

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61B 3/16

A61B 8/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03808815.0

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646053A

[22] 申请日 2003.4.22 [21] 申请号 03808815.0

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 19 [33] GB [31] 0208945.6

[86] 国际申请 PCT/GB2003/001729 2003.4.22

[87] 国际公布 WO2003/088829 英 2003.10.30

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.19

[71] 申请人 贝尔法斯特女王大学

地址 英国贝尔法斯特

[72] 发明人 加里·尤金·麦克维

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

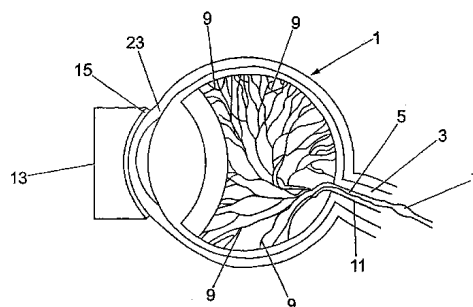
代理人 王永建

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 3 页

[54] 发明名称 血管阻力测量设备

[57] 摘要

提供了一种用于测量活体内的眼睛血液循环的血管阻力的设备和方法。从眼内压力的测量中记录下压力脉冲波形，并且记录下眼球后血液循环中的血液流动速度曲线。该两方面的读数用于计算血管阻力模量。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种测量活体内的眼睛微循环系统的血管阻力的设备，它包括：眼内压力测量器件，从中可以计算出压力脉冲波形；血液流速曲线测量器件，以用于测量眼球后血液循环中的线性血液流速；以及用于从该压力脉冲波形和该线性血液流速中计算出血管阻力模量的器件。
2. 如权利要求 1 所述的设备，其特征在于，所述眼内压力测量器件适于测量脉冲曲线的最大和最小压力值，以计算出平均眼内压力。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的设备，其特征在于，该设备适于测量压力脉冲波形和线性血液流速如何随着呼吸循环周期变化。
4. 如前述任一权利要求所述的设备，其特征在于，采用一固态传感器测量眼内压力。
5. 如权利要求 4 所述的设备，其特征在于，一适宜的固态传感器与一适宜的遥测系统相结合进行操作，以处理数据。
6. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的设备，其特征在于，采用一充气眼压计测量眼内压力。
7. 如前述任一权利要求所述的设备，其特征在于，该血液流速曲线测量器件为一超声波装置。
8. 如权利要求 7 所述的设备，其特征在于，该超声波装置为一多普勒超声波成像仪。
9. 如前述任一权利要求所述的设备，其特征在于，还包括用于产生动脉运动图像的动画产生器件。
10. 如权利要求 9 所述的设备，其特征在于，该运动图像能够用于确保该设备的使用者精确地识别出动脉的位置。

11. 如前述任一权利要求所述的设备，其特征在于，该脉动眼内压力波形和该线性血液流速的变化被连续测量。

12. 如前述任一权利要求所述的设备，其特征在于，该用于计算血管阻力模量的器件包括获取眼内压力脉冲波形和线性血液流速的傅立叶变换并将眼内压力脉冲中的脉动变化的变换数值除以变换的眼球后血液流速的器件。

13. 如前述任一权利要求所述的设备，其特征在于，该眼内压力中的脉动变化具有一与之相关的相位。

14. 如前述任一权利要求所述的设备，其特征在于，该眼内血液流速具有一与之相关的相位。

15. 一种用于测量活体内的眼睛微循环的血管阻力的方法，该方法包括以下步骤：

测量眼睛网络的眼内压力脉冲波形；

测量眼球后血液循环中的线性血液流速；以及

15 从该眼内压力脉冲波形和该线性血液流速波形中计算出血管阻力模量。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于，在呼吸循环周期上测量该压力脉冲波形和该线性血液流速，并测量出与之相关的变量。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其特征在于，该变量用于计算血管阻力模量。

18. 如权利要求 15 至 17 中任一项所述的方法，其特征在于，还包括记录动脉的运动图像的步骤。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其特征在于，该运动图像用于精确地识别动脉的位置。

20. 如权利要求 15 至 19 中任一项所述的方法，其特征在于，连

续测量出该脉动眼内压力波形和该线性血液流速的变化。

21. 如权利要求15至20中任一项所述的方法，其特征在于，该计算血管阻力模量的步骤包括以下步骤：获取该眼内压力脉冲波形和该线性血液流速的傅立叶变换，并用眼内压力脉冲中的脉动变化的变换值除以所
- 5 变换出的眼球后血液流速。

血管阻力测量设备

5 本发明涉及用于测量血管阻力的设备。

心血管疾病的并发症是西方社会中发病和致死事件的主因。目前，
诊断程序设计成在出现症状时或在出现血管故障的情况下获取血管损伤
的范围和严重性。诊断的困难之处在于早期临床阶段检测出血管系
统中的异常结构和功能。检测和检测亚临床动脉损伤的能力已经能够
10 提炼出心血管危险层次，并且能够进行早期介入，以防止或减缓疾病
发展。

传统上，已经考虑通过代表心脏输出和总外周阻力的乘积的主动
脉压力将动脉血液循环表征为稳态流动系统。

压力的脉动分量由左心室输出和每搏量的图案确定。在以前的血
15 液动力研究中大大忽略了动脉血液循环的顺应性特性。

获取动脉壁完整性的重要性已经通过研究得到着重强调，这些研
究表明大动脉的脉动功能或顺应性特性的降低代表了将来心血管故障
的有力独立危险因子。累计的证据显示，动脉脉动特征的异常在与心
血管危险增加相关的疾病过程中较早出现。重要的是，受损的脉动动
20 脉功能被认为是具有各种病症包括冠心病、充血性心力衰竭、高血压
和糖尿病的病人中血管故障的独立危险预兆。

虽然对动脉压力脉冲波形的分析显示出在动脉结构和功能中的最
早异常出现在微循环中，但是相关的研究得出脉动功能的异常集中在
大动脉上。

25 对脉管系统的该部分的研究已经由于缺乏能够获取小动脉和动脉

的顺应性特征或脉动功能的非侵害性、可再现和可重复的技术而停滞不前。

在生理学上，可以通过分析变化的压力/流量关系和由于在动脉系统的结构和功能部件上的病变作用而产生出的脉动曲线参数而以侵害性的方式测量出对由血液循环的流动的阻力负载或反作用力。输入阻力在特定的数学条件下与同时记录的压力和流量波形相关。该系统的血液动力性能可以被量化，因为阻力原理允许心脏和动脉被单独考虑并且其相互作用可以被理解为泵和负载特性的函数。在压力和流量波形为周期性的并且连续的时，可以采用傅立叶级数方法产生出阻力函数。在傅立叶级数中，在每个谐函数处的模量为在该谐函数处的压力模量与流量模量的比例，并且在每个谐函数处的相位为在该谐函数处的压力相位和流量相位之间的差异。因为血管床的阻力随着频率变化，所以脉动压力和流量关系的完整说明采取了模量和相位角的频谱对频率⁵的形式。

特征阻力(动脉顺应性的倒数)限定了当压力和流量波没有受到波反射影响时在动脉或动脉网络中压力和流量之间的关系。这些条件在动脉系统中不存在，并且输入阻力值由于波反射而围绕着特征阻力数值振荡。已知波反射在低频下对阻力模量的影响最大。对于更高频率而言，输入阻力接近在以前的血液动力研究中作为输入阻力模量的算术平均值估计出的特征阻力，并高于 2-4Hz。

在现有技术中，只能通过采用侵害性技术来对动脉压力和流量进行详细研究。这些技术不能用来长时间监测病人的血液循环系统中的变化，因为这些技术会危害健康。

根据本发明的第一方面，提供一种测量活体内的眼睛微循环系统的血管阻力的设备，该设备包括：眼内压力测量器件，从中可以计算

出压力脉冲波形；血液流速曲线测量器件，以用于测量眼球后血液循环中的线性血液流速；以及用于从该压力脉冲波形和该线性血液流速中计算出血管阻力模量的器件。

优选的是，该眼内压力测量器件适于测量脉冲曲线的最大和最小
5 压力值，以计算出平均眼内压力。

优选的是，该设备适于测量压力脉冲波形和线性血液流速如何随着呼吸循环周期变化。

优选的是，用于计算血管阻力模量的器件考虑了呼吸循环。

优选的是，采用一固态传感器测量眼内压力。

10 优选的是，该固态传感器结合一适当的遥测系统进行操作，以处理数据。

可选的是，采用充气眼压计来测量眼内压力。

优选的是，该血液流速曲线测量器件为一超声波装置。

优选的是，该超声波装置为一多普勒超声波成像仪。

15 优选的是，该设备还包括用来产生动脉运动图像的动画产生器件。

优选的是，这些运动图像能够用来确保该设备的用户可精确地识别出动脉的位置。

优选的是，脉动眼内压力波形和线性血液流速的变化被连续测出。

优选的是，该用于计算血管阻力模量的器件包括获取眼内压力脉
20 冲波形和线性血液流速的傅立叶变换并将眼内压力脉冲中的脉动变化的变换数值除以变换的眼球后血液流速的器件。

优选的是，眼内压力中的脉动变化具有一与之相关的相位。

优选的是，眼内血液流速具有一与之相关的相位。

根据本发明的第二方面，提供一种用于测量活体内眼睛微循环的
25 血管阻力的方法，该方法包括以下步骤：

测量眼睛网络的眼内压力脉冲波形；

测量眼球后血液循环中的线性血液流速；并且

从该眼内压力脉冲波形和该线性血液流速波形中计算出血管阻力模量。

5 优选的是，在呼吸循环周期上测量出该压力脉冲波形和该线性血液流速，并且测量出与之相关的变量。

优选的是，该变量用于计算血管阻力模量。

优选的是，该方法还包括记录动脉的运动图像的步骤。

优选的是，这些运动图像用来精确地识别动脉的位置。

10 优选的是，连续测量出在脉动眼内压力波形和线性血液流速中的变化。

优选的是，该计算血管阻力模量的步骤包括以下步骤：获取眼内压力脉冲波形和线性血液流速的傅立叶变换，并将眼内压力脉冲中的脉动变化的变换值除以所变换的眼球后血液流速。

15 现在将参照以下附图仅仅以举例的方式对本发明进行说明，其中：

图 1 为一眼睛的示意图，其中具有位于该眼睛前面的用于通过压平眼压测量法测量眼内压力的器件；

图 2 为一眼睛的示意图，其中具有用于通过从眼睛前面查询眼球后血液循环而测量线性流速的器件；

20 图 3 为根据本发明测出的周期性压力信号与时间之间的曲线图；

图 4 为根据本发明测出的周期性速度信号与时间之间的曲线图；

图 5 为阻抗模量相对于频率的曲线图；以及

图 6 为相位相对于频率的曲线图。

图1和2显示出本发明的第一实施例。图1和2为示意图，示出了人眼1的一些特征。其包括视神经3、眼动脉5、包含在位于眼睛血管网络9的外部的眼动脉5中的血块。另外，还显示出静脉11。

图1还显示出在该例子中由压平在角膜23上的眼压计系统提供的用于测量眼内压力13的器件。

图2显示出与眼睛的前面连接的用于测量在眼球后血液循环17中的线性血液流速的器件。这是一超声波装置，它安放在眼敛19上，该眼敛19由凝胶21覆盖，以确保该超声波装置与眼睛1恰当地连接。该装置测量在眼动脉5中的血块7的线速度。

所使用的眼压计系统13可以采用连续气流充气眼压测量法(例如采用由Paradigm Medical Industries提供的气流充气眼压计)或者采用固态传感器(例如由Smart Lens DCT提供)与适宜的遥测系统一起处理所检测到的数据。已经发现，动脉功能具有大约为0-12Hz的明显动态范围，因此，气动与固态传感器系统的选择将取决于由所采用的特定眼压计提供的适当动态范围。探针15在角膜23上压平，以记录眼内压力。该眼压计装置12以0.01mmHg的分辨率在200Hz下进行采样，并且在20秒的时间中获取信号。眼内压力的脉动变化是由于通过心脏收缩改变在血管壁中的扩张压力而产生出的压力振荡而导致的。动脉或整个动脉床的顺应性提供了存储变化量血的能力。眼内血管床内的体积变化将产生相同的体积变化。在施加0.4%滴丁氧普鲁卡因以使角膜麻醉之后记录该脉动眼内波形。

作为时间的函数的眼内压力变化反映出血液块7在眼内血管网络9中的导入。眼内血管网络9扩张，以容纳额外的血液体积。

在眼内流体是不可压缩的时，响应于体积变化的眼内压力将取决于血管网络的粘弹性和眼睛刚度。机械性能和扩张压力在眼内血管网

络9中的不同位置处将是变化的,并且这些影响的复合作用决定了眼内压力波形形态。而眼内膜的刚性因人而异,并在多年中测量胶原质和弹性蛋白的半衰期。因此,这些界面结构的特性将不期望于个人体内在几个星期或几个月内出现明显变化。因此,在眼内压力脉动波形中
5 所记录的变化将反映出眼内微循环床的粘弹性特性中的变化。

本发明在其分析中采用了直接记录的眼内压力变化,而不是由使压力变化与眼内体积变化相关的装置所产生的流动输出测量值。眼内压力的脉动性取决于与眼内循环的粘弹性特性相关的血管的脉动流入和扩张。巩膜刚度会限制压力波动的频率,但是不会引起压力变化。

10 在图2中所示的例子中,采用彩色多普勒超声波成像仪17检查在眼球后眼睛血液循环中的血液速度波形。该超声波成像仪优选为Phillips ATL HDI3500超声波仪。

然后,必须定位并且识别出适当的血管。其中一个方法是同时采用B-扫描和多普勒成像。但是,当这样做时必须克服许多实际困难。
15 首先,眼眶是三维的,但是采用该超声波仪只能在两个方向上进行观察。另外,眼动脉是曲折的,并且具有许多分支,因此难以获得清楚的图像,并且操作人员难以准确地知道所看的位置。个体之间在眼动脉的位置和分支特性方面也存在很大的解剖学变化。

通过在开始观察主体中的动脉时记录实时彩色动画已经解决了这
20 些问题。然后,利用“电影回放”技术将它们回放,并且与深度测量结合,以用来将操作人员引导回原始记录位置。预先记录的速度波形最终在视图帮助下验证了波形的尺寸和形态的真实性。

可以采用适当的软件算法将来自超声波成像仪的光束聚焦。

由成像仪17确定的采样容积置于所关心的血管上，在该情况下，将所接收到的血液7的团块和频率偏移合成为光谱波形。该光谱波形表示所存在的累计频率偏移，并且可以显示为时间-速度波形。

在使用中，进行动脉脉冲波形和血液速度曲线的交替测量。

- 5 在眼球后血液循环中所记录下的流动线速度波形的形状由在眼睛血管网络的整个横断面面积上的变化所决定，并且严格地取决于该变化。

与压力一样，流量在眼睛血管网络9中的不同位置处也是变化的，因此速度波形形态反映出整个眼睛血管网络9的状态。本质上，从眼球
10 后血液循环和眼内压力波形中得出的流速波形反映出在整个眼睛血管床上的各个管径和压力变化的总和。

经过一定时间的测量，线性流动波形中的变化可以提供眼睛血管网络在心动周期期间扩张能力方面的变化的信息。该信息可以用来对疾病进行早期诊断并随后进行早期治疗。

- 15 由于流速变化由眼睛血管网络9的整个横断面面积变化决定，本发明采用线性流速在计算微循环的血管阻力。另外，采用线性流速能够将不同动脉中以及处于变化条件的相同动脉中得出的阻力模量进行比较。采用体积流测量不能有效地进行该比较。

表征动脉系统的先前工作基于在时间和空间中的相同位置处记录
20 下的压力和流量之间的关系进行。采用windkessel分析法对输入阻力进行电路模拟，以拟合远端动脉树的总顺应性和总阻力的分量。但是，该技术没有提供唯一的解决方案。

与以前的工作相反，本发明能够在动脉树上的不同位置处记录压力和速度波形。在眼睛微循环中，眼内流动可以被认为产生了眼内压
25 力。这意味着可以通过使一输入信号与一输出信号相关的电路设计的

两个端口分析进行模拟。因此，可以表征眼内压力与相应眼睛速度波形之间的关系。

压力和速度的波形根据被检测主体的心率具有一定的周期性。但是，主体的呼吸也会影响这些波形。因此，可以考虑呼吸变化测量顺应性。这克服了通过采用通常的Windkessel分析法所作出的假设，即压力流动波形具有无限的脉冲波速度。将呼吸变化考虑进去的顺应性测量可以被称为视顺应性或直观顺应性。它可以与两个端口模型结合，以用来表征该系统。

在图3和4中示出了眼内压力和速度曲线(从眼动脉中获得的)的典型示例。

图3为相对于时间绘出的压力曲线图。该图显示出压力波动的周期性。心动周期可以从压力波动的周期中识别出来，其大约为0.9s。

图4为相对于时间绘出的线性血液流速的曲线图。该图显示出线性流速波动的周期性。心动周期可以从线性流速波动周期中得出，其大约为0.9s。

数据获取位置使得能够记录提供了关于整个眼睛血管网络而不仅仅是在该网络中的单根血管的信息的压力和线速度波形。采用切线法校准压力和速度波形，从而连续地获得这些测量值。采用该技术可确保有效校准波形以进行分析。这些信号也可以选通给心电图（ECG）。也可以采用其它已知的方法。

从图3和4中可以看出，速度和压力信号是周期性的并且与时间相关，因此可以通过获得它们的傅立叶变换函数： $P(\omega)=FT[P(t)]$ 和 $V(\omega)=FT[V(t)]$ 在频域中表示它们，其中FT表示傅立叶变换函数。另外，压力和速度的每个频率分量具有其自身的相关相位(ϕ_p 压力相位， ϕ_v

速度相位)。可以从 $Z(\omega)=P(\omega)/V(\omega)$ 和 $\phi(\omega)=\phi P(\omega)-\phi V(\omega)$ 中确定出与频率相关的阻力模量和相位。

图5和6显示出对于一正常主体的 $Z(\omega)$ 和 $\phi(\omega)$ 的典型图表。

5 流量和压力的一阶导数出现在类似的时刻处。在顺序获得压力和流量时，使压力波形的一阶导数与流量波形对准。舒张末期的切线和压力壁中的初始上行程的切线在波形的“根部”处相交。该位置与流量波形上的相同位置对准。

可以通过使由成像仪17检测到的峰值速度与一ECG装置同步来提高对准性。

10 频域分析提供了关于眼睛血液循环的稳态（阻力）和脉动函数（特性阻力）的信息。在图5中，在区域A中显示出稳态阻力，而在区域B中显示出特征阻力。这些信号以数字形式存储，并且这些数字化信号可以修正，以用来通过建立数学模型在时域中进行分析，从而解释与眼睛血液循环床相关的机械性能的波形变化。

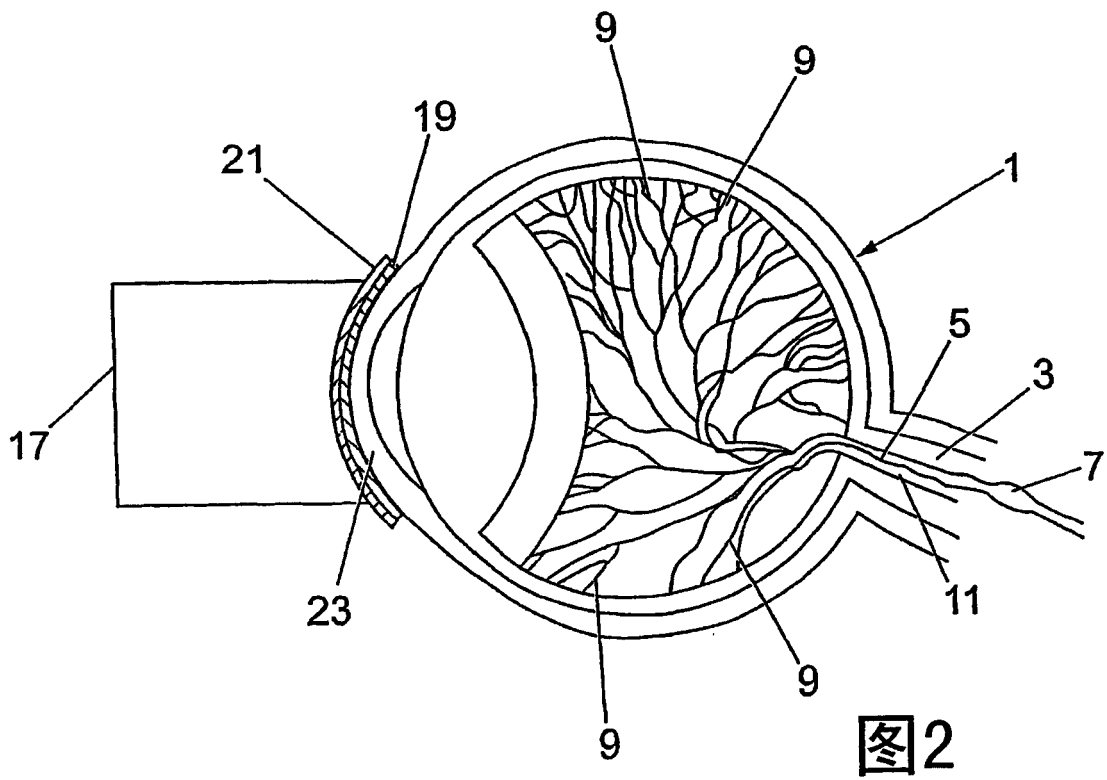
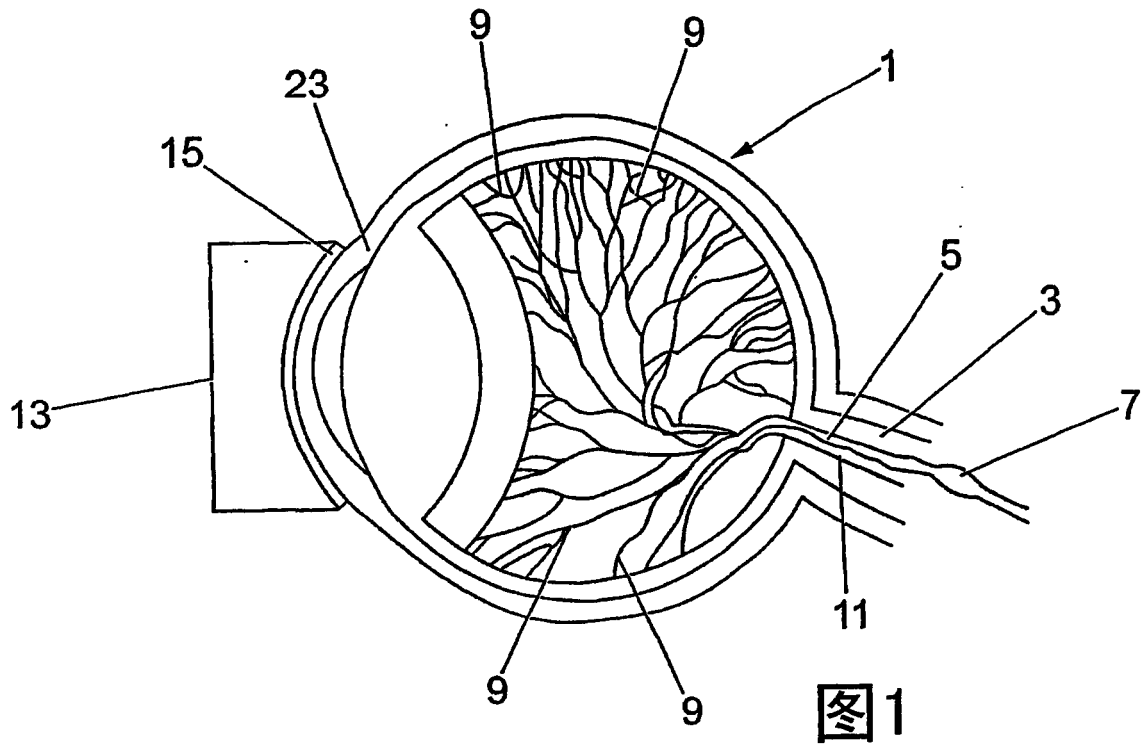
15 本发明相对于现有技术是非常有利的，因为它提供了用于测量血管阻力（尤其是通过查询出眼球后血液循环中的血液团块的线速度曲线和波形）的非侵害性方法和设备。以前，侵害性技术仅被认为能够提供在线速度曲线方面的信息。这种技术很昂贵，并且不能用来对同一主体在一段时间内获得重复的结果。因此，本发明使得医师能够检测在眼睛的微循环中的变化，并且推断出数据，以在与心血管故障的增加相关的各种疾病状态中作出临床判断。

本发明可以应用于许多临床研究领域。下面给出了一些示例。

25 多年来已经认识到，动脉压力脉冲形状中的特征变化在许多疾病情况中并且随着生理学和药理学介入而出现。动脉波形形态中的变化通常涉及心脏舒张衰减变快和振动波形的幅度和持续时间降低，这使

- 心舒张期的近侧部分与一纯单指数偏离。振动心脏舒张期波形从出现动脉树中的波反射和阻尼响应开始上升，并且反射波的主要位置出现在更小的动脉和小动脉中。振动心脏舒张期波形的损失被认为是血管壁性能改变的早期标记，这识别出动脉的受损的脉动功能，因为在整个外周阻力没有变化的情况下它可以在心血管危险增加的病人中发现。这已经在具有糖尿病的病人和吸烟者中得到证实。虽然与糖尿病相关的微血管变化是已知的，但是在吸烟者的小动脉以及在少数非吸烟者中共同发现的结构变化很少被认识到。这些微血管异常可以归因于迄今还没有理解的在糖尿病和吸烟者中发现的微梗塞。
- 10 对动脉压力脉冲波形的分析也可以用来识别出传统外周阻力测量方法不能检测出的麻醉术的血液动力作用。

在不脱离本发明范围的情况下可以在其中结合各种改进和变型。



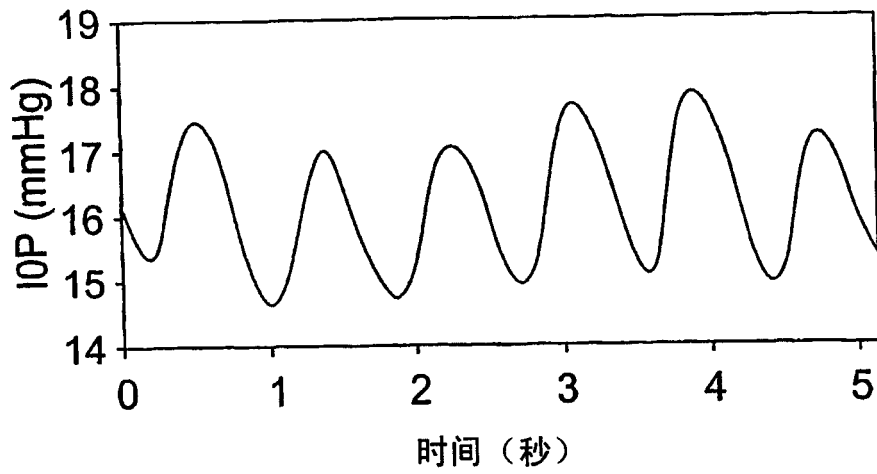


图3

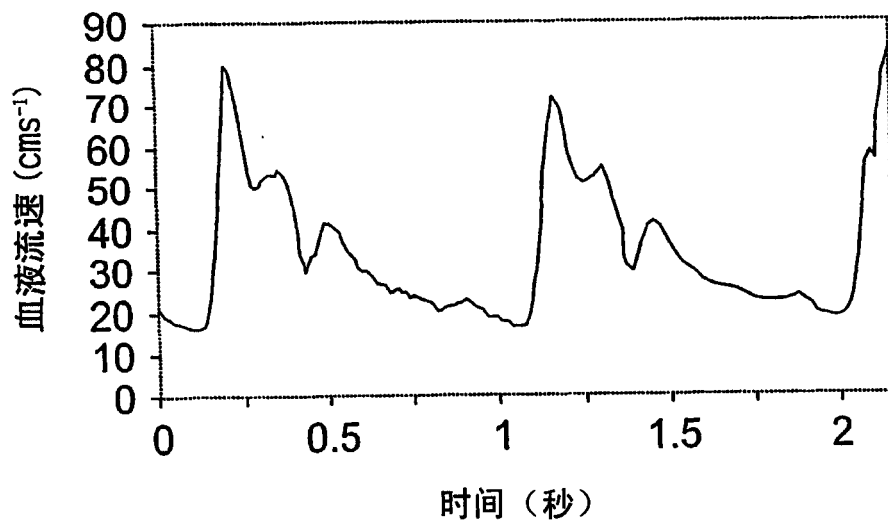


图4

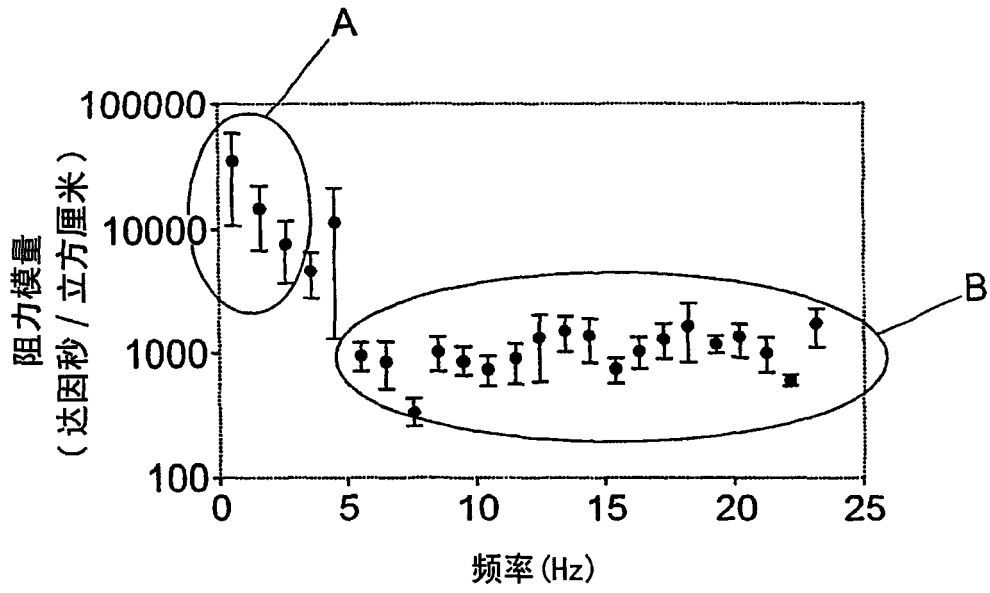


图5

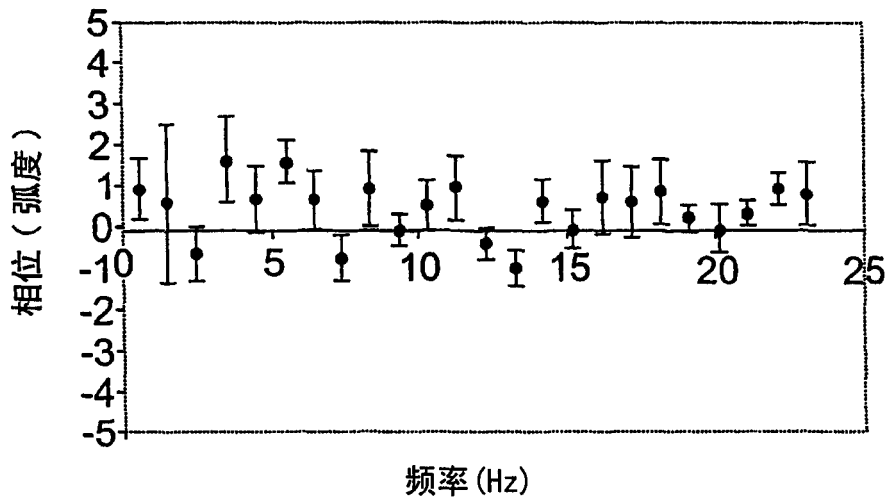


图6

专利名称(译)	血管阻力测量设备		
公开(公告)号	CN1646053A	公开(公告)日	2005-07-27
申请号	CN03808815.0	申请日	2003-04-22
[标]申请(专利权)人(译)	贝尔法斯特女王大学		
申请(专利权)人(译)	贝尔法斯特女王大学		
当前申请(专利权)人(译)	贝尔法斯特女王大学		
[标]发明人	加里·尤金·麦克维		
发明人	加里·尤金·麦克维		
IPC分类号	A61B3/12 A61B3/16 A61B5/00 A61B5/0285 A61B8/06 A61B8/10		
CPC分类号	A61B5/02007 A61B8/13 A61B3/16 A61B8/06		
代理人(译)	王永建		
优先权	2002008945 2002-04-19 GB		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

提供了一种用于测量活体内的眼睛血液循环的血管阻力的设备和方法。从眼内压力的测量中记录下压力脉冲波形，并且记录下眼球后血液循环中的血液流动速度曲线。该两方面的读数用于计算血管阻力模量。

