

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 21/27 (2006.01)

G01N 21/35 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680042917.1

[43] 公开日 2009年1月7日

[11] 公开号 CN 101341391A

[22] 申请日 2006.11.16

[21] 申请号 200680042917.1

[30] 优先权

[32] 2005.11.18 [33] US [31] 11/283,506

[86] 国际申请 PCT/US2006/044514 2006.11.16

[87] 国际公布 WO2007/061754 英 2007.5.31

[85] 进入国家阶段日期 2008.5.16

[71] 申请人 内尔科尔普里坦贝内特有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 克拉克·R·小贝克

约瑟夫·施米特 香农·E·坎贝尔

尼克·杜尔 卡里纳·瓦罗

拉斐尔·奥斯特洛夫斯基

马丁·德布赖采尼

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 王允方

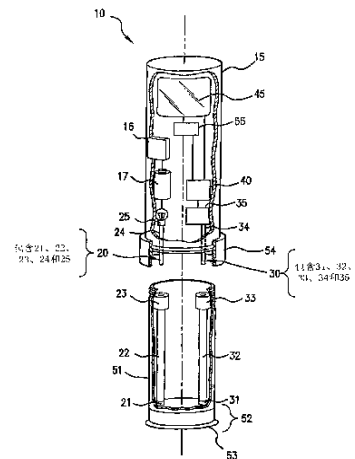
权利要求书 6 页 说明书 27 页 附图 10 页

## [54] 发明名称

估计组织中的细胞外水浓度的方法

## [57] 摘要

本发明揭示内容提供用于评估体液相关量度和/或其中的变化的系统、装置和/或方法。本发明揭示内容进一步提供用于使特定组织中的体液相关量度与相应的全身量度相关的系统、装置和/或方法。本发明揭示内容还提供用于评估此类量度以有利于与维持和/或恢复体液平衡有关的诊断和/或干预疗法的系统、装置和/或方法。



1. 一种用于评估受试者体内的细胞外水量度的方法，所述方法包括：

朝向所关注的组织部位放射具有至少一个波长的光，其中所述放射光的一部分被所述关注的组织部位反射；

从距所述关注的组织部位约一毫米到约五毫米的位置处检测被所述关注的组织部位反射的光的至少一个波长；

朝向参考组织部位放射具有至少一个波长的光，其中所述放射光的一部分被所述参考组织部位反射；

从距所述参考组织部位约一毫米到约五毫米的位置处检测被所述参考组织部位反射的光的至少一个波长；以及

对来自所述关注的组织部位的检测到的反射光和来自所述参考组织部位的检测到的反射光进行处理以计算所述细胞外水量度。
2. 根据权利要求1所述的方法，其中所述细胞外水量度选自血管内水分分数  $f_w^{IV}$ 、间质水分分数  $f_w^{IS}$ 、细胞外水分分数  $f_w^{EC}$ 、水平衡指数 Q 及其组合组成的细胞外水量度的群组。
3. 根据权利要求1所述的方法，其中所述细胞外水量度选自所述血管内水分分数的变化  $\Delta f_w^{IV}$ 、所述间质水分分数的变化  $\Delta f_w^{IS}$ 、所述细胞外水分分数的变化  $\Delta f_w^{EC}$ 、所述水平衡指数的变化  $\Delta Q$  及其组合组成的细胞外水量度的群组。
4. 根据权利要求1所述的方法，其中所述细胞外水量度是所述受试者全身的至少一部分的量度。
5. 根据权利要求4所述的方法，其进一步包括对所述细胞外水量度与一对照进行比较，并通过所述比较确定所述受试者全身的所述至少一部分是脱水还是含水过量。
6. 根据权利要求5所述的方法，其进一步包括向脱水的受试者施予水合疗法。
7. 根据权利要求5所述的方法，其进一步包括向含水过量的受试者施予脱水疗法。
8. 根据权利要求1所述的方法，其中所述关注的组织部位的静水压力不同于所述参考组织部位的静水压力。
9. 根据权利要求1所述的方法，其进一步包括在显示器上显示所述细胞外水量度。
10. 根据权利要求1所述的方法，其中由第一检测器检测到的光包括选自由 950-1400 nm、1500-1800 nm 和 2000-2300 nm 组成的波长群组的波长。
11. 根据权利要求9所述的方法，其中由所述第一检测器检测到的光的波长包括选自由

- 1180 nm、1125 nm、1168 nm、1170 nm、1185 nm、1190 nm、1230 nm、1245 nm、1250 nm、1274 nm、1275 nm、1300 nm、1330 nm、1710 nm、1730 nm、1740 nm 及其组合组成的波长群组的波长。
12. 根据权利要求 9 所述的方法，其中光的至少两个波长被所述第一检测器检测到。
  13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述波长相差至少 10 nm。
  14. 根据权利要求 1 所述的方法，其中由第二检测器检测到的光包括选自由 950-1400 nm、1500-1800 nm 和 2000-2300 nm 组成的波长带群组的波长带内的至少一个波长。
  15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中由所述第二检测器检测到的光的波长包括选自由 1180 nm、1125 nm、1168 nm、1170 nm、1185 nm、1190 nm、1230 nm、1245 nm、1250 nm、1274 nm、1275 nm、1300 nm、1330 nm、1710 nm、1730 nm、1740 nm 及其组合组成的波长群组的波长。
  16. 根据权利要求 14 所述的方法，其中光的至少两个波长被所述第二检测器检测到。
  17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中所述波长相差至少 10 nm。
  18. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述朝向所述关注的组织部位放射具有至少一个波长的光包括从光源放射光，且其中所述朝向所述参考组织部位放射具有至少一个波长的光包括从所述光源放射光。
  19. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述朝向所述关注的组织部位放射具有至少一个波长的光包括从第一光源放射光，且其中所述朝向所述参考组织部位放射具有至少一个波长的光包括从第二光源放射光。
  20. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述检测被所述关注的组织部位反射的具有至少一个波长的光包括用检测器来检测光，且其中所述检测被所述参考组织部位反射的具有至少一个波长的光包括用所述检测器来检测光。
  21. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述检测被所述关注的组织部位反射的具有至少一个波长的光包括用第一检测器来检测光，且其中所述检测被所述参考组织部位反射的具有至少一个波长的光包括用第二检测器来检测光。
  22. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述关注的组织部位和参考组织部位位于单一邻接器官内的两个不同部位处。
  23. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述关注的组织部位和参考组织部位位于不同器官内。
  24. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述关注的组织部位和参考组织部位在不同静水压力下处于大体相同的部位处。

25. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述评估大体上独立于光散射变化和温度变化。
26. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述光源距所述关注的组织部位约一毫米到约五毫米。
27. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述光源距所述参考组织部位约一毫米到约五毫米。
28. 根据权利要求1所述的方法, 其进一步包括(a)在所述放射之前从所述受试者切除所述关注的部位, (b)在所述放射之前从所述受试者切除所述参考部位, 或(c)在所述放射之前从所述受试者切除所述关注的部位和所述参考部位两者。
29. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述受试者是哺乳动物。
30. 根据权利要求29所述的方法, 其中所述哺乳动物是人类。
31. 一种用于评估受试者体内的全身细胞外水量度的方法, 所述方法包括:
  - 评估所述受试者体内的第一组织部位处的第一局部细胞外水量度;
  - 评估所述受试者体内的第二组织部位处的第二局部细胞外水量度; 以及
  - 对所述第一和第二局部细胞外水量度进行处理以产生全身细胞外水量度。
32. 根据权利要求31所述的方法, 其中所述第一组织部位包括皮肤。
33. 根据权利要求31所述的方法, 其中所述第二组织部位包括所述皮肤。
34. 根据权利要求31所述的方法, 其中评估所述第一局部细胞外水量度包括: 测量生物阻抗、经皮水份损失、粘弹性、红外光、磁共振、超声或其组合。
35. 根据权利要求31所述的方法, 其中评估所述第二局部细胞外水量度包括: 测量生物阻抗、经皮水份损失、粘弹性、红外光、磁共振、超声或其组合。
36. 根据权利要求31所述的方法, 其中所述细胞外水量度选自自由血管内水分分数  $f_w^{IV}$ 、间质水分分数  $f_w^{IS}$ 、细胞外水分分数  $f_w^{EC}$ 、水平衡指数  $Q$  及其组合组成的细胞外水量度的群组。
37. 根据权利要求36所述的方法, 其中所述细胞外水量度选自所述血管内水分分数的变化  $\Delta f_w^{IV}$ 、所述间质水分分数的变化  $\Delta f_w^{IS}$ 、所述细胞外水分分数的变化  $\Delta f_w^{EC}$ 、所述水平衡指数的变化  $\Delta Q$  及其组合组成的细胞外水量度的群组。
38. 根据权利要求31所述的方法, 其进一步包括在显示器上显示所述全身细胞外水量度。
39. 根据权利要求31所述的方法, 其中所述第一和第二组织部位是单一邻接器官内的两个不同位置。
40. 根据权利要求31所述的方法, 其中所述第一和第二组织部位位于不同器官内。

41. 根据权利要求 31 所述的方法，其中所述第一组织部位具有与所述第二组织部位不同的静水压力。
42. 根据权利要求 41 所述的方法，其中所述第一组织部位与所述第二组织部位处于组织中的相同位置。
43. 根据权利要求 41 所述的方法，其中所述受试者是哺乳动物。
44. 根据权利要求 43 所述的方法，其中所述哺乳动物是人类。
45. 根据权利要求 31 所述的方法，其进一步包括 (a) 在所述评估之前从所述受试者切除所述第一组织部位，(b) 在所述评估之前从所述受试者切除所述第二组织部位，或 (c) 在所述评估之前从所述受试者切除所述第一组织部位和所述第二组织部位两者。
46. 一种用于评估细胞外液体积的变化的方法，所述方法包括：  
测量在具有第一静水压力的组织部位处由光学检测器接收的第一光学信号；  
测量在具有第二静水压力的组织部位处由光学检测器接收的第二光学信号；  
从所述第一和第二组光学信号估计体液含量；以及  
确定所述体液含量估计值与静水压力差异的关系，并从所述关系估计细胞外液体积的变化。
47. 根据权利要求 46 所述的方法，其中所述第一和第二光学信号独立地选自反射率、透射率和吸光度组成的光学信号群组。
48. 根据权利要求 46 所述的方法，其进一步包括在显示器上显示细胞外液体积的变化。
49. 根据权利要求 44 所述的方法，其中所述第一光学信号包括选自 950-1400 nm、1500-1800 nm 和 2000-2300 nm 组成的波长群组的至少一个波长。
50. 根据权利要求 46 所述的方法，其中所述第二光学信号包括选自 950-1400 nm、1500-1800 nm 和 2000-2300 nm 组成的波长群组的至少一个波长。
51. 根据权利要求 46 所述的方法，其中所述具有第一静水压力的组织部位和所述具有第二静水压力的组织部位位于单一邻接器官内的两个不同部位处。
52. 根据权利要求 46 所述的方法，其中所述具有第一静水压力的组织部位和所述具有第二静水压力的组织部位位于不同器官内。
53. 根据权利要求 46 所述的方法，其中所述测量大体上独立于光散射变化和温度变化。
54. 根据权利要求 46 所述的方法，其中所述受试者是哺乳动物。
55. 根据权利要求 54 所述的方法，其中所述哺乳动物是人类。
56. 根据权利要求 46 所述的方法，其进一步包括 (a) 在所述测量所述第一光学信号之

前从所述受试者切除所述具有第一静水压力的组织部位，(b)在所述测量所述第二光学信号之前从所述受试者切除所述具有第二静水压力的组织部位，或(c)在所述测量所述第一和第二光学信号之前从所述受试者切除所述具有第一静水压力的组织部位和所述具有第二静水压力的组织部位两者。

57. 一种用于评估受试者体内的全身体液量度的系统，所述系统包括：

经配置以评估所关注的组织部位处的局部体液量度的局部体液含量探测器；

经配置以评估组织参考部位处的局部体液量度的局部体液含量探测器；以及

处理装置，其中所述处理装置可操作地耦合到所述经配置以评估所关注的组织部位处的局部体液量度的局部体液含量探测器，可操作地耦合到所述经配置以评估组织参考部位处的局部体液量度的局部体液含量探测器，且经配置以处理所关注的组织部位处的局部体液含量量度和组织参考部位处的局部体液含量量度以产生全身体液含量量度。

58. 根据权利要求 57 所述的系统，其进一步包括组织压缩器，所述组织压缩器经配置以改变所关注的组织部位的静水压力，改变组织参考部位的静水压力，或改变所关注的组织部位与组织参考部位两者的静水压力。

59. 根据权利要求 57 所述的系统，其进一步包括生物阻抗探测器。

60. 根据权利要求 57 所述的系统，其进一步包括光学分光光度测定法探测器。

61. 根据权利要求 57 所述的系统，其中所述系统的至少一部分配置为无菌的、可消毒的、一次性的、可更换的或可修复的。

62. 一种用于评估受试者体内的细胞外液量度的系统，所述系统包括：

局部体液含量探测器，其经配置以评估组织部位处的局部体液含量量度；

位置信息传感器，其经配置以评估所述探测器、所关注的组织部位或所述探测器与所关注的组织部位的位置信息；以及

处理器，其中所述处理器可操作地耦合到所述局部体液含量探测器，可操作地耦合到所述位置信息处理器，且经配置以处理局部体液含量量度和位置信息以产生细胞外液量度。

63. 一种用于评估体液量度的探测器，所述探测器包括：

探测器外壳，其经配置以放置在接近所关注的组织部位处并具有至少一个无菌表面；

近红外光放射光纤缆线，其连接到所述探测器外壳且经配置以将具有至少一个波长的辐射传导到所述组织位置；

近红外光检测光纤缆线，其连接到所述探测器外壳且经配置以从所述组织位置接收至少一个波长的辐射；以及

组织压缩器，其经配置以改变所关注的组织部位的静水压力，改变组织参考部位的静水压力，或改变所关注的组织部位与组织参考部位两者的静水压力。

64. 根据权利要求 63 所述的探测器，其中所述探测器配置为一次性的。
65. 根据权利要求 63 所述的探测器，其进一步包括处理装置，所述处理装置经配置以处理来自所述光放射光纤缆线的辐射、来自所述光检测光纤缆线的辐射和来自位置信息传感器的位置信息，以产生体液相关量度。
66. 一种用于评估细胞外液含量量度的系统，所述系统包括：
  - 用于评估第一静水压力下组织部位处的体液含量量度的构件；
  - 用于评估第二静水压力下组织部位处的体液含量量度的构件；以及
  - 用于处理所述第一静水压力下所述组织部位处的所述体液含量量度和所述第二静水压力下所述组织部位处的所述体液含量量度以产生细胞外液含量量度的构件。

## 估计组织中的细胞外水浓度的方法

### 相关申请案

2003年10月30日申请的第10/699,610号美国专利申请案，其为2003年5月20日申请的第10/441,943号美国专利申请案的部分接续申请案，而所述第10/441,943号美国专利申请案是2001年3月16日申请的第09/810,918号美国专利申请案（现为第6,591,122号美国专利）的接续申请案，且以上申请案以引用的方式并入本文中。

### 技术领域

本发明涉及用于评估和估计一个或一个以上体液量度的装置和方法。

### 背景技术

脱水可与发展成牙科疾病、尿道感染、支气管肺病症、肾结石、便秘、较差的免疫功能、心血管病变和认知功能减退的增加的风险相关联。体液平衡的维持通常可能是病重患者的照料与治疗中最重要的问题之一，然而医生只能使用少数诊断工具来帮助他们处理这项重大任务。举例来说，患有充血性心力衰竭的患者常常遭受慢性全身浮肿，而慢性全身浮肿必须控制在严格限度内以确保适当的组织灌注并防止危险的电解质紊乱。遭受腹泻的婴儿和儿童的脱水如果不及时诊断和治疗的话可能危及生命。

判断浮肿或脱水的严重程度的最普通方法是基于主观的临床症状（例如，肢体肿胀、粘膜干燥）的判读，以及由对排尿频率、心率、尿素氮（BUN）/肌酸酐比率和血液电解质水平和/或蛋白质水平的测量所提供的额外信息。然而，这些现有的单变量评估法均不提供易于确定水保持或损耗的手段。

### 发明内容

因此，需要用于监视体液（例如，水）量度的较少侵入性、较少主观性且较准确的方法和装置。根据一些特定实例实施例，本发明涉及用于评估体液相关量度和其中的变化的系统、装置和/或方法。根据本发明，其它特定实例实施例进一步涉及用于使（例如）特定组织中的体液相关量度与相应的全身量度相关的系统、装置和/或方法。

根据一些特定实例实施例，本发明提供用于评估受试者体内的细胞外液量度的方法，其包含（a）从光源朝向所关注的组织部位放射具有至少一个波长的光，其中所放射的光的一部分被所关注的组织部位反射，（b）从距光源约零毫米到约二十毫米（例如，从约一毫米到约五毫米）的位置处检测被所关注的组织部位反射的光的至少一个波长，

(c) 从光源朝向参考组织部位放射具有至少一个波长的光，其中所放射的光的一部分被参考组织部位反射，(d) 从距光源约零毫米到约二十毫米（例如，从约一毫米到约五毫米）的位置处检测被参考组织部位反射的光的至少一个波长，以及 (e) 对来自所关注的组织部位的检测到的反射光和来自参考组织部位的检测到的反射光进行处理以计算细胞外水量度。根据一些特定实例实施例，本发明进一步提供用于评估受试者体内的细胞外水量度的方法，其包含 (a) 评估受试者体内的第一组织部位处的第一局部水量度，(b) 评估受试者体内的第二组织部位处的第二局部水量度，以及 (c) 对所述第一和第二局部水量度进行处理以产生全身细胞外水量度。在其它特定实例实施例中，本发明提供用于评估细胞外液体积的变化量的方法，其包含 (a) 测量具有第一静水压力的组织部位处由光学检测器接收的第一光学信号，(b) 测量具有第二静水压力的组织部位处由光学检测器接收的第二光学信号，(c) 从第一和第二组光学信号中估计体液含量，以及 (d) 确定所述体液含量估计值与静水压力的差异的关系，并从所述关系中估计细胞外液体积的变化。本发明额外提供用于评估受试者体内的全身体液量度的系统和/或装置，所述系统和/或装置包含：局部体液含量探测器，其经配置以评估所关注的组织部位处的局部体液量度；局部体液含量探测器，其经配置以评估组织参考部位处的局部体液量度；以及处理装置，其中所述处理装置可操作地耦合到经配置以评估所关注的组织部位处的局部体液量度的局部体液含量探测器，可操作地耦合到经配置以评估组织参考部位处的局部体液量度的局部体液含量探测器，且经配置以处理所关注的组织部位处的局部体液含量量度和组织参考部位处的局部体液含量量度以产生全身体液含量量度。在其它特定实例实施例中，用于评估受试者体内的体液量度的系统和/或装置可包含：局部体液含量探测器，其经配置以评估组织部位处的局部体液含量量度；位置信息传感器，其经配置以评估探测器、所关注的组织部位或探测器与所关注的组织部位的位置信息；以及处理器，其中所述处理器可操作地耦合到局部体液含量探测器，可操作地耦合到位置信息处理器，且经配置以处理局部体液含量量度和位置信息以产生细胞外液量度。

在本发明的一些特定实例实施例中，用于评估细胞外液含量量度的系统和/或装置可包含：用于评估第一静水压力下组织部位处的体液含量量度的构件；用于评估第二静水压力下组织部位处的体液含量量度的构件；以及用于处理第一静水压力下组织部位处的体液含量量度和第二静水压力下组织部位处的体液含量量度以产生细胞外液含量量度的构件。

根据本发明的一些特定实例实施例，用于评估体液量度的探测器可包含：探测器外壳，其经配置以放置在接近所关注的组织部位处；近红外光放射光纤缆线，其连接到探

测器外壳且经配置以将具有至少一个波长的辐射传导到组织位置；近红外光检测光纤缆线，其连接到探测器外壳且经配置以从组织位置接收辐射的至少一个波长；以及组织压缩器，其经配置以改变（例如，增加或减小）组织部位（例如，所关注的组织部位、组织参考部位，或所关注的组织部位与组织参考部位两者）的静水压力。在一些特定实例实施例中，探测器可进一步包含至少一个无菌表面（例如，探测器可在该处与对感染敏感的损坏组织或其它组织相关联和/或接触）。

## 附图说明

通过部分参考以下描述内容和附图将了解本发明的一些特定实例实施例，附图中：

图 1 是水含量作为 20 与 79 岁之间的男性和女性的总质量和瘦质量的百分比的条形图。

图 2 是水含量作为 20 与 79 岁之间的男性和女性的无脂质量和无脂无骨质量的百分比的条形图。

图 3 是对同一受试者的单独无脂或瘦水分数（“ $f_w^L$ ”）测量之间的相关度的曲线图。

图 4A 展示根据本发明的教导具有处于啮合位置的一次性水探测器的系统的一个实例的等距视图；

图 4B 展示具有处于脱离位置的一次性水探测器的图 4A 的水评估系统的剖视图；

图 5A 展示根据本发明的教导具有处于啮合位置的一次性水探测器的系统的一个实例的等距视图；

图 5B 展示具有处于脱离位置的一次性水探测器的图 5A 的系统的剖视图；

图 5C 展示图 5A 的系统的变型的等距视图，其中监视器与基础单元分离且一次性水探测器与受试者的躯干的中线接触；

图 6 展示在不同高度取得的在活组织检查中测量瘦水分数（ $f_w^L$ ）的结果。

图 7 展示具有与活组织检查同时搜集的数据的光学  $f_w^L$  估计值。

图 8 展示当包含脂肪时局部与全身水分数之间的关系（ $f_w$ ）。所述测量在一系列 1 小时步骤中通过静脉注射流体（1L 乳酸林格氏液）的小猪（年龄：1-3 个月，质量：10-20 kg）体内进行。在估计局部与全身水分数之前，在 20 分钟周期内施予每一流体大丸剂，之后是 40 分钟的平衡。通过实验结束时均质畜体的化学分析来确定作为全身质量的分数的全身水（ $f_w$ ）。通过将实验期间动物的质量与解剖后身体成分分析进行组合并假定质量变化仅由水含量变化引起，可在实验中的任何点确定  $f_w$ 。从腹部和胸部上的部位收集活组织（直径为 5-8 mm，且约 3 mm 深）。对于图中显示的每一数据点，求 3-9 个活组

织检查结果的平均值，小心地平衡从质量中心上方取得的活组织的数目与从质量中心下方取得的活组织的数目。使用相同化学分析方法来执行整个畜体和局部活组织样本的成分分析。

图9展示来自与图8相同的实验的数据，只是局部和总体水计算为瘦质量 ( $f_w^L$ ) 而不是总质量 ( $f_w$ ) 的分数。

### **具体实施方式**

根据一些特定实例实施例，本发明的系统、装置和/或方法可用于评估、监视和/或调节受试者体内或受试者的任何部分内的体液（例如，水）状态。举例来说，通常向处于手术或重病特护的患者多次施予各种流体以及利尿剂，而不评估患者水合作用。在缺乏此类反馈的情况下，患者可能有不适当或过量全身性水合的风险。根据另一特定实例实施例，本发明的系统、装置和/或方法可用于通过评估一个或一个以上体液相关量度来使该风险最小化。根据又一特定实例实施例，本发明的系统、装置和/或方法可应用于受试者身体的任何组织和/或区域。可在任何多细胞生物和/或多细胞生物的任何部分中评估体液量度。在一些特定实例实施例中，受试者可以是哺乳动物（或其它动物）。在其它特定实例实施例中，哺乳动物受试者可以是人类。

水在身体内一般可分割到两个隔室中的一者中，即细胞内部（细胞内隔室）和细胞外部（细胞外隔室）。细胞外隔室进一步划分为血管和间质隔室。根据又一特定实例实施例，本发明的系统、装置和/或方法可允许评估体液相关量度，包含（不限于）：(a) 总水分分数 ( $f_w^T$ )、(b) 无脂和/或瘦组织水分分数 ( $f_w^L$ )、(c) 血管内水分分数 ( $f_w^{IV}$ )、(d) 血管外水分分数 ( $f_w^{EV}$ )、(e) 间质水分分数 ( $f_w^{IS}$ )、(f) 细胞内水分分数 ( $f_w^{IC}$ )、(g) 细胞外水分分数 ( $f_w^{EC}$ ) 和/或 (h) 其组合。

根据本发明的教导可使用量化身体内的体液（例如，水）的若干方法，包含（不限于）：生物阻抗、经皮水份损失、粘弹性测量、电介质电导、光学分光光度测定法、磁共振、超声和/或其组合。举例来说，可使用生物阻抗分析和/或生物电阻抗分光术来施加电流以评估组织传导性，且借此获得局部和/或全身性体液量度。

可使用本发明的系统、装置和/或方法来评估受试者身体的任何组织部位。在一些特定实例实施例中，可评估皮肤表面处或附近的部位的体液（例如，水）含量。在其它特定实例实施例中，可评估器官表面处或器官内的局部组织部位的水含量。可评估的器官包含（不限于）：脑、眼睛、鼻、嘴、食道、胃、皮肤、肠、肝脏、胆囊、胰腺、脾脏、心脏、血液、肺脏、肾脏、肝脏、阴道、子宫颈、子宫、输卵管、卵巢、阴茎、睾丸、

前列腺、膀胱和/或胰腺。可评估的组织包含（不限于）：肌肉、骨骼、脂肪、筋和/或韧带。

### 体液评估

根据本发明的一些非限定性特定实例实施例，可在单一组织中评估体液量度。此类单一部位评估可与额外信息组合以依据相同量度和/或另一量度估计受试者全身水状态。举例来说，可基于评估部位的水状态与全身体液量度紧密相关的经验判断来选择评估部位。此类部位可包含（不限于）：侧卧的受试者的躯干的中线和心脏位于前额下方的受试者的前额，且全身量度可以是无脂百分比的水。也可利用其它部位。

本发明还提供特定实例实施例，其中可基于所证明的、计算的或估计的直接或成比例相关将全身量度用作组织特定的体液量度的代替物。在一个实例中，可获得和/或使用全身体液量度来估计和/或确定相应的局部体液量度。全身体液量度（例如，总间质体积）也可用作不同局部量度（例如，局部间质体积）的代替物。

漫反射率或透射率近红外（“NIR”）分光术方法可用于测量组织中的体液（例如，水）的分数。皮肤的体液（例如，水）含量的增加或减少产生其 NIR 反射光谱在三个主要波长带（950-1400 nm、1500-1800 nm 和 2000-2300 nm）中的独特变化，在所述三个主要波长带中非血红蛋白（主要为角蛋白、胶原蛋白和弹性蛋白）、脂质、血红蛋白和水吸收光。

组织水分数  $f_w$  可定义为水的浓度与水和组织的其它成分的吸光度总和的比率，或者：

$$f_w = \frac{C_w}{C_T} \quad (1)$$

其中  $C_w$  是水的浓度，且  $C_T$  是组织成分的组的浓度。在一些实施例中，可以分数重量、分数体积、摩尔浓度、摩尔浓度或其它单位为单位来表达浓度。如数值模拟和实验研究表明，可在存在非特定散射变化、温度和其它干涉变量的情况下测量组织水分数。

通过将不同频谱波长下测量的组织反射率（或透射率）进行组合来计算组织成分的浓度。组织的各种成分（除水之外）的吸光度可包含在这些测量中。举例来说，在一个特定实例实施例中，可包含所有其它主要组织成分（例如，非血红蛋白、脂质（“脂肪”）和血红蛋白），因而计算总组织水分数  $f_w^T$ 。

在其它特定实例实施例中，可从测量的组织水分数中特定地排除组织的某些成分。

本发明预期使用排除组织成分的任何手段，包含（不限于）：分光镜方法、物理方法和/或计算方法。

本文揭示用于从组织水分数的计算中排除某些组织成分的分光镜方法的非限定性实例，在一种特定实例实施例中，可选择归因于所选择的组织成分的吸光度影响可能较小的光谱区域。举例来说，可以大于约 1150 nm 的波长测量反射率或透射率以减少血红蛋白吸光度的影响。在另一实例中，可通过适当组合以多个波长进行的光学测量来取消归因于组织成分的吸光度影响。在血红蛋白的情况下，可以短至 950 nm 的波长测量反射率或透射率，但可通过适当组合以多个波长进行的反射率或透射率的测量来减少血红蛋白吸光度的影响。

在一些特定实例实施例中，可使用此类分光镜方法从  $C_T$  中排除归因于脂质的吸光度。这样做产生无脂或瘦组织中的分数水  $f_w^L$ 。

用于排除某些组织成分的物理方法的非限定性实例包含 (a) 对评估部位施加力，以及 (b) 将源-检测器相对于评估部位放置在界定的位置。施加到评估部位的力可以是万有引力。举例来说，在质心下方的评估部位（例如，踝）可含有移动成分。为了从测量中减少或消除移动成分，受试者可（例如）重新定向，以使得评估部位在受试者的质心上方（例如，使受试者躺在医院病床上并将踝抬高到心脏以上）。不限于任何动作机制，当评估部位在质心上方时，移动组织成分可响应于万有引力而流出评估部位。

施加到评估部位的力也可以是压力。在一些特定实例实施例中，可在评估部位处施加和/或释放压力之前和之后测量分数水，从而允许将组织的移动血管内或间质部分包含在测量中或从测量中排除。可通过任何方法（包含（不限于）使用压缩重量、箍带、皮带或其它装置）将压力施加到评估部位。通过将压力适当施加到评估部位，可能评估血管内空间中的分数水含量  $f_w^{IV}$  和/或血管外空间中的分数水含量  $f_w^{EV}$  或者间质空间或细胞内空间中的分数水含量。在额外特定实例实施例中，可通过光电容积描记，例如通过利用血液通过组织的天然动脉搏动来实现这些测量。

还可通过相对于评估部位选择性地放置源-检测器来实现从评估中排除一些组织成分的吸光度。在一些特定实例实施例中，源和检测器可彼此分离约零毫米到约二十毫米（例如，约一毫米到约五毫米，或多达 6.5 毫米）。然而，视部位和源-检测器而定，可利用其它分离距离。分离可以真皮为目标，同时避免将仅指示皮肤的角质层的浅穿透。分离还可避免进入高下伏脂肪含量层或甚至进一步到达含骨骼层中的深穿透。为了避免使光分路通过表皮表层，光源和/或检测器可经配置以具有低数值孔，例如小于约 0.3 弧度。然而，视光源和/或检测器而定，可使用其它孔。

如果必要，可通过（例如）将以测量反射率时的波长通过真皮的光学路径长度紧密匹配来使水分数评估对于散射变化的敏感度最小化。可通过明智地选择具有类似的吸收散射特性的波长（例如，波长组）来实现此匹配。此类波长和/或波长组可选自上文论述的三个主要波长带（950-1400 nm、1500-1800 nm 和 2000-2300 nm）中的任一者。根据一些特定实例实施例，波长、波长对和/或组可在这三个主要带中的一者内选择，而不是从这些带之间选择。举例来说，1180 和 1300 nm 的波长对是一波长组，其中以这些波长通过真皮的光学路径长度尽可能紧密地匹配。根据一些特定实例实施例，在一带内，可选择相差约一（1）纳米到约四百五十（450）纳米的波长。举例来说，可选择一带内的相差约 5 纳米、约 10 纳米、约 15 纳米、约 20 纳米、约 25 纳米、约 30 纳米、约 35 纳米、约 40 纳米、约 45 纳米、约 50 纳米、约 55 纳米、约 60 纳米、约 65 纳米、约 70 纳米、约 75 纳米、约 80 纳米、约 85 纳米、约 90 纳米、约 95 纳米、约 100 纳米、约 105 纳米、约 110 纳米、约 115 纳米、约 120 纳米、约 125 纳米、约 130 纳米、约 135 纳米、约 140 纳米、约 145 纳米、约 150 纳米、约 155 纳米、约 160 纳米、约 165 纳米、约 170 纳米、约 175 纳米、约 180 纳米、约 185 纳米、约 190 纳米、约 195 纳米、约 200 纳米，或约 200 纳米以上的波长。

各种生物组织成分的光吸收峰值可随着温度变化而改变。可通过将测量反射率时的波长选择为接近水吸收光谱中的温度等吸光度波长来使水分数评估对温度变化的敏感度最小化。举例来说，可在吸收光谱中不发生显著温度改变的点处选择波长。或者，如果温度改变的程度已知或可估计，那么可选择波长组，以使得当组合光学测量以计算组织水量度的值时可在数学上消除温度改变。此类波长组可选自上文论述的三个主要波长带（950-1400 nm、1500-1800 nm 和 2000-2300 nm）中的任一者。根据一些特定实例实施例，波长、波长对和/或组可在这三个主要带中的一者内选择，而不是从这些带之间选择。举例来说，1195 和 1300 nm 的波长对是水吸收光谱中的这样一对温度等吸光度波长。

近红外光源可经配置以放射一个或一个以上波长。检测器可相应地经配置以检测一个或一个以上波长的反射率透射率或吸光度。反射率数据可根据等式（2）而转换为吸光度数据：

$$A = \log \{1/R(\lambda)\} \quad (2)$$

其中 R 是在波长  $\lambda$  处的反射率。当放射并检测到两个或两个以上波长时，所测量的反射率透射率可经组合以形成单一比率、比率之和、形式为  $\log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)]$  的比率的比

率，和/或  $\log[R(\lambda)]$  项的加权和的比率，其中分子主要取决于水的吸光度，且分母主要取决于水与其它特定组织成分的体积分数之和，使得分母对于这些特定成分和水的任一者的浓度的变化近似同等敏感。

因此，在本发明的一个特定实例实施例中，可根据以下等式，基于两个波长处的反射率透射率  $R(\lambda)$  的测量以及根据经验选择的校准常数  $c_0$  和  $c_1$  来估计水分数  $f_w$ ：

$$f_w = c_1 \log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)] + c_0 \quad (3)$$

如数值模拟以及体外实验中所证明，可使用等式 (3) 在 50% 与 80% 之间的水含量范围内以近似  $\pm 2\%$  的精确度来估计总组织水分数  $f_w^T$ ，其中在两个波长处测量反射率  $R(\lambda)$  且根据经验确定校准常数  $c_0$  和  $c_1$ 。适宜的波长对的实例包含 (但不限于) (a)  $\lambda_1=1300$  nm 和  $\lambda_2=1168$  nm 以及 (b)  $\lambda_1=1230$  nm 和  $\lambda_2=1168$  nm。

还可根据以下等式 (4)，基于三个波长处的反射率或透射率  $R(\lambda)$  的测量以及根据经验确定的校准常数  $c_0$ 、 $c_1$  和  $c_2$  来估计水分数  $f_w$ ：

$$f_w = c_2 \log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)] + c_1 \log[R(\lambda_2)/R(\lambda_3)] + c_0 \quad (4)$$

可使用并入有额外波长处的反射率测量的等式 (4) 来获得更佳的绝对准确度。对于切离的皮肤体外实验的结果指示波长三元组 ( $\lambda_1=1190$  nm、 $\lambda_2=1170$  nm、 $\lambda_3=1274$  nm) 基于等式 (4) 产生总组织水含量的准确的估计值。

根据一些特定实例实施例，可根据以下等式 (5)，基于三个波长处的反射率或透射率  $R(\lambda)$  的测量以及根据经验确定的校准常数  $c_0$  和  $c_1$  来估计水分数  $f_w$ ：

$$f_w = c_1 \frac{\log[R(\lambda_1)/R(\lambda_2)]}{\log[R(\lambda_3)/R(\lambda_2)]} + c_0 \quad (5)$$

使用等式 (5) 获得的估计值的准确度可好于使用还并入有额外波长处的反射率测量的等式 (4) 而获得的估计值的准确度。数值模拟指示可使用等式 (5) 将总组织水估计在  $\pm 0.5\%$  内，其中在三个紧密间隔的波长： $\lambda_1=1710$  nm、 $\lambda_2=1730$  nm 和  $\lambda_3=1740$  nm 处测量反射率。额外的数值模拟指示可使用等式 (5) 通过将 1125、1185 和 1250 nm 处的反射率测量进行组合来实现瘦组织水含量  $f_w^L$  的准确测量。

组织体液监视器可向临床医师提供患者需要较多、较少还是不需要流体来实现所需

的水合状态的指示。此类测量可能由于人类脂肪含量的高度可变性的缘故而不如临床上所需（此时使用报告相对于总质量或总组织含量的分数水的仪器来确定）的那样普遍适用。脂肪含有极少的水，因此身体的分数脂肪含量的变化直接导致身体的分数水含量的变化。

当对许多患者求平均时，脂肪含量的性别和年龄相关差异揭示水含量的全身性变化。此观察结果已在文献中较好地证明，如（例如）图 1 所示。图 1 所示的值是从科恩（Cohn）等人的 *J. Lab. Clin. Med.* (1985) 105(3), 305-311 的表 II-III 中计算出的。

相比之下，当从计算中排除脂肪时，健康的受试者体内的分数水含量  $f_w^L$  在性别和年龄上可能是一致的，如（例如）图 1 和 2 所示。这暗示对于某些情形来说， $f_w^L$  可能是比  $f_w$  在临床上更为有用的测量。如果从计算中排除骨骼质量，那么可观察到受试者之间的分数水含量的“正常”水平的变化的额外减少，如图 2 中可看到。这可能归因于身体的骨骼含量往往随年龄而减小（例如，由于骨质疏松）的事实。因此，使用本发明的源-检测器分离、波长带选择或计算算法进行的组织中  $f_w^L$  的测量可与作为无脂无骨身体含量的分数的全身水含量紧密相关。

还可根据以下等式，基于多个波长处的反射率  $R(\lambda)$  的测量来估计组织水分分数  $f_w$ ：

$$f_w = \frac{\left[ \sum_{n=1}^N p_n \log\{R(\lambda_n)\} \right] - \left[ \sum_{n=1}^N p_n \right] \log\{R(\lambda_{N+1})\}}{\left[ \sum_{m=1}^M q_m \log\{R(\lambda_m)\} \right] - \left[ \sum_{m=1}^M q_m \right] \log\{R(\lambda_{M+1})\}} \quad (6)$$

其中  $p_n$  和  $q_m$  是校准系数； $R(\lambda)$  是以  $\lambda$  波长接收的辐射的测量值；且  $n=1-N$  和  $m=1-M$  表示可由波长的相同或不同组合组成的多个波长的指数。

组织分析物的量化的障碍可能是受试者之间的组织的散射系数的高度可变性。根据等式 (6) 确定分数组织水所提供的优点是，（例如）如果从同一波长带（950-1400 nm、1500-1800 nm 或 2000-2300 nm）内选择  $N+1$  个波长，则可消除散射变化。以下提供对等式 (6) 消除散射变化的方式的说明。

可根据比尔-朗伯（Beer-Lambert）等式的修改形式来给组织反射率建模：

$$\log[R\lambda] = -I(\lambda) \sum_{j=1}^J c_j \epsilon_j(\lambda) - \log\{I_0(\lambda)\} \quad (7)$$

其中：

$R$  是组织反射率；

$l$  是波长为  $\lambda$  的光的平均路径长度；

$c_j$  和  $c_j$  是组织中成分  $j$  的消光系数和浓度；且

$\log \{I_0(\lambda)\}$  是散射偏移项。

根据此模型，散射对组织反射率的相依性是归因于偏移项  $\log \{I_0(\lambda)\}$  和路径长度变化项  $l(\lambda)$ 。由于散射系数随波长而缓慢变化，所以通过从同一波长带内选择所有波长可将波长对散射系数的相依性忽略不计到良好的近似。在这些情形下，通过将波长  $N+1$  (或  $M+1$ ) 处的反射率的对数乘以用于与  $N$  (或  $M$ ) 个其它波长处的反射率的对数相乘的系数之和的负数，消去了等式 (6) 的分子和分母两者中的散射偏移项。这可 (例如) 通过将等式 (7) 代入等式 (6) 的分子中以获得等式 (8) 而看出：

$$\left[ \sum_{n=1}^N p_n \log \{R(\lambda_n)\} \right] - \left[ \sum_{n=1}^N P_n \right] \log \{R(\lambda_{N+1})\} =$$

$$-l \sum_{n=1}^N \left[ p_n \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_n) \right] + l \left[ \sum_{n=1}^N P_n \right] \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_{N+1}) \quad (8)$$

回顾等式 (8)，展示已消去散射偏移项，但散射相依路径长度变化项  $l$  仍存在。当组合等式 (6) 的分子和分母时，也消去了路径长度变化项，如等式 (9) 所示：

$$f_w = \frac{-\sum_{n=1}^N \left[ p_n \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_n) \right] + \left[ \sum_{n=1}^N P_n \right] \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_{N+1})}{-\sum_{m=1}^M \left[ q_m \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_m) \right] + \left[ \sum_{m=1}^M q_m \right] \sum_{j=1}^J c_j \varepsilon_j(\lambda_{M+1})} \quad (9)$$

因此，等式 (9) 取决于组织的成分的浓度和消光系数并取决于校准系数  $p_n$  和  $q_m$ 。

除了提供可变的散射补偿外，使用等式 (6) 的方法还通过放松可通过使用上述等式 (5) 而强加的一些约束来实现较一般的实施方案。举例来说，为了提供  $f_w$  的测量的某一水平的准确度，等式 (5) 中的分子可能需要对水浓度的变化敏感但对所有其它组织成分中的变化不敏感。更明确地说，等式 (5) 可能要求除水之外的所有组织成分 (例如，脂质、非血红素蛋白和/或血红蛋白) 的吸光度在波长 1 和 2 处近似相等。在等式 (6) 中可去除此约束，在等式 (6) 中选择系数  $p_n$  以消除除水之外的所有组织成分的吸光度。

另外，为了提供一定程度的  $f_w$  测量准确度，等式 (5) 中的分母可能需要对水分数将被标准化的所有组织成分的浓度变化同等敏感。另外，等式 (5) 可进一步要求将从水分数标准化中排除的所有组织成分在波长 2 和 3 处的吸光度相等。在等式 (6) 中可去除此约束，在等式 (6) 中可选择系数  $q_m$  以消去归因于某些成分的吸光度影响，同时使对剩余组织成分的吸光度敏感性相等。

对于无脂水分数测量，可选择等式 (6) 的分子中的系数  $p_n$  以消去来自组织的除水之外的所有主要光吸收成分的影响。类似地，可选择等式 (6) 的分母中的系数  $q_m$  以消去来自除水和蛋白质之外的所有组织成分的影响。另外，可选择系数  $q_m$  以在体积分数的基础上使分母对水和蛋白质的变化的敏感度相等。通过计算这两个项的比率可得到瘦组织中的水浓度的分数体积测量。

另外，可通过选择等式 (6) 的分母中的系数  $q_m$  以使得所有组织成分（包含脂质）在分数体积的基础上相等来实现将等式 (6) 应用于总组织体积中分数水含量  $f_w^T$  的测量。

通过放松由等式 (5) 强加的一些约束，等式 (6) 的使用可产生分数组织水含量的较准确的预测（出于上文陈述的理由）。可基于上文揭示的标准使用各种波长组合。

用实验方法测量水、非血红素蛋白、脂质和血红蛋白的消光系数以选择用于与等式 (6) 一起测量瘦组织中的分数水含量  $f_w^T$  的波长组合。在机构伦理委员会 (IRB) 批准的情况下，从本地医院的 37 位不同志愿者处收集真实组织数据。传感器测量从指垫反射的光，源-检测器间隔约为 2.5 mm。在每对测量之间从组织完全去除传感器。

各种波长组合应用于组织吸光度的数值模型。接着将并入有最有希望的波长组合的算法的再现性与真实组织数据进行比较。可利用将 4 个波长（例如，1180、1245、1275 和 1330）处的测量进行组合的算法。通过使用波长的这种选择，如图 3 所示的测量之间的再现性为 0.37%，从而指示使用本文揭示的方法的组织水测量的高度再现性。

除了提供测量组织水分数的方法外，根据以上等式 (6) 的方法还可具有组织中的分析物的分数量化的一般用途。通过适当选择波长和系数，等式 (6) 可扩展到组织中的任何组织成分或成分组合相对于任何其它成分或成分组合的分数浓度测量。举例来说，此等式还可适用于确定组织中的分数血红蛋白含量。

因此，根据一个特定实例实施例，本发明提供一种评估组织中的总血红蛋白的分数体积的方法，其包含：测量血红蛋白强吸光度的波长处的反射率；测量剩余组织成分（例如，水、脂质和/或非蛋白质）吸光度（例如，强吸光度）的波长处的反射率；将这些测量值输入等式 (6) 中；以及计算组织中的总血红蛋白的分数体积。可选择等式 (6) 的分子中的系数  $p_n$  以消去来自除总血红蛋白之外的所有组织成分的吸光度影响。选择等式

(6) 的分母中的系数  $q_m$  以使所有主要组织成分的吸光度影响在体积分数的基础上相等。用于实现此测量的特定波长组合的一个实例可以是 805 nm、1185 nm 和 1310 nm。在 805 nm 处，氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的吸光度近似相等。在 1185 nm 处，水、非血红蛋白和脂质的吸光度在分数体积的基础上近似相等。在 1300 nm 处，组织吸光度可由水支配。

根据本发明的又一特定实例实施例，可执行组织中的不同种类的血红蛋白的分数浓度的测量。一般来说，所述方法提供测量包括一个或一个以上种类的血红蛋白的第一组中的血红蛋白的分数浓度相对于组织中包含一个或一个以上血红蛋白种类的第二组中的血红蛋白的浓度的方式。可选择等式 (6) 的分子中的系数  $p_n$  以消去来自除组 1 中所包含的血红蛋白种类之外的所有组织成分的吸光度影响。可选择等式 (6) 的分母中的系数  $q_m$  以使除组 2 中所包含的血红蛋白种类之外的所有组织成分的吸光度影响相等。组 1 和 2 是身体组织或血液中存在的血红蛋白种类的子组。举例来说，这些血红蛋白种类包含氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、碳氧血红蛋白、高铁血红蛋白、硫血红蛋白等。且一般来说，如本文所使用，其它生理参数具有各能够在不同波长处吸收光的成分的其它子组。当组 1 包括氧合血红蛋白且组 2 包括氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白时，用于实现所述测量的特定波长组合的实例可以是 735、760 和 805 nm。

所属领域的一般技术人员将了解，在本发明的原则下可将额外项添加到等式 (3) - (6)。这些额外项可用于并入额外波长处进行的反射率测量，且因此 (例如) 可能进一步改进准确性。

根据额外特定实例实施例，本发明提供使用分光光度测定法对进入和/或离开血流的流体变化进行量化评估的方法。不限于任何特定动作机制，此特定实例实施例认识到当心脏跳动时由皮肤中的血管膨胀引起的搏动产生特定波长处的反射率的变化。这些变化可与血液和周围的间质组织中光的有效吸收之间的差异成比例。数值模拟指示，如果选择水吸收足够强的波长，那么根据以下等式 (10) 血液中的水的分数  $f_w^{IV}$  与周围组织中的水的分数  $f_w^{EV}$  之间的差异可与在两个波长处测量的去标准化的反射率变化的比率 ( $\Delta R/R$ ) 成比例：

$$f_w^{EV} - f_w^{IV} = c_1 \frac{(\Delta R/R)\lambda_1}{(\Delta R/R)\lambda_2} + c_0 \quad (10)$$

其中  $c_0$  和  $c_1$  是根据经验确定的校准常数。此差异在时间上的积分提供转入和/或离

开毛细管的流体的量的测量。

本发明的一些特定实例实施例提供使用等式 (11) 评估水平衡指数 Q 的方法：

$$Q = \frac{f_w^{IV} - f_w^{EV}}{f_h^{IV}} = a_1 \frac{(\Delta R/R)_{\lambda_1}}{(\Delta R/R)_{\lambda_2}} + a_0 \quad (11)$$

其中

$f_h^{IV}$  是血液中血红蛋白的分数体积浓度；且

$a_0$  和  $a_1$  是校准系数。

使用等式 (11) 来确定水平衡可能与使用上述等式 (10) 类似，其中  $f_h^{IV}$  设定为等于 1。然而，使用等式 (10) 可通过不忽略  $f_h^{IV}$  对所导出的结果的影响而产生较准确的判定。这种省略的效果可通过允许总血红蛋白在正常生理范围内变化并计算当  $f_h^{IV}$  固定或准许变化时由等式 (10) 提供的结果之间的差异来理解。举例来说，当  $f_h^{IV}$  在 0.75 与 0.80 之间变化且  $f_w^{IV}$  在 0.09 与 0.135 之间变化的情况下执行计算时，所得的误差有 +/-20 % 那么大。在极端血液损失或血管流体超载（血容量不足或血容量过多）的情形下，误差可能较大。

由等式 (10) 提供的指数可在不进一步处理的情况下用于临床用途。举例来说，Q 和分数组织水 ( $f_w$  或  $f_w^L$ ) 的同时测量可直接和/或间接提供体液的体积和克分子渗透压浓度两者的变化的临床指示。或者，指数 (Q) 可与血液中的分数血红蛋白浓度  $f_h^{IV}$  的单独测量（例如可通过血流比容计或总血红蛋白的标准临床测量提供）组合，以提供血管内和血管外水含量之间的差的测量值  $f_w^{IV} - f_w^{EV}$ 。

表 1 列举临床上观察到的（来自生理学，第 2 版，林达 S. 克斯坦左 (Linda S. Costanzo)、威廉姆斯 (Williams) 和维尔金斯 (Wilkins)、巴尔蒂摩 (Baltimore)，1998 年，第 156 页) 体液中的体积和克分子渗透压浓度变化与血液中水的分数体积 ( $f_w^{IV}$ ) 的所产生的变化的预期方向和量值、组织中水的分数体积 ( $f_w^{EV}$ )、血液中血红蛋白的分数体积 ( $f_h^{IV}$ )、Q 的分子 ( $Q_n$ )、Q 的分母的倒数 ( $1/Q_d$ )、组合结果 ( $Q_n/Q_d=Q$ ) 和瘦组织中水的分数体积  $f_w^L$  的组合的 6 个实例。

举例来说，等渗压体积膨胀（例如，由等渗盐水的灌注引起的膨胀）可导致血液中水的分数 ( $f_w^{IV}$ ) 的增加，血管外水分数 ( $f_w^{EV}$ ) 的较小增加，和/或血液中血红蛋白的分数浓度 ( $f_h^{IV}$ ) 的较大程度减小。这 3 个因素的组合效果将导致 Q 的较大程度增加。还将预期瘦组织中水的分数  $f_w^L$  的较小增加。

当组合地观察  $Q$  和  $f_w^L$  时，其提供表 1 中列举的 6 种体液平衡变化的每一者的独特特征。以非侵入和/或连续方式提供这些测量的仪器提供用于监视组织水平衡的强大工具。

表 1：由体液体积和克分子渗透压浓度的变化导致的  $Q$  和  $f_w^L$  的预期变化

| 类型      | 实例           | $f_w^{IV}$ | $f_w^{EV}$ | $f_n^{IV}$ | $Q_n$ | $1/Q_d$ | $Q$ | $f_w^L$ |
|---------|--------------|------------|------------|------------|-------|---------|-----|---------|
| 等渗压体积膨胀 | 等渗 NaCl 灌注   | ↑          | ↑          | ↓          | ↑     | ↑       | ↑   | ↑       |
| 等渗压体积收缩 | 腹泻           | ↓          | ↓          | ↑          | ↓     | ↓       | ↓   | ↓       |
| 高渗体积膨胀  | 高 NaCl 摄入    | ↑          | ↑          | ↓          | ↑     | ↑       | ↑   | ↑       |
| 高渗体积收缩  | 排汗、发烧        | ↓          | ↓          | ↑          | 0     | ↓       | ↓   | ↓       |
| 低渗体积收缩  | 抗利尿激素分泌异常综合症 | ↑          | ↑          | ↓          | 0     | ↑       | ↑   | ↑       |
| 低渗体积收缩  | 肾上腺不足        | ↓          | ↓          | ↑          | ↓     | ↓       | ↓   | ↓       |

### 细胞外体液评估

水可从一个隔室移动到另一隔室。举例来说，细胞外水可响应于万有引力或静水压力在身体内的各部位之间移动。另外，水含量可在细胞内、间质和/或血管隔室中独立地变化，不同地暗示体液管理。举例来说，间质水超载可导致肺部中的水，从而削弱气体交换。在两个血管外隔室中，间质体积可约比血管体积大三倍。鉴于水运动的一些动力学特性，单一组织或隔室中水的测量可能不与全身水较好地相关。举例来说，如果传感

器在明显处于心脏以下的部位，那么瘦水分数( $f_w^I$ )测量可相对于全身  $f_w^I$  而读取为较高，且/或相反，如果传感器在明显处于心脏以上的部位，那么瘦水分数( $f_w^I$ )测量可相对于全身  $f_w^I$  而读取为较低。

因此，在一些特定实例实施例中，本发明提供说明和/或评估此类移动成分的方法。举例来说，可通过确定所关注的组织与参考组织的瘦水分数之间的差来评估体液量度。参考组织可以是处于不同静水压力下的相同组织或不同组织。举例来说，单一传感器可放置在单一组织中且评估体液（例如，水）量度。接着，在第二次评估体液相关量度之前可改变位置的静水条件。为了使不稳定或人为读数最小化，可在第二次评估相同部位之前给予所述组织再平衡的时间。

可通过此项技术中可用的任何方法来改变评估部位的静水条件。举例来说，可（例如）通过改变所述部位相对于身体其余部分的位置，例如通过抬高或降低相对于受试者心脏的取样位置，来改变静水条件。或者，可通过增加或减小一位置上的周围外部压力来改变静水条件。这可（例如）通过在第一次或第二次评估期间使用组织压缩器（例如，压缩重量、箍带、皮带或压力腔）向一部位施加压力来实现。

因此，本发明的一些特定实例实施例涉及估计细胞外液体积的变化的方法，其包含（a）测量具有第一静水压力的评估部位处由至少一个光学检测器从至少一个光源接收的具有一个或一个以上波长的光学信号（例如，光学信号组），（b）测量具有第二静水压力的组织部位处由至少一个光学检测器从至少一个光源接收的具有一个或一个以上波长的光学信号（例如，光学信号组），（c）从自具有所述静水压力的所述部位获得的所述光学信号中估计体液含量（例如，水含量），以及（d）确定所述水含量估计值与静水压力的差异的关系，并基于所述关系估计细胞外液体积的变化。

在一些特定实例实施例中，可通过确定一组织与参考组织的瘦水分数之间的差来评估所述组织中细胞外水的量。参考组织可以是处于不同静水压力或万有引力下的相同组织。举例来说，细胞外水可表达为所存在的总水（例如，细胞内和细胞外水之和）的分数，如等式（13）所示：

$$f_w^{EC} = \frac{C_w^{EC}}{C_w^{IC} + C_w^{EC}} \quad (13)$$

其中

$C_w^{IC}$  是细胞内水的浓度；且

$C_w^{EC}$  是细胞外水的浓度。

因此，在具有如等式 6 中定义的项

$$Z = \left[ \sum_{n=1}^N p_n \log\{R(\lambda_n)\} \right] - \left[ \sum_{n=1}^N p_n \right] \log\{R(\lambda_{N+1})\} \quad (14)$$

的情况下，可通过测量平衡时的  $Z$  ( $Z_{eq}$ )、测量压力下的  $Z$  ( $Z_p$ ) 并根据等式 15 计算  $f_w^{EC}$  来评估细胞外水：

$$f_w^{EC} = 1 - \frac{Z_p}{Z_{eq}} \quad (15)$$

等式 15 可在选择系数  $p_n$  或  $Z$  以消除水之外的所有组织成分的吸光度的情况下应用。在一些特定实例实施例中，评估取样体积中细胞外水相对于总水的分数可提供对所作用的体积中浮肿的直接评估。在一些实施例中，光谱的若干区域中的反射率测量可在数学上进行组合，以使得消除归因于除水之外的所有成分的影响。可在组织部位施加压力之前和之后执行测量。通过计算施加压力和不施加压力的情况下的结果的比率可估计细胞外水分数。

细胞外水分数也可等于总水分数的变化。可通过升高部位处的压力直到不会观察到总或瘦水分数的进一步变化来获得细胞外水的测量。此峰值压力下的总或瘦水分数值可大体等于细胞内水分数。如果残余水在特定组织中不可忽略，那么可使用一常数来校正少量剩余细胞外水。此常数可由所属领域的一般技术人员选择或根据经验确定。

或者，参考组织可以是不同的组织部位 (“ $S_{ref}$ ”)。所关注的组织和参考组织可独立地选择。在本发明的一些特定实例实施例中，每一位置处的评估可在不同时间进行，在大约相同时间进行，和/或在相同时间进行。参考组织可在相同或类似组织或器官内，或者可在不同组织或器官内。在一些特定实例实施例中，参考组织可与所关注的部位 (“ $S_i$ ”) 静水力接触，使得移动的细胞外水可在两者之间移动。如果所关注的部位的细胞外水在施加压力时进入参考部位中，那么参考部位处的总水分数或瘦水分数的变化可与所关注的部位处的静止细胞外水含量 ( $f_{w(si)}^{BC(eq)}$ ) 相关。如果所关注的部位处施加的压力的量增加直到不会观察到参考部位处的总水的进一步变化，那么可使用等式 (16) 来评估所关注的部位处的细胞外水：

$$f_{w(S_i)}^{EC(eq)} = e_0 \left[ 1 - \frac{Z_p}{Z_{eq}} \right] \quad (16)$$

其中

$e_0$  是相关常数；

当离开所关注的部位的所有水进入参考部位中时相关常数可具有数值一（1）。如果少于所关注的部位处的细胞外水的总量的水进入参考部位中，那么  $e_0$  的值将大于一且可计算得到和/或根据经验确定。在（例如）机械压力影响离开所关注的组织部位和/或进入参考部位中的水的流动时情况可能如此。当所关注的部位处的细胞外水在施加压力时径向进入邻近组织中的特定实例实施例中，相关常数可以从所关注的部位到参考部位的径向距离的函数。如果细胞外水进入的区域的尺寸和/或形状是未知的，那么可绘出以所关注的部位为中心的栅格，且随着压力增加在每一区域中进行总或瘦水测量。

根据一些非限定性特定实例实施例，参考部位无需与所关注的部位静水力接触。举例来说，当水状态一可经由激素、电和/或其它信号传送到其它部位并影响其它部位的水状态时，水不能在所关注的部位与参考部位之间直接移动。在一些特定实例实施例中，所关注的组织部位与参考部位之间可能不存在连接。

可出于诊断或治疗的目的而监视细胞外水的积聚。举例来说，组织中过多量的细胞外水可增加所述组织中浮肿的存在。长期卧床的受试者可在床表面处或附近积聚组织中的细胞外水。可通过周期性地测量受试者的质心以上的组织的总和/或瘦水含量，周期性地测量受试者的质心以下的组织的总和/或瘦水含量，并计算两者之间的差来监视细胞外水积聚。随着时间的过去，万有引力可将细胞外水从上部组织汲取到下部组织中。可使用等式 17 来估计下部部位处的细胞外水（ $S_{low}$ ）

$$f_{w(S_{low})}^{EC} = k_0 \left[ 1 - \frac{Z_p}{Z_{eq}} \right] \quad (17)$$

其中

$k_0$  是相关常数；

相关常数（ $k_0$ ）可根据经验确定且可校正从  $S_{up}$  到  $S_{low}$  的不完全汲取。细胞外水可以是用于确定何时将部分或完全不能移动的受试者（例如，昏迷患者）翻身以减少或防止褥疮或感染的有用量度。因此，当上部组织的细胞外水含量下降到给定阈值以下或下

部组织的含量超过给定阈值时，可移动受试者以重新分布细胞外水。

根据一些特定实例实施例，本发明提供评估可患病和/或被破坏的组织中的细胞外水的方法。在此类组织中，可能存在压力的施加将使组织的已经不良的状况恶化的风险。可将两个或两个以上检测器放置在所关注的部位周围。所关注的部位可放置成相对于心脏或全身质心处于预选位置。或者，如果所关注的部位处于末端，那么可将其相对于所述末端的质心定位。可执行相对于质量或循环参考点的定位以使所关注的部位处的静水压力的变化最小。接着可在所关注的部位处通过测量可定位有检测器的参考部位处的水量度，处理此信息以及所关注的部位相对于检测器、心脏和/或质心的位置并计算所关注的部位处的量度来评估水量度。检测器部位中任一者处的水分数、部位之间的分数水的变化和/或部位之间的分数水的变化速率可单独或组合使用以评估患病和/或被破坏的组织的水状态。通过将检测器阵列放置在距损伤部位不同的距离处并评估每一距离处的体液量度，可能确定通过创伤部位损失还是获得体液以及/或损失或获得多少体液。在这些实施例中的一些实施例中，可能需要预防感染所述部位。举例来说，水探测器和/或检测器可进一步包括处于探测器和/或检测器的可预期紧密接近所述部位的一部分附近的至少一个经消毒和/或灭菌的表面。

### **以位置信息进行体液评估**

提供本发明的额外特定实例实施例，其中单一部位体液量度评估可与部位位置信息组合以计算或估计相应的全身体液量度。评估部位的位置可直接和/或间接检测或确定。或者，可使用用于评估体液量度的装置（“水探测器”）的位置。位置信息可包含评估部位和/或水探测器相对于受试者的质心和/或某一其它身体参考点的位置、定向和/或高度。位置信息还可包含评估部位和/或水探测器相对于任何参考点（例如，受试者的病床、地面、万有引力向量和/或其组合）的位置、定向和/或高度。可使用水探测器位置传感器来评估位置信息。位置信息可用于确定（a）乘数（例如，相关常数）和/或（b）将对单一部位数据执行以产生相应的全身量度的操作。

所属领域的一般技术人员将了解，容易获得用于感测位置、定向和/或高度变化的多种方法。举例来说，可使用与集成到平板显示器中的传感器相似的定向传感器，包含手提式医学监视器，用于将显示器从肖像模式切换到地形模式。确定相对于心脏的高度变化的方法可包含手术台或病床上的设置、相机、具有流体的小管和一端处的压力传感器。另外，根据本发明的一些特定实例实施例的水探测器位置传感器可包含一个或一个以上机械链接，例如附接到探测器的具有接头的臂。在这些情况下，探测器的位置和/或定向可从臂的长度、其接头的角度和/或受试者的位置中确定。远程水探测器位置传感器也可

提供相对于受试者身体的位置信息，例如传感器在何处使用光学和/或超声放射器（例如，在探测器上，在受试者身上和/或在病床上）和检测器（例如，在传感器上）。或者，传感器可包含视频相机且/或可使用对象辨别图像处理软件来检测探测器位置和/或组织部位位置、定向和/或高度。在又一实例中，传感器还可接收来自位于探测器中的一个或一个以上小压电振动陀螺仪的信号。这些压电振动陀螺仪可以是可用于汽车导航系统中并可允许检测探测器位置信息的相同类型的陀螺仪。

根据本发明的特定实例实施例，水探测器和水探测器位置传感器可直接接触（例如，物理接触），使得探测器和传感器可集成到单一单元中。如果是这样，那么可参考外部点（例如，受试者的病床、地板和/或墙壁）来评估位置信息。放射器和/或检测器可在需要时放置在这些外部位置中。根据本发明的另一特定实例实施例，探测器和传感器也可通过臂、线缆和/或其它链接器物理连接。或者，探测器和传感器可缺乏任何直接连接。在探测器和传感器不连续的情况下，每一者可经配置以彼此交换信号，将信号发送到显示器，将信号发送到远程处理器，和/或其组合。

因此，本发明预期检测探测器的位置和/或补偿（例如）组织中评估的过高或低的体液量度。确定所述补偿的性质和/或量值可包含用组织部位处的传感器收集和/或分析来自人类志愿者的放在各个位置持续合理的时间长度的数据。因此，本发明进一步提供特定实例实施例，其中可相关于个体和/或群体汇编当身体处于多种位置时来自多种身体位置的体液量度数据的数据库。根据本发明的特定实例实施例，接着可通过检测评估部位处的体液量度、识别评估部位在身体上的位置，识别评估部位相对于质心和/或循环参考点的位置，和/或使局部体液量度和/或位置数据与相应的全身体液量度相关，来评估个体中的全身水量度。

### **系统和装置**

在一些特定实例实施例中，本发明提供用于测量身体组织液含量量度（例如，水含量）的系统和装置。用于评估受试者的全身水含量的系统和/或装置可包含局部水含量探测器（例如，水探测器），其经配置以评估组织部位（例如，所关注的组织部位和/或参考部位）处的局部体液量度。在一些实施例中，本发明的系统、装置和/或探测器可包含反射率标准（例如，特氟隆块），其校准组织部位放射器和/或检测器的波长响应或敏感度或放射率。在一些实施例中，本发明的系统和/或装置可包含探测器接收器，其经配置以接触组织部位处或附近的区域且经配置以可释放地啮合探测器和/或探测器外壳。举例来说，探测器接收器可包含环形粘合垫，其当定位在受试者身上时包围组织部位并将探测器或探测器外壳接纳到其中心空间中。

本发明的系统和/或装置还可包含组织压缩器，其经配置以改变（例如，增加或减小）评估部位和/或参考部位的静水压力。本发明的系统和/或装置可进一步包含探测器位置信息传感器，其经配置以确定探测器和/或评估部位的位置信息。根据本发明的系统和/或装置可进一步包含处理器（例如，处理装置），其经配置以处理所关注的组织部位处的局部体液含量量度和参考部位处的局部体液含量量度以产生全身体液含量量度。在其它特定实例实施例中，根据本发明的系统和/或装置可进一步包含处理器（例如，处理装置），其经配置以处理局部体液含量量度和位置信息以产生全身体液含量量度。根据一些特定实例实施例，本发明的系统或装置的至少一部分可配置为无菌的、可消毒的、一次性的、可更换的和/或可修复的。在其它特定实例实施例中，系统和/或装置（例如，探测器）的至少一部分可用一次性封盖覆盖。举例来说，探测器可完全或部分用与用于红外耳温计的卫生封盖类似的卫生封盖覆盖。

本发明的系统和/或装置可经配置以借助包含（不限于）生物阻抗、经皮水份损失、粘弹性测量、光学分光光度测定法、磁共振、超声和/或其组合的任何可用的方法来评估局部体液量度。举例来说，可使用生物阻抗分析和/或生物电阻抗分光术来施加电流以评估组织传导性，且借此获得局部体液量度。其可至少部分基于各种电流频率下的各个生物组织处的不同传导和介电特性。所施加的电流可遵循最小电阻路径。在组织中，最小电阻路径可以是细胞外体液或细胞本身，这取决于其传导性，例如血液、肌肉和/或其它无脂组织。

举例来说，本发明提供用于使用生物阻抗分析和/或生物电阻抗分光术来评估全身体液量度的系统、装置和/或方法。在一个特定实例实施例中，评估全身体液量度的方法可包含向组织部位施加电流，评估组织部位传导性，获得组织部位位置信息，以及处理组织部位传导性和位置信息以产生全身体液量度。评估组织部位传导性可包含使受试者的至少一部分与两个或两个以上电触点接触，以一个或一个以上频率施加已知电流通过所述至少两个电触点，以及测量所述至少两个电触点之间的阻抗。

在一些特定实例实施例中，本发明还提供用于评估全身体液量度的系统和/或装置。所述系统可包含一次性生物阻抗水探测器、处理装置（例如，处理器）和/或位置传感器。所述系统可进一步包含电源（例如，交流电源）、一个或一个以上控制（例如，变阻器）和/或一个或一个以上安全机构（例如，电流调节器）。生物阻抗水探测器可包含两个或两个以上电触点，其经配置以用于电接触并将电流施加到受试者的至少一部分。

另外，系统和/或装置可经设计以使用光学分光光度测定法进行测量。一装置可包含探测器外壳，其经配置以放置在评估部位附近和/或评估部位处；光放射光学元件，其连

接到外壳且经配置以在评估部位处引导辐射；和/或光检测光学元件，其连接到外壳且经配置以从评估部位接收辐射。一系统可包含探测器外壳，其经配置以放置在评估部位附近和/或评估部位处；光放射光学元件，其连接到外壳且经配置以在评估部位处引导辐射；光检测光学元件，其连接到外壳且经配置以从评估部位接收辐射；处理装置（例如，处理器），其经配置以处理来自光放射光学元件和光检测光学元件的辐射来计算量度；和/或显示器，其上可显示原始数据和/或体液量度。所述显示器可操作地耦合到光放射光学元件、光检测光学元件和/或处理器。一装置（例如，探测器外壳）可包含压力变换器，其评估组织的可压缩性以导出所述组织内的自由水分数的指数。

根据一些特定实例实施例，系统和/或装置可包含光源，其能够放射具有至少一个波长的电磁辐射。举例来说，系统和/或装置可包含光源，其放射宽或窄波长带的红外、可见和/或紫外光。光源还可放射荧光或磷光。光源可连续地、间歇地和/或偶尔放射。在一些特定实例实施例中，系统和/或装置可包含任何额外的分光光度测定法组件，其包含（不限于）一个或一个以上调制器、偏光镜、菱面体、标准具、棱镜、窗口、光栅、狭缝、干涉仪、透镜、镜面、反射式相位延迟器、波长选择器、波导管、光束扩展器、光束分离器 and/或光电检测器。

可部分参看图 4A-5C 来理解本发明的一些特定实例实施例，图 4A-5C 中相同标号表示相同和相似零件。这些图仅是说明性的，且不希望限制各个特定实例实施例的可能尺寸、形状、比例和/或相对配置。表 2 列举参考标号及其相关联的名称以及它们出现的图式。

在图 4A-4B 所示的非限定性特定实例实施例中，系统 10 可包含系统外壳 15、光放射光学元件 20、光检测光学元件 30、处理器 40、显示器 45、一次性水探测器 50 和水探测器位置传感器 55。光放射光学元件 20 可包含光放射孔 21、一次性光纤缆线 22、光纤缆线连接器 23、光纤缆线 24 和光源 25。光检测光学元件 30 可包含光检测孔 31、一次性光纤缆线 32、光纤缆线连接器 33、光纤缆线 34 和光检测器 35。

光放射光学元件 20 可将辐射传递到组织部位。举例来说，光放射光学元件 20 可经配置使得至多达由光源 25 放射的辐射总量的辐射进入光纤缆线 24，通过光纤缆线连接器 23、一次性光纤缆线 22 和孔 21，并接触组织部位。类似地，光检测光学元件 30 可将辐射从组织部位传递到光检测器 35。举例来说，光检测光学元件 30 可经配置使得至多达由组织部位反射、散射和/或透射的辐射总量的辐射可进入光检测孔 31，并通过一次性光纤缆线 32、光纤缆线连接器 33 和光纤缆线 34 并接触光检测器 35 的至少一部分。

系统 10 还可包含用于将宽带光源散布成组成波长的组件（未图示），例如棱镜、光

栅、干涉仪、带通滤波器、可调谐滤波器。

检测器 35 可经配置以检测从组织部位接收的光的量和/或波长。光检测器 35 可将对应于所检测的光的信号传递到可操作地耦合的处理器 40。光放射光学元件 20 可经配置以将对应于传递到组织部位的光的量和/或波长的信号传递到处理器 40。处理器 40 可经配置以对所接收的信号执行一个或一个以上数学运算。处理器 40 可进一步经配置以将对应于所执行的数学运算的信号、执行数学运算过程中使用的数据和/或数学运算的结果传递到显示器 45。显示器 45 还可从任何系统组件接收对应于 (a) 由光源 25 放射的、(b) 由光放射光学元件 20 传递到组织部位的、(c) 由光检测光学元件 30 接收的, 和/或 (d) 由检测器 35 检测的光的量和/或波长的信号。

系统 10 还可包含水探测器位置传感器 55。传感器 55 可经配置以检测和/或接收位置信息。位置信息可包含系统 10 的至少一部分的位置和/或定向、评估部位的位置和/或定向, 和/或参考点的位置和/或定向。传感器 55 还可经配置以将对应于位置信息的信号传递到处理器 40。

一次性水探测器 50 可包含孔 21、一次性光纤缆线 22、光纤缆线连接器 23、孔 31、一次性光纤缆线 32、光纤缆线连接器 33、一次性水探测器外壳 51、间隔物 52 和/或密封件 53。间隔物 52 可以是探测器 50 的单独组件。或者, 其可简单地通过使探测器外壳 51 的壁延伸超过光放射孔和/或光检测孔所需距离来形成。

一次性水探测器 50 可经配置以在每次使用之间更换、重调、修复、消毒和/或杀菌。一次性水探测器 50 还可经配置以在密封件 53 处或附近接触受试者。密封件 53 可经配置以在探测器外壳 51 与组织部位之间产生不透光密封。在此上下文中, 不透光意味着至多达所有外来光被组织部位阻挡在外以允许检测由组织部位反射、散射、吸收和/或透射的光源光的至少一部分。

根据图 5A 所示的特定实例实施例, 系统 10 可包含基础单元 111、光纤束 118、一次性水探测器 150 和可再用的水探测器操纵器 160。基础单元 111 可包含外壳 115、控制器 116、电源输入口或电源 117、光纤束 118、光纤束外壳 119、光纤缆线 124 的至少一部分、光源 125、光纤缆线 134 的至少一部分、光检测器 135 和处理器 140, 如图 5B 所示。基础单元 111 可进一步包含显示器 145 作为一体式或单独组件, 分别如图 5B 和 5C 所示。基础单元 111 可额外包含用户输入, 例如键盘 112, 如图 5C 所示。

基础单元 111 可通过可再用的水探测器操纵器 160 和光纤束 118 连接到一次性水探测器 150。可根据所预期的用途、光源的强度、孔的存在和尺寸、光纤缆线的透射率和/或检测器的敏感度来选择光纤束 118 的长度。

光放射光学元件 120 可包含光放射孔 121、一次性光纤缆线 122、光纤缆线连接器 123、光纤缆线 124 和光源 125。光检测光学元件 130 可包含光检测孔 131、一次性光纤缆线 132、光纤缆线连接器 133、光纤缆线 134 和光检测器 135。

系统 110 还可包含用于将宽带光源散布成组成波长的组件（未图示），例如棱镜、光栅、干涉仪、带通滤波器、可调谐滤波器。

光放射光学元件 120 可将辐射传递到组织部位。举例来说，光放射光学元件 120 可经配置使得至多达由光源 125 放射的辐射总量的辐射进入光纤缆线 124，通过光纤缆线连接器 123、一次性光纤缆线 122 和孔 121，并接触组织部位。类似地，光检测光学元件 130 可将辐射从组织部位传递到光检测器 135。举例来说，光检测光学元件 130 可经配置以使得至多达由组织部位反射、散射和/或透射的辐射总量的辐射可进入光检测孔 131，并通过一次性光纤缆线 132、光纤缆线连接器 133 和光纤缆线 134 并接触光检测器 135 的至少一部分

检测器 135 可经配置以检测从组织部位接收的光的量和/或波长。光检测器 135 可对应于所检测的光的信号传递到可操作地耦合的处理器 140。光放射光学元件 120 可经配置以将对应于由处理器连接器 141 和/或处理器连接器 142 传递到组织部位的光的量和/或波长的信号传递到处理器 140。处理器 140 可经配置以对所接收的信号执行一个或一个以上数学运算。处理器 140 可进一步经配置以将对应于所执行的数学运算的信号、执行数学运算过程中使用的数据和/或数学运算的结果传递到显示器 145。显示器 145 还可从任何系统组件接收对应于（a）由光源 125 放射的、（b）由光放射光学元件 120 传递到组织部位的、（c）由光检测光学元件 130 接收的，和/或（d）由检测器 135 检测的光的量和/或波长的信号。

系统 110 还可包含水探测器位置传感器 155。传感器 155 可经配置以检测和/或接收位置信息。位置信息可包含系统 110 的至少一部分的位置和/或定向、评估部位的位置和/或定向，和/或参考点的位置和/或定向。传感器 155 还可经配置以将对应于位置信息的信号经由处理器连接器 143 传递到处理器 140。

一次性水探测器 150 可包含孔 121、一次性光纤缆线 122、光纤缆线连接器 123（未明确展示）、孔 131、一次性光纤缆线 132、光纤缆线连接器 133（未明确展示）、一次性水探测器外壳 151、间隔物 152 和/或密封件 153，如图 5B 所示。间隔物 152 可以是探测器 150 的单独组件。或者，其可简单地通过使探测器外壳 151 的壁延伸超过光放射孔和/或光检测孔所需距离来形成。水探测器操纵器 160 可包含水探测器操纵器外壳 161、光纤缆线 124 的至少一部分和光纤缆线 134 的至少一部分。水探测器操纵器 160 可进一

步包含水探测器位置传感器 155，如图 5B 所示。

电源输入口或电源 117 可将功率传递到控制器 116，如图 5B 所示。另外，电源输入口或电源 117 可将功率传递到键盘 112、光源 125、光检测器 135、处理器 140、显示器 145 和/或位置传感器 155。电源输入口或电源 117 可包含变压器和/或电池(未明确展示)。

在一些特定实例实施例中，探测器或其任何部分可配置成一次性的、可修复的和/或可更换的。举例来说，整个探测器和/或探测器外壳可在 (a) 每一评估部位、(b) 对受试者的每次评估和/或 (c) 每一受试者(统称为，“每次使用”)之间消毒、杀菌、重调、修复或更换。探测器和/或探测器外壳可经配置以具有将放置在评估部位处或附近的至少一个经消毒或无菌表面。经消毒或无菌表面可包含覆盖物，例如一次性圆盘和/或一次性套筒，其可在每次使用之间更换。

一般技术人员将了解，本发明的系统和装置的确切配置可发生改变而不使其不适合体液量度评估。举例来说，尽管所示的图 4A-5C 所示的非限定性特定实例实施例描绘光检测孔与光检测器之间的光纤缆线，但此光纤缆线并非在所有特定实例实施例中均是必需的。举例来说，在一些特定实例实施例中，光检测器可在光检测孔附近或接触光检测孔。类似地，光放射光学元件可经配置以在没有光纤缆线的情况下(例如)通过使用直接照明或一个或一个以上反射镜将至多达由光源放射的辐射总量的辐射传递到组织部位。另外，虽然图 4A-5C 所示的特定实例实施例仅具有光放射光纤缆线、光放射光纤缆线连接器、光放射一次性光纤缆线、光放射孔、光检测孔、一次性光检测光纤缆线、光检测光纤缆线连接器和光检测光纤缆线每一者中的仅一个，但根据其它特定实例实施例，可使用每一者中的多个。举例来说，可使用两个或两个以上光检测光纤缆线来增强光检测的敏感度。

根据一些特定实例实施例，光放射光学元件可经调谐以放射具有多个窄光谱波长的辐射。举例来说，可选择多个窄光谱波长以使得所关注的生物化合物将吸收光。还可选择多个窄光谱波长以使得由除所关注的生物化合物之外的物质吸收的光最小化。干扰物质的减少的吸光度可在刚好可检测的少于所关注的生物化合物的吸光度到零吸光度范围内的任何地方。举例来说，由干扰物质吸收的光可吸收 10%或少于由所关注的生物化合物吸收的光。

在其它实例中，多个窄光谱波长可选择为优先由组织水、非血红素蛋白和脂质吸收光，其中优先吸收的波长可以是吸收人体独立于非血红素蛋白和脂质的个别浓度并人体取决于非血红素蛋白和脂质的个别浓度之和的波长。在其它特定实例实施例中，可选择多个窄光谱波长以确保所测量的接收到的辐射对于散射变化人体不敏感且使得在所述

波长处通过组织（例如，真皮）的光学路径长度大体相等。在另外其它特定实例实施例中，可选择多个窄光谱波长以确保来自组织位置的所测量的接收到的辐射对于温度变化不敏感，其中所述波长在水吸收光谱中是温度等吸光度的，或者接收到的辐射以在计算组织水分数时大体上消除接收到的辐射的个别波长的温度相依性的方式组合。

光放射光学元件和/或光检测光学元件可安装在探测器外壳内并定位成适当对准以实现透射模式和/或反射模式中的检测。光放射光学元件和/或光检测光学元件可放置在通过光纤可操作地连接到探测器外壳的远程单元中。光放射光学元件可包含任何电磁辐射放射器。电磁辐射放射器可包含白炽光源、白光源、发光二极管（“LED”）和/或激光器（例如，垂直空腔表面放射激光器）。在一些特定实例实施例中，可根据可使激光器耦合到光纤中的高效率来选择激光器以与光纤传感器一起使用。

在一些特定实例实施例中，处理装置可接收并比较至少两组光学测量值，其中至少第一组光学测量值对应于吸收主要归因于水、脂质和非血红素蛋白的光的检测，且其中至少第二组光学测量值对应于吸收主要归因于水的光的检测，且其中所述至少两个光学测量值的比较提供所述组织位置内绝对水分数的测量。在其它特定实例实施例中，处理装置可接收并比较至少两组光学测量值，其中所述至少两组光学测量值基于来自至少两个波长的所接收的辐射，且其经组合以形成所述接收的辐射的单一比率、所述接收的辐射的比率之和或所述接收的辐射的比率的比率。在额外特定实例实施例中，处理装置可接收并比较来自至少两个不同波长的至少两组光学测量值，其中所述至少两个不同波长处的光的吸收主要归因于处于血管血液中以及处于血管外组织中的水，且其中所述至少两个测量值的比率提供血液与周围组织位置中水的分数之间的差的测量。

根据本发明的系统和/或装置可在每次使用时、周期性地、偶尔、在需要时或在另外期望时校准。在一些实施例中，可通过总体光强度的波长独立变化来极少实现（如果确实实现的话）本发明的水液体量度评估。然而，在一些实施例中，光强度的波长相依变化（例如，“色移”）可具有实现测量准确性的可能性。在一些实施例中，光源的强度可使用特氟隆块来校准（归因于其稳定的漫反射率）。校准的频率可部分取决于光源的稳定性。

**表 2**

| 图式   | 4A、4B | 5A、5B、5C |
|------|-------|----------|
| 系统   | 10    | 110      |
| 基础单元 |       | 111      |
| 键盘   |       | 112      |

|                  |           |            |
|------------------|-----------|------------|
| <b>外壳</b>        | <b>15</b> | <b>115</b> |
| 触发器              | 16        |            |
| 控制器              |           | 116        |
| 电池               | 17        |            |
| 电源输入口或光源         |           | 117        |
| 光纤束              |           | 118        |
| 光纤束外壳            |           | 119        |
| <b>光放射光学元件</b>   | <b>20</b> | <b>120</b> |
| 光放射光学孔           | 21        | 121        |
| 一次性光纤缆线          | 22        | 122        |
| 光纤缆线连接器          | 23        | 123        |
| 光纤缆线             | 24        | 124        |
| 光源               | 25        | 125        |
| <b>光检测光学元件</b>   | <b>30</b> | <b>130</b> |
| 光检测孔             | 31        | 131        |
| 一次性光纤缆线          | 32        | 132        |
| 光纤缆线连接器          | 33        | 133        |
| 光纤缆线             | 34        | 134        |
| <b>光检测器</b>      | <b>35</b> | <b>135</b> |
| <b>处理器</b>       | <b>40</b> | <b>140</b> |
| 处理器连接器           |           | 141        |
| 处理器连接器           |           | 142        |
| 处理器连接器           |           | 143        |
| <b>显示器</b>       | <b>45</b> | <b>145</b> |
| <b>水探测器</b>      | <b>50</b> | <b>150</b> |
| 水探测器外壳           | 51        | 151        |
| 间隔物              | 52        | 152        |
| 密封件              | 53        | 153        |
| 水探测器连接器          | 54        | 154        |
| 连接器接头            |           | 154a       |
| 连接器凹槽            |           | 154b       |
| <b>水探测器位置传感器</b> | <b>55</b> | <b>155</b> |
| 位置传感器连接器         |           | 156        |
| <b>探测器操纵器</b>    |           | <b>160</b> |
| 探测器操纵器外壳         |           | 161        |

如所属领域的技术人员将了解，可在不脱离本发明的基本特征的情况下构想出根据本发明实施例的用于测量组织内的水分 $f_w$ 以及血管内与血管外隔室之间体液的变化 IVF-EVF 或 Q 的其它等效或替代方法。举例来说，本发明的装置可以手提式或台式配置制造，且可偶尔、间歇地和/或连续地操作。此外，近红外分光术领域的技术人员将了解，额外项可添加到本文所使用的算法中以并入在额外波长处进行的反射率测量并因

此进一步改进准确性。并且，除了 LED 之外的光源或光放射光学元件（包含但不限于白炽光和适当调谐到所需波长的窄带光源）以及相关的光检测光学元件可放置在探测器外壳（其可放置在组织位置附近）内或可定位在远程单元内；且其经由光纤缆线将光传递到探测器位置并从探测器位置接收光。另外，光学检测器可在向前散射模式、向后散射模式、反射模式和/或透射模式中起作用。虽然描述内容提供用于计算体液量度的若干公式和数学运算，但所属领域的一般技术人员将了解，可使用可比较的替代公式和运算来获得相同数字。这些等效形式和替代形式连同各种变化和修改希望包含在本发明范围内。因此，以上揭示内容希望说明而不限如所附权利要求书说明的本发明的范围。

## 实例

### 实例 1

使用水合过度的猪动物模型来估计局部与全身无脂水百分比的相关性。每个动物在每小时的 20 分钟内接收 1 升林格氏乳酸溶液，持续五个小时。

在数百个躯干皮肤活组织中评估动物组织的局部水合。使动物侧卧并从每个动物身上取得三个活组织，从躯干的中线处、上方和下方各取得一个。此研究的结果展示于图 6 中。对于每个动物， $f_w^l$  在较低高度处比在较高高度处明显要高。另外，中线活组织的  $f_w^l$  与全身  $f_w^l$  强烈相关。

不限于任何特定动作机制，这些高度相依结果可归因于由于或许 10 cm H<sub>2</sub>O (7.5 mm Hg) 的静水压力的差异而引起的细胞外水的运动。由于切除流血组织片的过程中固有的误差、随后是对这些微小样本进行干燥、脱脂和反复称重的过程中固有的误差的缘故，必须对非常大量的活组织分析求平均以证明此关系。在人类志愿者体内用其前额上的传感器（当头部置于心脏以下时）也已观察到局部组织水合的类似增加。

### 实例 2

在取得实例 1 的活组织的同时，目视评估无脂水百分比。每一传感器附接到单一组织部位。通过连续光学  $f_w^l$  评估获得的结果仅具有 0.17% 的标准偏差。图 7 中针对单一典型受试者以图形描绘这些结果。

基于对光学  $f_w^l$  估计值的各回合同变化的分析，附接到具有不同静水压力的类似组织部位的一组（两个）探测器应能够以约 0.25% 的标准偏差并以相对较短的测量分辨出局部  $f_w^l$  的差异，从而实现以非常高的精确度检测 FwEC。

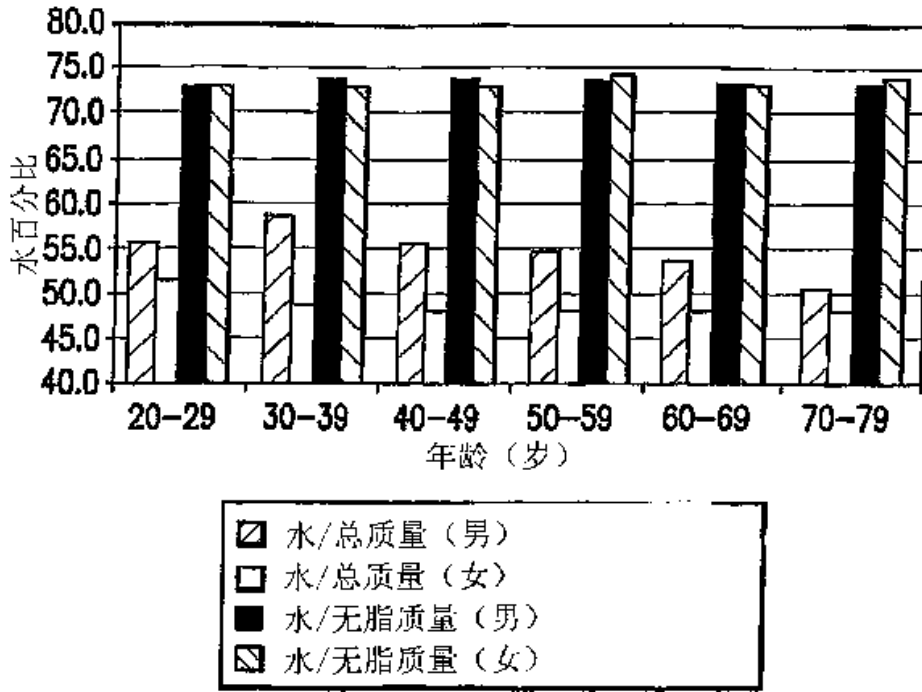


图1

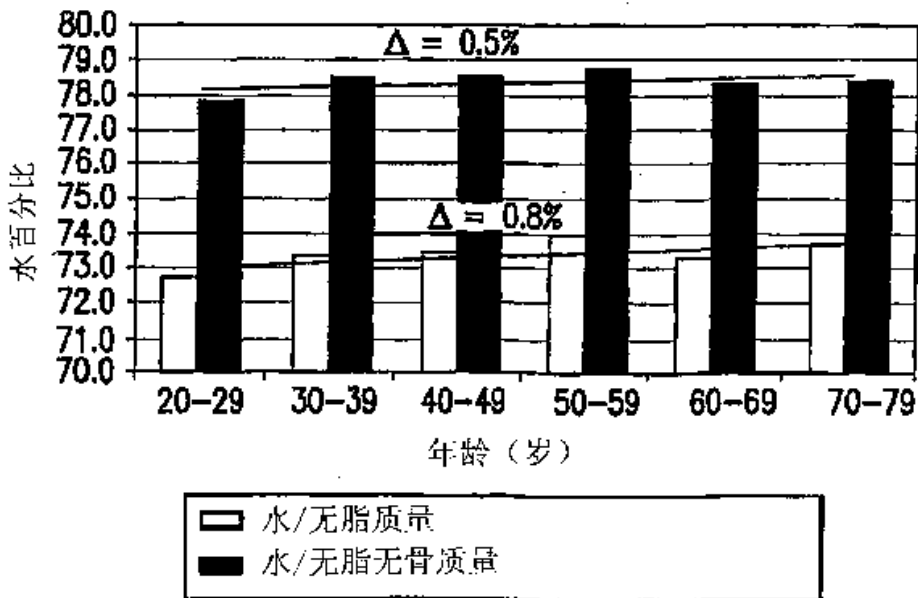


图2

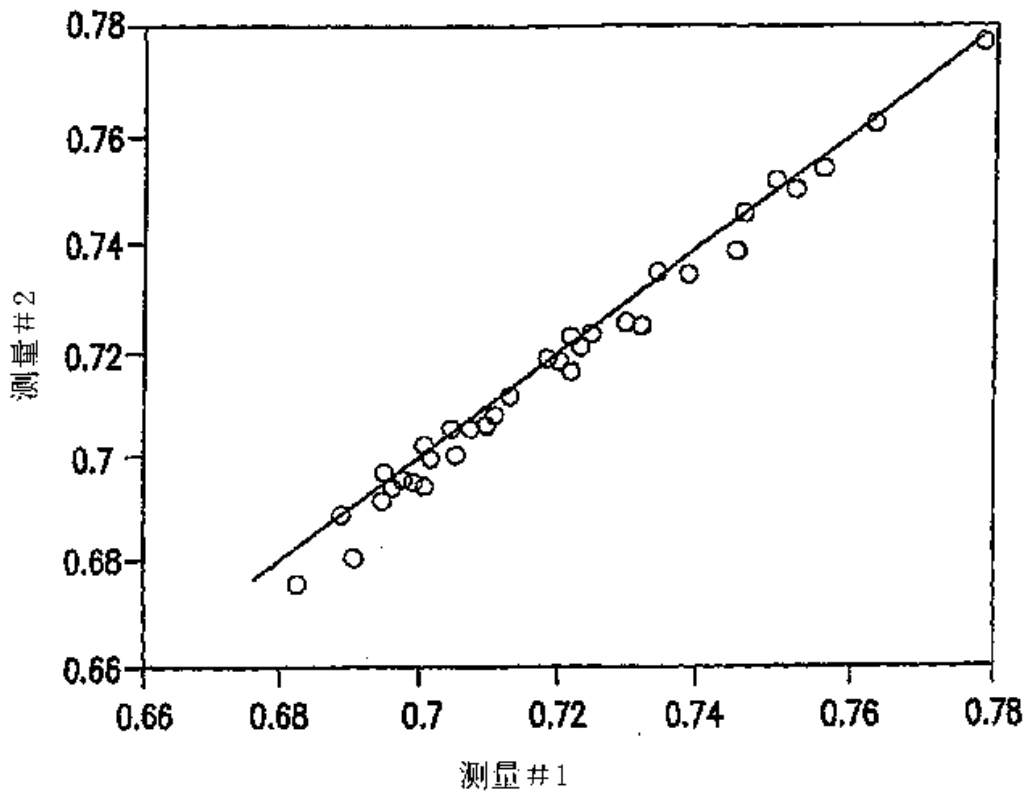


图3

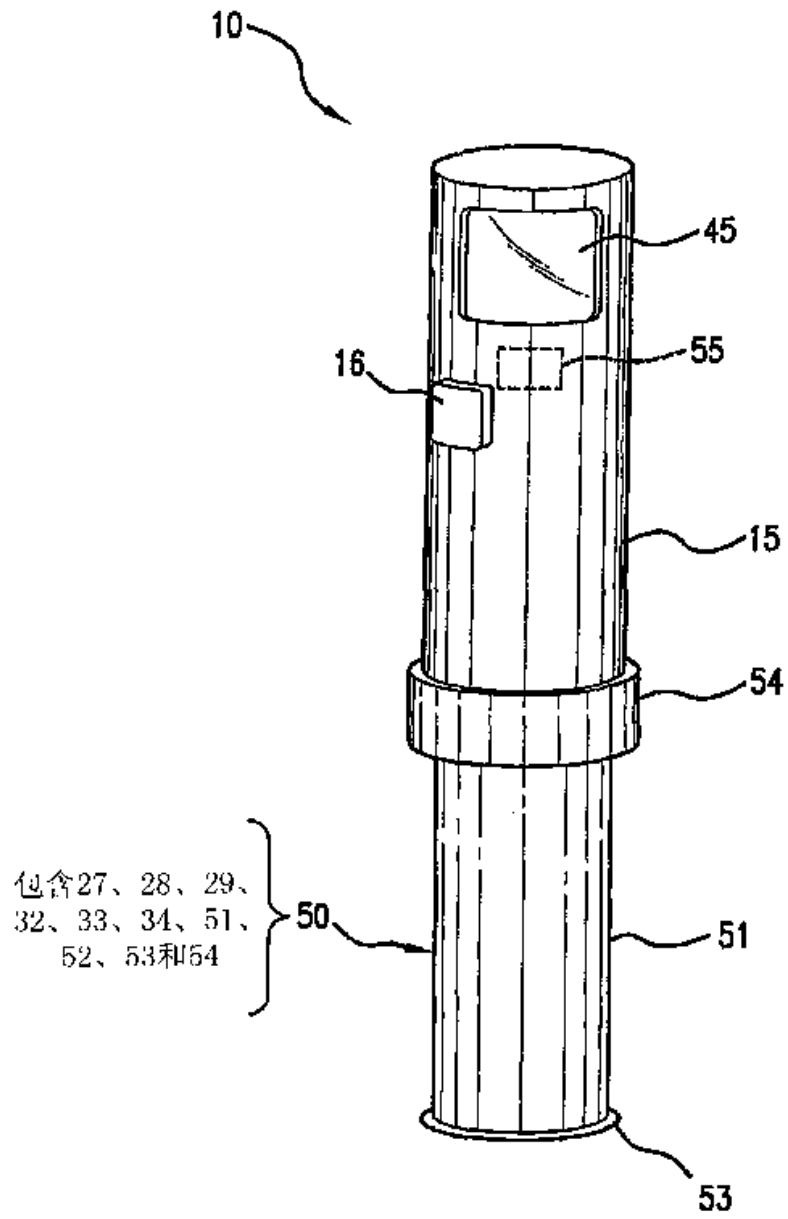


图4A

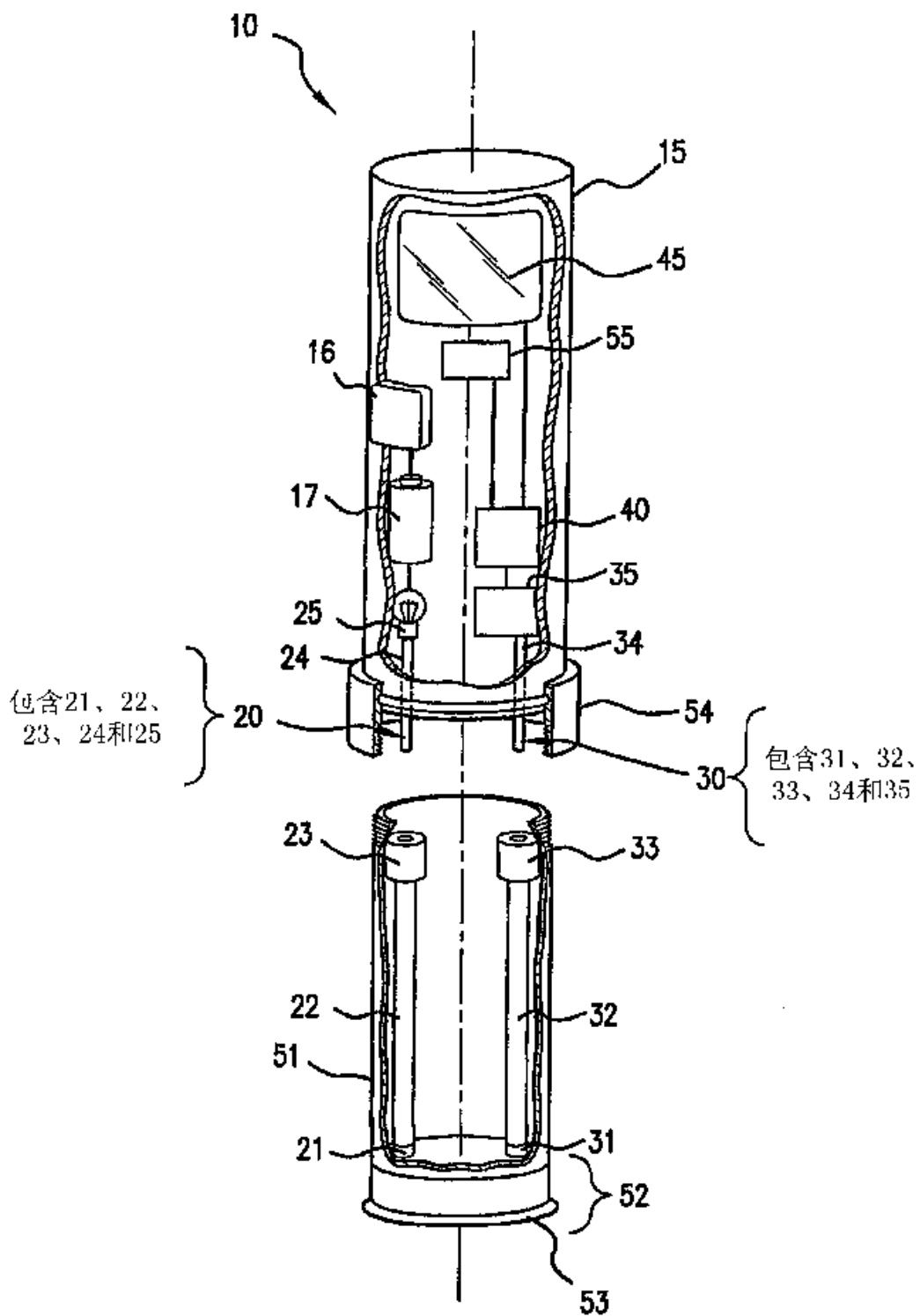


图4B

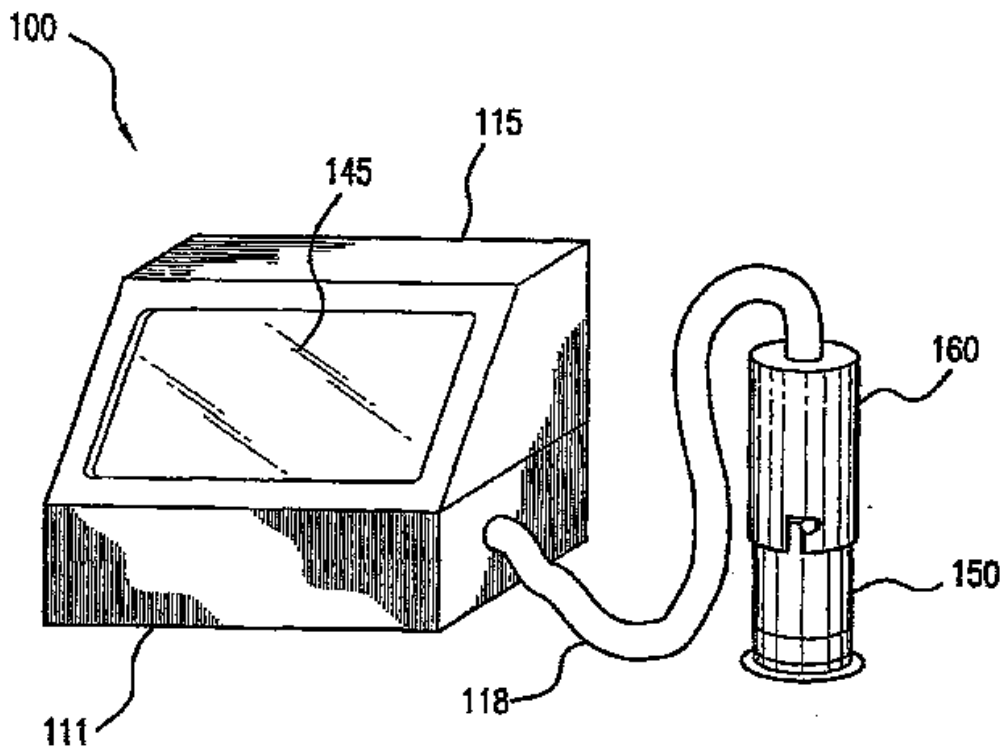


图5A

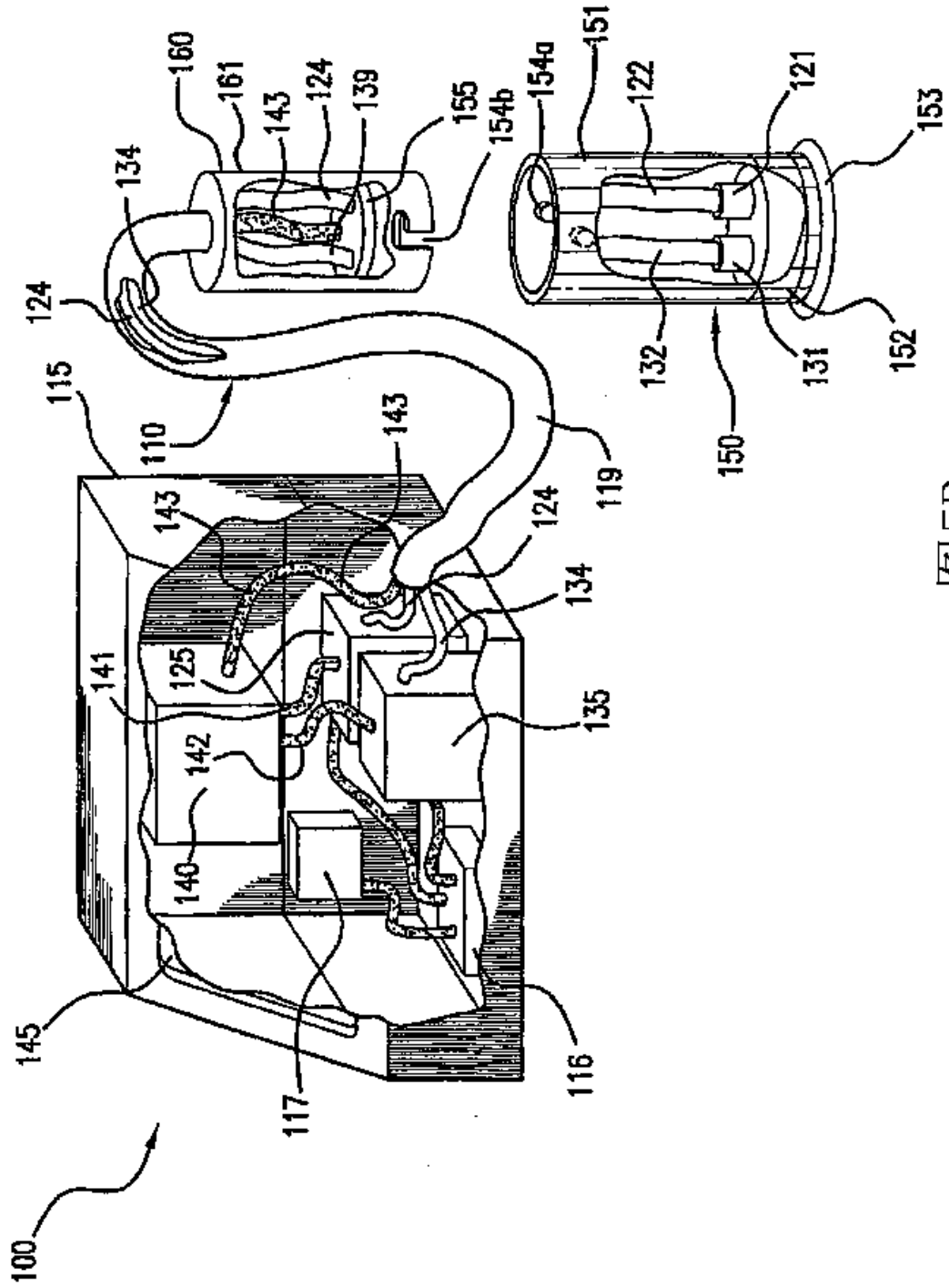


图5B

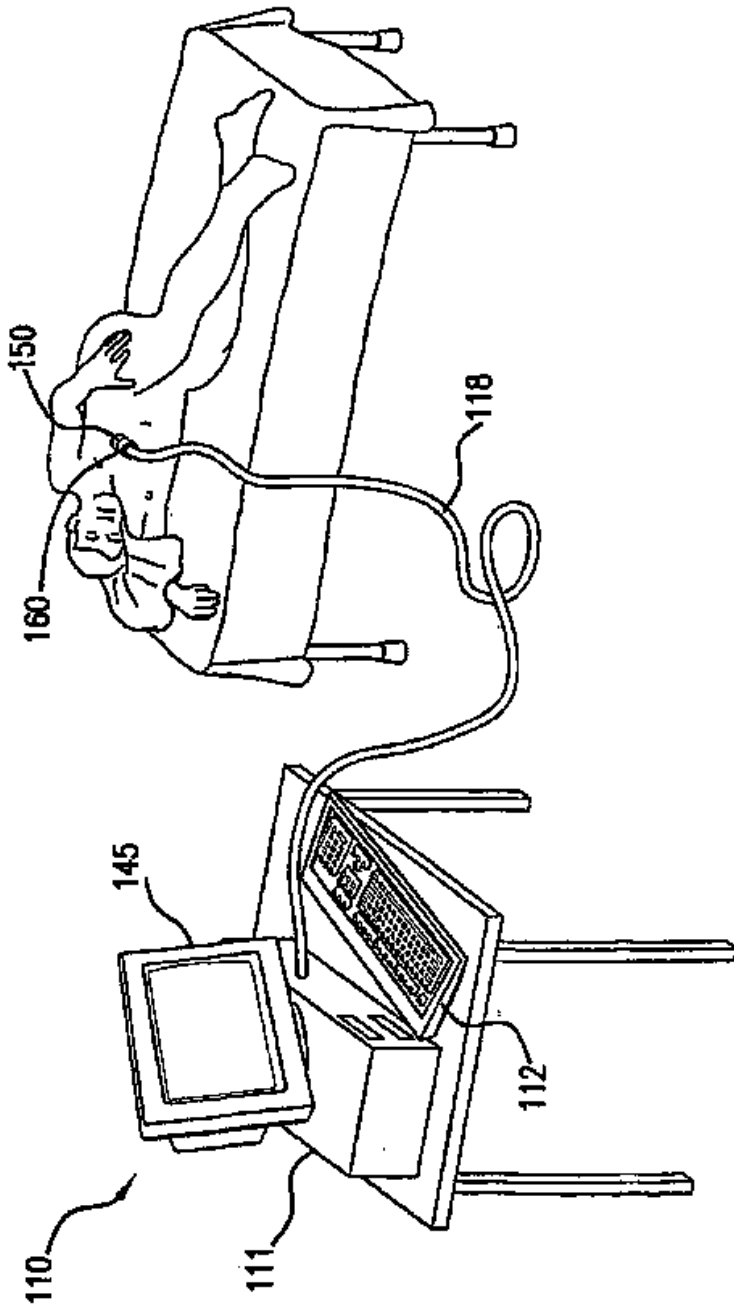


图5C

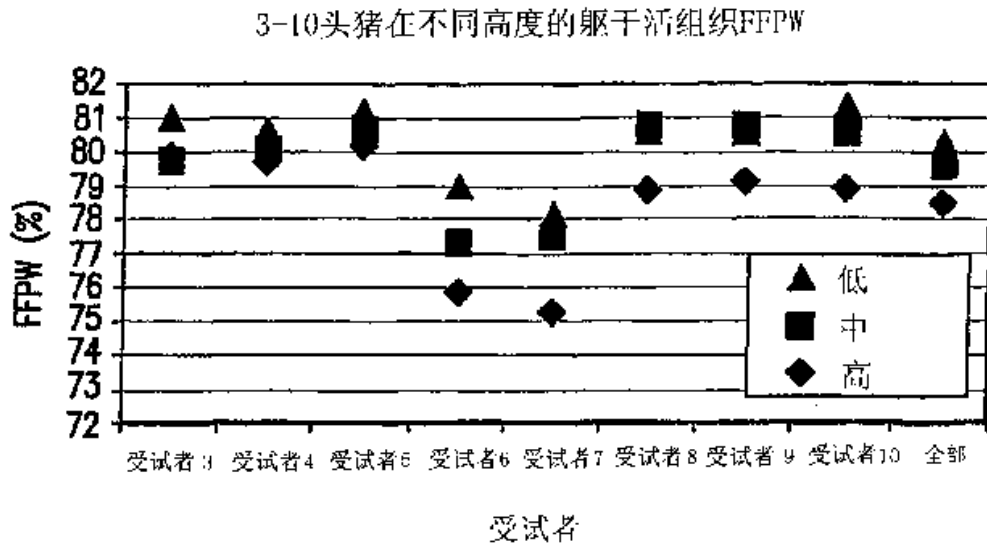
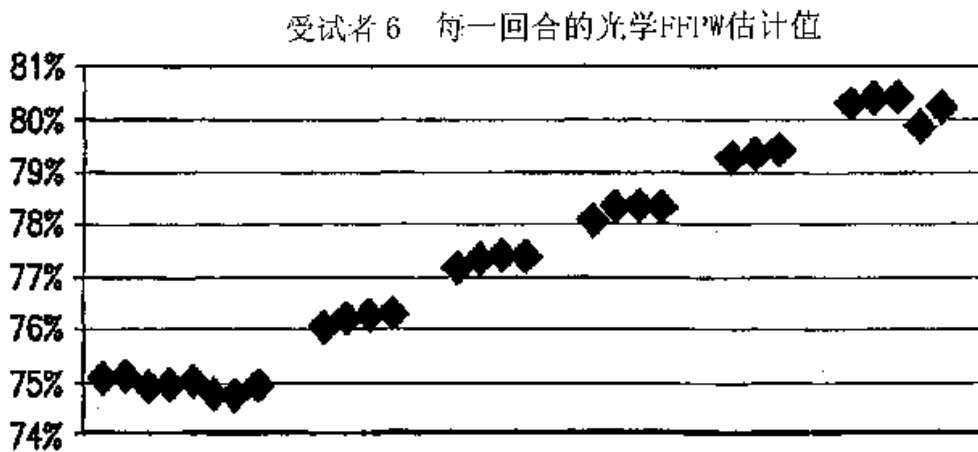


图6



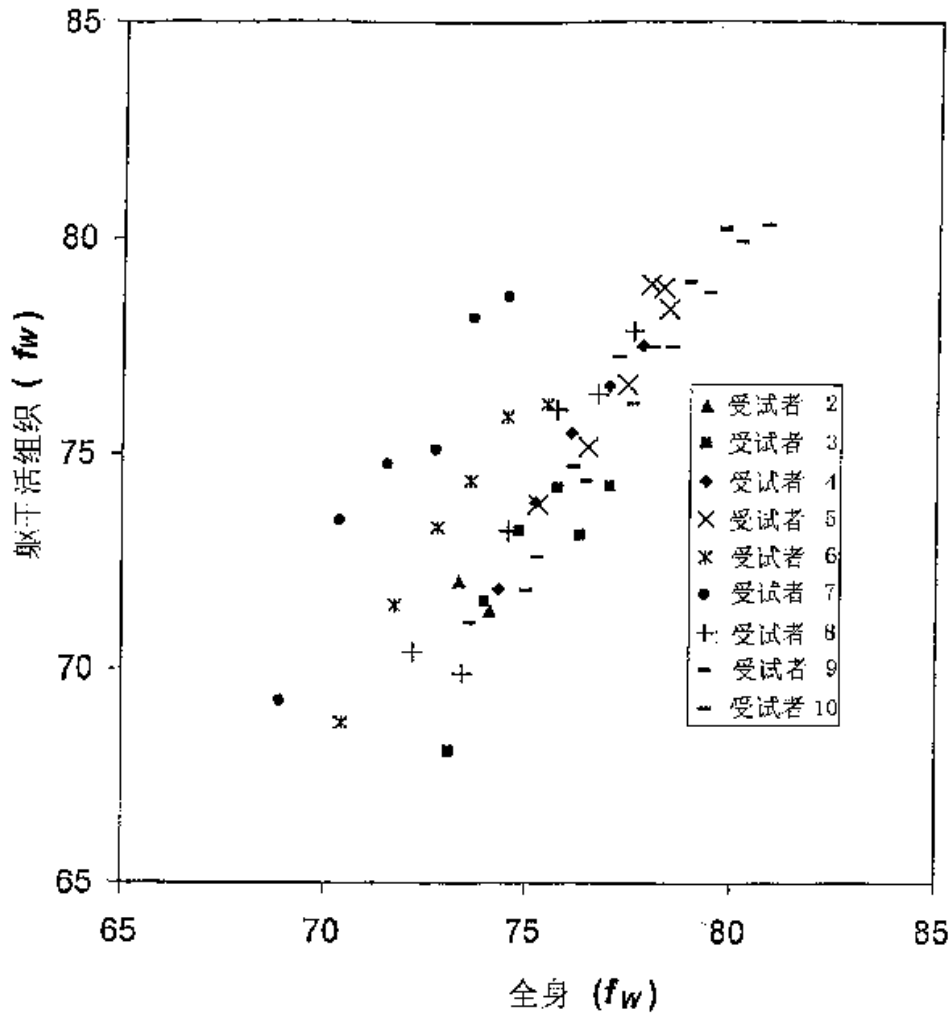


图8

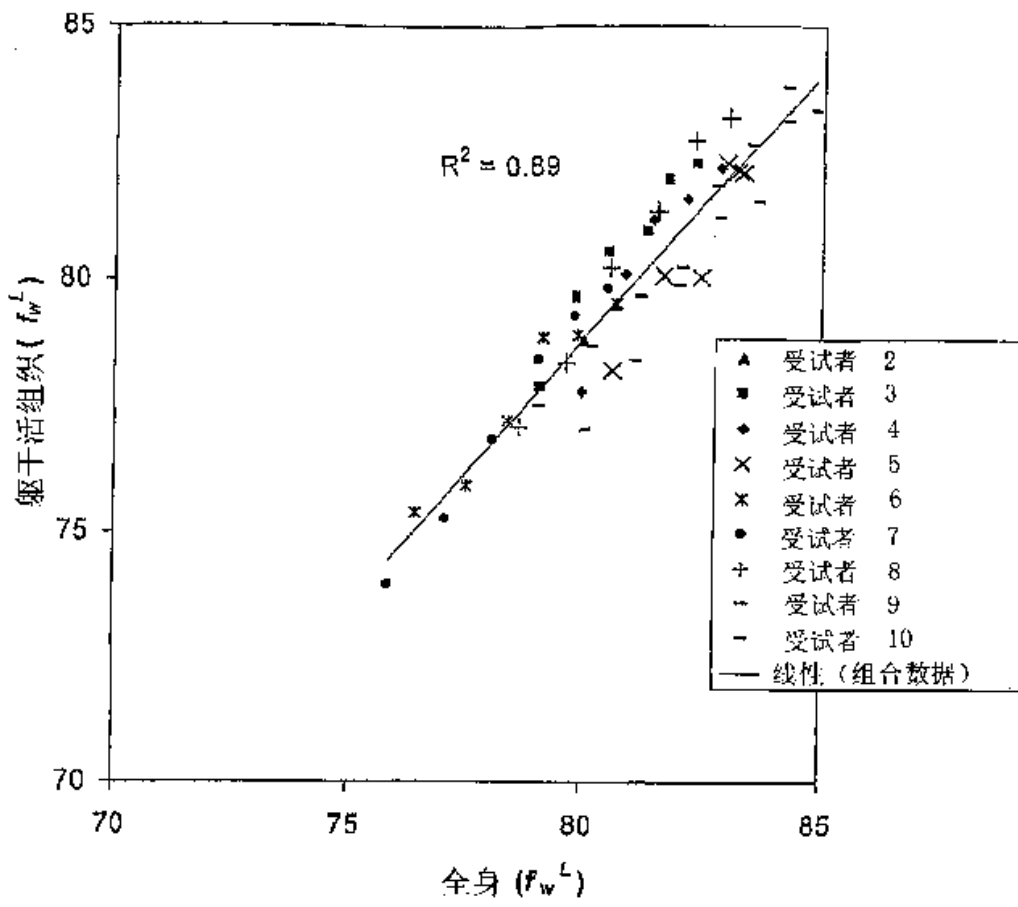


图9

|                |  |         |            |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 估计组织中的细胞外水浓度的方法  |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">CN101341391A</a>   | 公开(公告)日 | 2009-01-07 |
| 申请号            | CN200680042917.1   | 申请日     | 2006-11-16 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 内尔科尔普里坦贝内特公司   |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 内尔科尔普里坦贝内特有限公司   |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译)  | 内尔科尔普里坦贝内特有限公司   |         |            |
| [标]发明人         | 克拉克R小贝克<br>约瑟夫施米特<br>香农E坎贝尔<br>尼克杜尔<br>卡里纳瓦罗<br>拉斐尔奥斯特洛夫斯基<br>马丁德布赖采尼          |         |            |
| 发明人            | 克拉克·R·小贝克<br>约瑟夫·施米特<br>香农·E·坎贝尔<br>尼克·杜尔<br>卡里纳·瓦罗<br>拉斐尔·奥斯特洛夫斯基<br>马丁·德布赖采尼 |         |            |
| IPC分类号         | G01N21/27 G01N21/35 A61B5/00   |         |            |
| CPC分类号         | A61B5/0537 G01N21/359 A61B5/0059 G01N21/274 A61B5/4869                         |         |            |
| 优先权            | 11/283506 2005-11-18 US  |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>                                 |         |            |

摘要(译)

本发明揭示内容提供用于评估体液相关量度和/或其中的变化的系统、装置和/或方法。本发明揭示内容进一步提供用于使特定组织中的体液相关量度与相应的全身量度相关的系统、装置和/或方法。本发明揭示内容还提供用于评估此类量度以有利于与维持和/或恢复体液平衡有关的诊断和/或干预疗法的系统、装置和/或方法。

