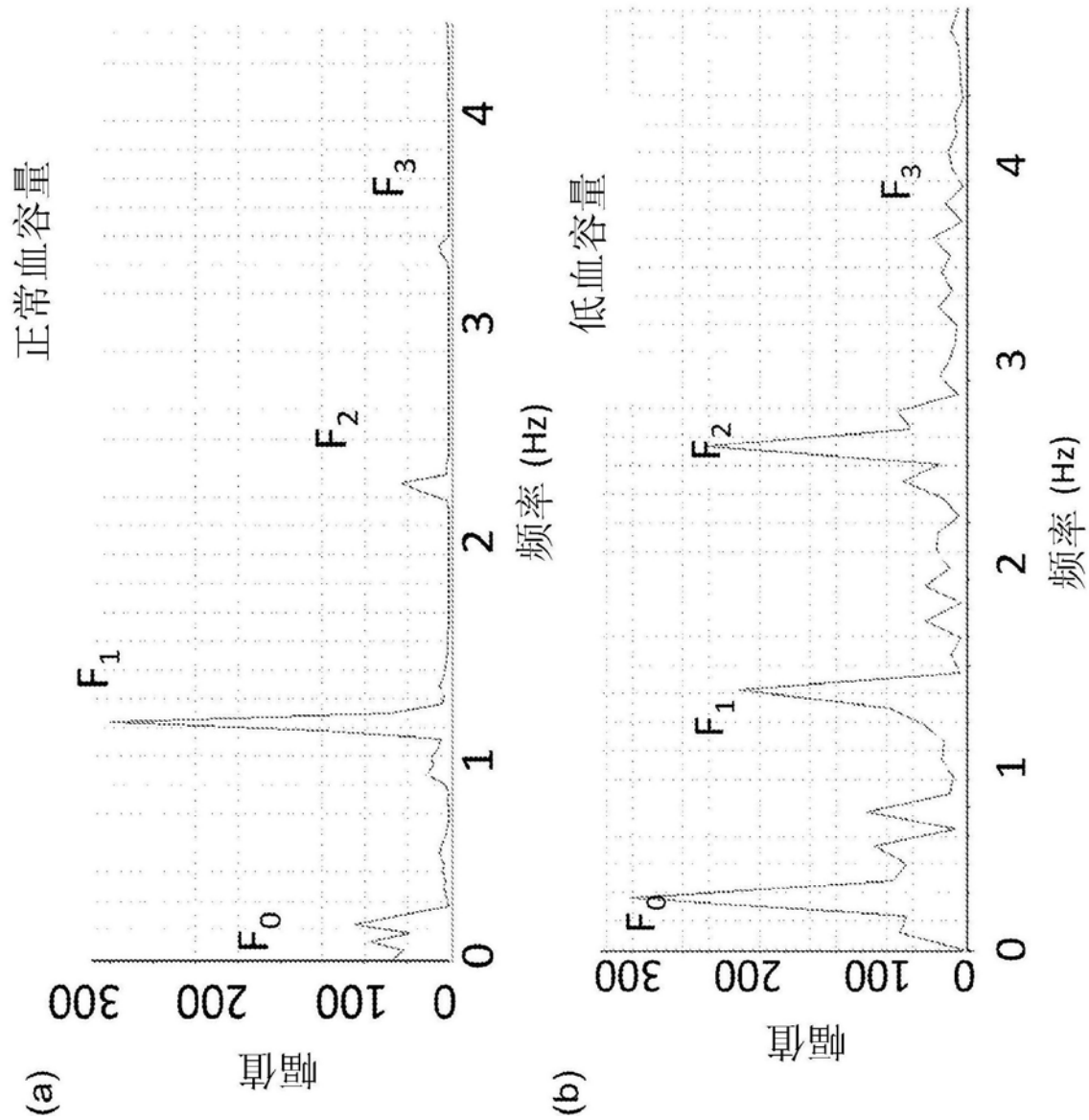


图4B

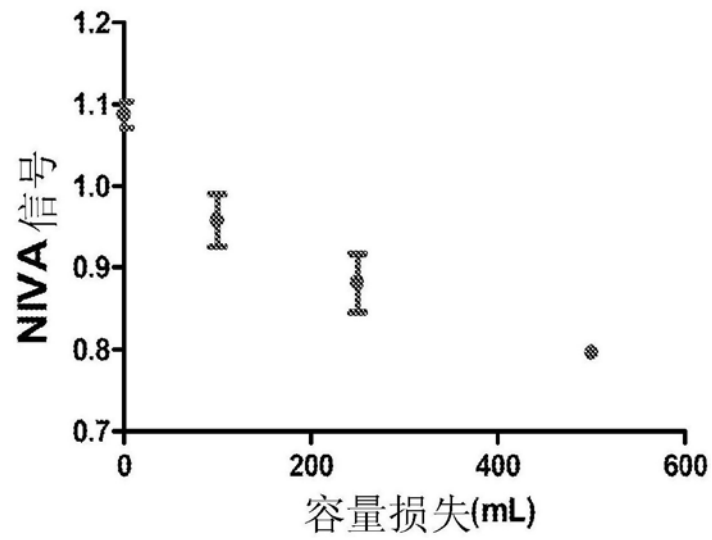


图5A

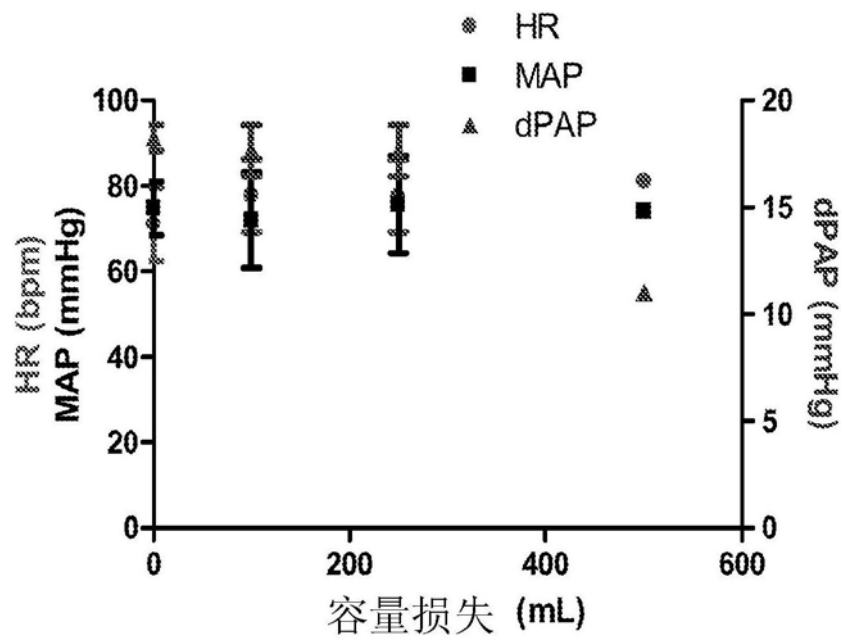


图5B

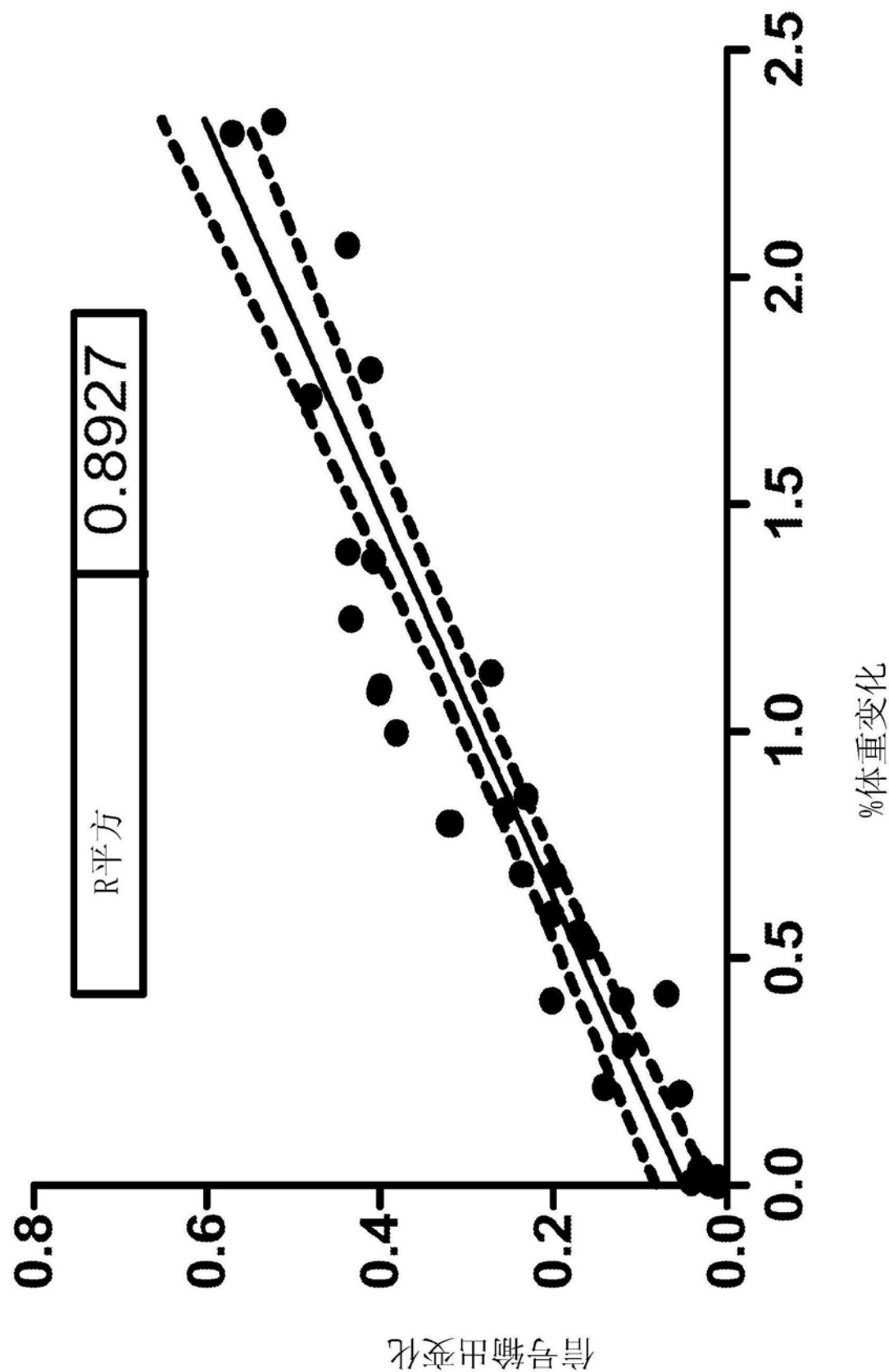


图6

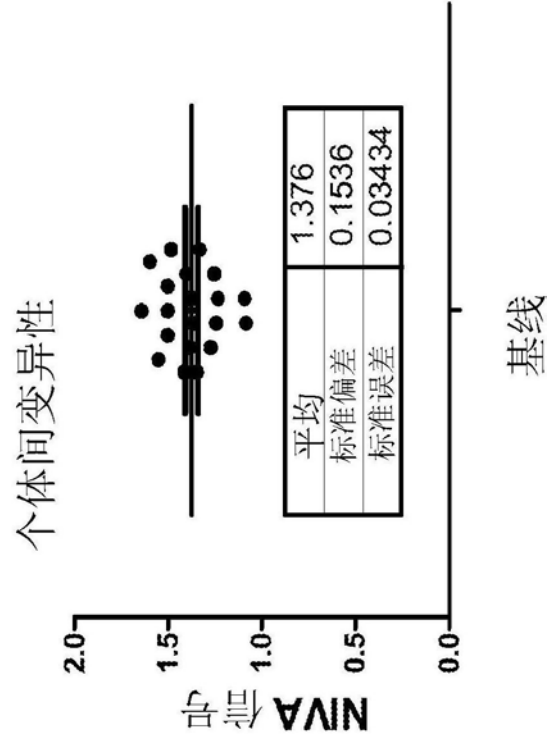


图7

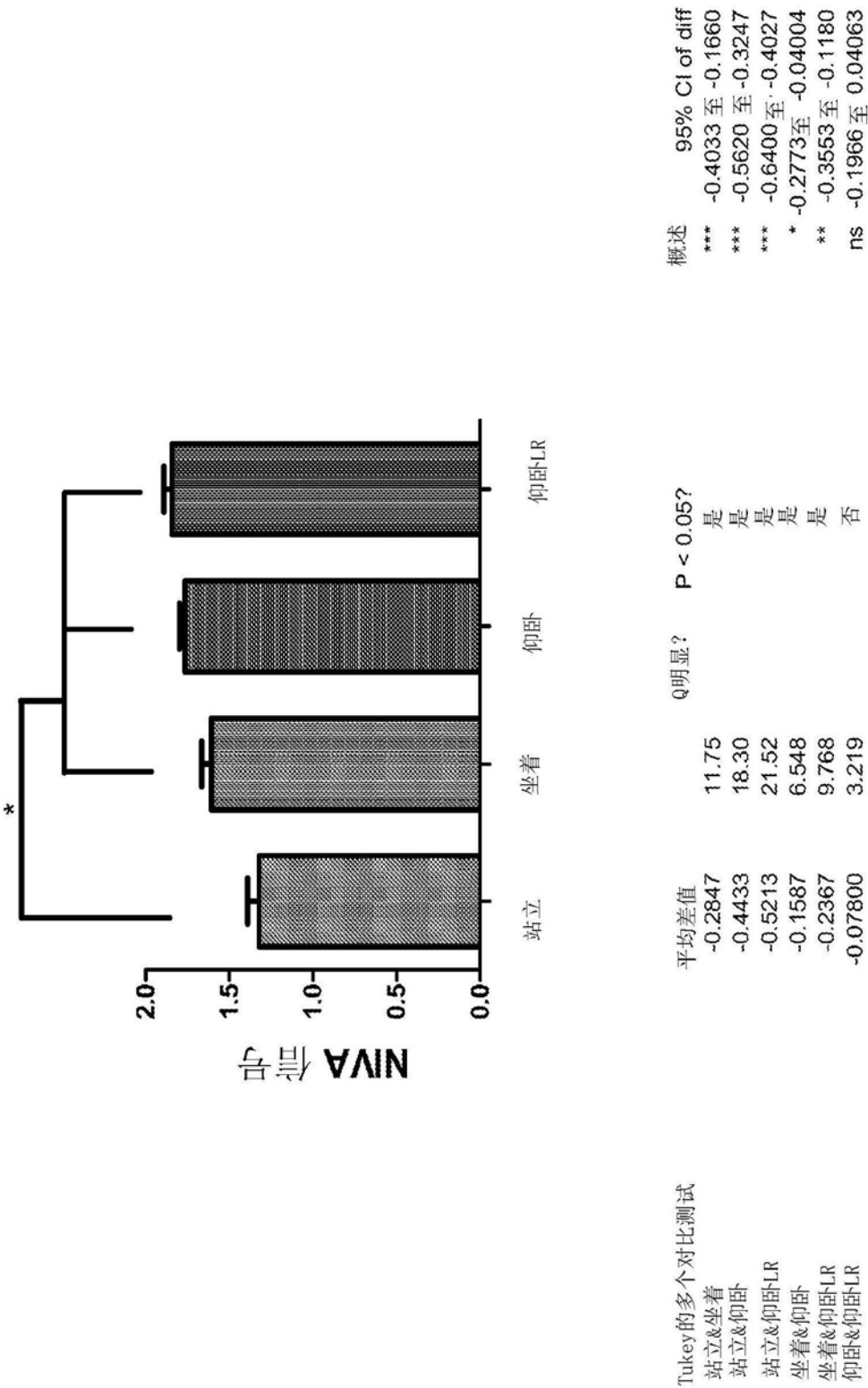


图8

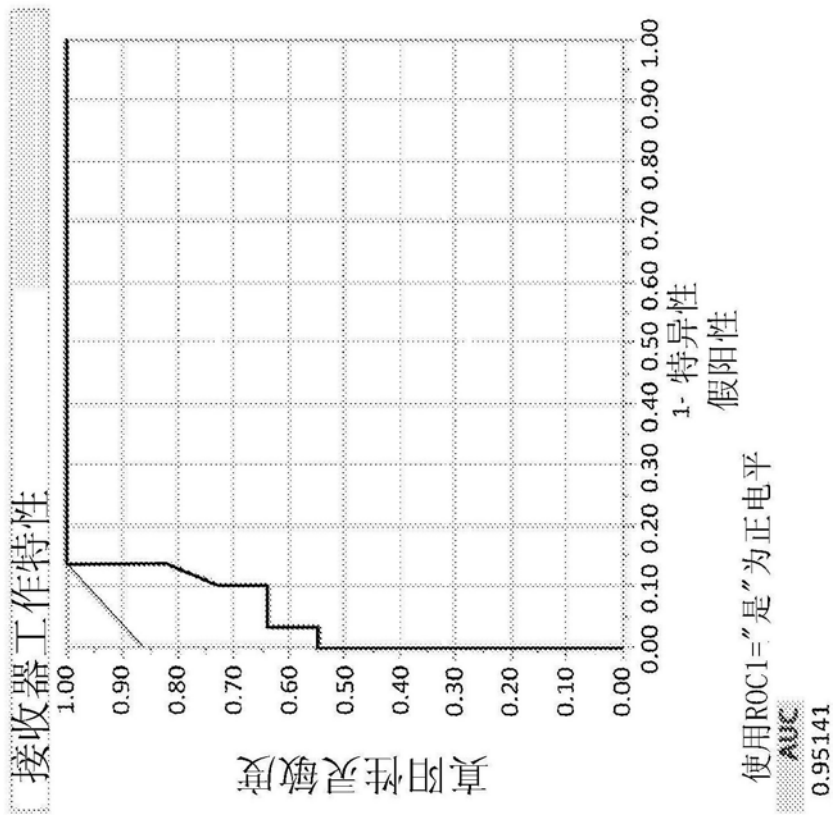


图9

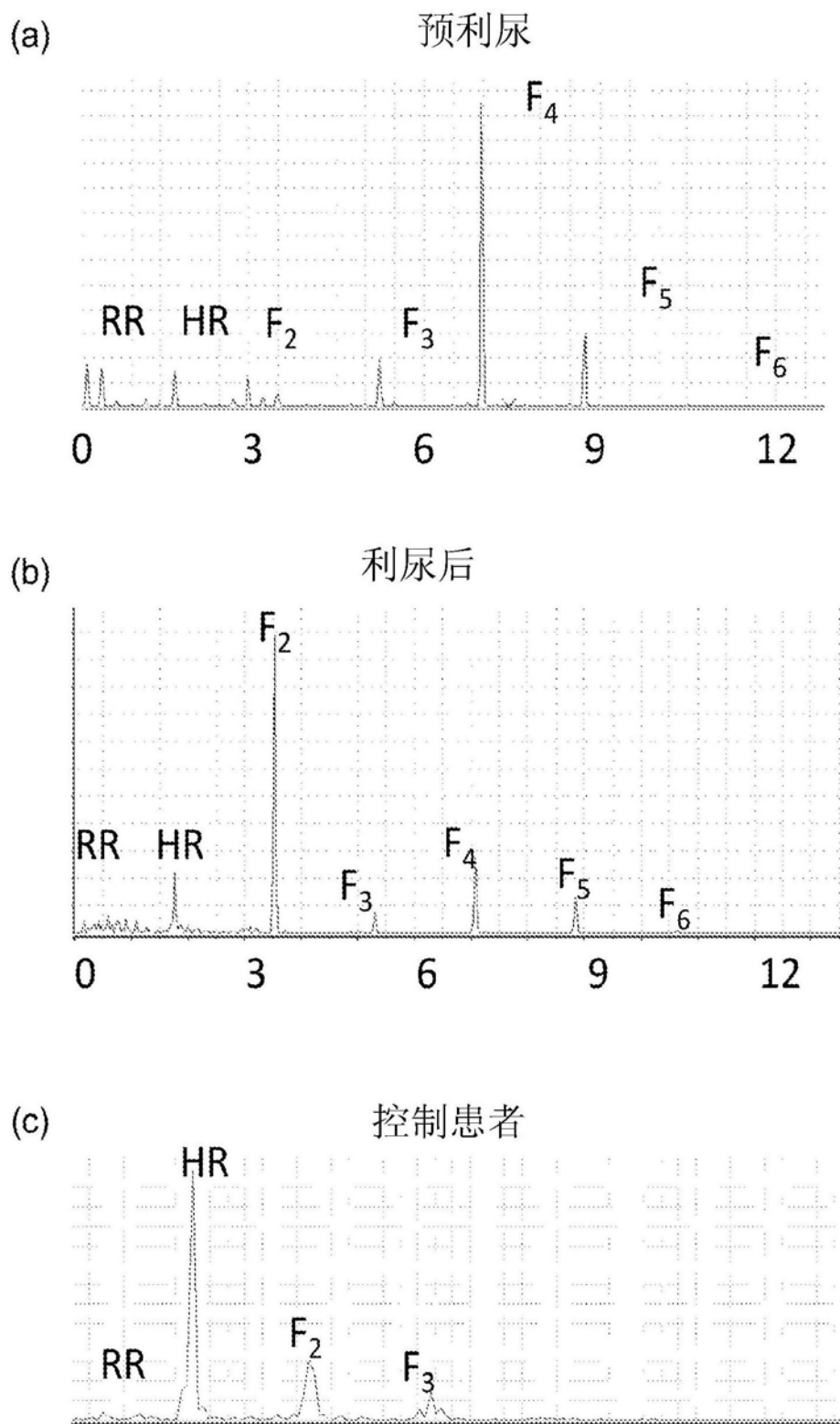


图10

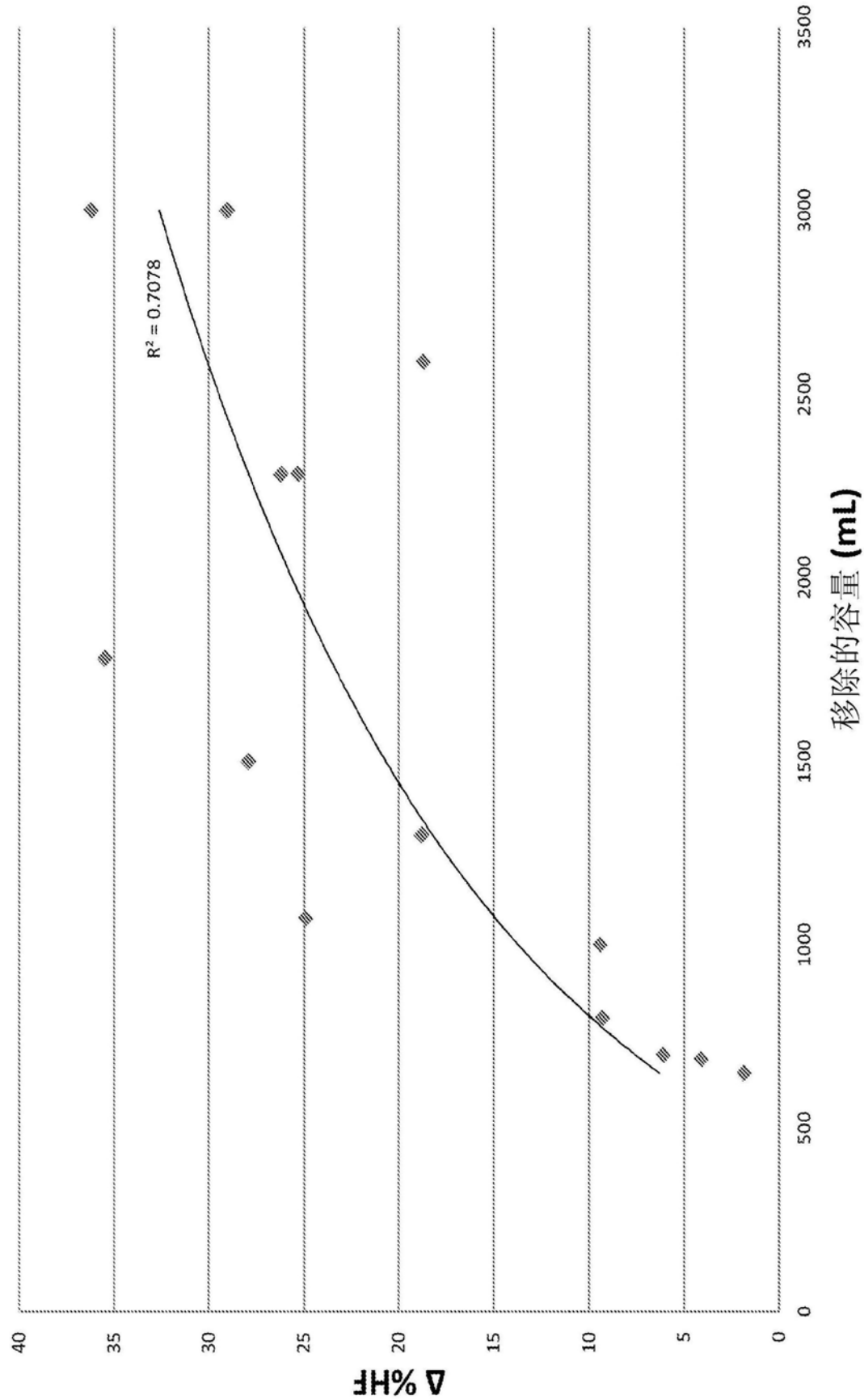


图11

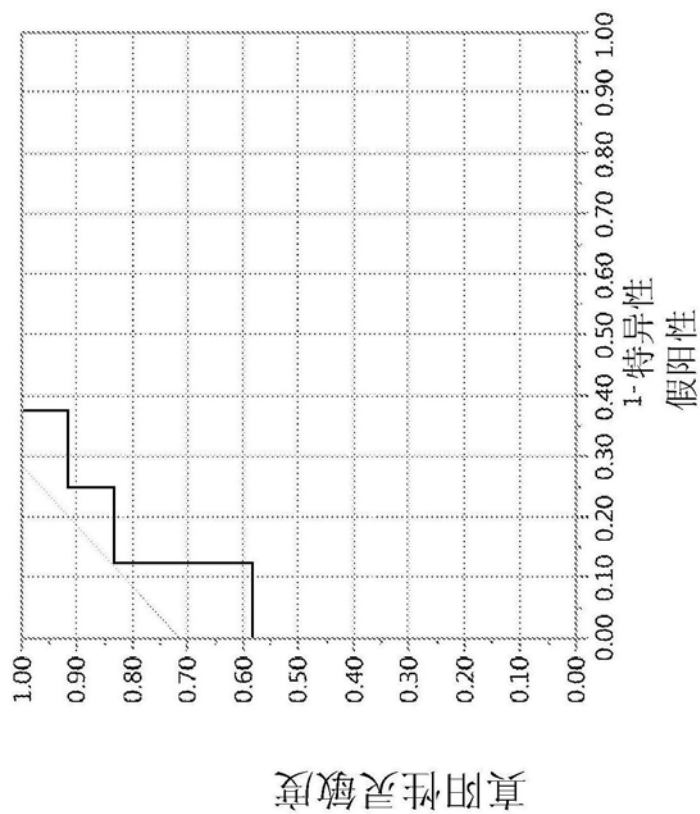


图12

专利名称(译)	用于出血检测和引导复苏的装置和方法及其应用		
公开(公告)号	CN106999064A	公开(公告)日	2017-08-01
申请号	CN201580063695.0	申请日	2015-11-13
[标]申请(专利权)人(译)	凡德比特大学		
申请(专利权)人(译)	范德堡大学		
当前申请(专利权)人(译)	范德堡大学		
[标]发明人	S伊格尔 C 布罗菲 K 霍金 F 巴乌德巴谢尔 R 波伊尔		
发明人	S·伊格尔 C·布罗菲 K·霍金 F·巴乌德巴谢尔 R·波伊尔		
IPC分类号	A61B5/02 A61B5/00 G06F19/00 A61B5/024 A61B5/08		
CPC分类号	A61B5/0002 A61B5/02007 A61B5/02028 A61B5/02042 A61B5/02438 A61B5/0816 A61B5/4875 A61B5/681 A61B5/7221 A61B5/7257 G16H40/63		
代理人(译)	赵志刚		
优先权	62/079367 2014-11-13 US 14/853504 2015-09-14 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明的方面涉及用于使用非侵入性血管分析(NIVA)来检测活体受检者的容量状态、容量过负荷、脱水、出血和复苏的实时评估以及包括但不限于心脏、肾脏和肝功能障碍的器官功能衰竭的系统和方法。在一个实施例中，包括至少一个传感器的非侵入性装置被用于从活体受检者实时地获取血管信号。该血管信号被发送至控制器，该控制器处理该血管信号以确定至少一个血液动力学参数，诸如活体受检者的容量状态。在某些实施例中，通过频谱快速傅立叶变换(FFT)分析来处理血管信号以获得外围血管信号频谱，以及可通过比较外围血管信号频谱的峰值的幅值来确定该活体受检者的容量状态。

