



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110113984 A

(43)申请公布日 2019.08.09

(21)申请号 201780069539.4

(22)申请日 2017.09.12

(30)优先权数据

62/393,520 2016.09.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.05.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/051217 2017.09.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/049415 EN 2018.03.15

(71)申请人 德克萨斯州大学系统董事会

地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 唐纳德·S·普罗夫

迈克尔·P·金斯基

里纳特·O·埃森纳利

艾琳·Y·彼得罗夫

尤里·彼得罗夫

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 张国梁 张莹

(51)Int.Cl.

A61B 1/06(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

A61B 8/00(2006.01)

G01H 9/00(2006.01)

G01N 21/17(2006.01)

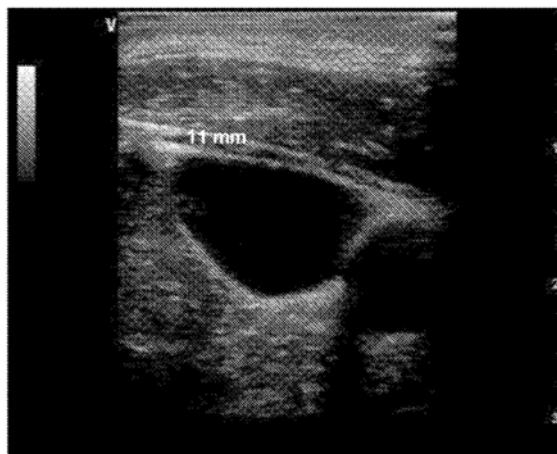
权利要求书2页 说明书22页 附图24页

(54)发明名称

氧饱和度的超声引导光声监测

(57)摘要

描述了用于超声引导光声监测的装置和方法,以便为许多临床应用提供血管和组织中的血液氧合的诊断信息,包括用于早期诊断和管理循环休克(包括由出血引起的循环休克)。在本文提供的某些实施方案中,提供了用于光声测量无名静脉中血液氧合的方法和装置。



1. 一种用于血管中血液氧合的超声引导光声测量的方法,包括:首先使用超声探针定位用于监测血管的位点,和随后将光声刺激和检测器用于该位点,并使用光声刺激和检测器来测量血管所携带的静脉血中的血液氧合。

2. 如权利要求1所述的方法,其中血管选自无名静脉、颈内静脉、锁骨下静脉和股静脉。

3. 如权利要求1和2任一项所述的方法,其中使用患者界面定位该位点,通过患者界面首先将超声探针可移除地用于定位血管,然后移除超声探针并应用光声探针。

4. 如权利要求1和2任一项所述的方法,其中超声探针和光声刺激和检测器共同安装在支架中,并且一旦使用超声探针定位了目标血管,就传递光声刺激并使用光声检测器执行测量。

5. 如权利要求4所述的方法,其中超声定位和光声测量是同时且连续地执行。

6. 如权利要求4所述的方法,其中光声刺激的轴平行于超声探针的轴。

7. 如权利要求4所述的方法,其中光声刺激的轴相对于超声探针的轴以一定的角度调节,以提供来自于血管中特定深度的精确探测。

8. 如权利要求1和2任一项所述的方法,其中,使用相同的超声探针来执行超声定位和光声测量。

9. 如权利要求1和2任一项所述的方法,其中,光声刺激具有选自以下的至少一对波长:760nm和800nm;1064nm和800nm;和760nm和1064nm。

10. 用于超声引导光声测量血管中血液氧合的患者界面,包括支架,其尺寸被设计为将超声探针和随后使用的光声探针牢固保持在患者身上的位点,在所述位点超声探针能够检测主静脉以及光声探针能够检测所检测到的主静脉的血液氧合。

11. 用于超声引导光声测量血管中血液氧合的装置,包括壳体,其尺寸被设计为将超声探针、光声探针和用于产生光声波的光源牢固地且同时地保持在患者身上的位点,在所述位点超声探针能够检测主静脉并且光声探针能够检测所检测到的主静脉内的血液氧合。

12. 如权利要求11所述的装置,其中,壳体进一步包括凝胶腔,其适于容纳声学凝胶,所述声学凝胶将超声探针的面和光声探针的面直接连通到患者皮肤。

13. 如权利要求12所述的装置,进一步包括凝胶填充管,其用于填充和保持凝胶腔的填充。

14. 如权利要求11-13任一项所述的装置,其中壳体引导超声探针的轴与光声探针的轴彼此平行。

15. 如权利要求11-13任一项所述的装置,其中壳体引导超声探针的轴与光声探针的轴彼此成一定角度。

16. 如权利要求11-13任一项所述的装置,其中光源选自光学参量振荡器(OPO)、激光二极管、发光二极管(LED)、脉冲激光二极管、染料激光器或固态激光器。

17. 如权利要求11-13任一项所述的装置,其中光声探针包括基于压电材料的压电检测器,所述压电材料选自压电聚合物和压电陶瓷,电容式超音波换能器(CMUT),和基于光学的超声检测器,包括干涉检测器、光束偏转检测器、压敏光学元件。

18. 用于建立超声引导光声监测氧饱和度的装置和方法的功效的临床验证方案,包括使用下肢负压("LBNP")来测试联合超声和光声装置。

19. 如权利要求18所述的临床验证方案,其中将光声监测的 $S_{LIV}O_2$ 与从血氧定量的肺动

脉(“PA”)导管灌注端口获得的锁骨下静脉血的氧合进行比较。

氧饱和度的超声引导光声监测

[0001] 相关申请引用

[0002] 本申请要求基于2016年9月12日提交的美国临时申请第62/393,520号的优先权，其通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般涉及用于测量主静脉中血液氧合的装置和方法。

背景技术

[0004] 在不限制本发明范围的情况下，结合用于测量主静脉中，特别是无名或头臂静脉中血液氧合的现有方法描述了其背景。

[0005] 平民创伤类似于军事创伤，死亡和发病的主要原因是由于具有和不具有创伤性脑损伤(TBI)的出血。来自于出血的潜在存活伤害需要快速评估和治疗。已经显示从伤害点到最终护理的快速分诊可以提高疗效。然而，在在战斗伤员护理中，快速分诊是很少可行的。因此，对在严峻环境中长达72小时战斗伤员护理的长时间野外护理(PFC)的改进是至关重要的。在这一长时间且关键的时期内，必须有效管理潜在的致命伤害例如具有和不具有TBI的出血，其需要精确的复苏，以预防过度复苏和复苏不足的后遗症。使用生命体征例如血压等来指导出血中的复苏工作具有较差的预测价值，尤其是在年轻人和健康人中。TBI联合出血可进一步混淆生命体征判读。这尤其成问题，原因在于血容量不足会显著恶化TBI受害者的疗效。

[0006] 如果不识别TBI，疗效则会显著恶化。目前，用于诊断和监测出血休克治疗的主要指标是血压、心率和精神状态，这些是相对非特异性和不敏感的。另外，尽管持续的组织灌注不足，那些指标也可能相对正常。没有快速可用的非侵入性诊断测试可用于检测血压和心率非常正常的患者的全身性灌注不足。

[0007] 虽然补充监测可检测组织灌注不足并指导复苏工作，但显示改善循环休克疗效的唯一度量是中心静脉(上腔静脉(SVC))血红蛋白饱和度($S_{SVC}O_2$)。通过靶向 $S_{SVC}O_2$ 的指导，进行血容量不足脓毒性休克的早期目标导向治疗(EGDT)复苏，Rivers和其同事降低了死亡率(46.5%至30.5%)和住院费用。参见Rivers E等人，Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 345(2001)1368-1377。 $S_{SVC}O_2$ 也被提议作为多种病理状况的预后指标，包括多发伤患者。在主要创伤和头部伤害患者中，低 $S_{SVC}O_2$ 与较高的死亡率和长期住院治疗相关。在从受伤点到最终护理的关键区间内测量 $S_{SVC}O_2$ 将改善早期休克的诊断并能够监测治疗干预。然而，中心静脉导管插入是侵入性的、耗时的、易于并发症并且在资源受限的环境中具有挑战性。

[0008] 由上述可知，本发明人认为非侵入性监测 SO_2 的装置和方法将提供支持和指导EGDT的长期需要的方案。

发明内容

[0009] 本文提供了用于血管中血液氧合的超声引导光声测量的方法和装置。在某些实施方案中,首先使用超声探针鉴定监测血管的位点,并且随后在所鉴定的位点使用光声刺激和检测器,并且使用光声刺激和检测器测量血管携带的静脉血中的血液氧合。在某些实施方案中,血管选自无名静脉、颈内静脉、锁骨下静脉和股静脉。

[0010] 在特定实施方案中,血管为无名静脉。在某些实施方案中,使用患者界面定位所述位点,通过所述患者界面首先将超声探针可移除地用于定位血管,然后移除超声探针并应用光声探针。在其他实施方案中,超声探针和光声刺激和检测器共同安装在支架中,并且一旦使用超声探针定位了目标血管,就传递光声刺激并利用光声检测器执行测量。在这样的实施方案中,可同时且连续地执行超声定位和光声测量。

[0011] 在该方法的某些实施方案中,光声刺激的轴平行于超声探针的轴,而在其他实施方案中,光声刺激的轴相对于超声探针的轴以一定的角度调节,以提供来自于血管中特定深度的精确探测。

[0012] 在某些实施方案中,使用相同的超声探针执行超声定位和光声测量。

[0013] 在某些实施方案中,光声刺激具有选自以下的至少一对波长:760nm和800nm;1064nm和800nm;以及760nm和1064nm。

[0014] 在某些实施方案中,提供了用于血管中血液氧合的超声引导光声测量的患者界面,其包括支架,所述支架尺寸被设计为将超声探针和随后使用的光声探针牢固保持在患者身上的位点,在所述位点超声探针能够检测主静脉以及光声探针能够检测所检测到的主静脉的血液氧合。

[0015] 在其他实施方案中,提供了用于血管中血液氧合的超声引导光声测量的装置,其包括壳体,所述壳体尺寸被设计为将超声探针、光声探针和用于产生光声波的光源牢固地且同时地保持在患者身上的位点,在所述位点超声探针能够检测主静脉并且光声探针能够检测所检测到的主静脉内的血液氧合。壳体可进一步包括凝胶腔,其适于容纳声学凝胶,所述声学凝胶将超声探针的面和光声探针的面直接连通到患者皮肤。在某些实施方案中,壳体包括凝胶填充管,其用于填充和保持凝胶腔的填充。壳体可以引导超声探针的轴线与光声探针的轴线彼此平行或成一定角度。光源可以是光学参量振荡器(OPO)、激光二极管、发光二极管(LED)、脉冲激光二极管、染料激光器或固态激光器,而光声探针可以包括基于压电材料的压电检测器,所述压电材料选自压电聚合物和压电陶瓷、电容式超音波换能器(CMUT),以及基于光学的超声检测器,包括干涉检测器、光束偏转检测器、压敏光学元件。

[0016] 本文进一步提供了用于建立用于氧饱和度超声引导光声监测的装置和方法的功效的临床验证方案,包括使用下肢负压(“LBNP”)测试联合超声和光声装置。在某些实施方案中,临床验证方案将光声监测的 $S_{LIV}O_2$ 与从血氧定量的肺动脉(“PA”)导管灌注端口获得的锁骨下静脉血的氧合进行比较。

附图说明

[0017] 为了更完整地理解本发明,包括特征和优点,现在参考本发明的详细描述以及附图:

[0018] 图1A示出了绵羊右颈内静脉的超声图像。将光声探针置于颈前表面并测量光声氧

合。图1B示出了从图1A中所示的10-11mm点处的IJV获得的光声信号。图1C示出了静脉氧的光声测定为 $82 \pm 2\%$ ，而联合血氧定量为83% (虚线)。

[0019] 图2A示出了在下肢负压 (LBNP) 研究期间在BV上光声测量的血液氧合的测定。图2B示出了在LBNP期间在IJV上光声测量的血液氧合的测定。图2C示出了LBNP期间BV和IJV之间的静脉氧合梯度。

[0020] 图3A和图3B示出了上胸廓的静脉、动脉和骨骼解剖的某些方面。图3A表示了更多的解剖学特征，而在图3B中未示出某些特征一边提供更清楚的描述。

[0021] 图4A和图4B示出了U/S测量是在仰卧头部朝向左侧的人类受试者的情况下进行的。为了获得图4A中的图像，将13MHz超声 (U/S) 探针 (GE Vivide) 置于左侧胸骨上切迹的侧面。图4B显示了位于LIV中心的脉冲波多普勒，并展示了随呼吸变化的低频静脉脉搏波形 (5)。图4C示出了在人类患者的横骨上切迹放置光声探测器。

[0022] 图5A示出了利用图4C的原型 (prototype) 探针获得的LIV的光声信号。图5B示出了由在3-4分钟内平均20-30个光声信号确定的 $SLIVO_2$ 。

[0023] 图6A和图6B示出了在与图5A-5B相同的受试者中静脉氧合的光声测定，但其设计为允许在锁骨下方更接近。图6A-6B示出了左无名静脉的数据，其中图6A示出了血液氧合值和图6B显示了具有穿过组织的深度的光声信号。

[0024] 图7A和图7B示出了在与图5A-5B和图6A-6B相同的受试者中静脉氧合的光声测定，但其设计为允许在锁骨下方更接近，如在产生图6A-6B的数据中所使用的那样。图7A-7B显示了颈内静脉的数据，其中图7A显示血液氧合值和图7B显示具有穿过组织的深度的光声信号。

[0025] 图8A和图8B示出了在与图5A-5B、图6A-6B和图7A-7B相同的受试者中静脉氧合的光声测定，但其设计为允许在锁骨下方更接近，如在产生图6A-6B和图7A-7B的数据中所使用的那样。图8A-8B显示了颈外静脉的数据，其中图8A显示血液氧合值和图8B显示具有穿过组织的深度的光声信号。

[0026] 图9A和图9B示出了一种新的光声界面原型 (prototype)。具体地，与图4C的原型相比，探针的面被拉长并变窄以便于更直接的声学窗口。图9A示出了细长轮廓的侧视图。图9B示出了皮肤接触表面是小矩形面。图9C示出了具有数据显示的光声系统的实施方案。

[0027] 图10描述了一种用于一种采样方案，以确认对左无名静脉 (LIV) 的采样将在手术和围手术期间与并发上腔静脉 (SVC) 的氧饱和度强烈相关。

[0028] 图11描述了基于静脉氧合测定的出血分类。

[0029] 图12描述了使用渐进式LBNP的验证性人类方案的示例。

[0030] 图13A-图13D描述了U/S和光声探针的顺序使用。图13A示出了光声探针的一个示例。图13B-13D示出了使用支架的示例，该支架依次控制U/S和光声探针的定位。图13B描述了支架原型的图像，其几何形状允许插入超声和光声探针。图13C描述了图13B中所示的支架的俯视图和侧视图。

[0031] 图14A-图14B描述了组合的超声成像和光声监测探针的工作原型实施方案。

[0032] 图15A-图15C描述了组合的超声和光声监测探针，其中多普勒超声系统适合于组合用于光声监测。图15D示出了用图15A中描述的组合多普勒和光声设备获得的光声信号。图15E示出了用图15A中所描述的设备获得的相应血液氧合值。

[0033] 图16A和图16B分别示出了双安装多普勒超声引导和光声测量装置的实施方案的侧视图和斜视图。图16C示出了双安装多普勒超声引导和光声测量装置的实施方案的斜仰视图。

[0034] 图17描述了双超声(或多普勒)探针和光声探针的另一个实施方案。

具体实施方案

[0035] 本文提供了一种光声测量主静脉中 SO_2 的独特的、非侵入性的方法,以便于快速诊断和治疗有和没有TBI的循环休克。静脉氧(血红蛋白)饱和度(SO_2)是一个易于解释的单一数字,其表示影响全身氧输送(DO_2)和氧消耗(VO_2)的全身和局部因素。然而,现有的静脉饱和度评估是侵入性的。目前,这种测量必须通过用于肺动脉(“PA”) (提供混合静脉 SO_2)、颈静脉球(提供脑 SO_2)或上腔静脉(“SVC”)的连续血氧定量导管进行,并且需要危险的且消耗性的侵入性导管插入。

[0036] 在某些实施方案中,左无名静脉中 SO_2 的测量(SLIVO_2)提供了有和没有TBI的循环休克的快速诊断和治疗。左无名静脉,也称为头臂干静脉(brachiocephalic vein),从颈静脉收集静脉血,是上腔静脉的主要静脉支流,因而是测量和监测静脉脑引流中 SO_2 的主要血管。本文公开的 SLIVO_2 的无创光声测量提供了对隐匿性失血性休克的快速识别,并且随后提供了复苏监测,这样使得过度复苏的可能性较小。在等待撤离时的长时间野外护理期间,该技术是特别有价值的。基于由本文公开技术实现的持续或先前未识别的出血的证据,战斗或民用医生可以在实现最终控制出血之前启动液体复苏,以便在间隔期间维持足够的灌注。

[0037] 在某些实施方案中,使用本文公开方法和装置产生的 SLIVO_2 数据的使用算法将类似于侵入式SVC血氧定量法使用的那些算法。例如,Rivers等人使用<70%饱和度的阈值来定义干预措施的需求,例如液体或血液给药或变力性输注。参见Rivers等人,同上。可以以完全相同的方式使用低 SLIVO_2 ,只是即使在在救护车或直升机运输期间 SLIVO_2 也可以在一分钟内无创地测量,而中心静脉血氧定量需要中心静脉导管插入术,并且通常在患者在医院内稳定下来之前是不实用的。 SLIVO_2 监测也很容易纳入自动化决策支持或闭环管理系统,因为这些系统可演化为用于民用创伤患者。

[0038] 超声引导的光声监测有望为许多临床应用提供有价值的诊断信息。其中之一是血液变量的光声监测,例如血管和组织中的血液氧合。超声引导的中心静脉氧合光声监测可用于早期诊断和循环休克管理(包括由出血引起的)。标准超声成像或多普勒技术或两者都可用于指导光声探针以执行特定血管的靶向探测和测量血液氧合。用于定位大静脉以进行氧合的超声引导可以以多种模式执行,包括:

[0039] 在本文提供的某些实施方案中,用于光声测量无名静脉中血液氧合的方法和装置。超声成像和多普勒技术提供关于这一血管位置的重要信息。

[0040] 虽然下面详细讨论了本发明的各种实施方案的制作和使用,但是应该理解,本发明提供了许多可以在各种具体环境中使用的可应用的发明概念。本文讨论的具体实施方案仅说明制造和使用本发明的具体方式,并不限制本发明的范围。

[0041] 缩写:本申请贯穿使用以下缩写:

[0042] BV 贵要静脉

[0043]	DO ₂	氧气输送
[0044]	IJV	颈内静脉
[0045]	LBNP	下肢负压
[0046]	LIV	左无名静脉
[0047]	NIR	近红外
[0048]	PA	肺动脉
[0049]	PEEP	呼气末正压
[0050]	PFC	长期野外护理
[0051]	PLD	脉冲激光二极管
[0052]	PZT	压电陶瓷锆钛酸铅 ($\text{Pb}[\text{Zr}_{(x)}\text{Ti}_{(1-x)}]\text{O}_3$)
[0053]	PVDF	压电聚合物聚偏二氟乙烯
[0054]	S _{LIV} O ₂	在LIV处测量的氧饱和度
[0055]	SO ₂	静脉血红蛋白或氧饱和度
[0056]	S _{PA} O ₂	通过有创肺动脉导管插入的混合静脉血氧饱和度
[0057]	S _{SS} SO ₂	在上矢状窦处测量的氧饱和度
[0058]	SVC	上腔静脉
[0059]	S _v O ₂	混合静脉饱和度
[0060]	TBI	创伤性脑损伤
[0061]	U/S	超声
[0062]	VO ₂	耗氧量

[0063] 为了便于理解本发明,并且为了避免在构造本文权利要求时存在疑问,下面定义了许多术语。本文定义的术语具有本发明相关的领域中普通技术人员通常理解的含义。除非在权利要求中概述,否则用于描述本发明特定实施方案的术语不限制本发明。

[0064] 除非明确地如此定义,否则诸如“一种(a)”,“一种(an)”和“该”的术语不旨在指代单一的实体,而是包括可使用特定实施例说明的一般类。当在权利要求和/或说明书中与“包括”结合使用时,术语“一种(a)”或“一种(an)”的使用可以表示“一个”,但也可以与“一个或多个(one or more)”,“至少一个”,和/或“一个或大于一个(one or more than one)”一致。

[0065] 权利要求中术语“或”的使用用于表示“和/或”,除非明确指出将备选方案(alternative)视为相互排斥。因此,除非另有说明,否则在一组备选方案中的术语“或”意指该组成员中的“任何一个或组合”。此外,除非明确指出将备选方案视为相互排斥,否则短语“A,B和/或C”表示仅具有元素A、仅具有元素B、仅具有元素C或者是A,B和C综合起来的任意组合的实施方案。

[0066] 同样地,为避免疑问,除非另有明确指出将备选方案视为相互排斥,否则当与一列项目相结合时,短语“至少一个”意指列表中的单个项目或列表中项目的任意组合。例如,除非另有定义,否则短语“A,B或C中的至少一个”意指“来自于组A,B,C中的至少一个,或者A,B和C的任意组合”。因此,除非另有定义,否则该短语需要所列项目中的一个或多个,并且不一定全部。

[0067] 术语“包括(comprising)”(及其任何形式,例如“包括(comprise)”和“包括

(comprises)”)、“具有(having)”(及其任何形式,例如“具有(have)”和“具有(has)”)、“包括(including)”(及其任何形式,例如“包括(includes)”和“包括(include)”),或者“包含(containing)”(及其任何形式,例如“包含(contain)”和“包含(contains)”)是包容性的或开放式的,并且不排除另外的、未列举的元素或方法步骤。

[0068] 在说明书和权利要求书中使用的术语“有效”意指足以提供或实现期望的、预期的或期待的结果。术语“约”或“近似”被定义为接近本领域普通技术人员理解的,并且在一个非限制性实施方案中,该术语被定义为在10%内、5%内、1%内,和在某些方面在0.5%以内。

[0069] 本发明人开发了一种快速评估无名静脉中SO₂的无创的、高度便携的光声装置,其近似于SsvcO₂。监测器发射近红外(NIR)光的短时脉冲,其被氧化的和脱氧的Hgb吸收,并随后产生精确测量SO₂的超声信号。这一新的光声技术可以避免中心静脉导管插入术的需要,同时准确和频繁地评估处于休克或休克风险伤员的中心静脉SO₂。

[0070] 光声技术:激光光声成像技术结合了光学断层摄影(高光学对比度)和超声成像(声波无显著散射)的优点,产生具有高对比度、灵敏度和分辨率的无创诊断模式。光声技术的高分辨率、灵敏度和对比度提供了对总Hgb浓度、氧化Hgb、脱氧Hgb以及取决于所用波长的羧基汞和甲基汞的监测,具有出色的准确性、特异性和灵敏度。最近开发的激光光声学作为用于组织表征和诊断成像的技术,提供了连续、无创、高度精确的测量。光声技术利用激光诱导的超声波而不是光学信号的灵敏检测。由于声波从源头直线行进,因此可以从信号返回所需的时间和穿过组织的声速来精确地计算目标血管的深度。超声信号在直线上的传输将光声测量与纯光学测量区分开来,其中返回的光学信号被散射,入射光也是如此。通过超声换能器的压力分布的时间分辨检测和对压力信号的分析有助于光声图像的高分辨率重建。光声技术可以精确定位光学浑浊和不透明组织中的结构,深度可达8厘米,空间分辨率≤0.5毫米,并重建光声图像。

[0071] 氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白在可见光和近红外光谱范围内具有高吸收系数。因此,在血液中诱导的所产生的光声压力的幅度和空间分布都取决于Hgb饱和度和浓度(以oxyHgb÷总Hgb计算)。光声技术的高z轴分辨率允许直接测量大血管中的Hgb饱和度,原因在于血液中诱导的光声波在与组织中声音速度成正比的时间到达声学换能器。由于Hgb吸收系数取决于Hgb SO₂,因此使用具有约805nm波长(氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白具有相等吸收的等吸光点)的激光源来进行Hgb监测;然后,使用获得的[Hgb]值,使用大约1064nm的波长进行氧合监测,原因在于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白在吸收中具有很强的差异。因此,通过分析各种波长的脉冲激光NIR光在血液中诱发的光声压力的时域特征(temporal profile),可以精确地获得Hgb SO₂的绝对值。

[0072] 在一些实施方案中,发射的光在NIR光谱范围的低端内,例如约600至1300nm,例如760nm、800nm和860nm。这样的波长范围可以导致NIR辐射的深度穿透,这足以用于血红蛋白饱和度的光声监测。用于监测的激光能量的数量可能很小,并且不会诱发对患者皮肤或患者或操作者的眼组织的任何热或机械损伤,原因在于激光能量密度水平远低于眼组织的最大允许暴露量(MPE)。在一些实施例中,激光能量以大约1μJ至1mJ的功率输送。

[0073] 氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白在可见光和近红外光谱范围内具有高吸收系数。因此,在血液中诱发的所产生的光声压力的幅度和空间分布通常均取决于总血红蛋白浓度

[THb]和血红蛋白饱和度(以氧合血红蛋白/[THb]计算)。所公开的测量技术的高分辨率使得能够直接测量大血管中的[THb]和饱和度。在一些实施方案中,可以使用由Nd-YAG激光器泵浦的光学参量振荡器(OPO)来评估饱和度,以产生四个重要的波长:800或805nm(氧合-和脱氧血红蛋白具有相等吸收的等吸光点)和700、730和760nm,这些是氧合-和脱氧血红蛋白在吸收具有强烈差异的波长。在一些实施方案中,可以关注不同分子的浓度,以便选择其他波长。

[0074] 如前所述,声信号通常从目标以直线返回。激光光声成像技术结合了光学断层摄影(高光学对比度)和超声成像(声波的最小散射)的优点,产生具有高对比度、灵敏度和分辨率的无创诊断模式。光声技术的高分辨率、灵敏度和对比度提供了对[THb]、氧合和脱氧血红蛋白的监测,具有出色的准确性、特异性和灵敏度。超声信号在直线上的传输将光声测量与纯光学技术区分开来,后者中入射和返回光信号都穿过组织散射。光声成像可以在光学浑浊和不透明组织中可视化结构,深度高达若干厘米,空间分辨率 $\leq 0.5\text{mm}$,并能够重建光声图像。总之,光声监测的优点包括但不限于:(1)无创性,(2)准确,定量测量,(3)连续,实时监测,(4)高空间分辨率,以及(5)紧凑的尺寸。

[0075] 在无名静脉的 SO_2 临床光声监测中,声学检测器将监测返回至光源的信号(后向模式)。光声监测的优点包括:1)无创性,2)准确,定量测量,3)连续,实时监测,4)高空间分辨率,5)紧凑的尺寸。在某些实施方案中,系统被小型化,以便从尺寸为笔记本电脑或小于笔记本电脑的设备操作,从而允许在所有护理层中广泛应用传感器。

[0076] 为了公开的完整性,并阐述制备本发明组合物和复合物的方法,以及呈现组合物的某些特征,包括了以下实施例。这些实施例决不是旨在限制本公开的范围或教导。

[0077] 实施例1

[0078] 静脉 SO_2 在贵要静脉(BV)和颈内静脉(IJV)的对比研究

[0079] 在大型动物(绵羊)中的体内试验表明,与金标准血氧定量法(hemoximetry)相比,原型系统准确且精确地测量 SO_2 (相关性: $r^2 = 0.99$;偏差 $= 2.47\%$;SD $= \pm 2.3\%$)。在先前的研究中,本发明人构建了双探针光声原型,其被设计用于通过验证研究和临床概念测试来检测和比较贵要静脉(BV)和颈内静脉(IJV)中的静脉 SO_2 。验证研究关注于光声学 with 金标准血氧定量法之间的IJV氧合比较。参见Petrov IY等,Optoacoustic measurement of central venous oxygenation for assessment of circulatory shock:clinical study in cardiac surgery patients.Proc.SPIE 8943 (89430Y) (2014) 1-5。简而言之,通过超声(U/S)询问IJV,记录深度,并且将皮肤标记为IJV边界。图1A示出了绵羊右颈内静脉的超声图像。将光声探针置于颈前表面并测量光声氧合。图1B示出了从图1A中所示的10-11mm点处的IJV获得的光声信号。放置中心线并使用取景器针获得来自IJV的确认血氧定量法。图1C示出了静脉氧的光声测定为 $82 \pm 2\%$,而联合血氧定量为 83% (虚线)。数据显示,通过U/S和光声学计算的IJV深度为 $\pm 1.7\text{mm}$,并且用于比较血氧定量法与光声学的静脉氧饱和度 SO_2 测量值为 $3 \pm 2\%$,表明了高准确度。因此,通过光声原型可以准确地获得IJV氧合和信号采集深度的比较金标准测量值。

[0080] 临床概念测试侧重于诱导血容量不足中的静脉氧合梯度(中心[颈内氧合- $\text{S}_{\text{IJV}\text{O}_2}$]减去外周[大肠静脉氧合梯度- $\text{S}_{\text{BV}\text{O}_2}$])的光声测定。具体地,确定静脉氧合梯度($\text{S}_{\text{IJV}\text{O}_2} - \text{S}_{\text{BV}\text{O}_2}$)以指示在渐进性血容量不足期间适当的生理补偿(降低 $\text{S}_{\text{IJV}\text{O}_2} - \text{S}_{\text{BV}\text{O}_2}$)。简言之,将志愿

者 ($n=5$) 置于下肢负压 (LBNP) 室中。逐渐诱导 LBNP 直至血压 (BP) 下降 ($LBNP \sim 60\text{mmHg}$)。

[0081] 在休克的初始代偿阶段, 流向外周 (皮肤、肌肉等) 循环的血流减少, 以保持重要的器官 (脑、心脏) 灌注。典型地, 这一点可通过外周静脉氧合 (例如, 贵要静脉 [BV]) 的更大减少来观察到, 相比于几乎没有变化的中心静脉氧合 (颈内静脉 [IJV])。虽然有创氧合测量是准确的, 但它们缺乏实用性而且并非没有并发症。我们的新型光声系统无创地测定特定静脉中的氧合。为了测试这个应用, 我们在 BV 和 IJV 上放置了两个由超声成像引导的光声探针, 并启动了下肢负压 (LBNP) 系统。LBNP 通过对下半身施加吸力来模拟出血, 从而减少可用于中央循环的血流量。LBNP 开始于 -20mmHg , 之后阶梯式逐步减少 (高达 -60mmHg)。随着 LBNP, 光声测量的 BV 氧合大大降低-图 2A (顶部箭头对底部箭头), 而 IJV 氧合-图 2B (顶部箭头对底部箭头) 经历了较为温和的下降。一旦停止 LBNP, 立即恢复正常血流 (红色箭头对绿色箭头)。由此产生的静脉氧合梯度 (图 2C) 下降表明对血容量不足的适当生理补偿。这些结果表明, 光声系统可提供具有高特异性和灵敏度的安全和快速的外周和中心静脉氧合测量和休克诊断。

[0082] 尽管基于双探针光声的系统可检测到两个静脉部位之间的差异并且可以确认休克的发展和消退, 但存在显著的局限性, 包括: 信号不稳定, 运动伪影, 氧合梯度的难以表征 (基础状态对再灌注状态), 和在 LBNP 诱导的血容量不足期间, 由于静脉塌陷, 无法测量贵要静脉 (S_{bvO_2}) 中的 SO_2 。这些挑战引导我们重新审视我们的设计并开发出一种不同且强大的方法。

[0083] 实施例 2

[0084] S_{LIVO_2} 测量的初步发展

[0085] 在努力改进 SO_2 测量以鉴定和监测休克时, 进行了几项重要改进。首先, 通过使用具有高脉冲重复率的基于激光二极管的光声系统来实现信号稳定性。这有助于实时快速测量。接下来, 我们鉴定了一个超声波和光声窗口, 它允许我们通过胸骨上切迹 (suprasternal notch) 询问左无名静脉 (LIV)。上胸部的某些静脉、动脉和骨骼解剖结构如图 3A 和 3B 所示, 其显示了左锁骨 (22) 和右锁骨 (26) 以及胸骨 (18) 的连接中央、上部胸骨柄 (31) 还示出了上肋 (19) 与胸骨 (18) 的连接。胸骨上 (又称胸骨) 切迹 (30) 位于胸骨柄的顶部中心, 其覆盖在左无名静脉 (“LIV”) (16) 和右无名静脉 (“RIV”) (17) 及它们与上腔静脉 (“SVC”) (24) 的连接处。图 3B 示出了胸骨柄关于气管 (32) 的布置, 为了更清楚地描述 LIV (16) 相对于胸骨上切迹 (30) 的位置, 图 3B 消除了图 3A 的某些特征。重箭头显示了 LIV (16) 的声学窗口, 其位于胸骨上切迹的侧面和左侧, 深度为 1-3cm。

[0086] 在解剖学上, LIV (16) 在左锁骨 (22) 后面形成, 并排出左颈内静脉 (“IJV”) (8) 和左锁骨下静脉 (10)。LIV 比 RIV (17) 更容易进入, 其更完全在胸骨 (18) 后方。LIV (16) 和 RIV (17) 都注入 SVC (24) 中。因此, LIV 近似于中心静脉氧合 (S_{cvO_2}), 其已显示成为在休克复苏中的优越端点。将从临床研究中确认: 通过侵入性导管插入术获得的 LIV 氧合 (S_{LIVO_2}) 是否与广泛的患者群体中的 S_{cvO_2} 以及通过侵入性肺动脉导管插入术的混合静脉氧饱和度 (S_{pAO_2} = 混合静脉饱和度 = S_{vO_2}) 相当。

[0087] 在一个实施方案中, 提供了光声氧合监测系统以改进用于复苏的方法。基于 S_{LIVO_2} 的引导复苏工作将更好地稳定具有休克和 TBI 的伤员, 并提供危及生命伤害的早期检测。支持的脑静脉氧合措施, 如 S_{LIVO_2} 或 S_{ssO_2} , 可以有助于减轻渐进性脑损伤。在一个实施方案

中,将 SO_2 指数并入决策支持或自主平台,其包括复苏限制,血液或其他血管活性物质的需要。在野外, $SLIVO_2$ 不受当前灌注评估的限制,例如二氧化碳测定法(capnometry)。具体地, $SLIVO_2$ 不需要插管,准确性不受解剖学和生理学死腔的限制。

[0088] LIV通路(access)的光声测定:

[0089] 招募志愿者($n=5$)以确定是否可以获得无名静脉,特别是LIV的超声和光声信号的声学窗口。志愿者的人口统计数据很广泛,包括:年龄24-70岁,身高160-195厘米,体重50-119公斤和性别(4名男性和1名女性)。2D和多普勒超声(“U/S”)用于表征与胸骨切迹相关的LIV。简而言之,U/S(图4A和4B)和光声(图4C)测量是在受试者仰卧并且头部朝向左侧的情况下进行的。LIV的声学U/S窗口位于左胸骨上切迹侧部1-3cm处,12MHz探针(12L,通用电器,密尔沃基,密歇根州)从皮肤表面倾斜120-150°并且朝向同侧乳头。通过2D超声(图4A)和多普勒波形(图4B)确认LIV,二者都显示LIV。为了获得图4A中的图像,将12MHz超声(U/S)探针(将GE超声成像探针i12L-RS连接到GE Vivide系统)放置于左胸骨上切迹(left supra sternal notch)侧部。2D图像采集显示由白色箭头指示的左无名静脉(LIV)。从皮肤表面到LIV(箭头1)的深度为11.3mm。LIV的直径为10毫米(箭头2)。还观察到结缔组织(3)和小肌肉带(4)。图4B显示位于LIV中心的脉冲波多普勒,并演示了随呼吸变化的低频静脉脉搏波形(5)

[0090] 通过U/S的LIV深度[平均值 $\pm$ SEM]为 10.3 ± 0.8 mm。如图4C所示,在通过超声定位LIV之后,将光声原型探针放置在类似的方向和平面上。探针壳体40包括内部光纤和声学换能器元件,具有与超声探针类似的轮廓,包括与皮肤接触的平坦的高表面区域。借助于固定在壳体40上的位置手柄42,探针壳体40易于保持在患者的稳定位置。

[0091] 使用光声原型的LIV氧合测量是通过峰值发色团吸收信号在与超声波一致的深度(皮肤下9-10mm)确认的(图5A)。一旦获得吸收信号,通过在3-4分钟内平均20-30个来自左无名静脉的代表性静脉氧合的光声信号来测定 $SLIVO_2$ (图5B)。图5A中的光声信号鉴定包括皮肤、软组织[下一个峰值]和基于无名(LIV)的LIV和深度的峰值发色团信号。

[0092] 表1显示了5名受试者中获得的 $SLIVO_2$ 的范围。这些受试者的平均值 $\pm$ SEM为 $75 \pm 3\%$,这与中心静脉氧饱和度的健康值相似。

[0093] 表1 5名受试者中光声(“OA”)对超声U/S深度和氧合测定

[0094]

受试者#	深度:U/S (mm)	深度:OA (mm)	$\langle SLIVO_2 \rangle, \%$
CSIV101	11.3	9	73.6
CSIV102	10.3	11.4	73.7
CSIV103	11	8.7	82.7
CSIV104	11.8	9.3	75.3
CSIV105	7.2	6	71.3

[0095] 值得注意的是,与U/S(10.3 ± 0.2 mm)相比,光声学(“OA”)的深度测量值(8.9 ± 0.8 mm)在大多数情况下略低,原因在于光声学皮肤耦合需要少量皮肤位移。虽然可以获得来自LIV的氧合数据,但是信号采集具有一定程度的可变性。这可能是由于光声探针的宽轮廓,使得在锁骨弯曲下方的信号采集变得困难。为了解决这个问题,一个新的界面被原型化,如图9A和9B所示。具体地,与图4C的原型相比,探针的面被拉长并变窄以便于更直接的

声学窗口。该设计变更可允许LIV询问(interrogation)增强。另外,由于对LIV和探针对准进行改进,增强了信号稳定性。

[0096] 使用这一设计,在与图5A和5B所描述数据相同的志愿者中测定来自左无名静脉(LIV)、颈内静脉(IJV)和颈外静脉的光声氧饱和度。探针界面允许更大程度地接触皮肤表面。当将探针置于锁骨下方并以向下平面指向图3A中左侧同侧乳头(left ipsolateral nipple) (31)时,相比于使用更平坦探针的先前测量(平均2mm:表1),可观察到显著更大的组织位移(5-7mm)。首先通过测量从探针尖端到覆盖的锁骨表面皮肤的探针暴露部分的覆盖量来确认位移量。其次,测量从皮肤表面到左无名静脉的使用2D超声的距离,并从来自LIV的光声学导出的峰值信号中减去该距离。如上所述,超声和光声学测定的深度与这种新探针设计有很大不同。据观察,最大的区别在于该新探针的光声无名静脉测量设计为适合锁骨下方。另外,无名静脉不是来自外部组织移位的可压缩结构。另一方面,探针在IJV上的过量位移可导致静脉信号的压缩和损失。因此,可以施加在IJV上的力的量是有限的。应该注意的是,尽管探针有几毫米的组织位移,但它不会产生患者不适。因此,使用这一探针设计的光声无名静脉深度和 SO_2 测定可能导致来自皮肤表面的信号比在后患者中的IJV更接近。使峰值发色团信号更接近换能器赋予了更少散射和更大信号稳定性的优点,这可能解释了信号变化性的降低。图6A-6B,7A-7B和8A-8B示出了在与图5A和5B相同的受试者中的静脉氧合光声测定。图6A-6B显示了左无名静脉的数据,其中图6A显示了血液氧合值,图6B显示具有穿过组织深度的光声信号。图7A-7B显示了颈内静脉的数据,其中图7A显示了血液氧合值,和图7B显示具有穿过组织的深度的光声信号。图8A-8B显示了颈外静脉的数据,其中图8A显示血液氧合值和图8B显示具有穿过组织的深度的光声信号。氧合信号稳定性显示出显著的改善。

[0097] 初步数据表明,可使用无创、实时光声监测获得来自各种静脉源的静脉 SO_2 。位于左锁骨头下方的LIV上的静脉氧合光声测定,是一种快速和无创评估中心静脉氧饱和度的创新方法。相同的技术平台也可用于测定脑氧合,包括初始TBI评估和在长期野外护理(“PFC”)期间监测脑氧合。我们测量了颈内静脉的静脉流出物的氧合($SI_{JV}O_2$)和上矢状窦的静脉流出物的氧合($S_{SS}O_2$)。

[0098] 实施例3

[0099] $SLIVO_2$ 的无创光声测量,以便允许快速识别休克

[0100] 在一个实施例中,提供了无创光声测量 $SLIVO_2$ 的方法和装置,以允许快速识别休克并随后提供稳健的复苏监测,从而不会发生复苏不足和复苏过度。在某些情况下,通过 $SLIVO_2$ 或上矢状窦($S_{SS}O_2$)测定脑氧合来补充 $SI_{JV}O_2$ 的无创监测用于TBI评估。静脉氧合的光声测定还可以用作辅助监测,以防止过度的PEEP,需要输血和其他无缝适应长时间野外护理,包括:优化PEEP [SpO_2 对 $SLIVO_2$],重要的液体选择[需要输血对其他流体]和减少氧气消耗需要[发烧、颤抖产热对需要麻痹液和镇静和麻醉]。

[0101] 在一个实施方案中,临床验证方案用于建立超声引导光声学监测氧饱和度的装置和方法的功效。在一个这样的实施方案中,通过比较血氧定量计(hemoximeter)导出的氧饱和度与无创光声饱和度来测试心脏手术患者。通过左颈内静脉导引器鞘放置肺动脉(PA)导管。每位患者接受一系列光声学和血氧定量法测量。在一个实施方案中,获得了在大量患者中LIV等同于SVC氧合的验证:将来自于通过左颈内静脉插入LIV的导引器的血液样品与近

端口 (SVC) 样品进行比较。在某些实施方案中,通过在不同的生理状态(例如,手术前,三个ICU时间点和出院)期间将心脏病患者中的光声 $S_{LIV}O_2$ 与血氧定量法LIV进行比较来获得生理学验证。

[0102] 在某些实施方案中,进行光声 $S_{LIV}O_2$ 对血氧定量LIV的生理学验证。对于每个患者,收集数据,包括手术类型、手术持续时间和泵运行持续时间。还可记录并发症和治疗,包括血液,液体和强心药/血管加压药输注。此外,还收集人口统计数据,包括性别、年龄、种族、射血分数和其他心脏异常。然后使用逻辑回归进行子分析以确定这些因素中的任何一个是否影响光声测量。将处于不同生理状态期间的心脏病患者进行比较,其中所述不同生理状态是在围手术期期间发生的,例如手术前或手术后和三个ICU时间点。

[0103] 在某些实施方案中进行静脉氧合等价的验证。肺动脉导管插入和监测是心脏手术护理的标准。在一个实施方案中,等价测试可包括在全身麻醉或镇静下由麻醉师在手术室内将导引器鞘(例如8.5French Cordis鞘等)放置到左颈内静脉中。然后放置肺动脉(“PA”)导管(例如Edwards LifeScience PA导管等),导管尖端位于肺动脉中,并通过PA闭塞波形确认。比较氧合测量的一种方法如图10所示。PA导管有三个端口,包括输注端口(超级腔静脉),近端端口(右心房)和远端端口(肺动脉)。

[0104] 最后,在一个实施例方案中,使用健康志愿者的光声学测定 $S_{LIV}O_2$ 包括诱导下肢负压(LBNP)以模拟低血容量性休克。每个志愿者经历渐进性LBNP直至发生晕厥前状态或低血压。在每个LBNP阶段,将光声测量的 $S_{LIV}O_2$ 与从血氧PA导管输注端口获得的SVC血液相比,以证明无创监测LIV饱和度的可行性和准确性。也可以在每个LBNP阶段对 $S_{IJV}O_2$ 进行光声测量,将其作为脑氧合的替代物。

[0105] 最初在我们的研究中,设计和制造了三个控制台,其包含一个光学振荡器(OPO)作为激光源;触摸屏,医疗级计算机;电源和其他控制设备。建立了第四个原型系统,用于测量TBI患者的脑饱和度。图9C描绘了用于光声监测系统的显示器的一个原型,其最初设计用于监测TBI患者中通过完整颅骨的矢状窦饱和度。由于仅需要穿透软组织的小激光功率,因此可以显著减小该系统用于询问左无名或颈内静脉的尺寸。在一个实施方案中,用于长时间野外护理的系统可以重量小于或等于2.0kg。

[0106] 这一原型使用脉冲激光二极管(PLD)堆栈,具有更高的重复率(1000Hz),但基本上使用相同的控制软件和连接电缆。较高的脉冲重复频率大大降低了运动伪影的弱点。进一步地,PLD原型具有更小的占地面积并因此是便携式的。在某些实施方案中,基于二极管的系统被小型化至其当前尺寸的一小部分,估计为~2.0kg,原因在于穿透静脉结构上方几厘米的软组织所需的功率要小得多。我们的体外测试表明,静脉饱和度的测量可以在30秒内完成,系统可以使用PLD系统每1-3秒连续更新测量值。在某些实施方案中,系统提供每秒获取更多信号,从而减少扫描时间。

[0107] 存在着与深度、血管大小和发色团特征相关的特定峰值信号。在某些实施方案中,可以采用新的峰值信号识别程序,其自动识别源自临床相关静脉的信号,包括IJV、LIV, EJV、SCV、股静脉(FV)和BV静脉。这类似于机器学习。自动化软件可以在最佳位置选择来自检测器的最大信号,并将这些信号转换为定量饱和度数据。数字化和滤除背景信号的软件也可用于增强信号架构。例如,当探针放置在胸骨上切迹上并向左瞄准左乳头时,存在着各种组织,例如结缔组织、小肌肉带和LIV。另一方面,当指向具有相似组织但位于右无名静脉

上的右乳头时,由于其在更深的区域中,所以可以使用同源位置来减去或过滤这些信号。

[0108] 在某些实施方案中,使用进一步的临床验证方案来建立装置和方法的功效,所述装置和方法用于超声引导光声学监测氧饱和度。对志愿者的研究产生必要的解剖学和轨迹数据,其定义了目标静脉上的声学窗口的剖析,其中所述目标静脉包括IJV、LIV、EJV、SCV、股静脉(FV)和BV静脉中的一个或多个。

[0109] 在临床验证方案的一个实施方案中,所述临床验证方案用于建立超声引导光声监测氧饱和度的装置和方法的功效,靶向LIV并获得用于优化氧合信号的光声轨迹。在一个实施方案中,将志愿者以特伦德伦伯卧位的姿势仰卧放置。对于每个受试者,通过超声进行测量:从皮肤表面到血管表面的距离和中点、无名血管直径、通过脉冲波多普勒的速度分布和颜色流量绘图。将超声探针置于胸骨上切迹并瞄准左侧同侧乳头,直至发现无名静脉。将使用可调节的量角器臂(protractor arm)测量超声探针相对于身体在两个不同轴上的角度和方向,在该轴处可最优地询问无名静脉。两个轴包括:尾向到头向和中间到侧面。在超声测量完成后,光声探针用于测量无名静脉氧饱和度。在某些实施方案中,使用迭代探针界面。首先将超声探针应用于患者并定位感兴趣的血管。将界面稳定地固定在患者身上,并将光声探针置于界面中。在某些实施方案中,力传感器附着到光声探针的表面,以便测量所需力的量(组织位移),以便从诸如脉冲激光二极管的光源获得峰值和最佳信号(“PLD”)。在获得峰值信号之后,将连续记录光声测量,例如血管深度和氧合计算。所有测量都是无创的。

[0110] 肺动脉导管插入和监测是心脏手术护理的标准。在获得患者的书面知情同意后,在全身麻醉或镇静下将导引器鞘(例如8.5French Cordis鞘等)置于OR的左侧颈内。放置PA导管(例如Edwards LifeScience PA导管等),使导管尖端位于肺动脉中,并通过PA闭塞波形确认。这一用于比较氧合测量的方法如图10所示。PA导管有三个端口,包括输注端口(超级腔静脉),近端端口(右心房)和远端端口(肺动脉)。参考图10,示出了添加白色Cordis导引器鞘,其终止于LIV中的端口(由*表示)。PA导管有三个端口:输注端口,其位于上腔静脉(SVC)中,如41所示;近端端口,其位于右心房(RA)中,如42所示;和远端端口,其位于PA中,如43所示。

[0111] 导引器鞘(在Cordis导管的情况下长度为15cm)具有一个端口。基于长度和位置,这几乎保证了导引器鞘管导管的尖端将位于无名静脉中。一旦导管固定,就使用超声波确认尖端位于LIV中。超声测量还可以测定自皮肤表面的LIV的深度。可以测定左IJV从导引器鞘尖端到膝的距离(mm)。为了比较来自不同部位的静脉氧合,从LIV、SVC和PA(代表混合静脉)的导引器采集血液并送去血氧定量(例如使用IL 682Co-Oximeter, Instrument Laboratories, Bedford MA)。在某些实施方案中,对于每个受试者,在不同的时间点或时间段进行静脉血液采样。例如,具体时间点可以包括:1)基线,其定义为在导管放置之后但在手术之前;2)在手术结束时但在ICU运输之前;3)ICU到达后1小时;4)在ICU中,术后第1天,拔管前;和5)在ICU中,术后第1天拔管后和即刻拔除PA导管前。进行数据分析以确认在围手术期间在广泛的群体样本中对左无名静脉(LIV)的取样与并发上腔静脉(SVC)的氧饱和度强烈相关。将通过线性回归对数据进行比较,其中在Y轴上绘制的 $S_{LIV}O_2$ (血氧定量法)相对于在X轴上绘制的 $S_{SVC}O_2$ 。

[0112] 在一个实施方案中,在上文概述的相同受试者中,将来自导引器端口的血氧定量样品与光声测量的无名静脉饱和度 $[S_{LIV}O_2]$ 进行比较。如前所述,光声探针放置在胸骨上切

迹中并指向左无名静脉。进行2-3分钟的光声信号采集,以确保足够的采样时间。对于每个光声测量,执行平均值和标准偏差。每个受试者将在前面概述的时间点进行光声学 and 血氧定量的比较测量。来自PA部位的血液也将被比较,因为它代表混合的静脉血。

[0113] 将通过光声学测量的 $S_{LIV}O_2$ 进行比较,以确定其与通过血氧定量法测量的 $LIV O_2$ 饱和度的同时测量的强相关性。例如,可以通过线性回归来比较数据,其中光声学 $S_{LIV}O_2$ 绘制在Y轴上,而血氧定量 $LIV O_2$ 饱和度绘制在X轴上。在某些实施方案中,使用Bland-Altman方法比较测量值,其中将 $S_{LIV}O_2$ 和 $LIV O_2$ 饱和度之间的差异与两次测量的平均值进行比较。对两次测量之间的一致性的分析产生了对测量之间的偏差和精度的估计。由于不同的围手术期负荷条件和其他情况,例如麻痹、体温和出血,预计数值的分布相当广泛($LIV O_2$ 饱和度范围可能为从45%-85%饱和度)。

[0114] 实施例4

[0115] 在诱导下肢负压(LBNP)模拟低血容量性休克期间,在健康志愿者中光声测定 $S_{LIV}O_2$

[0116] 在某些实施方案中,使用LBNP的临床验证方案被用于建立超声引导光声学监测氧饱和度的装置和方法的功效。在一个这样的验证方案中,在每个LBNP阶段,将光声学测量的 $S_{LIV}O_2$ 与从血氧动脉肺动脉(“PA”)导管输注端口获得的SVC血液进行比较,以证明无创监测 LIV 饱和度的可行性和准确性。在每个LBNP阶段期间, $S_{IJV}O_2$ 也作为脑氧合的替代物。在健康志愿者中同时测量 $S_{LIV}O_2$ 和 $S_{IJV}O_2$ 将确定静脉氧合梯度并提供关于出血补偿和耐受性的信息。

[0117] 自1965年以来,用于模拟低血容量性休克的下肢负压(“LBNP”)已被用作研究工具,并且被认为模拟高达1500mL的有意识的出血量。LBNP允许分级响应,例如,可以通过调节真空马达来增大或减小吸力的大小。在某些实施方案中,将受试者仰卧,并且仅将受试者的髂嵴和下肢封闭在负压室中。紧密的围合允许产生负压或吸力。当施加负压时,下肢的血液被“困住”,这模拟血容量不足。由于受试者是仰卧的,下半身放在座位上,因此受试者更容易保持静止/放松,从而使肌肉泵对静脉回流的影响最小化。可以调节负压的量以模拟不同水平的血容量不足。在阶梯式LBNP期间,血量从身体的中心区域向下部区域逐渐重新分布。血容量不足的生理学补偿包括心肺和动脉压力感受器的激活,导致心率和交感神经活性的增加以维持中心灌注。释放负压使循环迅速正常化。

[0118] 图11描绘了基于静脉氧合测定的出血分类。失血的传统估计依赖于生命体征,这通常是晚期发现。在图11所示的实施方案中,采用静脉血氧饱和度和梯度[中心灌注诸如 IJV 饱和度和外周例如 LIV 饱和度之间的差异]来粗略估计体积损失严重性和生理补偿。

[0119] 使用静脉氧合来确定出血严重程度:

[0120] 人们早就认识到,由于Hgb降低和心输出量减少,出血导致向组织输送氧气的的能力不足。在失血和血容量不足时开始强有力的补偿机制。自主神经系统,特别是交感神经系统的激活导致血流集中化,以确保脑和心脏的灌注,因为这些器官不能忍受氧输送供应中断。相反,交感神经血管收缩导致外周器官如皮肤和肌肉的灌注减少,这些可以适应较长时间血流量显著降低,尽管以较低的组织氧含量为代价。可以从每个组织的静脉流出物氧含量来估算氧利用量。具体地,局部静脉系统中的氧气量直接衡量该器官的灌注。

[0121] 例如,颈内静脉中的氧气量是脑灌注的指标,而无名静脉氧合是上胸腔的指标,其

具有显著的肌肉质量。

[0122] 在某些实施例中,使用进一步的临床验证方案来建立用于超声引导的光声监测氧饱和度的装置和方法的功效,以便通过以下来确认收集了出血的出血严重程度及其代偿性生理反应的新数据(图12):通过测量来自诸如IJV的集中源和诸如LIV的代表外围组织的源的静脉氧合,以及其差异梯度(集中减去外周组织)。从概念上讲,由于血管收缩,随着出血严重程度增加,外周静脉氧合将急剧减少,而集中静脉氧合保持直至出血的后期。因此,在补偿阶段期间,静脉氧合梯度将增加。随着出血严重程度持续,集中流量也会受到影响。此时,IJV中的饱和度下降,并且梯度变为伪归一化。在LBNP期间,将在人类受试者中测试实际值。

[0123] 图12描绘了用于建立超声引导光声学监测氧饱和度的装置和方法的功效的临床验证方案的示例。在仪器化(instrumentation)和基线之后,将在30分钟内诱导渐进性LBNP然后释放。将进行连续血动力学测量、氧合测量[血氧定量法和光声学]和超声心动图。

[0124] 仪器化、程序和测量:

[0125] 具体地,在人类研究的当天,将受试者仰卧在专门的床垫上,在髂嵴处将其下半身密封在下肢负压室内的。将18规格(gauge)的外围i.V.导管置于手或手臂静脉中。在Allen试验后,将20规格的留置针插入桡动脉以测量动脉氧合 SaO_2 和血压,以确保径向和尺骨侧支血流。将导管无菌放置并用胶带固定到位。在无菌制备和悬垂以及局部麻醉的渗透之后,在超声引导下,通过胸锁乳突肌的外侧缘将血氧肺动脉(“PA”)导管(PreSep Edwards LifeSciences Irving CA)置于左颈内静脉中。通过右心室波形的进展确保肺动脉放置,随后是肺波形,最后是球囊充气时的闭塞压[PAOP]波形。在确认PAOP波形后,通过诸如缝合来固定PA导管。执行热稀释心输出量(COTD)以确保曲线具有右心室射血模式。在整个方案中,所有导管都在加压袋中用无菌盐水溶液保持显著。

[0126] 在某些实施方案中,在整个方案中,连续测量变量,包括以下中的一个或多个:通过动脉线的侵入性平均动脉血压(MAP),外周静脉压(PVP),通过心电图(ECG;General Health Care)测量的心率(HR),中心静脉压(CVP),肺动脉压(PAP),血氧肺动脉饱和度(SvO_2)和血液温度。超声用于标记位点并定义目标静脉的边界,例如IJV和LIV,以便更有效地接近目标血管以进行光声测量。简言之,将光声探针置于胸骨上切迹中以测量所述的无名静脉 SLIVO_2 。将另外的探针置于胸锁乳突肌的侧缘以测量颈内静脉饱和度(SIJV_2)。在图12中描述的时间点进行超声心动图和血氧定量法。

[0127] T-30:基线:LBNP前30分钟,(T-30),记录基线数据,包括:HR,Temp,MAP,血氧 SvO_2 ,CVP,COTD和 SpO_2 。通过联合氧合定量法(co-oximetry)(Instrumental laboratories, Orangeburg NY)测量来自PA导管输注端口[LIV O_2 sat]和桡动脉[SaO_2]的血液(各1mL)样品。使用超声心动图测量收缩功能和舒张功能。进行光声测量(SLIVO_2 和 SIJV_2)。

[0128] T0:LBNP:活跃导致血量从身体中心区域向下部区域逐渐重新分布,诱导相对血容量不足,从而引起低血压挑战。对模拟出血的耐受性表现出广泛的个体间差异。在专用时间点进行测量。在T0,使用LBNP将受试者暴露于分级模拟出血。密封的LBNP腔室连接到真空马达,该真空马达在被激活时引起下肢血液的逐渐再分布和汇集。通过每5分钟将真空增加10mmHg,受试者经历负压的渐进式阶段。因此,第一个LBNP阶段(T0)将从-20mmHg开始,并且在T5时,LBNP将增加到-30mmHg直到T30,其中LBNP将增加到-80mmHg。当发生以下情况时,

LBNP实验结束:1) 受试者完成5分钟-80mmHg (在T35);2) 血流动力学失代偿,例如,收缩血压小于75mmHg或在5分钟内出现收缩压>15mmHg过度降低或反常的心动过缓;或3) 发生生理性失代偿,例如头重脚轻或晕厥(晕厥前)或视力异常(丧失视力,管状视力或色盲),出汗,恶心和头晕的症状。根据文献,50%的受试者不能耐受-60mmHg的LBNP。

[0129] 连续监测所有受试者的心血管变化并鼓励受试者表达不适。LBNP的释放导致汇集的血液进入循环并快速恢复。监测LBNP期间和之后的心血管参数。出于稳定性目的,在让受试者离开之前,将其观察另一段时间,例如另外30分钟。

[0130] 恢复[R0]:定义为LBNP关闭的时间,表示失代偿或非耐受的时间或T35@-80mmHg持续5分钟。也在R10:10分钟恢复和R20:20分钟恢复处进行测量[最终测量]。

[0131] 离开:在D0处将移除所有线路,并且在D30处,使受试者离开。

[0132] 血流动力学测量:在离开前的时间点记录,例如T-60,T-30,T0,T5,T10,T15,T20,T25,T30,R0,R10和R20。

[0133] 动脉和静脉压力:通过桡动脉中的导管侵入性地记录连续的逐搏动脉血压。计算并记录平均动脉血压(MAP)。动脉血压以数字方式显示并通过动脉内导管换能器以1000Hz记录。在Powerlab软件上记录并记录事件时间。动脉导管也可用于在特定时间点测量动脉氧合(SaO₂)。类似地,换能器用于连续测量来自Pre-Sep导管的CVP。

[0134] 心电图(ECG-心率):在实验过程中,正常的临床3导联心电图放置在受试者的胸部。

[0135] 温度:核心血液温度从Pre-Sep导管获得。

[0136] 脉搏血氧仪:连续脉搏血氧定量(SpO₂),灌注指数(PVI和PI)和非侵入性Hgb-被连续测量。决定因素提供动脉血液饱和度和灌注。

[0137] 心输出量(CO):通过来自PA导管的热稀释(将盐水注入近端口并从远端口读取热分布)来确定。使用测量来计算全身血管阻力(SVR:dynes.sec.cm⁻⁵)如下:

[0138] $SVR = [MAP - CVP] / CO \times 80$

[0139] 氧气输送(DO₂)将根据CO,Hgb和SO₂来计算:

[0140] $DO_2 = CO \times Hgb \times 1.3 \times SO_2$

[0141] 通过超声心动图的心室容积和功能提供了在不同LBNP阶段和在立即停止LBNP时的预负荷独立测量。在某些实施方案中,研究的合格性包括在心尖二腔观(two-chamber apical view)中证明良好的心脏成像。如果志愿者年轻,没有心脏病,并且没有区域性室壁运动异常,则可以使用改良的辛普森法则来测量心室容量,从而获得来自心尖二腔观的定量可靠信息。舒张末期(EDV)和收缩末期容积(ESV)测量值是从换能器和超声系统获得。在一个实施方案中,3.5MHz换能器和超声系统(Vivid 7PRO BT04,GE Medical Systems, Milwaukee,WI)提供超声位置数据。左心室(LV)面积和长度从胸骨旁LV长轴获得并用于体积计算。在某些实施方案中,修改的辛普森规则用于计算EDV,ESV,每搏输出量(SV)和射血分数(EF%)。测量是在所有指定的时间点确定。

[0142] 用于动脉和静脉氧合的联合血氧定量法:在某些实施方案中,在包括T-30,T0,T10,T20,T30,R0和R20的时间点从动脉(SaO₂)和静脉导管(SvO₂)取血,并使用联合血氧定量法来测量。在某些实施方案中,从动脉和静脉导管中移除诸如1mL体积的血液,其中所述动脉和静脉导管与换能器相连。

[0143] 静脉饱和度的无创光声测定:在使用表面超声绘制位置后,将光声探针置于左胸骨上切迹的侧边缘以测量 $S_{LIV}O_2$ 。第二个光声探针位于左下三角上以测量 $S_{IJV}O_2$ 。对于概述的每个时间点(图12),将在75秒窗口上产生的信号进行平均。将每个测量组的平均值 $\pm$ SD与静脉血氧定量法样品进行比较。 $S_{LIV}O_2$ 和 $S_{IJV}O_2$ 和梯度也用于评估出血严重程度和代偿性反应。

[0144] 统计考虑和数据分析:进行统计分析。使用描述性统计,例如分析均值和均值标准误差。将光声测量与血氧定量法进行回归分析。因变量的分析被确定为LBNP对每个测量/计算的生理变量的影响,例如,在LBNP到正常压力期间所测变量的变化和容忍度,例如LBNP关闭。要使用的分析可能包括独立的学生t检验(即“LBNP”与“无LBNP”)和方差检验的双向分析(ANOVA;即用于比较的不同时间点“LIV”对“IJV”)。如果通过双向ANOVA识别出相互作用,则执行适当的多重比较事后分析。所有分析的 α 水平将设定为 $P < 0.05$ 。

[0145] 实施例5

[0146] 在每个LBNP阶段和恢复,光声测量的 $S_{LIV}O_2$ 与同时测量血氧定量法得到的 $S_{SVC}O_2$ 相关

[0147] 在某些实施方案中,进一步的临床验证方案用于建立超声引导光声学监测氧饱和度的装置和方法的功效。在一个实施方案中,应用光声技术通过线性回归(光声 $S_{LIV}O_2$ -Y轴对血氧定量法 $S_{SVC}O_2$ 饱和度-X轴)比较各个时间点的数据集。可以执行Bland-Altman方法。在人临床验证方案中,临床证明了非常好的相关性。在某些测试中,目标下肢负压(“LBNP”)阶段的目标是-80mmHg,这在90%的受试者中引起晕厥前状态或显著的低血压,并且预计会导致显著的中心静脉去饱和(值 $< 50\%$)。获得灵敏度,特异性和阳性预测值的值。虽然难以确定用于比较研究的足够样本量,特别是基于预期两个测量值之间几乎没有差异的假设,但预期在不同阶段期间LBNP会产生显著的静脉饱和度差异。因此,将获得必要的数据点,以便提供基于个体差异的广泛范围和作为真实世界环境模型的预晕厥状态的基线。

[0148] 实施例6

[0149] 同时测量 $S_{LIV}O_2$ 和 $S_{IJV}O_2$ 以便确定静脉氧合梯度

[0150] 在某些实施方案中,进一步的临床验证方案用于建立超声引导的光声监测氧饱和度的装置和方法的功效,以快速评估在渐进性模拟出血期间发生的静脉氧合变化。预计最初下肢负压(“LBNP”)将在外周和中心静脉氧合之间产生更大的差异(增加的静脉氧合梯度)。进一步预期对LBNP耐受性差的受试者将在基线处具有较低的 $S_{IJV}O_2$ 对 $S_{LIV}O_2$,并且在早期LBNP设置中 $S_{IJV}O_2$ 具有更快的下降。

[0151] 值得注意的是,心血管反应比代谢变化更快。诸如低血压或不当心动过缓的失代偿可在LBNP中快速(数秒)发生。当灌注减少时,发生静脉氧饱和度降低。这个过程需要几分钟。虽然由于外周阻力的补偿性增加而维持血压,但骨骼肌质量(可能由 $S_{LIV}O_2$ 表示)将继续具有低氧输送,从而氧债增加导致 $S_{LIV}O_2$ 降低。因此,预计 $S_{LIV}O_2$ 可能在补偿期(静脉氧梯度子假说)期间继续下降,即使在失代偿期发生时可能难以预测。同样, $S_{IJV}O_2$ 可能在LBNP期间不降低,但在恢复后可能会降低(再灌注)。

[0152] 本文提供了一种新的、无创光声学监测系统,其测量随着休克和TBI而改变的关键氧合指数。还提供了临床验证方案,其建立超声引导光声监测氧饱和度的装置和方法的功效。在某些实施方案中,进行人临床试验以评估 $S_{LIV}O_2$ 的预测值,以便诊断休克并指导复苏

治疗,从而不会发生欠复苏和过复苏。在某些实施方案中,还进行 S_{IjvO_2} 的补充测定,其可提供:1)关于出血补偿的新信息2)TBI患者中的关键脑氧合数据。在某些实施方案中,由本文公开的方法和装置提供的 SO_2 数据与其他方式结合使用,包括:优化呼气末正压(“PEEP”)[SpO_2 对 S_{IjvO_2}];选择重要的液体选项,如输送血或其他液体需求;减少氧气消耗需求(考虑发烧和颤抖程度与需要麻痹液和镇静和麻醉);主动脉复苏性血管内球囊阻塞(resuscitative endovascular balloon occlusion of aorta) (“REBOA”)的持续时间和/或位置,以调节近端与远端静脉氧合。

[0153] 实施例7

[0154] 探针操作模式和装置示例

[0155] 模式1:次序使用超声引导和光声测量。在该顺序模式中,首先执行超声成像(或多普勒测量)以定位感兴趣的血管。一旦确定了用于监测中心静脉氧合的最佳位置,则应用光声探针以提供所识别血管的氧合测量。连续方法可以是视觉的,即首先用超声图像视觉识别目标血管,然后用光声探针进行光声测量。图13A显示已在CABG患者中测试的光声探针。

[0156] 光声探针可以与各种类型的超声探针连续使用。在实施例2中描述的研究中,结合GE Vividi系统来测试超声成像探针12L-RS (GE) 以便进行血管定位。GE超声成像探针i12L-RS具有5-13MHz的宽频带。已成功测试的其他U/S探针包括频率为8MHz的多普勒探针IPP3和频率为4MHz的多普勒探针VP4HS,但这些特定的U/S探针仅作为非限制性示例给出。

[0157] 为此目的,优选使用专门设计的支架(患者界面)。将超声探针插入支架中,并且在超声程序之后,将探针从支架移除,并将光声探针插入支架中以便高分辨率和准确地探测血管。支架结构允许在相同的组织部位处顺序使用超声探针和光声探针。光声探针的轴可以与超声探针的轴一致。使用这种模式,我们对无名静脉和其他静脉中的血液氧合进行了超声引导的光声监测。由此产生的该模式和数据在本文的实施例2中进行了说明。

[0158] 在某些实施方案中,提供一次性适配器或患者界面用于超声和光声探针的连续(或迭代)使用。图13B-13D示出了使用这种适配器的示例。如图13B所示,适配器50的几何形状允许相继地将超声和光声探针保持和插入患者的相同位置。首先如图13D所示,嵌入适配器(50)中的超声探针(52)用于找到感兴趣的血管。一旦找到血管并且鉴定出光声探针的最佳位置,就使用医用粘合剂或胶带将适配器(50)附着到患者皮肤上的最佳位置。然后,如图13E所示,从适配器移除超声探针,并将光声探针(54)插入支架中。如图13C所示,支架(50)包括空间(51),其尺寸被设计成根据探针的几何形状接近并牢固地保持超声探针(52)。同样如图13C所示,支架(50)还包括空间(53),其尺寸被设计成根据探针的几何形状接近并牢固地保持光声探针。示例性超声探针(52)是GE i12L-RS术中线性探针(General Electric, Milwaukee WI)并且包括倾斜的“棒”状手柄(56)。因此,如图13B和13C所示,支架(50)包括倾斜支架(57),该倾斜支架进一步将支架定制成所用探针的几何形状。由于光声探针的轴线与使用支架的超声探针的轴线对准,所以当光声探针插入适配器中时,血管信号的光声检测是最佳的。在所述程序之后,可以丢弃适配器。

[0159] 模式2:双安装超声引导和光声测量装置。在双安装模式中,超声探针和光声探针一起安装在支架中,一旦识别出感兴趣的血管并用所包括的U/S探针定位,就用光声探针进行光声测量。超声成像和光声测量也可以同时且连续地进行。光声探针的轴线可以与超声探针的轴线平行。或者,可以相对于超声探针的轴以某个角度调节光声探针的轴,以提供来

自于组织中的特定深度,特别是来自于感兴趣血管的深度的精确探测。

[0160] 图14A-14B描绘了组合的超声成像和光声监测探针。具体描绘的超声成像探针是 Vivid e, i12L-RS (GE) U/S 探针, 其在一个壳体 (60) 中与微型光声探针组合。图14B中可以看到双设备的元件, 其示出了超声探针面 (61) 和具有敏感元件的光声探针, 较大的圆 (62) 和用于光传输的光纤 (63) (较小的黑色圆圈)。组合探针的底部 (64) 具有凹口, 该凹口可以填充有模制的凝胶垫, 用于与组织进行声学匹配。

[0161] 图15A-15C描绘了组合的超声成像和光声监测探针, 其中多普勒超声系统适合于与光声监测结合。在图15A所描绘的示例中, 示出了组合的仪器原型, 其是通过添加光源和一种光声换能器, 由手持式多普勒超声系统 (Model MD2VP4HS (4MHz probe, Huntleigh Technology Plc.) 与光声系统结合而构造。如图15B所示, 组合探针壳体 (70) 的底部可以用模制的凝胶垫 (72) 覆盖。组合探针的壳体允许使用更大的多普勒探针, 例如 VP4HS (74)。或者, 可以使用铅笔状探针 IPP3 (未示出) 并牢固地安装在图15C的组合探针中。将光声换能器插入孔 (78) 中。脉冲激光光源也将安装在壳体中, 用于通过孔 (76) 进行光声刺激。如图15D-15E所示, 使用这一原型探针, 测量贵要静脉中的光声信号和血液氧合。图15D示出了用多普勒探针检测之后, 所记录的来自于贵要静脉的光声信号。对于贵要静脉氧合的连续光声监测如图15E所示。检测到的平均血液氧合和标准偏差为80.1%和1.9%。

[0162] 图16A-16B分别示出了双安装超声引导和光声测量装置的两个实施方案的侧视图和斜视图。在两种情况下, 支架 (70) 牢固地安装超声探针 (74)、光源 (76) 和光声探针 (78)。光声探针 (78) 可包括印刷电路板 (79) 和其他电子器件。光声换能器的表面由薄膜 (81) 保护, 例如5-15mil的防护 (polyguard) 薄膜。在一些实施方案中, 膜为10mil。通过超声场 (88)、光声刺激光路 (86) 和光声调查场 (84) 将患者的皮肤象征性地显示为 (80) 和静脉 (82) 的研究路径。在图16A中, 探针定位在相同的平面中并以特定的角度彼此对准, 以提供来自特定深度的光声探测和来自于这一深度的血液氧合的精确测量。

[0163] 图16B描绘了双超声 (或多普勒) 探针和光声探针的另一个实施方案。探针位于不同的平面并以特定角度对齐, 以提供特定深度的光声探测, 和来自于这一深度的精确测量血液氧合。

[0164] 图16C示出了双安装超声引导和光声测量装置的实施方案的斜仰视图, 显示了支架 (70) 牢固地安装超声探针 (74)、光源 (76) 和光声换能器 (78)。在所描绘的示例中, 支架 (70) 包括中空内部空间 (90), 探针的内部部件位于该中空内部空间内。在某些实施方案中, 中空内部空间被设计成填充有与超声和光声传感器接触的声学凝胶。

[0165] 吸声衬垫 (acoustic backing) 材料可以定位在光声换能器后面的支架中。它为传感器提供支持 (用于压力波的宽带检测) 并吸收经过传感器的振动, 以防止信号中出现不希望的振铃, 并将一部分信号与振铃噪声分开。在一些实施方案中, 衰减器包括大量塑料材料, 例如环氧树脂材料。

[0166] 图17提供了包括支架 (70) 的实施方案的工程图, 该支架 (70) 牢固地安装超声探针 (74)、光纤传输光 (92) 和光声探针 (78)。在所描绘的实施方案中还包括用于用声学凝胶填充和再填充腔 (90) 的填充管 (93)。

[0167] 模式3: 使用相同的超声检测器/阵列来执行超声成像和光声测量。在该共享模式中, 使用超声阵列执行第一超声成像。然后, 指向感兴趣的血管的光脉冲在血管中产生光声

波,并且这些光声波由超声阵列检测。超声成像探针作为光声波检测器的共同使用提供了超声引导,用于监测和检测由光源在组织(包括血管)中诱发的光声波。首先,使用标准超声成像模式找到感兴趣的血管,该模式基于在探针中产生超声,将其引导到组织,以及检测来自组织的超声回波信号。一旦发现血管,就将光辐射导向组织。在组织中产生的光声波传播到超声探针,并且超声探针的超声敏感探测器检测来自组织的光声波。然后由超声系统记录和分析光声信号以显示氧合。

[0168] 尽管这些模式中的每一种都具有优点和缺点,但是它们都可以用于超声引导的光声监测,这取决于具体应用、血管的位置及其几何形状。无论是否以任何一种模式使用,在某些实施方式中,利用频率范围为1-18MHz的超声波来定位待通过光声学测试氧饱和度的血管。在其他实施方案中,利用频率范围为4-13MHz的超声波来定位待通过光声学测试氧饱和度的血管。在某些实施方案中,利用频率为 $13\text{MHz} \pm 1\text{MHz}$ 的超声波来定位待通过光声学测试氧饱和度的血管。

[0169] 注意,由于多普勒利用超声,因而术语“多普勒”在本文中可与超声(U/S)可互换使用。“多普勒”已成为医学成像中“速度测量”的同义词,但如本文所用,多普勒可与超声互换使用。在本文中使用术语“多普勒”的情况下,这是因为U/S探针特别适合于具有速度测量能力,尽管这不是必需的。超声成像系统通常还具有多普勒能力,因此它们在图像中的血管中提供超声成像和速度测量。图15中的多普勒系统不是成像系统,当其探针指向血管时,它提供不具有图像的可听信号。因此,使用这种可听信号,可以将光声探针指向最佳方向并且在身体中的最佳位置。如果需要,可以使用成像。

[0170] 许多具有适合氧合测量的波长的光源可用于光声系统,包括但不限于:光学参量振荡器(OPO),激光二极管,发光二极管(LED),染料激光器和固态激光器(例如Nd:YAG激光器,Alexandrite激光器)。在某些实施方案中,光源可包括一个或多个激光二极管或发光二极管。监测器的光源可以被配置为产生具有 $1\mu\text{J}$ 至 1mJ 能量的光。监测器的光源可以被配置为产生波长在685-715nm,715-745nm,745-775nm,790-820nm或845-875nm中的两个或更多的范围内的光,例如700nm,730nm,760nm,800nm,805nm或860nm的两个或多个。来自光源的光被传送,例如通过包括一个或多个光纤的电缆,该光纤被配置成将光源产生的光引导到探头的光输出。

[0171] 许多声学检测器可用于光声系统,包括但不限于:基于诸如压电聚合物和压电陶瓷的压电材料的压电检测器,电容式超音波换能器(CMUT),以及基于光学的超声检测器,例如干涉检测器、光束偏转探测器、压敏光学元件。在某些实施方案中,声学检测器还可包括用于声换能器的放大器。探头还可以包括屏蔽声传感器和放大器免受电磁干扰的电磁屏蔽。探头还可以包括声衰减器,其被配置为吸收探头中的不期望的振铃。

[0172] 在一些实施方案中,声学检测器包括压电换能器,其使用压电效应来测量压力、加速度,应变或力的变化并将它们转换成电信号。传感器可以通过间隔元件与电磁屏蔽分离,间隔元件可以由诸如聚酰胺的聚合材料制成。在一些实施方案中,间隔元件的厚度约为0.005至5mm。

[0173] 由声传感器产生的电信号通过一根或多根电线传输到印刷电路板(“PCB”)。PCB包括一个前置放大器,用于放大从传感器接收的信号,然后沿着另外的电线将它们传输到系统的监测器或计算机。前置放大器可以配置成在大约500kHz处提供大约40dB的增益,在自

约40kHz至约10MHz的范围内具有大约3dB的带宽。PCB还可以包括数字转换器,其被配置为将由声传感器检测的声学信号数字化。例如,数字转换器可以被配置为响应于来自连接到探针的激光二极管子系统的触发信号,至少在大约20MHz处对来自前置放大器的声信号进行采样,如本文所述。例如,数字转换器能够存储大约1000个声学信号样本,并将该样本块传送到所连接的控制台单元的处理单元,并控制光声探针的操作,以对样本进行波形平均。吸声衬垫材料可以位于声学传感器后面。它为传感器提供支持(用于压力波的宽带检测)并吸收穿过传感器的振动,以防止信号中出现不希望的振铃,并将部分信号与振铃噪声分开。在一些实施方案中,衰减器包括大量环氧树脂。中控内部空间(探针的内部部件位于其中)可以是基本上圆柱形的,直径在约8至约10mm的范围内,高度约为10mm。

[0174] 探针可以设计成减少在使用之间不易清洁和消毒的区域,例如壳体的外表面中的凹槽或凹穴。替代地或组合地,探针可以包括一次性盖子,该一次性盖子被配置成放置在壳体上,以便减少在使用之间对探针进行清洁和消毒的需要。探针优选地配置成使得其组件可以经受浸泡在消毒溶液中以进行消毒。

[0175] 在图4C中,光声探针使用压电陶瓷锆钛酸铅($\text{Pb}[\text{Zr}_{(x)}\text{Ti}_{(1-x)}]\text{O}_3$) (“PZT”),厚度2mm,面积3x3mm。

[0176] 在图中9A和9B中,光声探针使用压电聚合物聚偏二氟乙烯(“PVDF”),厚度110 μm ,面积4 $\times$ 6mm。探针内置一个专门设计的微型前置放大器,带宽(-3dB电平) 40kHz < f < 10MHz。

[0177] 在图13A中,光声探针使用110 μm 厚,直径6mm的PVDF,并带有前置放大器。

[0178] 在图13E中,光声探针使用厚度为52 μm ,面积为2 $\times$ 3mm的PVDF,并带有前置放大器。

[0179] 在图14A和14B中,光声探针使用110 μm 厚,7mm直径的PVDF。

[0180] 在图15A-15C中,光声探针使用厚110 μm ,直径8mm的PVDF。探针包含在小椭圆形支架内,与多普勒U/S探针(Huntleigh)结合。

[0181] 在某些实施方案中,光声系统包括控制台单元和手持式探针。在某些实施方案中,控制台单元包括控制器、处理器、光电二极管阵列、声学处理子系统和冷却子系统。探针将来自光源的光信号引导到患者组织,所述光源例如光学参量振荡器(OPO)、激光二极管、发光二极管(LED)、脉冲激光二极管、染料激光器或固态激光器(例如Nd:YAG激光器,Alexandrite激光器)。探针还包括声换能器,其接收响应于定向光信号而产生的声信号。

[0182] 处理器可以被配置为响应于所测的声压来测定受试者的氧合。编程器可以被编程为提供检测方法的一个或多个步骤,并且程序可以包括存储在计算机可读存储器上的程序指令或逻辑电路的编程步骤,例如可编程阵列逻辑或现场可编程门阵列。对于氧饱和度的测量,当信号良好时(即存在低背景),应用公式来测量氧合。理论上,氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白具有不同吸收的任何波长都可用于氧合测量。为了测量氧合,使用至少两个波长。在某些实施方案中,使用三波长方法(760,800和850nm)。

[0183] 在某些实施方案中,使用760nm和800nm的波长这对波长是良好的,原因在于在760nm处氧合-和脱氧血红蛋白吸收光谱存在很大差异,而800nm是参考点,因为氧合-和脱氧血红蛋白具有相同的吸收(等吸光点)。

[0184] 在某些实施方案中,该对波长是1064nm和800nm,因为在1064nm处氧合-和脱氧血红蛋白吸收的差异很大。在其他实施方案中,使用760nm和1064nm,因为在两种波长下,氧合

血红蛋白和脱氧血红蛋白吸收存在很大差异。

[0185] 下面列出了在光信号不同波长处测定血液氧合的示例性公式,其中R是在760和800nm处的光声振幅的比率($R=A_{760}/A_{800}$)。该公式衍生自众所周知的氧合和脱氧血红蛋白的光谱,而1.54和0.76是公式中的常数。

$$[0186] \quad 760\text{nm}: \text{SO}_2 = 1.54 - 0.76 \cdot R \rightarrow R = 2.02 - 1.31 \cdot \text{SO}_2$$

$$[0187] \quad 850\text{nm}: \text{SO}_2 = -2.42 + 2.66 \cdot R \rightarrow R = 0.91 + 0.38 \cdot \text{SO}_2$$

[0188] 通常,对于任何波长: $R = a_i + b_i \cdot \text{SO}_2$

[0189] 例如,引入1.0以产生信号差异将生成:

$$[0190] \quad R - 1 = a_i + b_i \cdot \text{SO}_2 - 1$$

$$[0191] \quad \frac{A_{760}}{A_{800}} - 1 = a_i + b_i \cdot \text{SO}_2 - 1$$

[0192] 并且,差分信号 $D_{760} = A_{760} - A_{800}$ 可由等式表示:

$$[0193] \quad \frac{A_{760} - A_{800}}{A_{800}} = b_i \cdot \text{SO}_2 + a_i - 1 = -1.31 \cdot \text{SO}_2 + 2.02 - 1 = -1.31 \cdot \text{SO}_2 + 1.02$$

[0194] 因此,通常,对于任何波长,以下等式(等式1)可能适用:

$$[0195] \quad \frac{A_i - A_{800}}{A_{800}} = b_i \cdot \text{SO}_2 + a_i - 1$$

[0196] 并且,可以通过以下等式(等式2)引入第三波长(例如850nm)以除去 A_{800} :

$$[0197] \quad \frac{A_{850} - A_{800}}{A_{800}} = 0.38 \cdot \text{SO}_2 + 0.91 - 1 = 0.38 \cdot \text{SO}_2 - 0.09$$

[0198] 为删除 A_{800} ,可将等式2除以等式1,如下:

$$[0199] \quad RDS \equiv \frac{A_{760} - A_{800}}{A_{850} - A_{800}} = \frac{-1.31 \cdot \text{SO}_2 + 1.02}{0.38 \cdot \text{SO}_2 - 0.09}$$

$$[0200] \quad (0.38 \cdot \text{SO}_2 - 0.09) \cdot (A_{760} - A_{800}) = (-1.31 \cdot \text{SO}_2 + 1.02) \cdot (A_{850} - A_{800})$$

[0201] 其中 $D_{760} = A_{760} - A_{800}$ 和 $D_{850} = A_{850} - A_{800}$

$$[0202] \quad 0.38 \cdot D_{760} \cdot \text{SO}_2 - 0.09 \cdot D_{760} = -1.31 \cdot D_{850} \cdot \text{SO}_2 + 1.02 \cdot D_{850}$$

$$[0203] \quad 0.38 \cdot D_{760} \cdot \text{SO}_2 + 1.31 \cdot D_{850} \cdot \text{SO}_2 = 1.02 \cdot D_{850} + 0.09 \cdot D_{760}$$

$$[0204] \quad \text{SO}_2 (0.38 \cdot D_{760} + 1.31 \cdot D_{850}) = 1.02 \cdot D_{850} + 0.09 \cdot D_{760}$$

$$[0205] \quad \text{SO}_2 = \frac{1.02 \cdot D_{850} + 0.09 \cdot D_{760}}{0.38 \cdot D_{760} + 1.31 \cdot D_{850}}$$

[0206] SO_2 的上述最后一个等式可用于使用来自头发或皮肤黑色素的具有高背景的任何(差的或好的)信号来测量氧合。因此,在某些实施方案中,即使在高背景条件下,光信号的一个、两个、三个或更多个波长或者是光信号的两个或更多个波长对也可用于光声测量氧合。上面提到的波长仅是示例,并且也可以考虑使用如上文和本文所述的其他波长。各种公式和等式的上述系数也仅是示例,并且还可考虑使用上述公式和等式的其他系数。

[0207] 控制台可进一步包括耦合到光学子系统、声学传感器子系统和处理器的电源。控

制台可进一步包括耦合到处理器的显示器,以将测定的氧合显示给用户。显示器可以包括用于操作控制台的触摸屏。控制台可进一步包括封闭激光二极管子系统、声学传感器子系统和处理器的壳体。控制台可进一步包括第二冷却风扇,其可以耦合到处理器或声学传感器子系统中的一个或多个,用于冷却控制台。处理器能够访问受试者的医疗记录。

[0208] 控制台可进一步包括用于诸如激光二极管子系统的光源的输出端口,,和用于声学传感器子系统的输入端口。输出端口和输入端口可以被配置为耦合到传感器模块或光声探针,以将一个或多个光脉冲发射到受试者的组织并且接收在组织中产生的声压。输出端口和输入端口可以被配置为利用包括一种或多种光纤的电缆耦合到传感器模块或光声探针。

[0209] 冷却子系统可包括温度控制器,该温度控制器可包括用于测量光源温度的温度传感器和用于增加或移除热量以响应于所测温度来调节光源温度的第一热电冷却器。

[0210] 本文引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用结合到本文中,如同在本文中完整阐述一样。虽然已经参考说明性实施例描述了本发明,但是该描述并不旨在以限制意义来解释。参考说明书,本领域技术人员将清楚说明性实施例的各种修改和组合以及本发明的其他实施例。因此,所附权利要求旨在涵盖这些修改和增强。

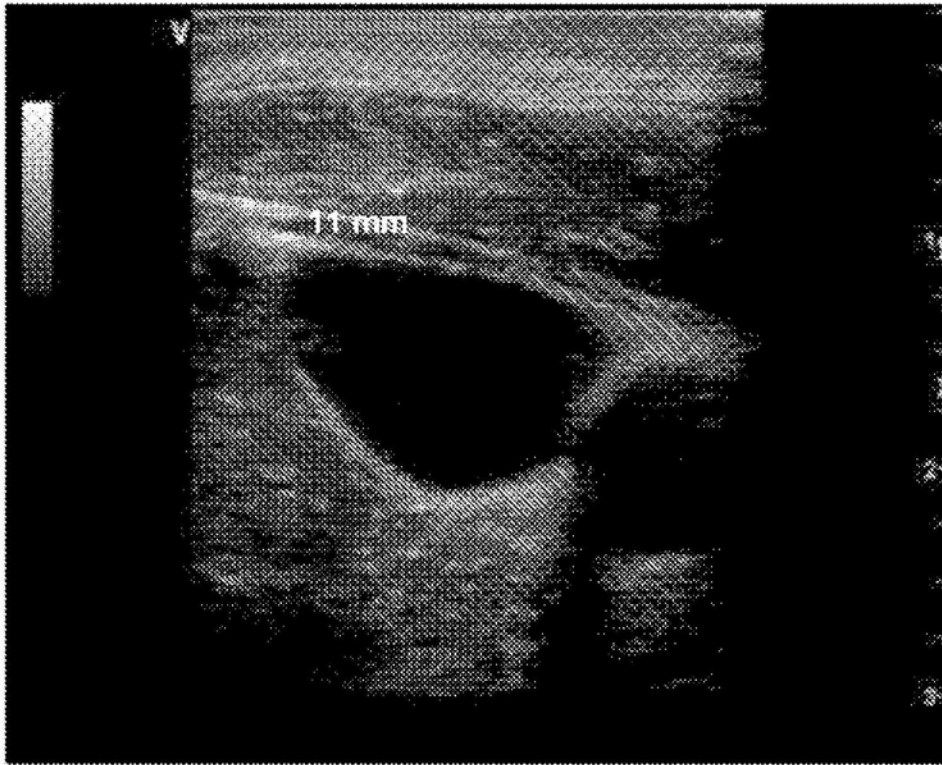


图1A

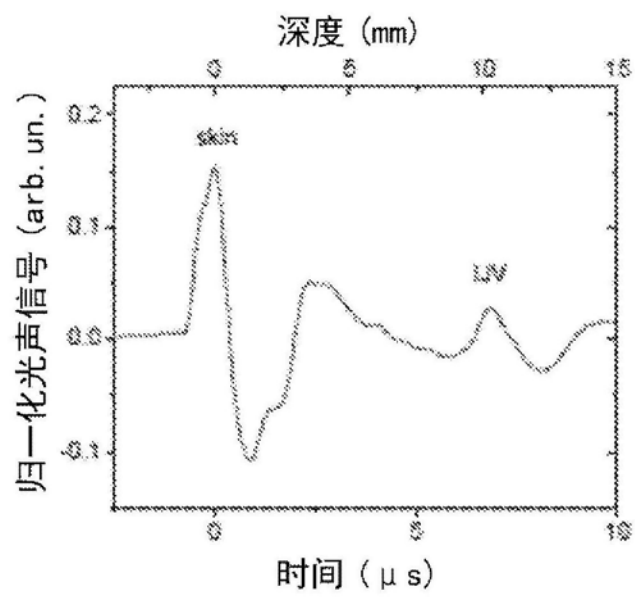


图1B

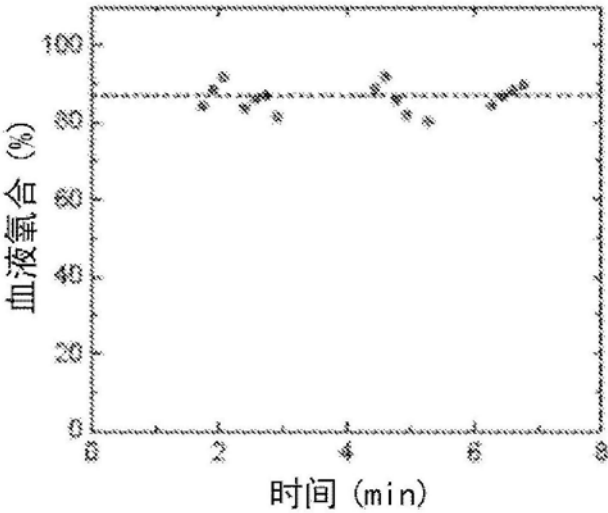


图1C

BV 氧合 $S_{BV}O_2$

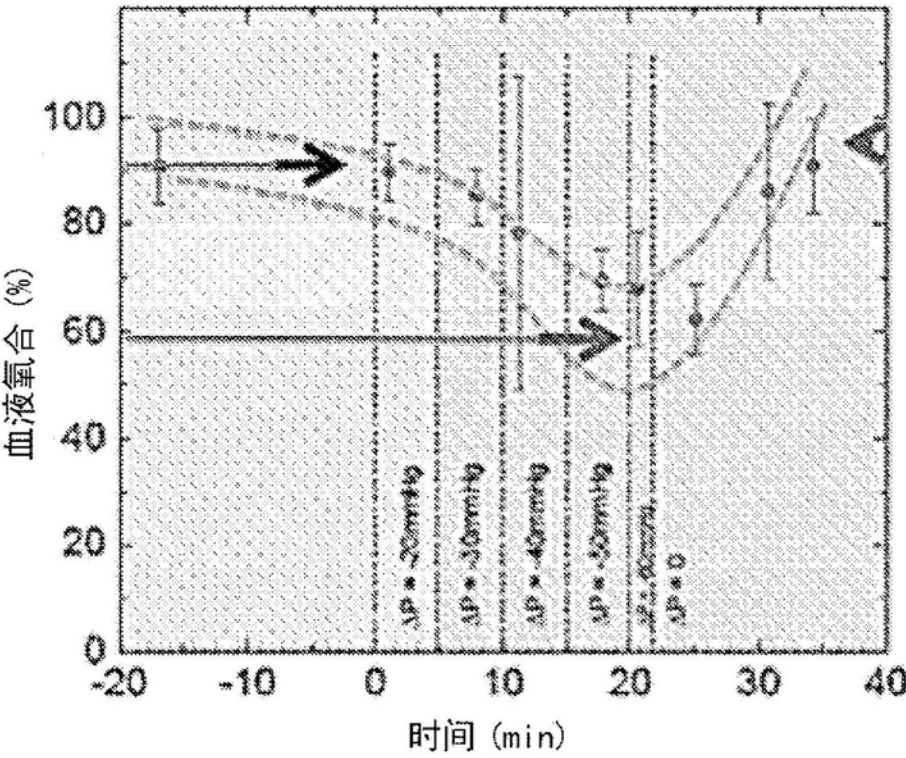


图2A

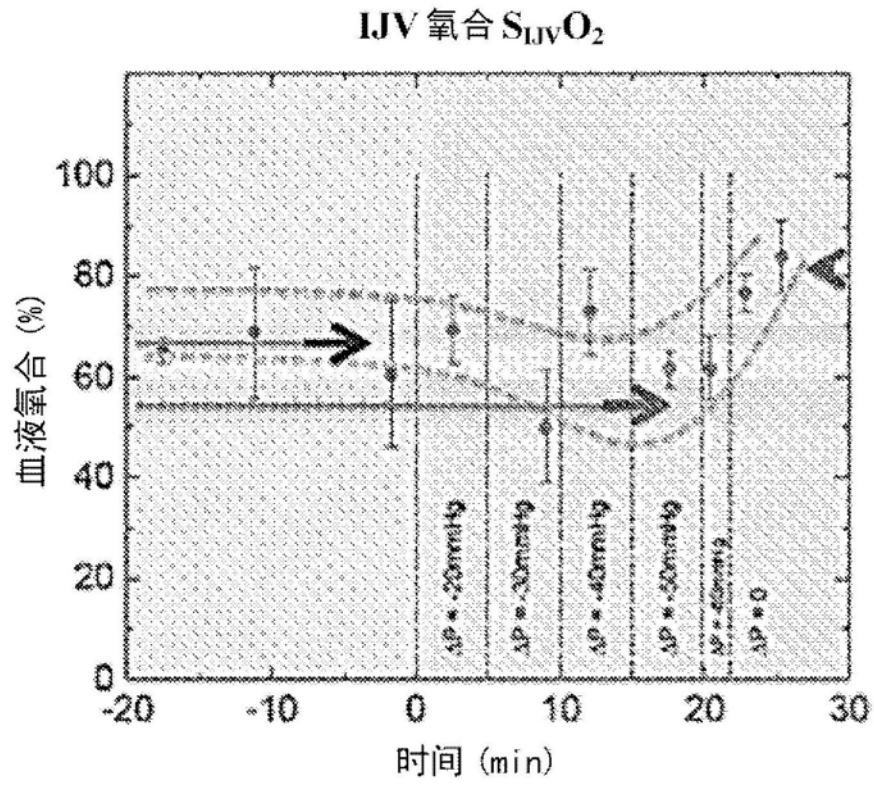


图2B

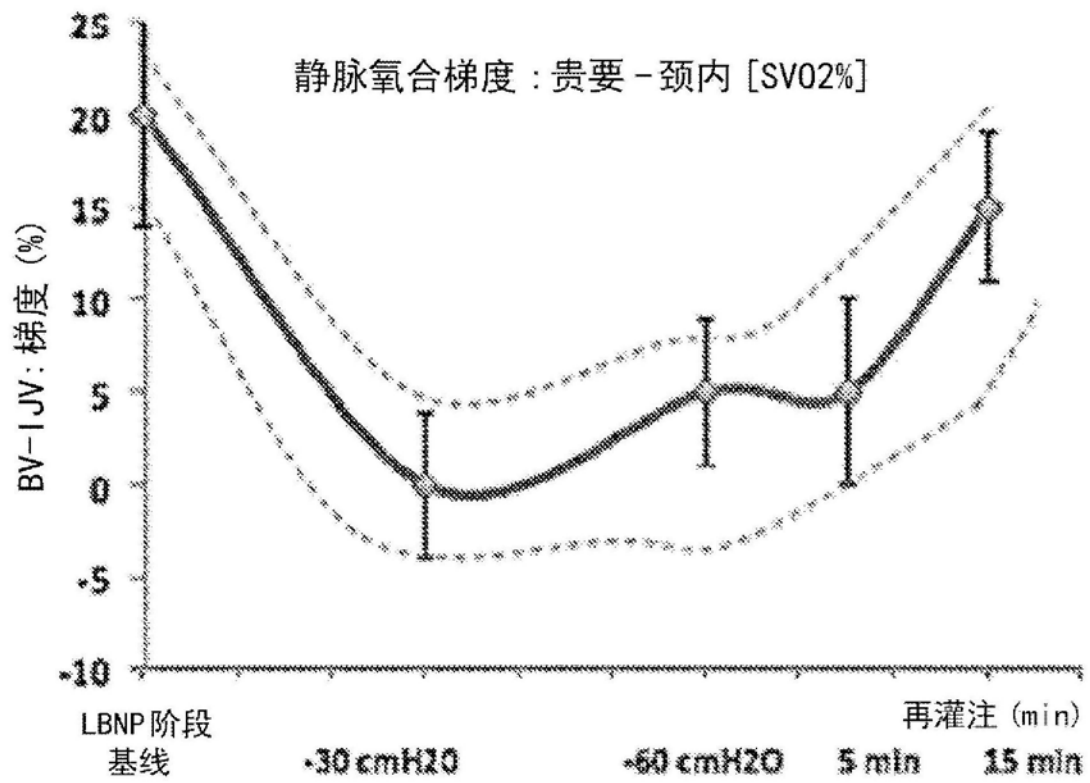


图2C

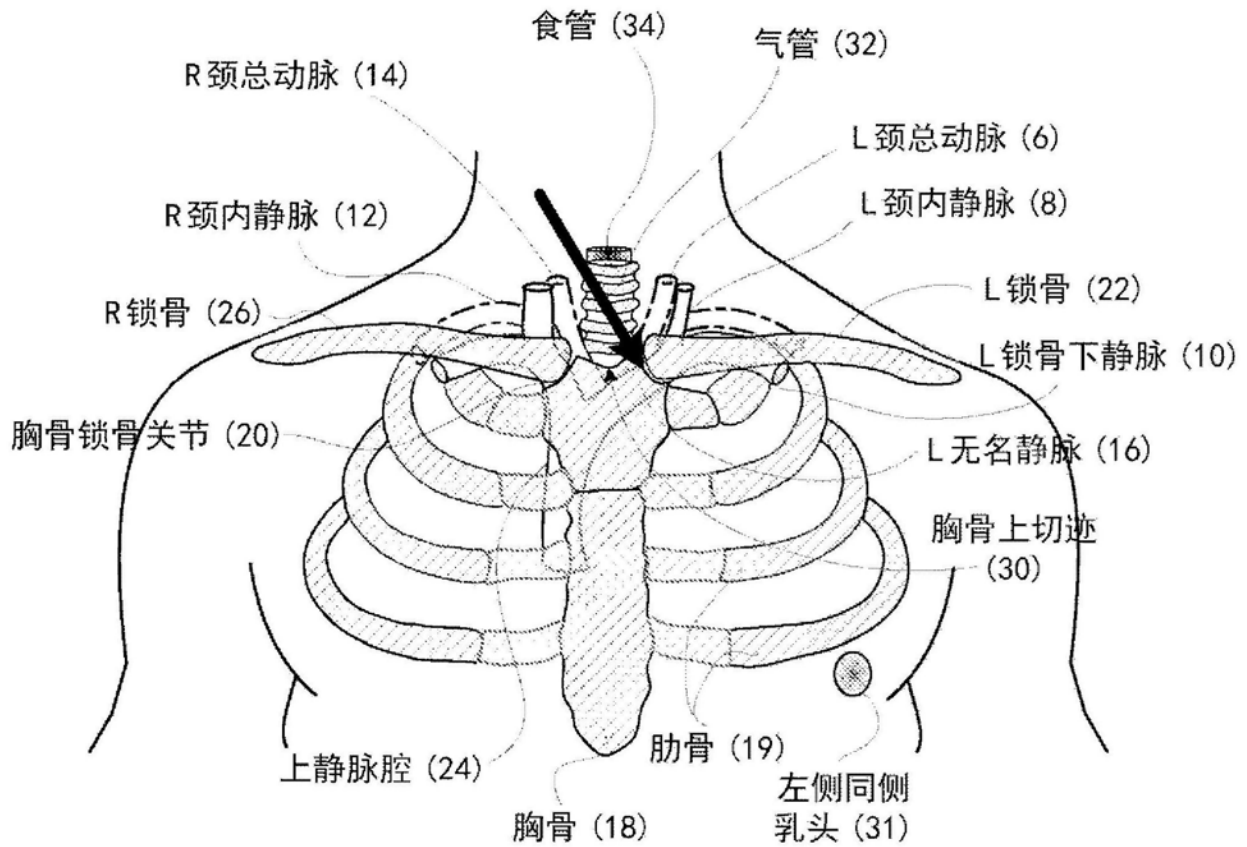


图3A

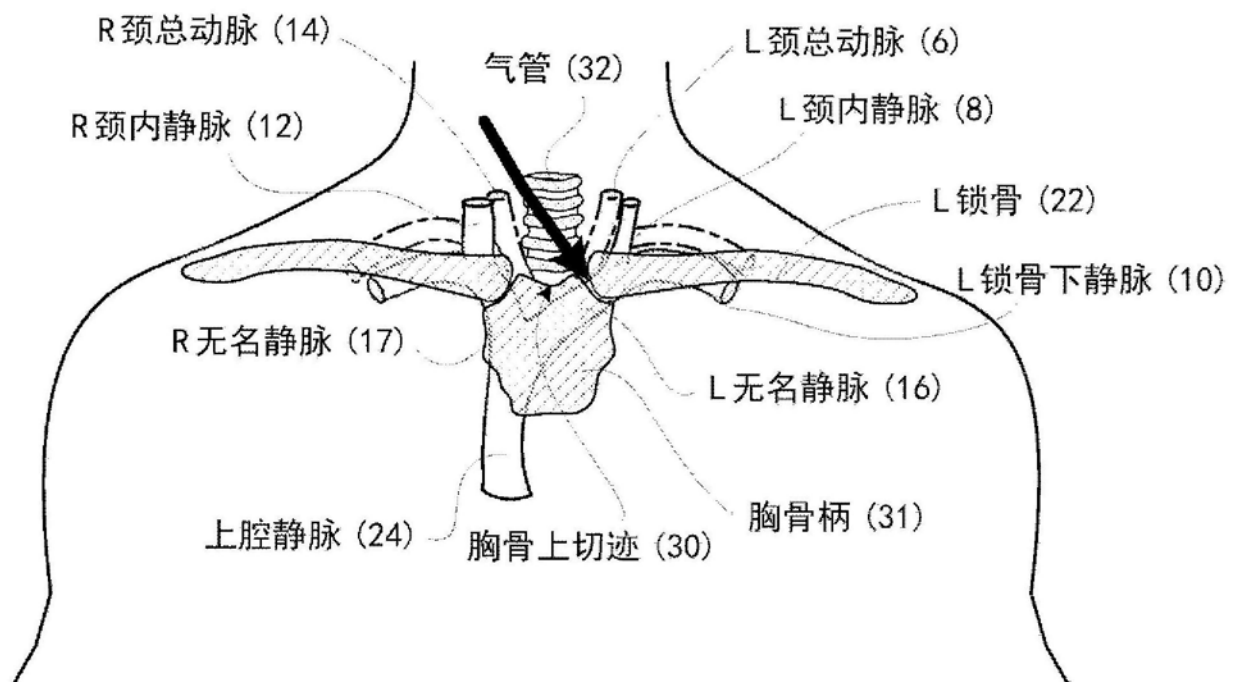


图3B

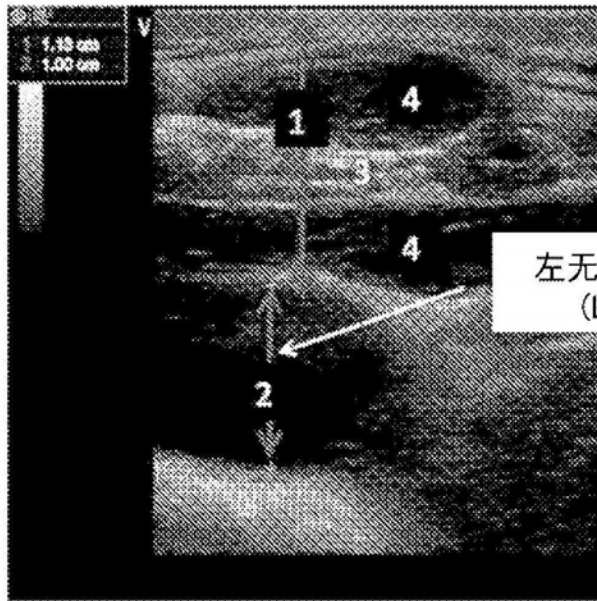


图 4A

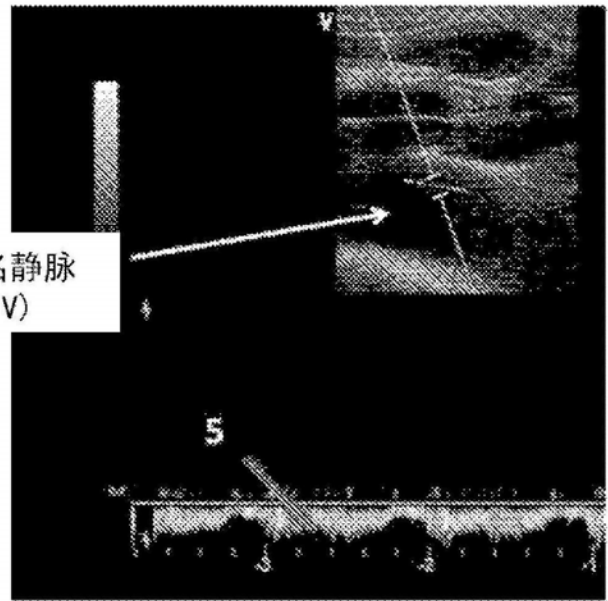


图 4B

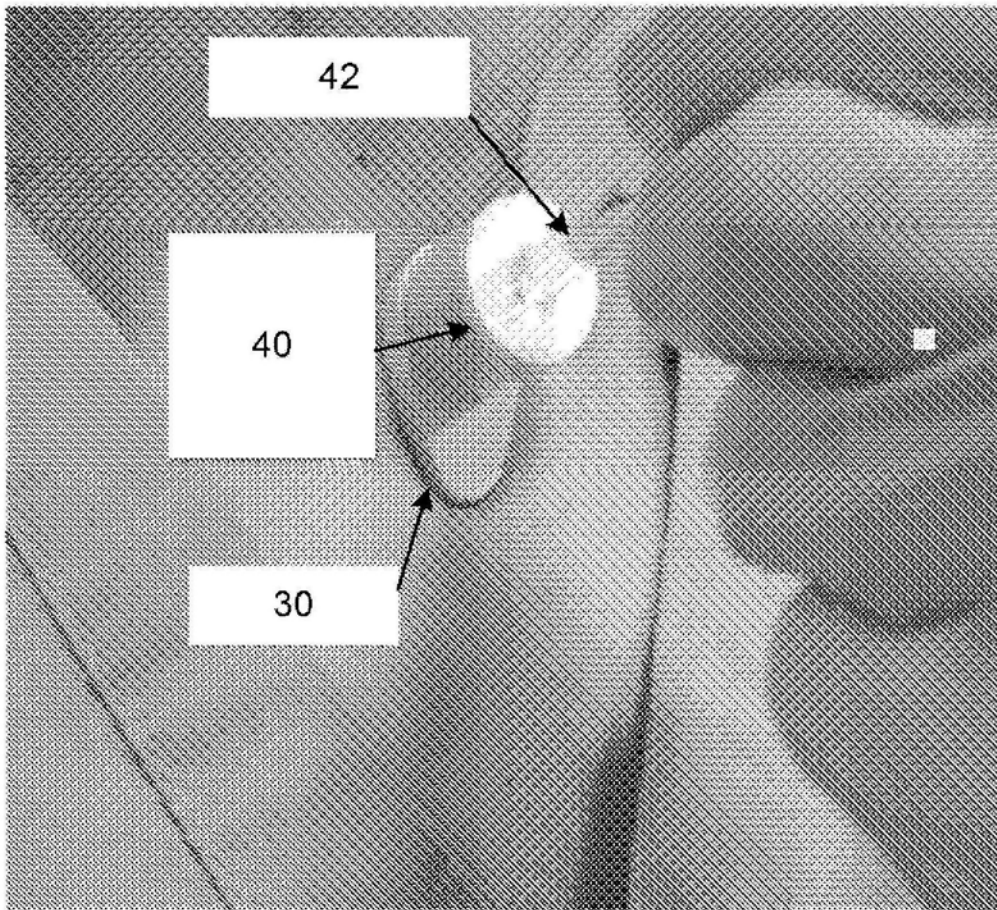


图4C

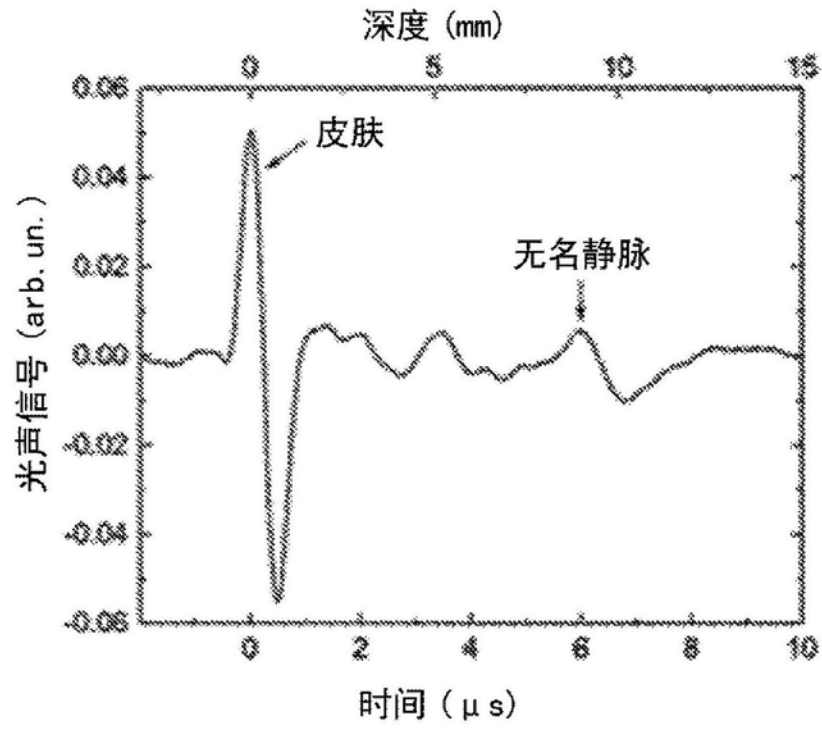


图5A

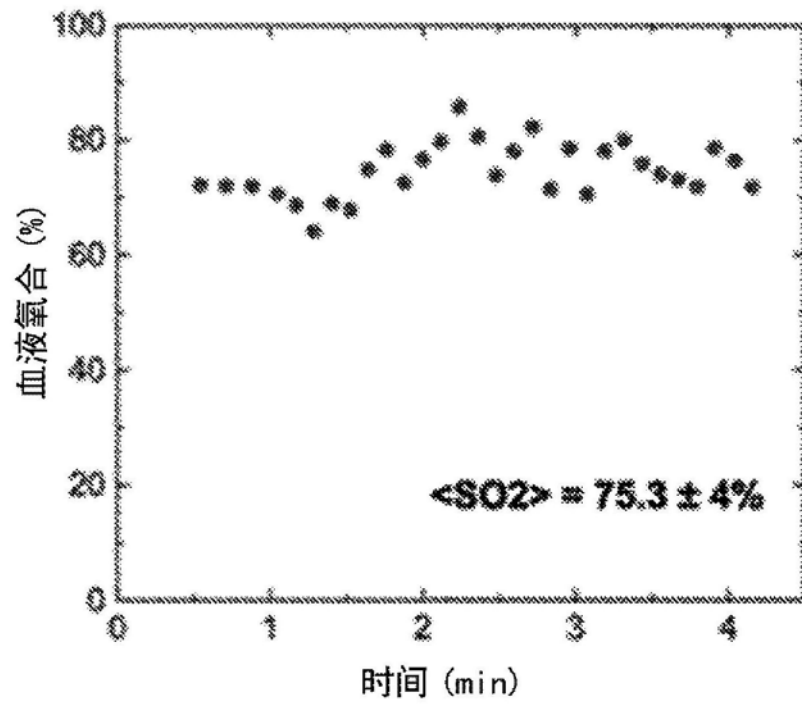
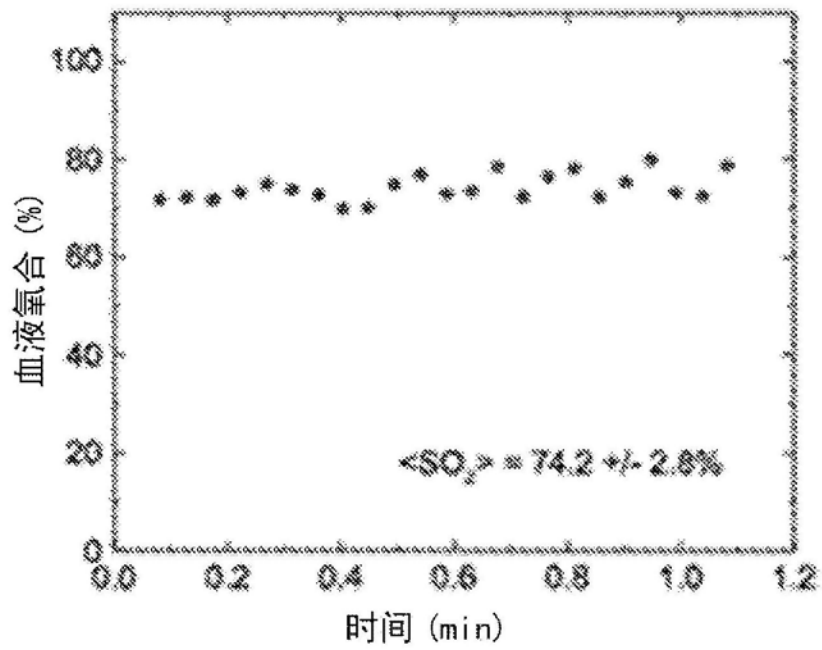


图5B



使用激光二极管系统无创光声监测（受试者 9）无名静脉氧合

图6A

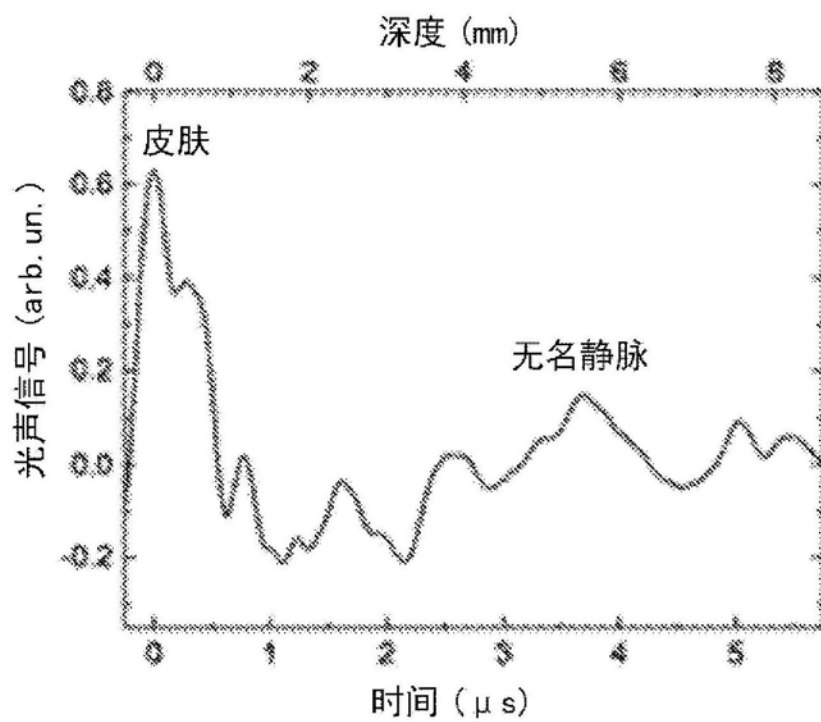
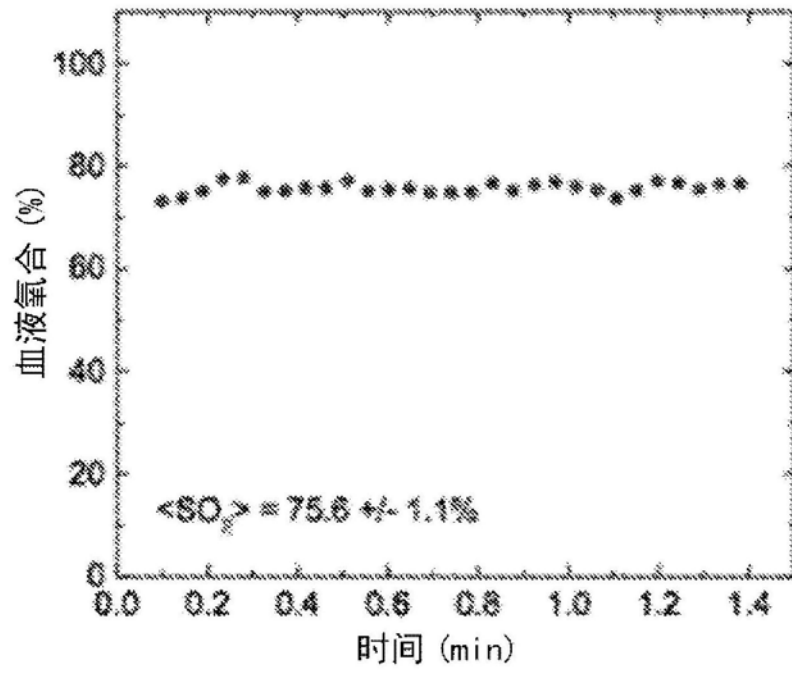


图6B



使用激光二极管系统无创光声监测（受试者 9）颈内静脉氧合

图7A

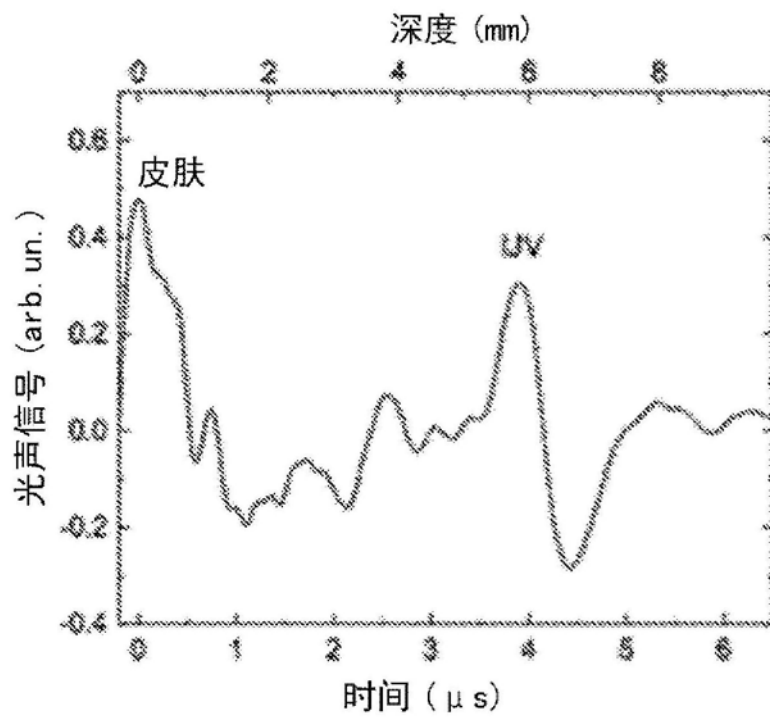
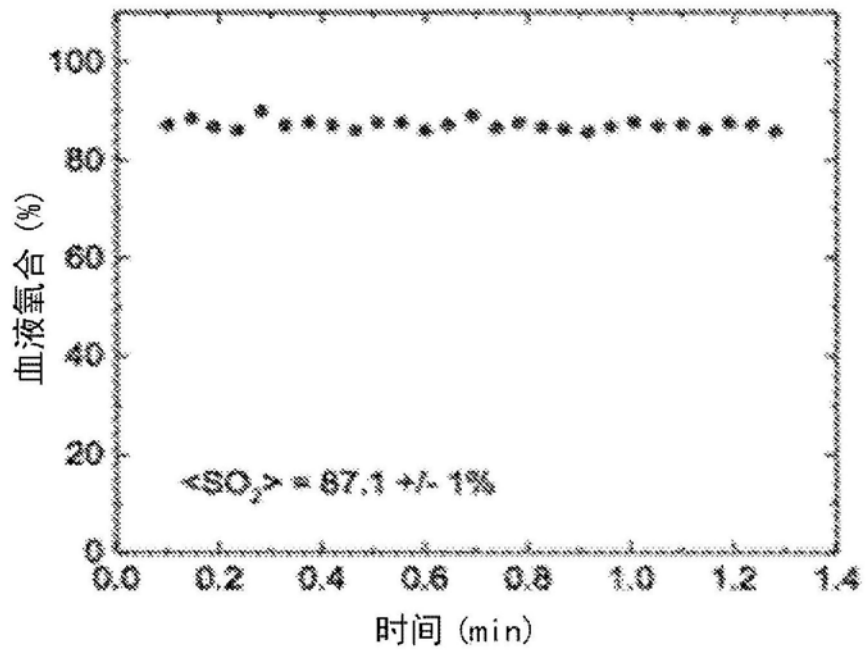


图7B



使用激光二极管系统无创光声监测（受试者 9）颈外静脉氧合

图8A

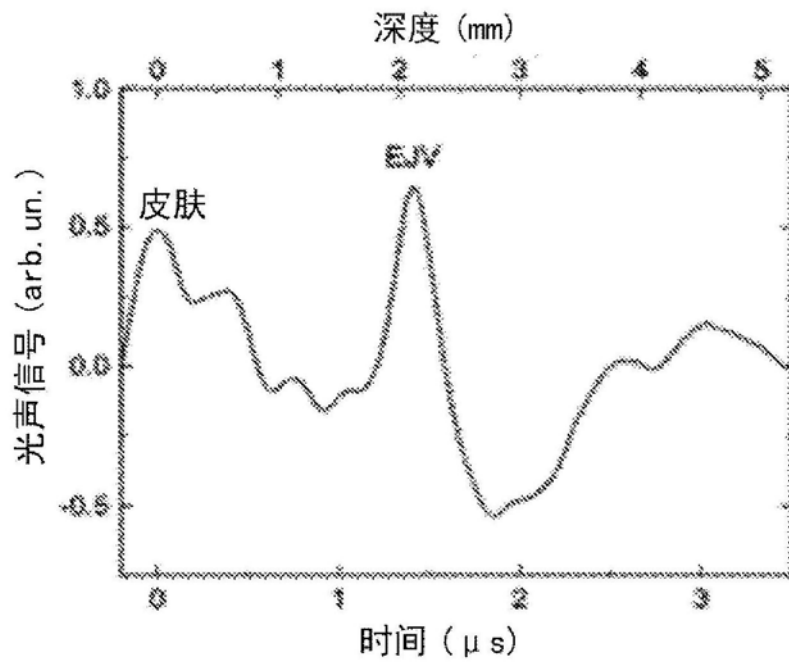


图8B

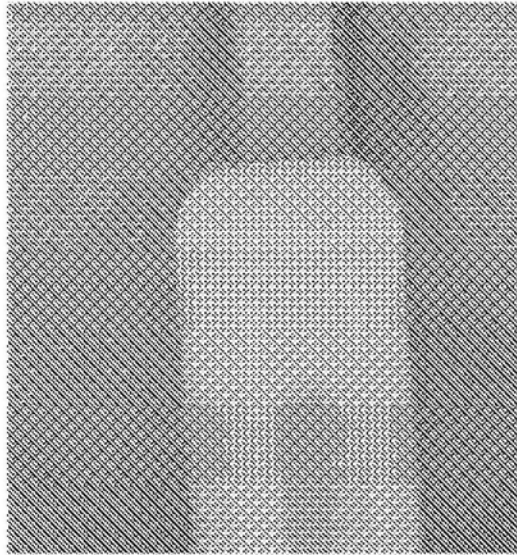


图9A

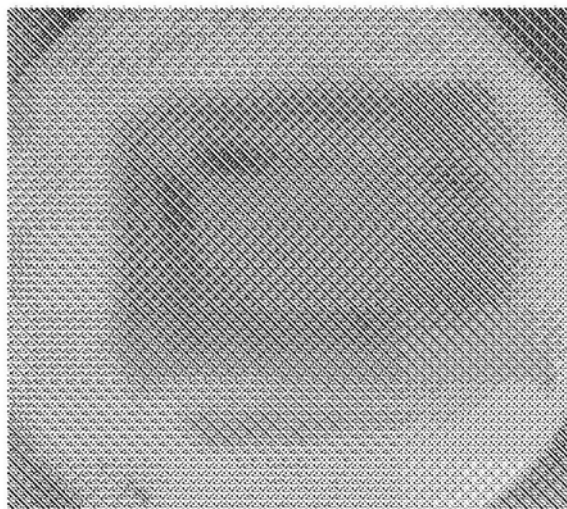


图9B

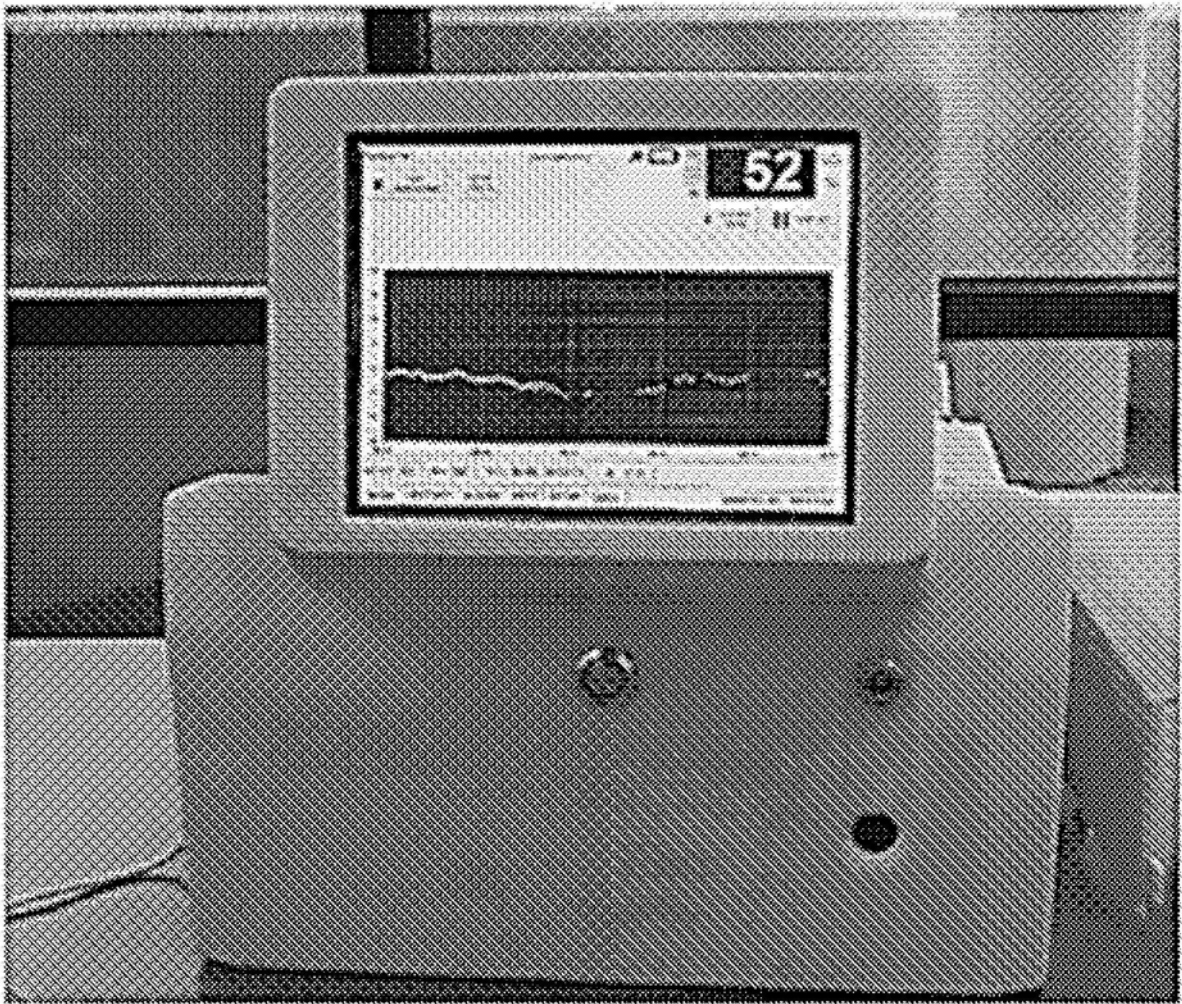


图9C

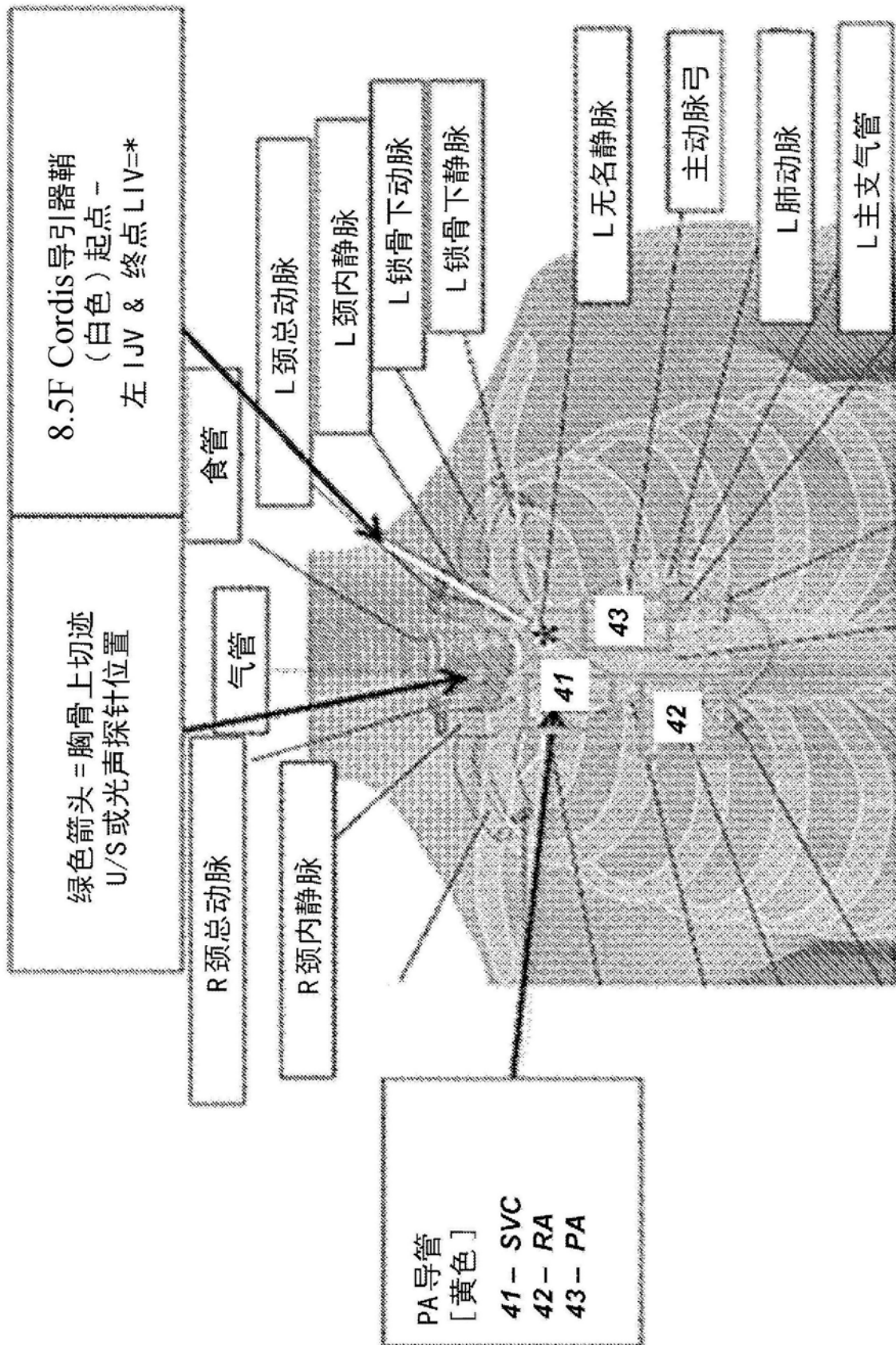
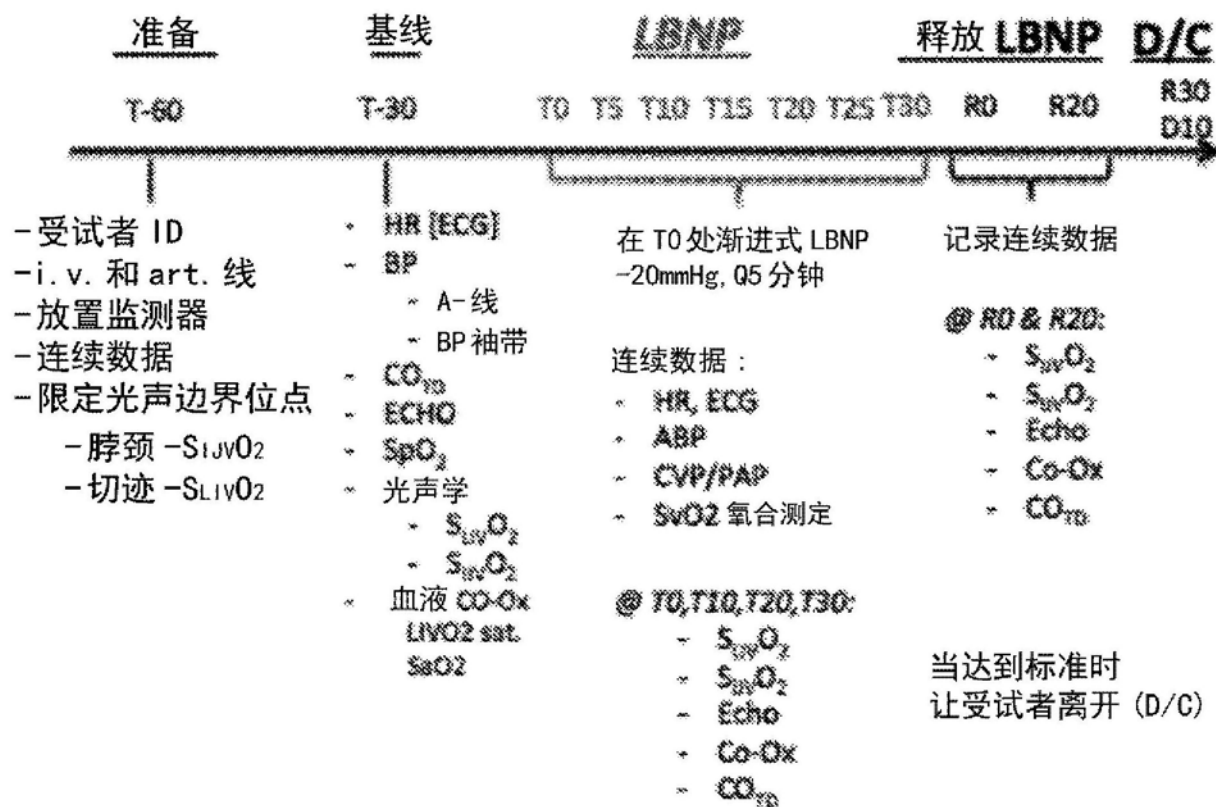


图10

出血分类—使用静脉氧合

分类	失血	静脉氧合	梯度	治疗
NML	0	$S_{IV}O_2 \approx 70-80\%$ $S_{LV}O_2 \approx 70-80\%$	零	无
I	<15 % (0.75 l)	$S_{IV}O_2 \approx 70-80\%$ $S_{LV}O_2 \approx 50-60\%$	↑	最小
II	15-30 % (0.75-1.5 l)	$S_{IV}O_2 \approx 70-80\%$ $S_{LV}O_2 \approx 40-50\%$	↑↑	静脉输液
III	30-40 % (1.5-2 l)	$S_{IV}O_2 \approx 50-70\%$ $S_{LV}O_2 \approx 30-50\%$	↑	液体和填充 RBC
IV	>40 % (>2 l)	$S_{IV}O_2 \approx 30-50\%$ $S_{LV}O_2 \approx 30-40\%$	零	休克：渐进式干预
$SvO_{2\ IV} \approx$ 颈内静脉的氧饱和度 $SvO_{2\ LV} \approx$ 无名静脉的氧饱和度 梯度 $= [S_{IV}O_2] - [S_{LV}O_2]$				

图11



*一些受试者无法承受 LBNP @ -50 mmHg

图12

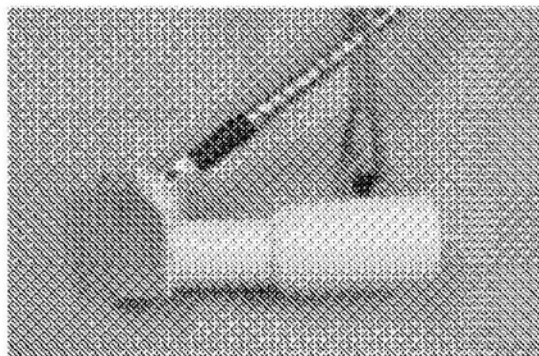


图13A

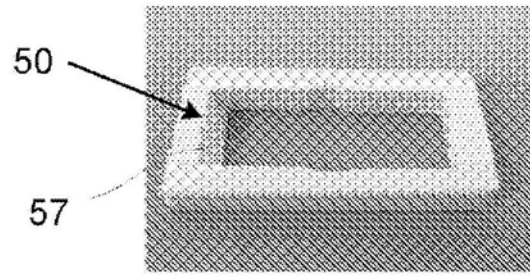


图13B

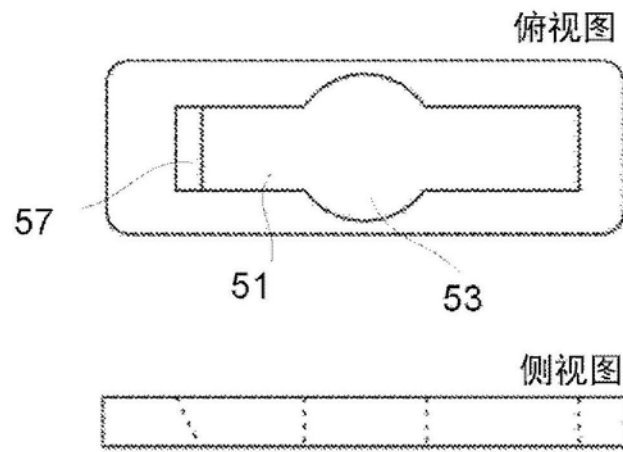


图13C

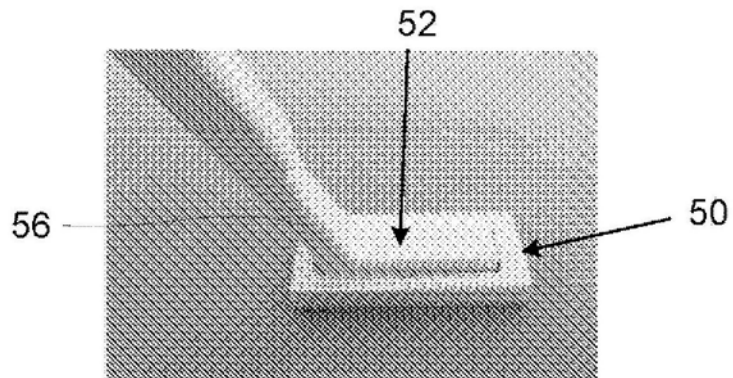


图13D

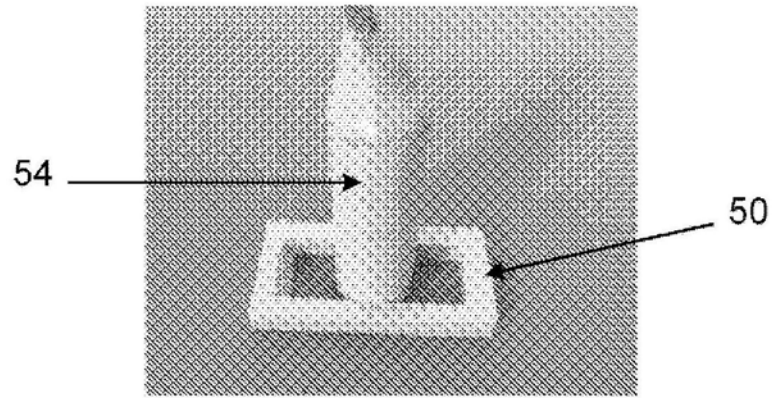


图13E



图14A

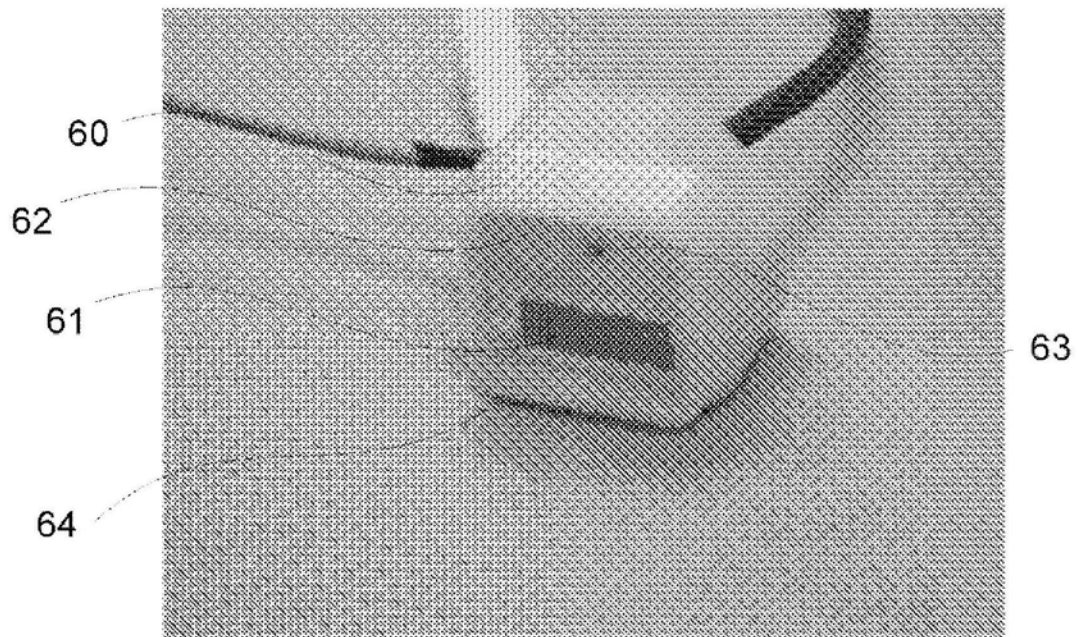


图14B

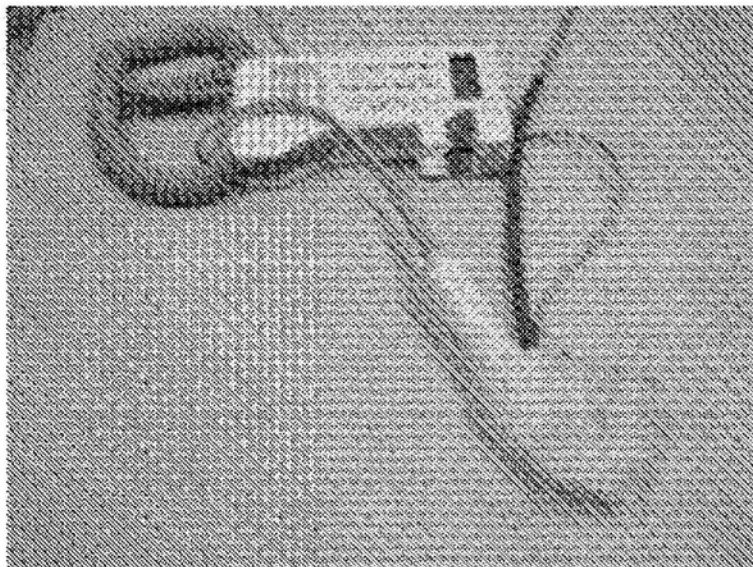


图15A

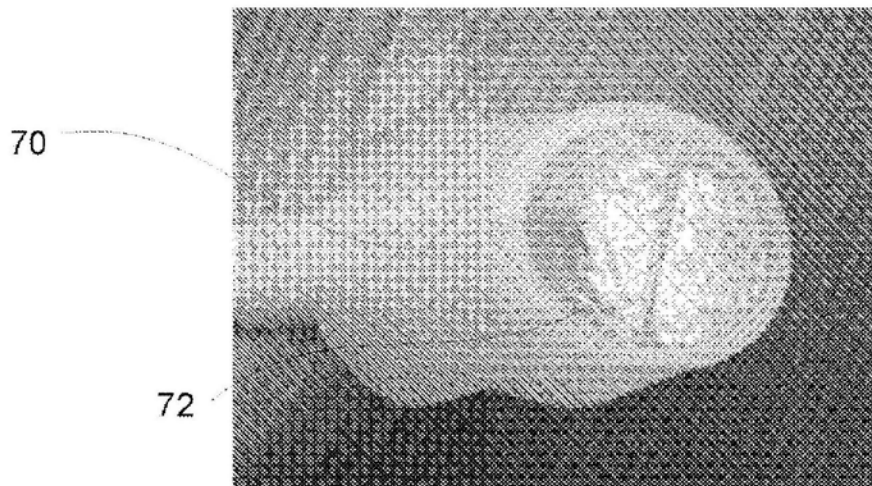


图15B

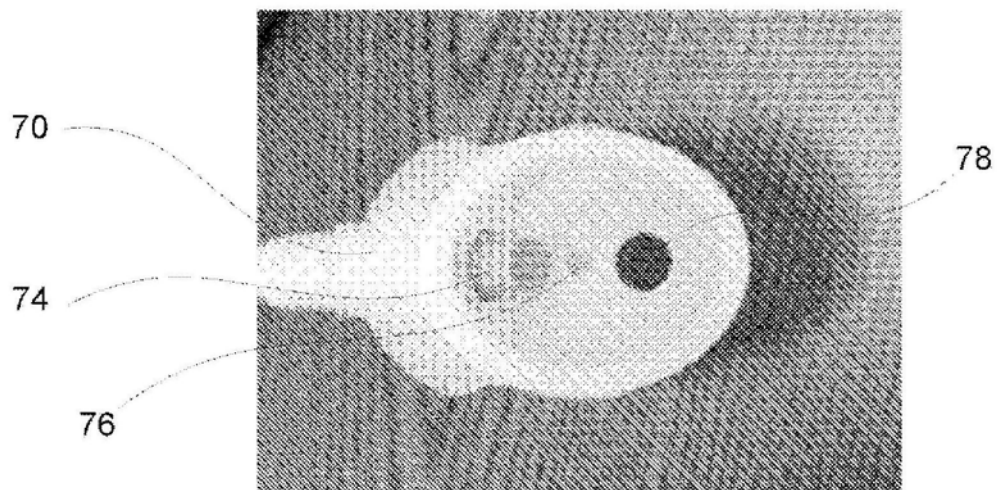


图15C

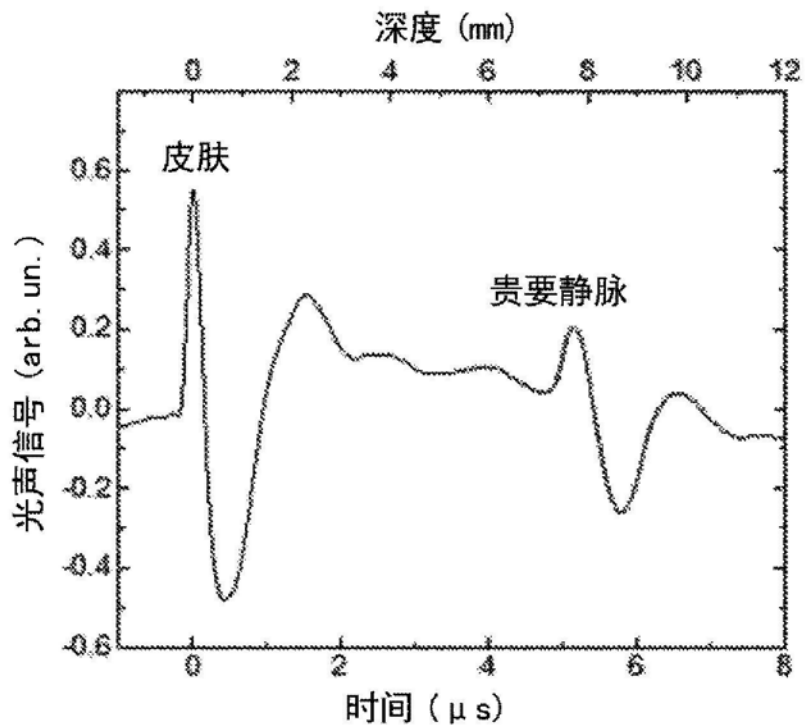


图15D

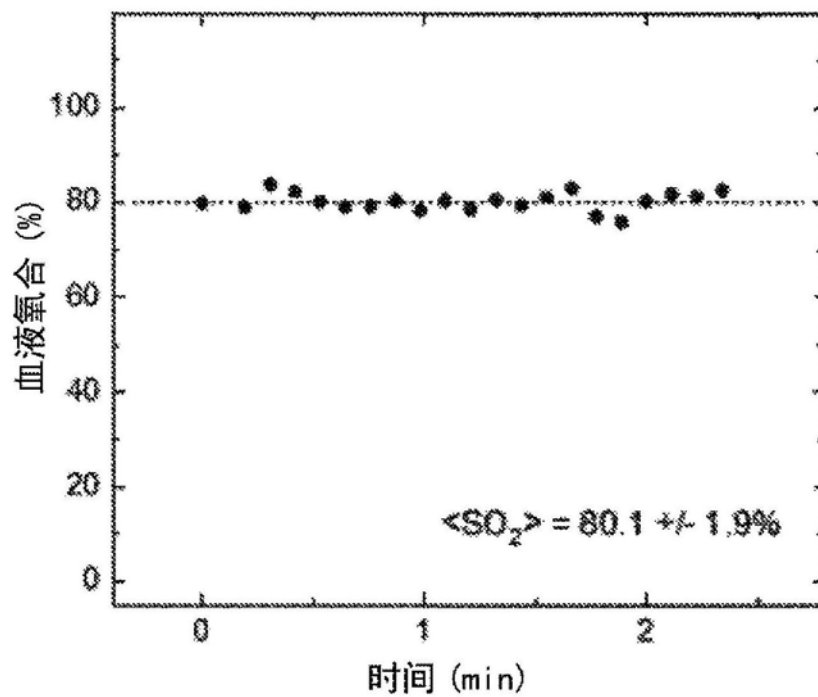


图15E

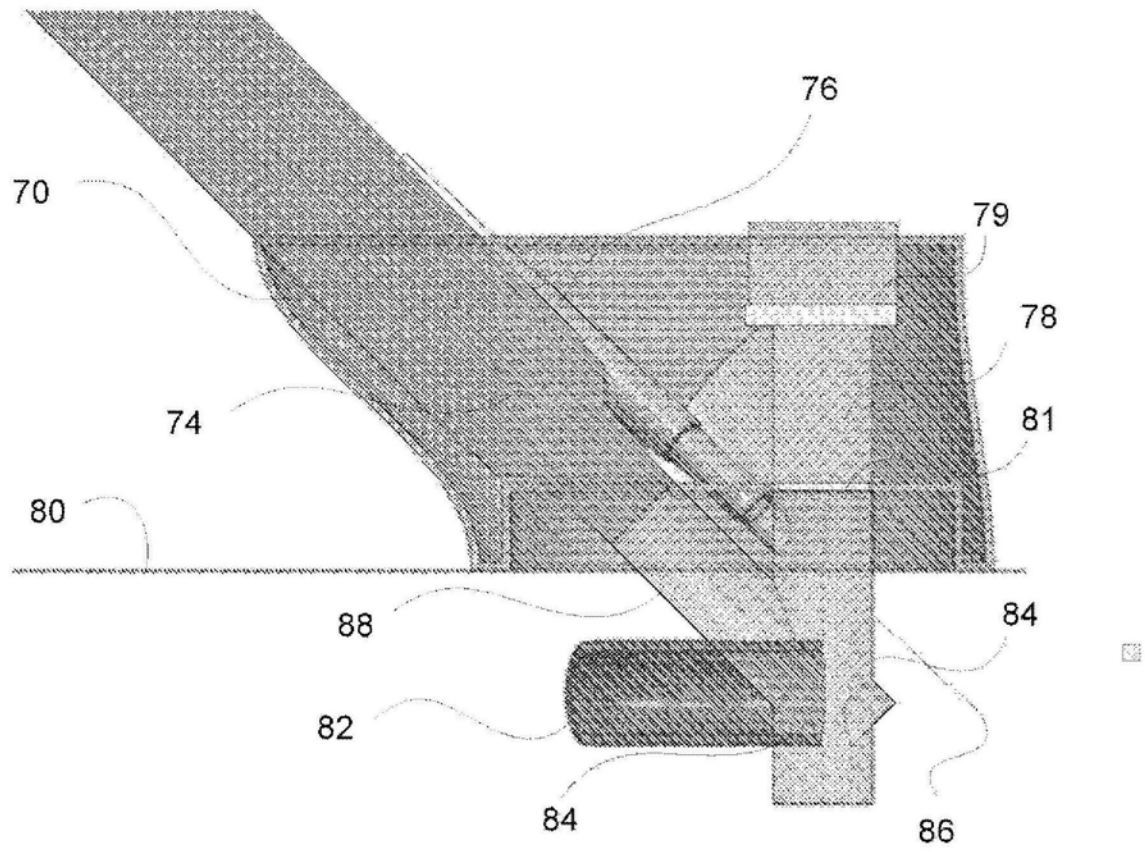


图16A

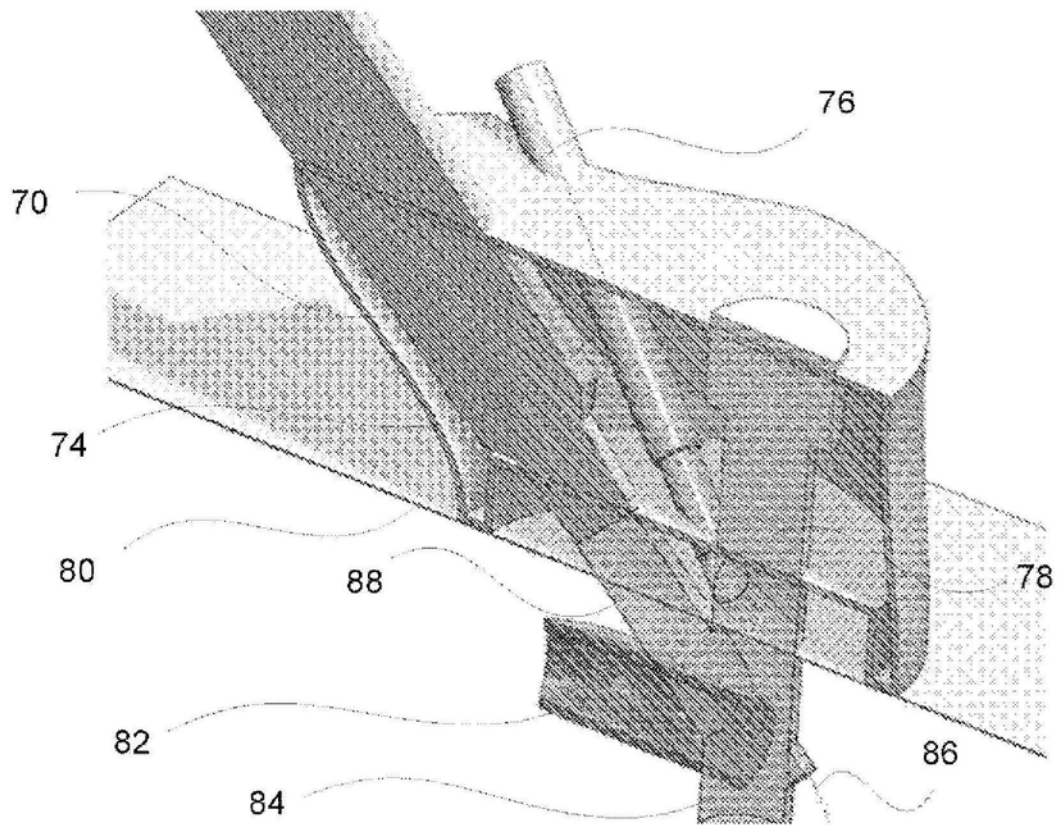


图16B

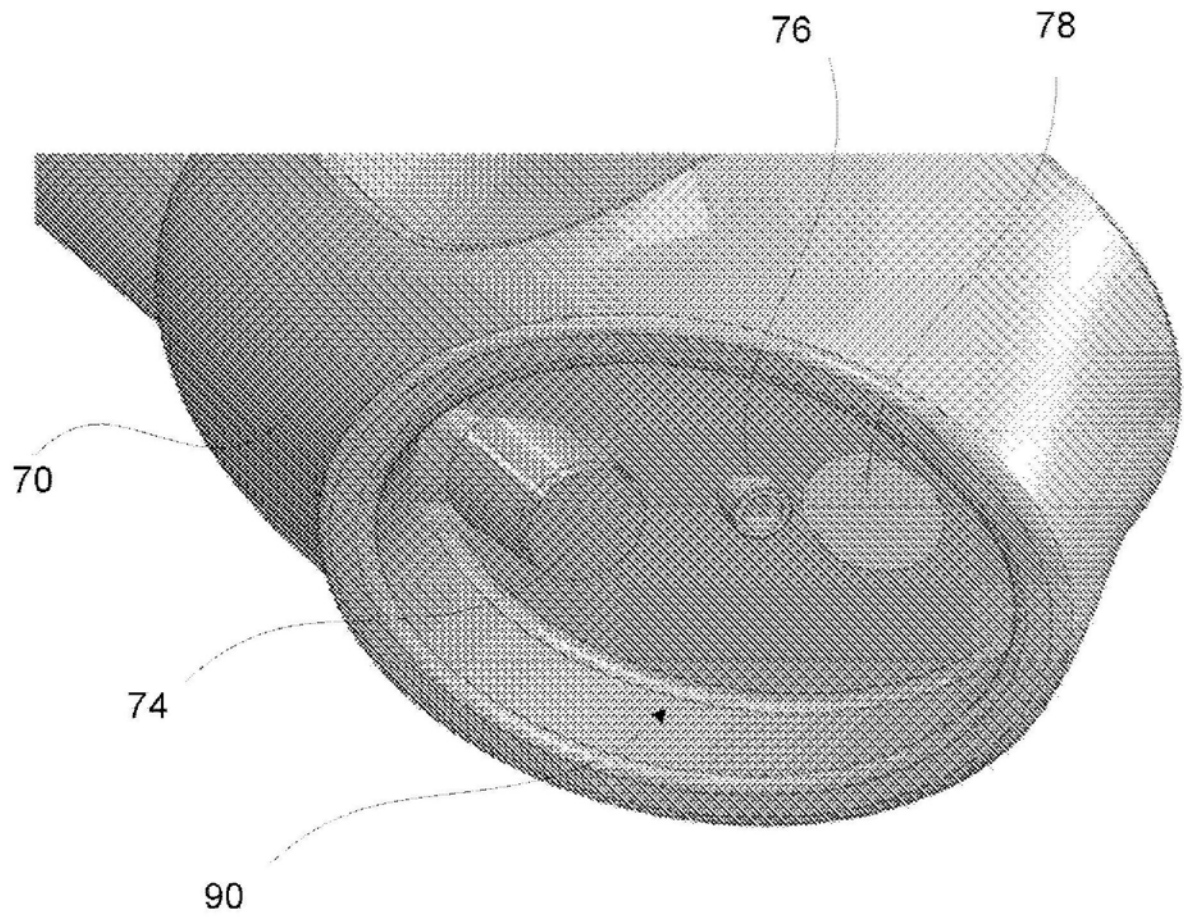


图16C

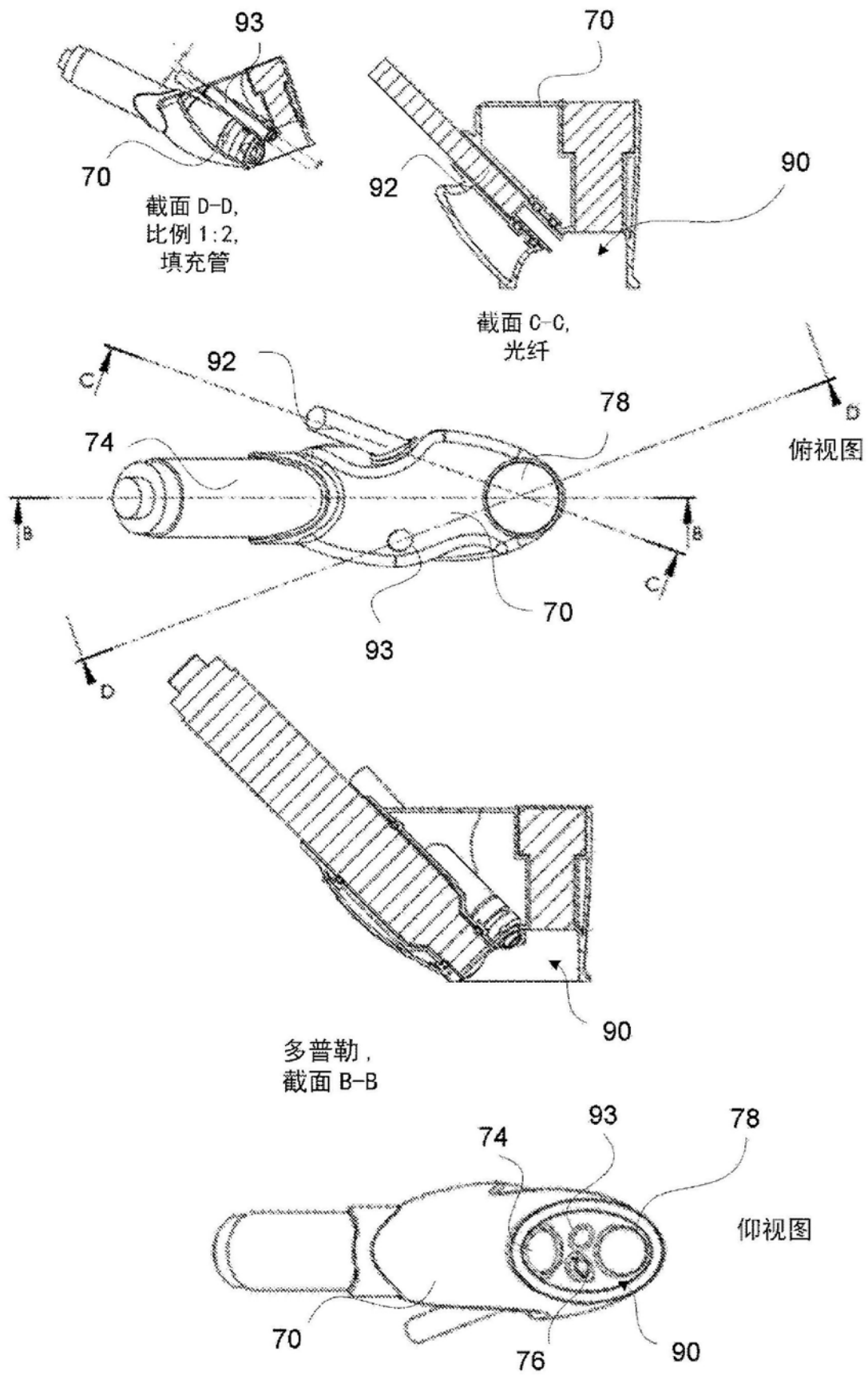


图17

专利名称(译)	氧饱和度的超声引导光声监测		
公开(公告)号	CN110113984A	公开(公告)日	2019-08-09
申请号	CN201780069539.4	申请日	2017-09-12
申请(专利权)人(译)	德克萨斯州大学系统董事会		
当前申请(专利权)人(译)	德克萨斯州大学系统董事会		
[标]发明人	尤里彼得罗夫		
发明人	唐纳德·S·普罗夫 迈克尔·P·金斯基 里纳特·O·埃森纳利 艾琳·Y·彼得罗夫 尤里·彼得罗夫		
IPC分类号	A61B1/06 A61B5/00 A61B5/145 A61B8/00 G01H9/00 G01N21/17		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B5/145 A61B5/14542 A61B8/0891 A61B8/4281		
代理人(译)	张国梁 张莹		
优先权	62/393520 2016-09-12 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

描述了用于超声引导光声监测的装置和方法，以便为许多临床应用提供血管和组织中的血液氧合的诊断信息，包括用于早期诊断和管理循环休克(包括由出血引起的循环休克)。在本文提供的某些实施方案中，提供了用于光声测量无名静脉中血液氧合的方法和装置。

