



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113227722 A

(43) 申请公布日 2021.08.06

(21) 申请号 201980083265.3

(22) 申请日 2019.10.18

(30) 优先权数据

18306815.4 2018.12.21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/078438 2019.10.18

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/126152 EN 2020.06.25

(71) 申请人 艾尼蒂斯科技公司

地址 法国米特里莫里

申请人 国立卫生研究所

法国国家科学研究中心

巴黎工业物理化学学校

(72) 发明人 让·普罗沃 耶利米·加什兰

巴普蒂斯特·皮亚洛

奥利弗·库蒂尔

伊曼纽尔·文森特

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

代理人 侯丽英 谢攀

(51) Int.Cl.

G01F 1/66 (2006.01)

A61B 8/08 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

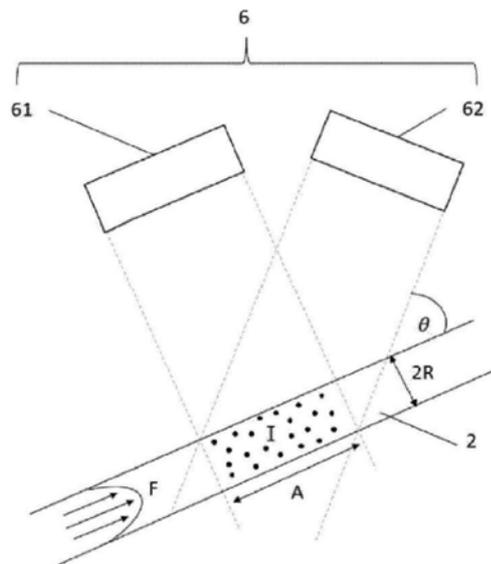
权利要求书2页 说明书11页 附图7页

(54) 发明名称

用于确定流体的流速和/或颗粒浓度的方法和装置

(57) 摘要

本发明涉及一种确定在腔室(2)中流动的流体的流速和/或流体的颗粒浓度的方法,该方法包括以下步骤:-借助于第一换能器(61)产生给定频率的超声波束,使得通过超声波束与腔室(2)之间的交汇区域的所有流体成分都受到第一换能器(61)的声波作用;-借助于第二换能器(62)接收由在腔室(2)的声波区域中的流体成分产生的多普勒频移超声信号;-在采集时间内采集由第二换能器(62)接收的超声信号;-获得被采集的超声信号的多普勒功率谱;-通过一方面获得的多普勒功率谱与另一方面表示多普勒功率谱的模型之间的调整来确定流体的流速和/或流体的颗粒浓度。



1. 一种用于确定在腔室 (2) 中流动的流体的流速和流体的颗粒浓度的方法, 所述方法包括以下步骤:

- 借助于第一换能器 (61) 产生在所述颗粒的散射频率范围内选择的给定频率的超声波束, 使得通过所述超声波束与腔室 (2) 之间的交汇区域 (I) 的所有流体成分都受到第一换能器 (61) 的声波作用;

- 借助于第二换能器 (62) 接收由腔室 (2) 的声波区域中的流体成分产生的多普勒频移超声信号;

- 在采集时间内采集由第二换能器 (62) 接收的超声信号;

- 获得所采集的超声信号的多普勒功率谱;

- 通过在一方面获得的多普勒功率谱与另一方面表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定腔室 (2) 中流动的流体的流速和声波区域中的流体的所述颗粒浓度, 其中表示多普勒功率谱的模型是腔室的声波区域中流体的流速、声波区域中流体的颗粒浓度、垂直于流动方向的腔室横截面积以及超声波束与腔室之间的交汇区域的平行于流动方向的宽度的函数。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 所述多普勒频移超声信号是由腔室 (2) 的所述声波区域中的流体成分产生的, 而所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度具有已知的浓度值, 以及

所述方法包括以下步骤: 通过在一方面获得的多普勒功率谱与另一方面表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定在腔室 (2) 中流动的流体的流速, 其中表示多普勒功率谱的模型是腔室的声波区域中的流体的流速、声波区域中流体的所述颗粒浓度、垂直于流动方向的腔室横截面积以及超声波束与腔室之间的交汇区域的平行于流动方向的宽度的函数, 其中所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度被固定为所述已知的浓度值。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 所述多普勒频移超声信号是由腔室 (2) 的声波区域中的流体成分产生的, 而在所述腔室 (2) 中流动的流体的流速具有已知的流速值, 以及

所述方法包括以下步骤: 通过在一方面获得的多普勒功率谱和另一方面表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度, 其中表示多普勒功率谱的模型是腔室的声波区域中的流体的流速、所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度、垂直于流动方向的腔室横截面积以及超声波束与腔室之间的交汇区域的平行于流动方向的宽度的函数, 其中腔室的所述声波区域中的流体的流速被固定为所述已知的流速。

4. 根据权利要求1或3所述的方法, 包括以下步骤:

- 在包括所述多普勒功率谱的最大频率在内的整个频率范围内计算获得的多普勒功率谱的积分;

- 通过在获得的多普勒功率谱的积分和表示多普勒功率谱的积分的模型之间进行调整来确定所述声波区域中的流体的颗粒浓度, 其中表示所述多普勒功率谱的积分的模型是所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度的函数, 例如校准函数。

5. 根据权利要求1或3所述的方法, 其中, 所述流体是血液并且红细胞的体积浓度通过计算获得的多普勒功率谱的最大频率来确定。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 所述调整是通过使用优化算法实现的, 尤其是使用包括用预定准则表示的成本函数的最小化优化算法实现的。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 使用解调方法获得所采集的超声信号的多普勒功率谱。

8. 一种用于确定流体的第一组颗粒的浓度和第二组颗粒的浓度的方法, 所述第一组颗粒和第二组颗粒是具有至少部分不重叠的散射频率范围的颗粒, 所述方法包括:

- 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 通过产生具有第一给定频率的第一超声波束来确定第一组颗粒的浓度;

- 根据前述权利要求中的任一项所述的方法, 通过产生具有第二给定频率的第二超声波束来确定第二组颗粒的浓度或第一组颗粒和第二组颗粒的总浓度。

9. 根据权利要求8所述的方法, 其中, 所述流体是血液, 第一组颗粒是红细胞, 第二组颗粒是血小板, 其中, 适用于确定红细胞浓度的第一频率低于适用于确定红细胞和血小板总浓度的第二频率。

10. 一种计算机程序, 包括当程序被计算机执行时, 用于实施根据权利要求1至9中任一项所述的方法的计算步骤的指令。

11. 一种非暂时性计算机可读介质, 包括当指令被计算机执行时, 用于实施根据权利要求1至10中任一项所述的方法的计算步骤的指令。

12. 一种用于确定在腔室内流动的流体的流速和/或流体的颗粒浓度的测量装置(1), 包括:

- 第一换能器(61), 其被配置为产生在所述颗粒的散射频率范围内选择的给定频率的超声波束, 使得通过超声波束与腔室(2)之间的交汇区域的所有流体成分都受到第一换能器(61)的声波作用,

- 第二换能器(62), 其与流动方向成多普勒角布置, 并被配置为接收由腔室(2)的声波区域中的流体成分产生的多普勒频移超声信号;

- 采集模块, 用于在采集时间内采集由所述第二换能器接收的超声信号;

- 计算模块, 其被配置为计算通过所述采集模块采集的超声信号的多普勒功率谱, 并通过在计算出的多普勒功率谱和表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定在腔室(2)中流动的流体的流速和流体的颗粒浓度, 其中表示多普勒功率谱的模型是腔室的声波区域中的流体的流速、所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度、垂直于流动方向的腔室横截面积以及在由第一换能器产生的超声波束与腔室之间的交汇区域的平行于流动方向的宽度的函数。

13. 根据权利要求12所述的测量装置, 其中, 所述第一换能器(61)被配置为以第一频率和不同于第一频率的第二频率选择性地产生超声波束, 其中在两组颗粒的散射频率范围之间的非重叠部分中选择第一频率和第二频率中的至少一个。

14. 一种分离装置, 包括:

- 腔体(11), 其被配置为接收包括颗粒的流体流,

- 在所述腔体的第一端处的至少一个入口(12),

- 在所述腔体的第二端处的至少两个出口(13, 14), 所述两个出口包括至少一个浓缩物出口(13)和至少一个滤液出口(14),

其中, 所述分离装置(10)还包括根据权利要求13所述的至少一个测量装置(1)。

## 用于确定流体的流速和/或颗粒浓度的方法和装置

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种利用多普勒频移超声波回波来确定在腔室中流动的流体的流速和/或颗粒的浓度的方法。本发明还涉及一种测量装置,用于确定在腔室中流动的流体的流速和/或颗粒的浓度。本发明的方法和装置可用于确定任何异质流体、乳状液或更普遍地说任何包含颗粒的流体(诸如全血、骨髓、脑脊液之类的细胞悬浮液,或诸如矿浆或泥浆之类的矿物悬浮液)的流速和/或浓度。

### 背景技术

[0002] 诸如标准化医疗设备内的声透析血液分离之类的新兴流体技术的实施要求非侵入性的方法来估算评估和控制过程。应选择此类方法以提供对物理参数的可靠估算,而不损害流体及其成分的完整性。在需要监测的参数中,流体流速是特别重要的,特别是对于确定流体流是否稳定。

[0003] 存在几种技术可以对流体的流速进行准确和稳健的估算。已知技术的例子包括光学技术或电磁技术。超声波技术,尤其是基于多普勒效应的技术,具有非侵入性、廉价和易于在各种装置中实施的优点。

[0004] 根据多普勒效应方程,在腔室内流体流稳定的情况下,对由流体的颗粒运动产生的多普勒功率谱(DPS)的最大频率的测量能够简单估算流体的最大速度。然后,能够通过Hagen-Poiseuille方程从这种估算中计算出流体的流速。

[0005] 然而,由于固有的频谱展宽,准确估算多普勒功率谱的最大频率不是一个简单的问题,即使在误差源有限的可控环境中也是如此。因此,流速和其他相关参数,如流体成分的浓度的估算是不准确的。

[0006] 本发明正是为了弥补这些缺点,提出了一种方法和装置,使能够准确地确定在腔室中流动的流体的流速和/或颗粒的浓度,与此同时易于使用和实施,并且没有现有技术的缺点。

### 发明内容

[0007] 为此,根据一个方面,本发明的主题是一种用于确定在腔室中流动的流体的流速和流体的颗粒浓度的方法,该方法包括以下步骤:

[0008] -借助于第一换能器产生在所述颗粒的散射频率范围内选择的给定频率的超声波束,使得通过超声波束和腔室之间的交汇区域I的所有流体成分都受到第一换能器的声波作用;

[0009] -借助于第二换能器接收由腔室的声波区域中的流体成分产生的多普勒频移超声信号;

[0010] -在采集时间内采集由第二换能器接收的超声信号;

[0011] -获得所采集的超声信号的多普勒功率谱;

[0012] 通过在一方面获得的多普勒功率谱与另一方面表示多普勒功率谱的模型之间进

行调整来确定腔室中流动的流体的流速和声波区域中的流体的所述颗粒浓度,其中表示多普勒功率谱的模型是腔室的声波区域中的流体的流速、声波区域中流体的所述颗粒浓度、垂直于流动方向的腔室横截面积以及超声波束与腔室之间的交汇区域的平行于流动方向的宽度的函数。

[0013] 本发明的方法可以通过在被测量的多普勒功率谱 (DPS) 和被建模的DPS之间进行调整或“拟合”,来以简单的方式确定流体的流速,其中被建模的DPS表示为流体的流速、腔室的横截面积和超声波束与腔室之间的交汇区域的宽度的函数。由于腔室的横截范围和超声波束与腔室之间的交汇区域的宽度能够通过实验固定下来,所以在被采集的DPS和被建模的DPS之间进行调整能够直接得到流体的流速。

[0014] 以一种有利的方式,本发明的方法具有有限数量的步骤,并且易于实施。该方法的计算步骤,尤其是用于对获得的DPS和被建模的DPS之间进行调整的计算步骤,可以借助任何适当的计算装置来实施。特别地,计算装置可以是计算机或任何电子计算单元,其有利地与用于通过该方法采集所需测量值的采集系统连接,并且包括用于根据被采集的测量值执行该方法全部或部分计算步骤的计算装置。本发明的用于估算流体流速的方法的可靠性已被证明是强大的,甚至在约0.1mL/min的低流速下也是如此。

[0015] 根据一个实施例,该方法使得多普勒频移超声信号是由腔室2的所述声波区域中的流体成分产生的,而所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度具有已知的浓度值,并且该方法包括以下步骤:通过在一方面获得的多普勒功率谱与另一方面表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定在腔室中流动的流体的流速,其中表示多普勒功率谱的模型是腔室的声波区域中流体的流速、声波区域中流体的所述颗粒浓度、垂直于流动方向的腔室横截面积以及超声波束与腔室之间的交汇区域的平行于流动方向的宽度的函数,其中所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度被固定为所述已知的浓度值。

[0016] 根据另一方面,本发明主题是一种方法,其中,多普勒频移超声信号是由腔室2的声波区域中的流体成分产生的,而在腔室中流动的流体的流速具有已知的流速值,并且该方法包括以下步骤:通过在一方面获得的多普勒功率谱与另一方面表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度,其中表示多普勒功率谱的模型是腔室的声波区域中的流体的流速、所述声波区域中的流体所述的颗粒浓度、垂直于流动方向的腔室横截面积以及超声波束与腔室之间的交汇区域的平行于流动方向的宽度的函数,其中腔室的所述声波区域中的流体的流速被固定为所述已知的流速值。

[0017] 根据这个方面,本发明可以通过在被测量的多普勒功率谱 (DPS) 与被建模的DPS之间进行调整或“拟合”,来以简单的方式确定流体的流速和液体的颗粒浓度,其中被建模的DPS是流体的流速、声波区域中的流体的颗粒浓度、腔室的横截面积和超声波束与腔室之间的交汇区域的宽度的函数。由于腔室的横截面积和超声波束与腔室之间的交汇区域的宽度能够通过实验固定下来,所以在被采集的DPS和被建模的DPS之间进行调整能够直接得到流体的流速和流体的颗粒浓度。该方法的优点是步骤的数量有限,并且能够借助适当的计算装置轻松实施。

[0018] 本发明的方法,在上述它的任何方面中,都适用于确定低至0.1mL/min的流速。特别地,与现有技术中已知的方法相比,本发明的方法在低流速下的灵敏度较高。

[0019] 根据另一个方面,本发明的主题是一种方法,其包括以下步骤:

[0020] -在包括多普勒功率谱最大频率的整个频率范围内计算获得的多普勒功率谱的积分；

[0021] -通过在获得的多普勒功率谱的积分与表示多普勒功率谱的积分模型之间进行调整来确定所述声波区域中的流体的颗粒浓度，其中表示多普勒功率谱的积分的模型是所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度的函数，例如校准函数。

[0022] 根据这个方面，本发明可以通过在多普勒功率谱的积分与模型之间进行调整或“拟合”来确定流体的颗粒浓度。这种调整能够直接得到液体的颗粒浓度。

[0023] 在具体实施例中，该方法使得流体是血液，并且通过计算获得的多普勒功率谱的最大频率来确定红细胞的体积浓度H(血细胞比容)。

[0024] 根据一个实施例，在获得的多普勒功率谱与模型之间进行调整，或者在多普勒功率谱的积分与模型的积分之间进行调整，是通过使用优化算法实现的。特别地，优化算法可以包括使用预定准则表示的成本函数的最小化。这样的优化算法在本发明的上下文中易于使用，流速和/或颗粒浓度是使成本函数最小的参数。

[0025] 对于本发明的方法，在其上述任一方面中，可以使用解调方法获得所采集的超声信号的多普勒功率谱。

[0026] 本发明能够用于任何异质流体、乳状液或任何包含颗粒的流体，诸如全血、骨髓、脑脊液之类的细胞悬浮液，或诸如矿浆或泥浆之类的矿物悬浮液。如上文所述，本发明的方法尤其适用于确定不透明流体的流速和/或颗粒浓度，对于这些液体不能通过使用光学方法来原因确定这些参数。

[0027] 根据本发明的方法尤其适用于确定其在腔室中的流动能够被模型化的流体的流速和/或颗粒浓度。例如，本发明的方法尤其适用于确定具有稳定流动的流体的流速，对于这种稳定流动，速度剖面能够被模型化。更普遍地说，该方法适用于腔室中的流体的任何层流。

[0028] 本发明还涉及一种用于确定流体的第一组颗粒的浓度和第二组颗粒的浓度的方法，所述第一组颗粒和第二组颗粒是具有至少部分不重叠的散射频率范围的颗粒，该方法包括：

[0029] -根据本发明的方法，通过产生具有第一给定频率的第一超声波束来确定第一组颗粒的浓度；

[0030] -根据本发明的方法，通过产生具有第二给定频率的第二超声波束来确定第二组颗粒的浓度或第一组颗粒和第二组颗粒的总浓度。

[0031] 这样，通过改变超声波束的频率，就可以确定具有不同散射频率的颗粒组的浓度。由于颗粒组对不同多普勒频率的敏感性，第一组颗粒的浓度能够在第一频率下获得，第二组颗粒的浓度能够直接在第二频率下获得，或者通过在颗粒的总浓度与第一组颗粒的浓度之间进行比较获得。当然，本发明的方法能够应用于包括多于两组颗粒的流体。

[0032] 根据一个实施例，流体是血液，第一组颗粒是红细胞，并且第二组颗粒是血小板，其中，适用于确定红细胞体积浓度的第一频率低于适用于确定红细胞和血小板总体积浓度的第二频率。第一频率和第二频率为0至100MHz。

[0033] 血小板的体积浓度一方面能够从红细胞和血小板的总体积浓度推算出来，另一方面能够从红细胞的体积浓度推算出来。本发明可以基于通过在较低超声波频率下获得的体

积浓度与在较高超声频率下获得的体积浓度之间的比较来确定血小板的体积浓度。

[0034] 本发明的另一个主题是一种计算机程序,其包括当程序被计算机执行时,用于实施上述方法的计算步骤的指令。

[0035] 本发明的另一个主题是一种非暂时性计算机可读介质,其包括当指令被计算机执行时,用于实施上述方法的计算步骤的指令。

[0036] 根据另一个方面,本发明的主题是一种用于确定在腔室中流动的流体的流速和/或流体的颗粒浓度的测量装置,其包括:

[0037] -第一换能器,其被配置为产生在所述颗粒的散射频率范围内选择的给定频率的超声波束,使得通过超声波束与腔室之间的交汇区域的所有流体成分都受到第一换能器的声波作用,

[0038] -第二换能器,其与流动方向成多普勒角布置,并被配置为接收由腔室的声波区域中的流体成分产生的多普勒频移超声信号;

[0039] -采集模块,用于在采集时间内采集由第二换能器接收的超声信号;

[0040] -计算模块,其被配置为计算通过采集模块采集的超声信号的多普勒功率谱,并通过在计算出的多普勒功率谱与表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定在腔室内流动的流体的流速和流体的所述颗粒的浓度,其中表示多普勒功率谱的模型是腔室的声波区域中的流体的流速、所述声波区域中的流体的所述颗粒浓度、垂直于流动方向的腔室横截面积以及在由第一换能器产生的超声波束与腔室之间的交汇区域的平行于流动方向的宽度的函数。

[0041] 这样的测量设备可以通过在被测量的多普勒功率谱(DPS)和被建模的DPS之间进行调整或“拟合”,来以简单的方式确定流体的流速,其中被建模的DPS是流体的流速、腔室的横截面积和超声波束与腔室之间的交汇区域的宽度的函数。由于腔室的横截面积和超声波束与腔室之间的交汇区域的宽度能够通过实验固定下来,所以在被采集的DPS和被建模的DPS之间进行调整能够直接得到流体的流速。

[0042] 根据另一个方面,测量设备使得第一换能器被配置为在第一频率下和不同于第一频率的第二频率下选择性地产生超声波束,在两组颗粒的散射频率范围之间的非重叠部分中选择第一频率和第二频率中的至少一个。

[0043] 根据另一个方面,本发明的主题是一种分离装置,包括被配置为接收包括颗粒的流体流的腔体、在腔体的第一端处的至少一个入口、在腔体的第二端处的至少两个出口,其中所述两个出口包括至少一个浓缩物出口和至少一个滤液出口,其中,分离装置还包括至少一个测量装置。

[0044] 作为非限制性的例子,这样的分离装置可以应用于血液分离。特别地,这样的分离装置可以是声泳分离装置、离心分离装置、磁分离装置。

## 附图说明

[0045] 图1是根据本发明的实施例的测量装置的局部透视图。

[0046] 图2是根据本发明的包括有四个测量装置的声泳装置的示意图。

[0047] 图3是图1中测量装置1的横截面示意图。

[0048] 图4是如在Vilkomerson D,Ricci S,Tortoli P.(2013)等人的文章中所描述的圆

柱形腔室的横截面中的流体流动的模型的示意图,该文章为Finding the peak velocity in a flow from its doppler spectrum.IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics,and Frequency Control,Volume:60,Issue:10,2079-2088。

[0049] 图5a至5c是对应于根据本发明的用于确定流体流速的方法的步骤的图,例如,使用图1的测量装置。

[0050] 图6是示出根据本发明确定的流体流速与施加的输入流体流速之间的比较的图像。

[0051] 图7是示出归一化多普勒功率谱的积分作为血细胞比容(或红细胞的体积浓度)的函数的理论变化的图。

[0052] 图8是示出用于确定在腔室中流动的血液的血细胞比容(或红细胞的体积浓度)的方法的步骤的图。

[0053] 图9是示出了根据本发明确定的血细胞比容(或红细胞的体积浓度)与通过控制装置测量的血细胞比容之间的比较的图。

[0054] 图10是示出作为血细胞比容%的函数的以Hz为单位的的多普勒最大频率的图。

### 具体实施方式

[0055] 当结合附图阅读时,将更好地理解以下详细描述。出于说明目的,装置在优选实施例中示出。然而,应该理解的是,本申请不限于所示的精确布置、结构、特征、实施例和方面。附图没有按比例绘制,也并不旨在将权利要求的范围限制在所描述的实施例中。因此,应当理解,在所附权利要求中提到的特征后面跟有附图标记的地方,包括这些附图标记仅是为了增强权利要求的可理解性,绝不是对权利要求范围的限制。

[0056] 在图1中部分地示出了根据本发明的测量装置1的示例。测量装置1包括由管3的一部分形成的腔室2,该腔室与流体源连接,使得流体能够流过腔室2,例如沿图1中箭头F所示的方向。作为非限制性的例子,在腔室2中流动的液体是血液。

[0057] 测量装置1还包括带有开口窗5的底座4。管3沿底座4穿过,并固定在该底座上,使得腔室2面对窗5。测量装置1还包括探头6,其中探头针包括第一换能器61和第二换能器62(在图3中示意性地示出),该探头与流体流动方向F成多普勒角 $\theta$ 固定在底座4上。

[0058] 第一换能器61是发射换能器,它与发生器模块相连并且被配置为产生给定频率的超声波束,使得通过腔室2与超声波束之间的交汇区域I(如图3所示)的所有流体成分都受到声波的作用。图1中所示的窗5是可选的,它可以减少超声波束的不必要反射(假回波)。

[0059] 在一个实施例中,第一换能器61被配置为选择性地以第一频率和以不同于第一频率的第二频率产生超声波束,在流体的两组颗粒的散射频率范围的非重叠部分中选择第一频率和第二频率中的至少一个。第一频率和第二频率通常为0至100MHz。

[0060] 第二换能器62是接收换能器,它与采集模块(未示出)相连,用于采集第二换能器接收的超声信号。测量装置1还包括计算模块,该模块在图中没有示出。所述计算模块被配置为计算由连接到第二换能器62的采集模块采集的超声信号的多普勒功率谱(DPS)。

[0061] 计算模块被配置为通过在计算出的多普勒功率谱(DPS)与表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定在腔室中流动的流体的流速,其中表示多普勒功率谱的模型是腔室2的声波区域中流体的流速、腔室2的横截面积 $2R$ 以及由第一换能器61产生的超声波束与腔

室2之间的交汇区域I的宽度A的函数。

[0062] 可替换地,计算模块被配置为通过在计算出的多普勒功率谱(DPS)与表示多普勒功率谱的模型之间进行调整来确定腔室2中流动的流体的流速和给定的一组流体的颗粒浓度,其中表示多普勒功率谱的模型是腔室2的声波区域中流体的流速、流体的所述颗粒浓度、腔室2的横截面积 $2R$ 以及由第一换能器61产生的超声波束与腔室2之间的交汇区域的宽度A的函数。

[0063] 当然,在其他实施例中,腔室2可以具有不同的形状,例如腔室可以具有矩形截面而不是圆形截面。

[0064] 图2示出了声泳设备10,其包括四个测量装置1,用于分别在声泳设备10的入口12和三个出口13、14处测量流体的流速和颗粒浓度。声泳设备10包括在一端连接到入口12,并且在另一端连接到中央出口13(称为浓缩物出口)和两个外部出口14(称为滤液出口)的通道11。

[0065] 通道11与至少一个声波发生器15相关联,用于在入口12和出口13、14之间的通道11内产生声波,从而引起在通道11内从入口12流向出口13、14的流体颗粒的声波分离。特别地,在血液在通道11中流动的情况下,可以引起红细胞向中央浓缩物出口13迁移,而其他血液颗粒,特别是血小板,倾向于平均分布在中央浓缩物出口13和两个外围滤液出口14处。

[0066] 布置在声泳设备10的每个入口12和出口13、14的测量设备1,使其能够确定流体在不同位置处的流速和颗粒浓度,例如,为了监控分离过程。可以理解的是,测量装置1的数量和位置可以与图2中所示的不同。特别地,如果在图2的实施例中,声泳设备10包括四个测量装置1,则在其他实施例中,测量装置1的数量可以不同,例如三个测量装置1分别布置在入口12处、中央浓缩物出口13和外围滤液出口14的仅之一处。当然,声泳设备10的结构仅用于说明目的并且在本发明的其他实施例中可能有所不同。

[0067] 流速的确定

[0068] 在下文中,描述了用于确定流速的方法的一个非限制性实施例,其用于确定在测量装置1的腔室2中流动的流体。这个例子仅为了说明目的而给出,在任何情况下都不应被视为限制本发明的范围。

[0069] 根据本实施例的方法包括以下步骤:

[0070] -借助于第一换能器61产生给定频率的超声波束,使得通过超声波束与腔室2之间的交汇区域的所有流体成分都受到声波的作用;

[0071] -借用于第二换能器62接收由腔室2的所述声波区域中的流体成分产生的多普勒频移超声信号;

[0072] -在采集时间内采集由第二换能器62接收的超声信号;

[0073] -获得被采集的超声信号的多普勒功率谱(DPS);

[0074] -通过在一方面获得的多普勒功率谱与另一方面表示多普勒功率谱(DPS)的模型之间进行调整来确定在腔室2中流动的流体的流速,其中表示多普勒功率谱的模型是腔室2的声波区域中流体的流速、腔室2的横截面积以及超声波束与腔室2之间的交汇区域的宽度的函数。

[0075] • 调整模型

[0076] 下文详述的理论模型是基于Vilkomerson等人的文章:“Finding the peak

velocity in a flow from its doppler spectrum” (IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, Volume:60, Issue:10, 2079-2088)。

[0077] 图3是图1中测量装置1的横截面示意图。腔室2是半径为R的管3的一部分。在这种情况下,当流体(例如血液)沿所示方向F流过腔室2时,假定它具有能够被建模的抛物线形的流动曲线。

[0078] 如图4所示,建议将腔室2中流动的流体分为索引为m的M个同心壳(或圆),其中心与管的中心重合。然后,每个壳都与一个速度 $v_m$ 相关联,其是在索引为m的壳内的流速。在这种情况下,最大速度 $v_{M-1}$ 是与管中心相对应的索引为M-1的壳的速度,而与管边缘相对应的索引为0的壳的速度 $v_0$ 是零。

[0079] 在超声波束与管之间的交汇区域,理论的多普勒频谱能够被建模为对每一个索引为m的壳的频谱的贡献之和,其中m是0、...、M-1,作为以下参数的函数:

[0080]  $\rho_m$ :索引为m的壳中的散射物质(散射颗粒)的密度。该密度与散射物质的浓度直接相关。对于流速测量,该参数假定等于1。

[0081] A:超声波束与管之间的交汇区域的宽度。

[0082]  $tt_m$ :针对索引为m的壳,超声波束中扩散器所花费的时间。该时间 $tt_m$ 取决于速度 $v_m$ 和A:

$$[0083] \quad tt_m = \frac{A}{v_m}$$

[0084]  $f_m$ :与速度 $v_m$ 相对应的多普勒频率,其利用超声波多普勒效应方程计算出的:

$$[0085] \quad f_m = \frac{v_m f_e \cos(\theta)}{c}$$

[0086] 其中 $f_e$ 是超声波发射频率,c是流体中的声速, $\theta$ 是多普勒角。

[0087]  $T_0$ :多普勒信号的采集时间。

[0088] N:多普勒信号的样本数。

[0089]  $F_s$ :采样频率。

[0090] R:管的半径。它没有明确出现在模型中,但它是必不可少的,因为它的知识对于将速度与流速联系起来是必要的。

[0091] 此外,通过定义极限速度 $v_1 = A/T_0$ ,根据与壳相关的流速将壳分为两组。因此,定义了两组壳:

[0092] -慢速壳,该组的壳对多普勒频谱的贡献是:

$$[0093] \quad SS_m = \rho_m (A - v_m T_0) P(f_m, N, N) + \frac{2v_m \rho_m T_0}{N} \sum_{j=1}^{N-1} P(f_m, j, N)$$

[0094] -快速壳,该组的壳对多普勒频谱的贡献是:

$$[0095] \quad SF_m = \rho_m A \left( \frac{T_0}{tt_m} - 1 \right) P(f_m, w_m, N) + \frac{2\rho_m A}{w_m} \sum_{j=1}^{w_m-1} P(f_m, j, N)$$

[0096] 其中

[0097]  $w_m = t t_m \cdot f_s$  和  $P$  是用于计算频谱贡献的函数。

[0098] 因此,总的多普勒频谱为贡献之和,被表达为:

$$[0099] \quad ST = \sum_{m=0}^{m_t-1} SS_m + \sum_{m=m_t}^{M-1} SF_m$$

[0100] 其中  $m_t$  最后一个“慢速”壳,  $M-1$  是频谱的总数。

[0101] • 流速的估算

[0102] 如上文所述,  $M$  个同心壳分别与速度  $v_m$  相关联,这样就获得了  $M$  个速度  $v_0, v_1, \dots, v_{M-1}$  的离散的速度曲线。

[0103] 在速度上该离散化的分辨率  $v_s$  (其相当于向量  $v_0, v_1, \dots, v_{M-1}$  的两个连续值之间的差异)间接地取决于最大速度  $v_{M-1}$  和同心壳  $M$  的数量。对于固定数量的壳,最大速度  $v_{M-1}$  越高,速度分辨率越高。

[0104] 这能够通过以下公式看出(其中上舍入是指“进到下一个整数”):

$$[0105] \quad M = \text{roundup}\left(\frac{v_{M-1}}{v_s}\right)$$

[0106] 此时分辨率  $v_s$  将被计算出来。

[0107] 通过多普勒方程,被建模的多普勒功率谱的每个频率  $f_m$  对应于速度  $v_m$ :

$$[0108] \quad f_m = \frac{v_m f_e \cos(\theta)}{c}$$

[0109] 被建模的多普勒功率谱本身具有频率分辨率  $f_r$ 。该频率分辨率被认为等同于实验的多普勒功率谱的频率分辨率,它等于采集时间  $T_0$  的倒数,因此:  $f_r = 1/T_0$ 。

[0110] 该频率分辨率能够通过使用多普勒方程转换为速度分辨率  $v_s$ :

$$[0111] \quad v_s = \frac{c f_r}{\cos(\theta) f_e}$$

[0112] 最大速度取决于在入口处施加的流速:

$$[0113] \quad Q_V = \frac{\pi R^2}{2} v_{M-1}$$

[0114] 其中  $R$  是管的半径,  $v_{M-1}$  是最大速度。

[0115] 与上述方法相同,该方程能够被表达为使用多普勒公式被建模的多普勒功率谱 (DPS) 的最大频率的函数:

$$[0116] \quad Q_V = \frac{\pi R^2}{2} \frac{c f_{M-1}}{\cos(\theta) f_e}$$

[0117] 后面的方程描述了设置在输入端的体积流速与多普勒功率谱的最大频率之间的关系。这种关系使得能够通过实验的 DPS 与被建模的 DPS 之间进行比较来估算流速。

[0118] 这种比较可以用不同的方式进行。例如,被建模的DPS可以与被采集的DPS相拟合。另一种方式是将实验被采集的DPS与通过使用上文讨论的模型计算出的一组理论的DPS进行比较。图5a和5b示出了这种比较。图5a中被采集的DPS与图5b中理论的DPS数据库进行比较。

[0119] 为了找到相应的理论的DPS,可以通过任何合适的方法对拟合进行优化。

[0120] 根据一个有利的实施例,使用一种使成本函数最小化的优化算法进行优化。特别地,流速Q可以作为与以下公式相对应的值来被测量:

$$[0121] \quad \min ||S_{th}(Q) - S||$$

[0122] 其中,S是被采集的DPS, $S_{th}(Q)$ 是理论的DPS,其是流速Q的函数。图5c示出了从图5a中被采集的DPS和图5b中理论的DPS中获得的成本函数的最小化。 $||S_{th}(Q) - S||$ 对应的数值是0.6mL/min,其是根据本发明确定的流速Q的值。

[0123] 优选的是,使用实施优化算法的计算装置来执行这种最小值的确定。

[0124] 根据另一个实施例,成本函数的最小化可以被表达为:

$$[0125] \quad \min ||S_{th}(Q,A,R) - S||$$

[0126] 其中,S是被采集的DPS, $S_{th}(Q,A,R)$ 是理论的DPS,其是流速Q、超声波束与腔室(管)之间的交汇区域的宽度A和腔室半径R的函数。

[0127] 实际上,除了对流速Q的估算,根据本发明的方法和装置还能够提供对参数A和R的估算。通过这种方式,可以考虑到参数A和R可能的波动,从而实现测量方法和装置非常精确的校准。

#### [0128] • 实验示例

[0129] 为了测试的目的,将血细胞比容稀释到8%的完整人血样本注入图1中测量装置1的腔室2内。通过注射泵在腔室2的入口处施加流速。然后,输入流速以0.1mL/min的步幅从0.5mL/min变化到1.5mL/min。针对每个入口的流速值,探头6的第一换能器61产生超声波束,探头的第二换能器62收集多普勒频移超声信号。对每个入口流速进行10s的采集。

[0130] 系统的固定参数是:

[0131] 散射物质密度:对于任何m值, $\rho_m = 1$

[0132] 信号频率: $f_e = 8\text{MHz}$

[0133] 采集时间: $T_0 = 10\text{s}$

[0134] 样本数量: $N = 200000000$

[0135] 采样频率: $F_s = 20\text{Mhz}$

[0136] 血液中的声速: $c = 1570\text{m/s}$

[0137] 多普勒角: $\theta = 40^\circ$

[0138] 参数 $tt_m$ , $f_m$ 以及 $v_m$ 在模型中是隐式计算的,这三个参数都是之前参数的结合,因此没有提供额外信息。

[0139] 最后,使用上述计算模块的算法确定参数A(声波区域宽度(m));R(管半径(m)),和Q(流速(mL/min))。

[0140] 图6示出了根据上述方法估算的流速与注射泵施加的流速之间的对比。流速的10次采集值被取平均值。

[0141] 发现注射泵的流速与被估算的流速之间的平均差异为1.3%。

[0142] 此外,管3的半径R被确定的平均值为 $3.9 \cdot 10^{-4} \text{m}$ (而管构造器指示的值为 $3.8 \cdot 10^{-4} \text{m}$ ),波束的宽度A的平均值为 $4 \cdot 10^{-3} \text{m}$ 。

[0143] 在其他未示出的例子中,针对相同血液样本的输入端流速的相同值,采集时间已经减少到约2秒,而不会显著改变方法的精确度。

#### [0144] 散射物质浓度的确定

##### [0145] • 原理

[0146] 除了提供流速外,多普勒功率谱(DPS)还提供了关于流体流内散射颗粒(散射物质)的浓度的信息。事实上,多普勒功率谱中存在的总能量的多少直接取决于流体流内存在的散射物质的数量。为了从数学上表达这种依赖性,多普勒功率谱的积分被用在由最大频率 $f_{\text{max}}$ ( $f_{\text{max}}$ 高于多普勒频谱的最大频率)所限定的频带上。通过使用该积分,多普勒功率谱中存在的所有能量都被很好地量化了。

[0147] 因此,通过确定DPS的积分对散射物质数量的依赖规律,可以通过将DPS的积分与校准函数进行比较来提取散射物质的浓度。

[0148] 图7示出了在血液情况下这种确定的一个解释性例子。作为常识,使用术语“血细胞比容”是指红细胞的体积浓度。更准确地说,血细胞比容H被定义为血液中红细胞的体积分数。图7示出为血细胞比容H与DPS的积分 $I_{\text{DPS}}$ 之间的关系曲线。此处使用这种理论关系只是为了说明方法。

[0149] 从图7中能够看出,在血细胞比容(H)为0%至10%的范围内,积分 $I_{\text{DPS}}$ 的变化是线性的,因此在这个范围内能够被表达为:

$$[0150] \quad I_{\text{DPS}} = a \cdot H$$

[0151] 其中,《a》是常数,能够通过实验中测量 $I_{\text{DPS}}$ 的变化来确定《a》,其中 $I_{\text{DPS}}$ 为H的函数。这种确定是一种校准。此外,在实验设备的尺寸和参数不改变的假设下,可以通过测量 $I_{\text{DPS}}$ 来确定H。

[0152] 当然,这种方法可以适用于非线性函数。必要的条件是,校准必须足够精确,从而无误差地逼近函数。

##### [0153] • 浓度的估算

[0154] 其原理与测量流速的原理相同,不同之处在于它与前面所解释的多普勒频谱的积分有关。在理论DPS的积分与通过将理论DPS与流体颗粒的浓度(血液中的血细胞比容)联系起来的校准所确定的函数之间进行比较。

[0155] 校准的步骤如下:

[0156] -在血细胞比容值( $H_n$ )下进行数量k次的DPS采集,得到总共k个DPS多普勒(k等于或大于1);

[0157] -对k个实验的DPS取平均,然后将上文讨论的用于确定流速的方法用来确定与平均DPS相对应的理论频谱;

[0158] -理论频谱的积分被选作理论的积分 $I_{\text{th}}(H_n)$ 的校准值;

[0159] -前面的步骤被重复足够多的次数,以使方差最小。然后获得一系列的理论的积分,将其平均化以得到最终值 $I_{\text{th}}(H_n)$ ;

[0160] -这种校准是针对几个血细胞比容值 $H_n$ 执行的,以便推断出连续的校准函数 $I_c(H)$ 。

[0161] 最后,血细胞比容(H)的测量包括找到值H,使得:

[0162]  $\min ||I_c(H) - I_{th}||$

[0163] 其中,  $I_{th}$  是理论的DPS调整到实验多普勒DPS的积分,  $I_c$  是校准函数。

[0164] 这里给出的是在血液情况下的校准,但同样的方法也可以适用于其他流体。

[0165] • 实验示例

[0166] 首先,对以下血细胞比容值执行测量:2、4.1、5.8、7.4、9.8、11.3、13.3、15.2、17.8。

[0167] 数值以%表达(红细胞所占血容量的%),并从作为标准的Pentra ABX(血细胞比容测量装置)的测量结果中得出。

[0168] 其余的参数与上述流速测量的例子相同。

[0169] 其次,通过对上述每个血细胞比容值进行20次10s的采集( $k=20$ )来执行校准。然后,对每个血细胞比容的20次采集的理论频谱的积分取平均。

[0170] 入口处流速设置为1.5mL/min,校准是在理论光谱上通过流速测量法调整为实验光谱进行的。

[0171] 图8示出了校准的结果。 $I_{DPS}$ 的平均值被表示为离散的范围。连续曲线是从校准中推算出的函数,然后用来执行最小化( $\min ||I_c(H) - I_{th}||$ )以便估算血细胞比容H。

[0172] 图9示出了从最小化中确定的体积浓度(血细胞比容)的结果,并与Pentra ABX装置测量的参考值进行比较。能够看出,在0到10%的范围内,通过本发明的方法确定的血细胞比容接近参考值。

[0173] 然而,超过10%,血细胞比容的测量就变得不精准了。这能够从图8中的校准曲线中得到解释,能够看出,超过10%时,一方面标准差变得很高,另一方面校准关系达到饱和。

[0174] 这个问题能够通过优化测量系统的参数(分辨率和动态范围、频率、采集时间、发射压...)和执行更严格的校准来克服。

[0175] 低于10%的测量更准确,正确的测量范围能够扩展到10%以上。

[0176] 然而,该测量已经是该方法构思的良好证明,它显示出只要对目标体积浓度范围正确实施校准,就能够对体积浓度进行准确的测量。

[0177] 图10示出了最大多普勒频率Hz与血细胞比容百分比之间的关系。上述百分比在四个不同的血袋上进行了估算,每个血袋对应于图10中的一种标记类型,所画的线是从四个血袋推断出的。

[0178] 根据这种关系,人们能够从最大的多普勒频率Hz推导出血细胞比容百分比。

[0179] 最后,虽然已经描述和说明了各种实施例,但具体实施方式不应理解为仅限于此。本领域的技术人员能够在不背离权利要求书所定义的本公开的真实精神和范围的情况下对实施例进行各种修改。

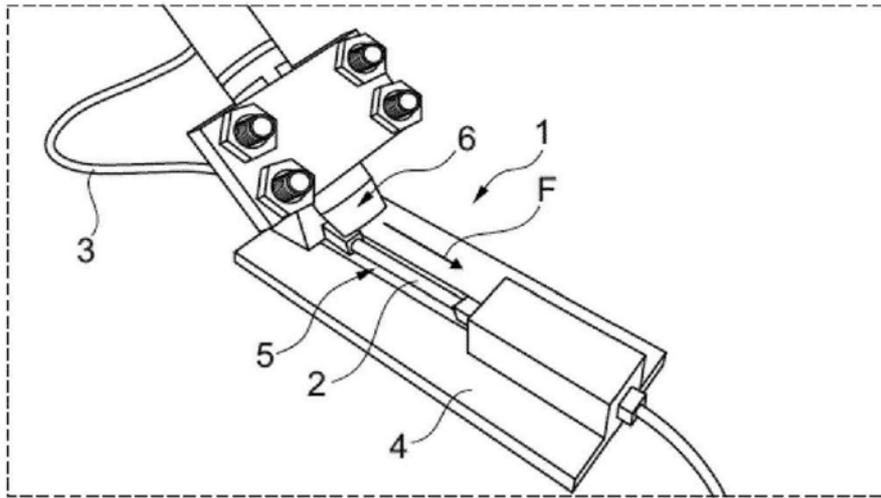


图1

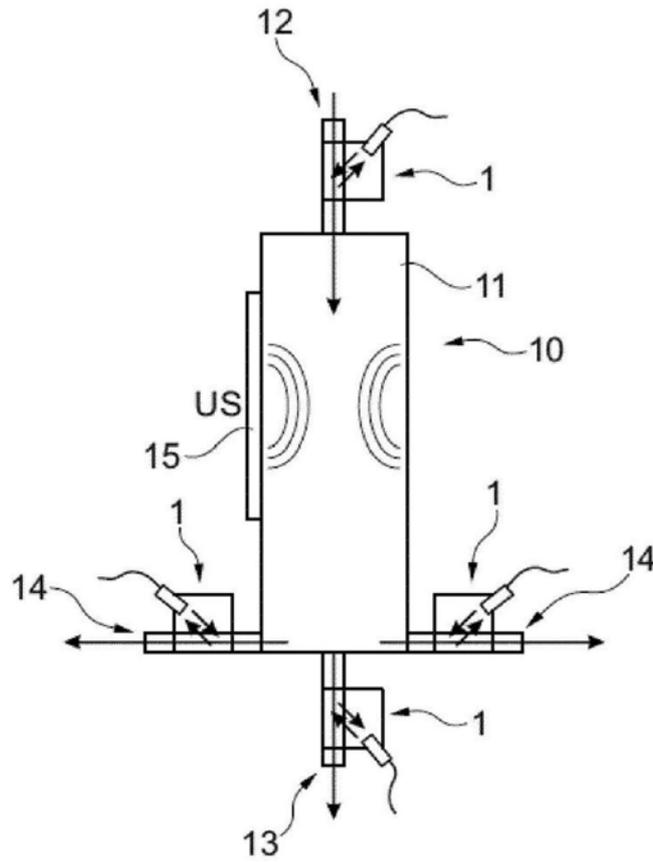


图2

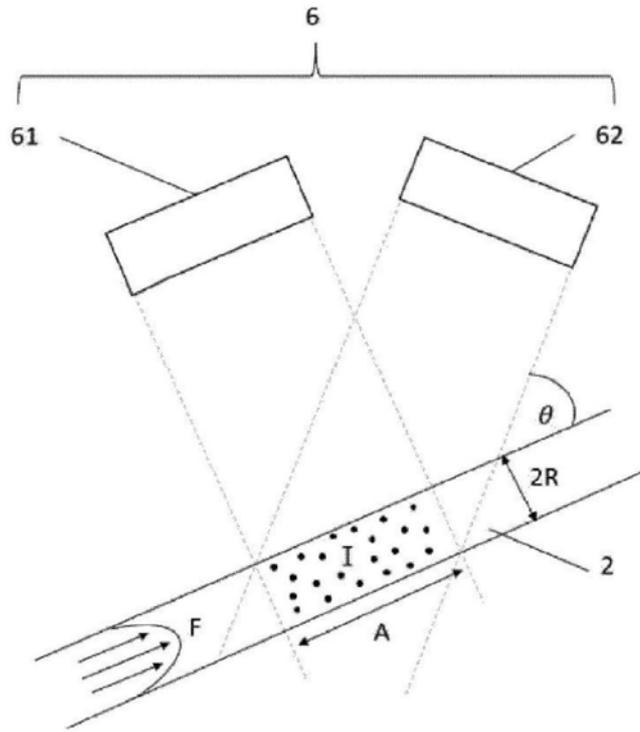


图3

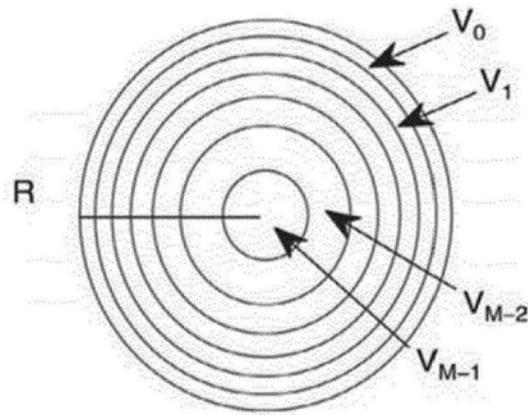


图4

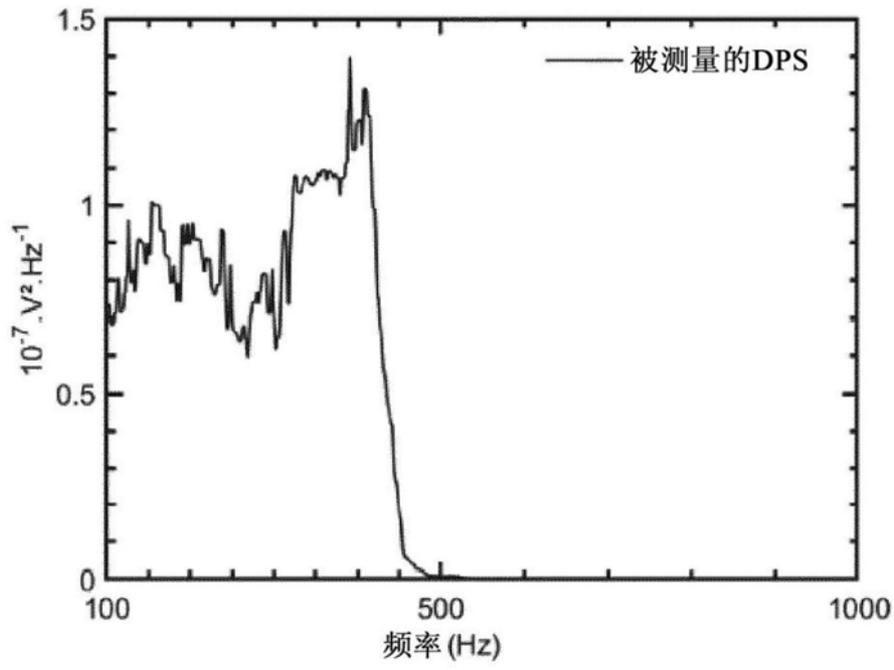


图5a

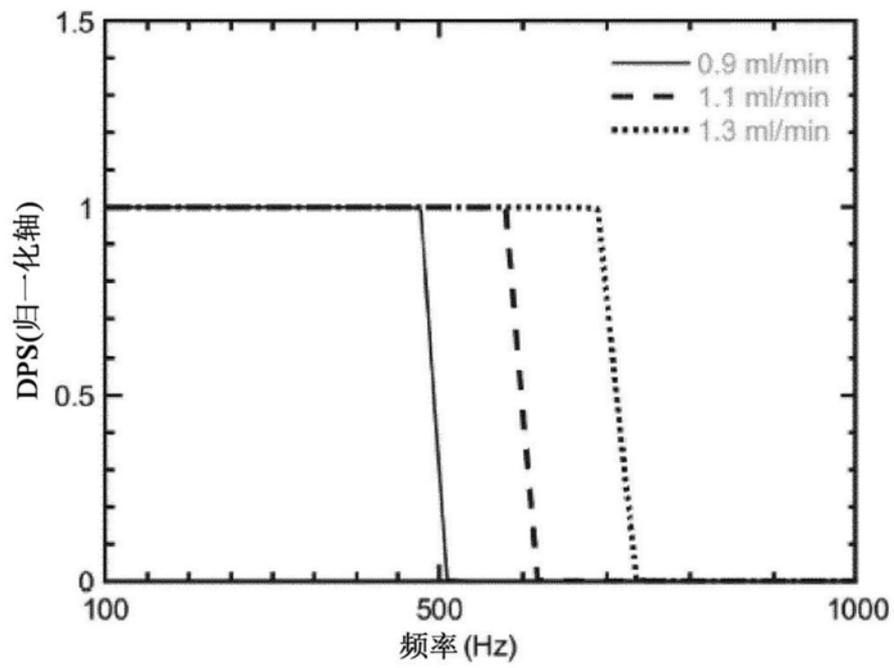


图5b

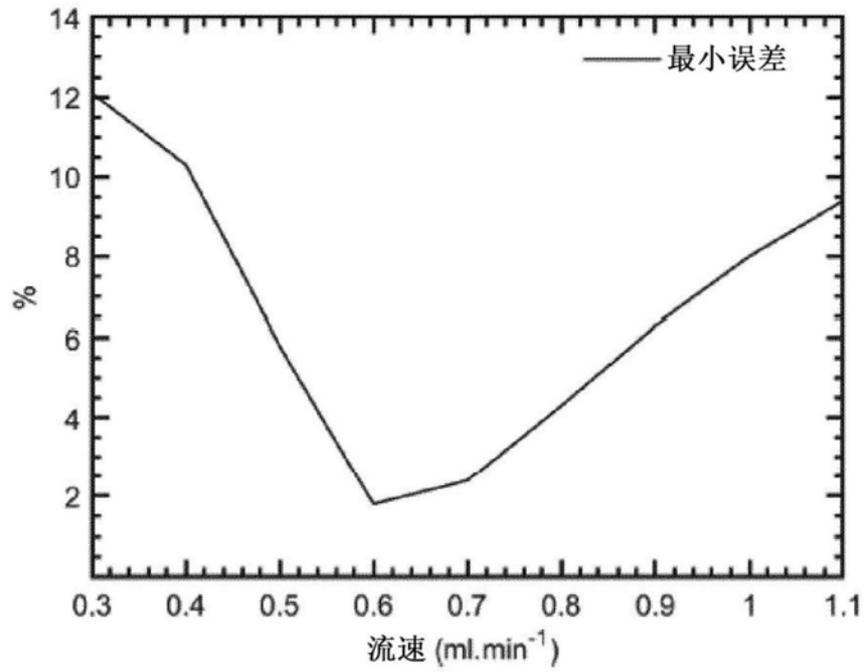


图5c

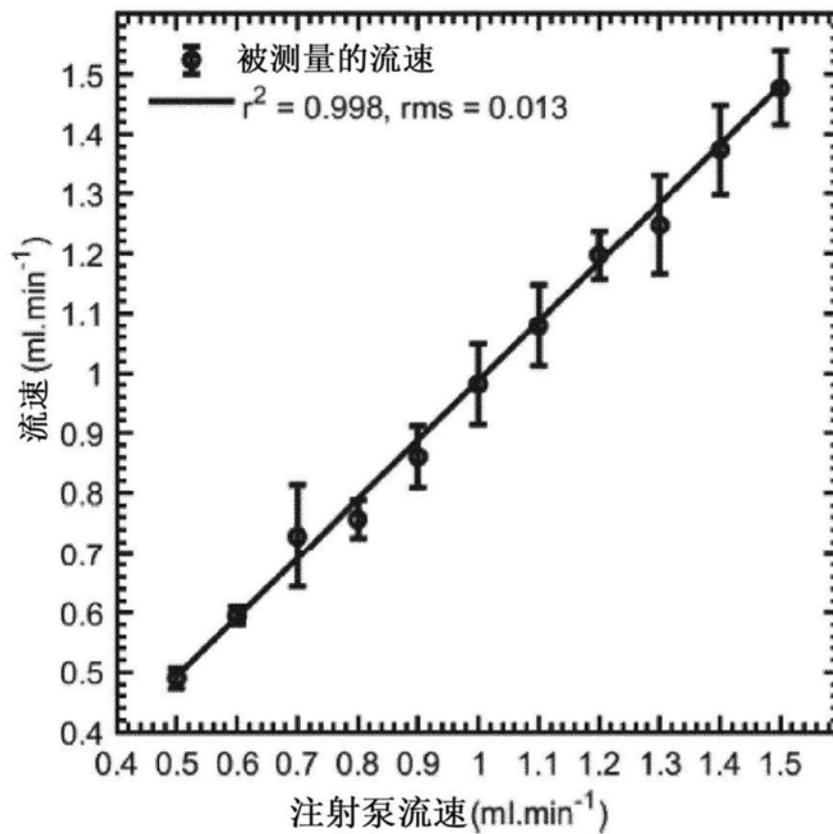


图6

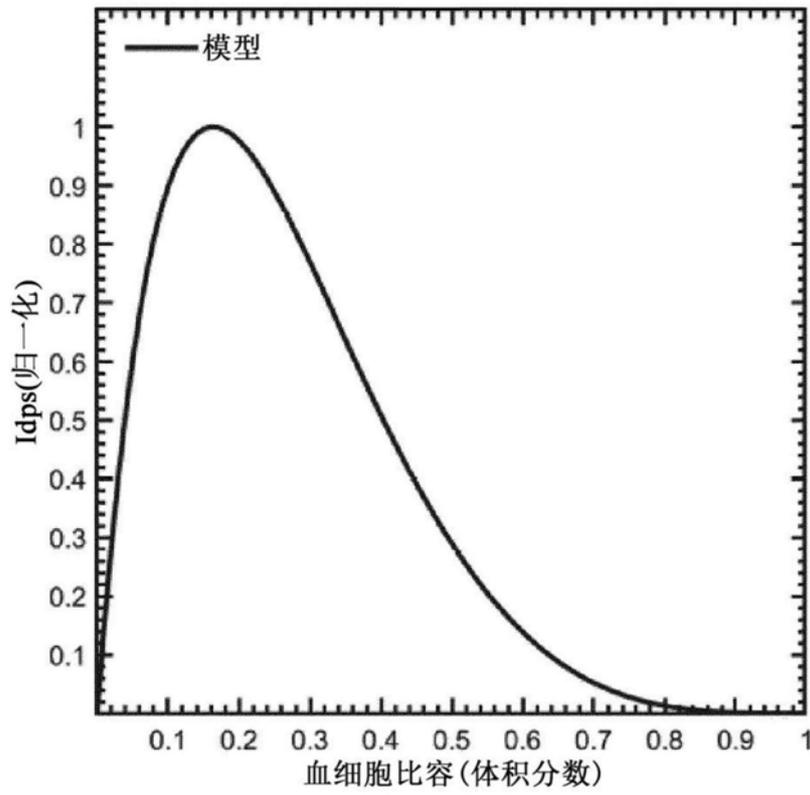


图7

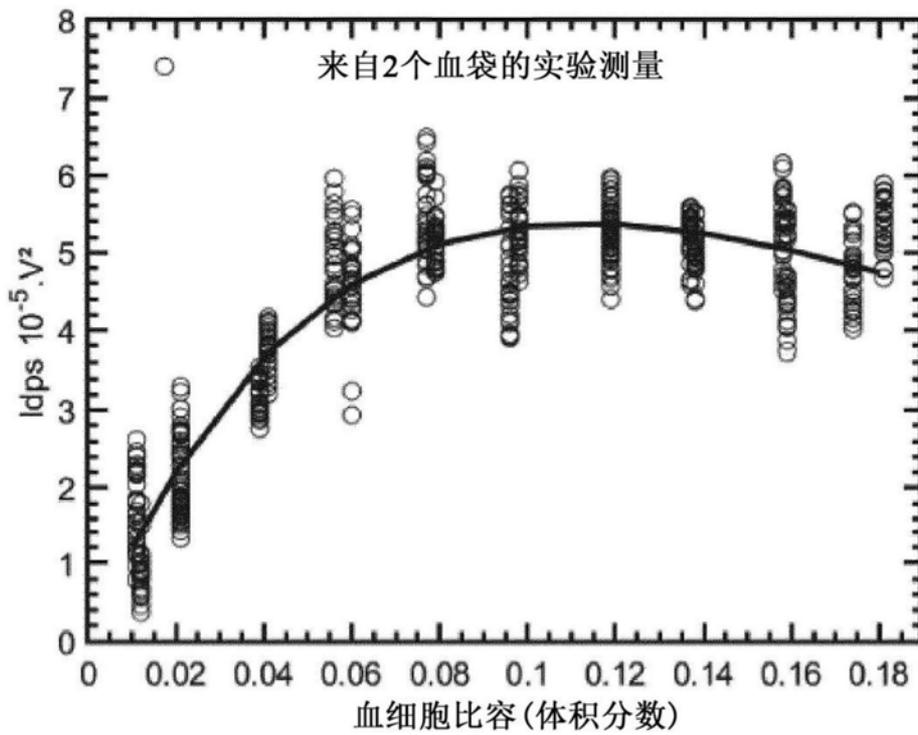


图8

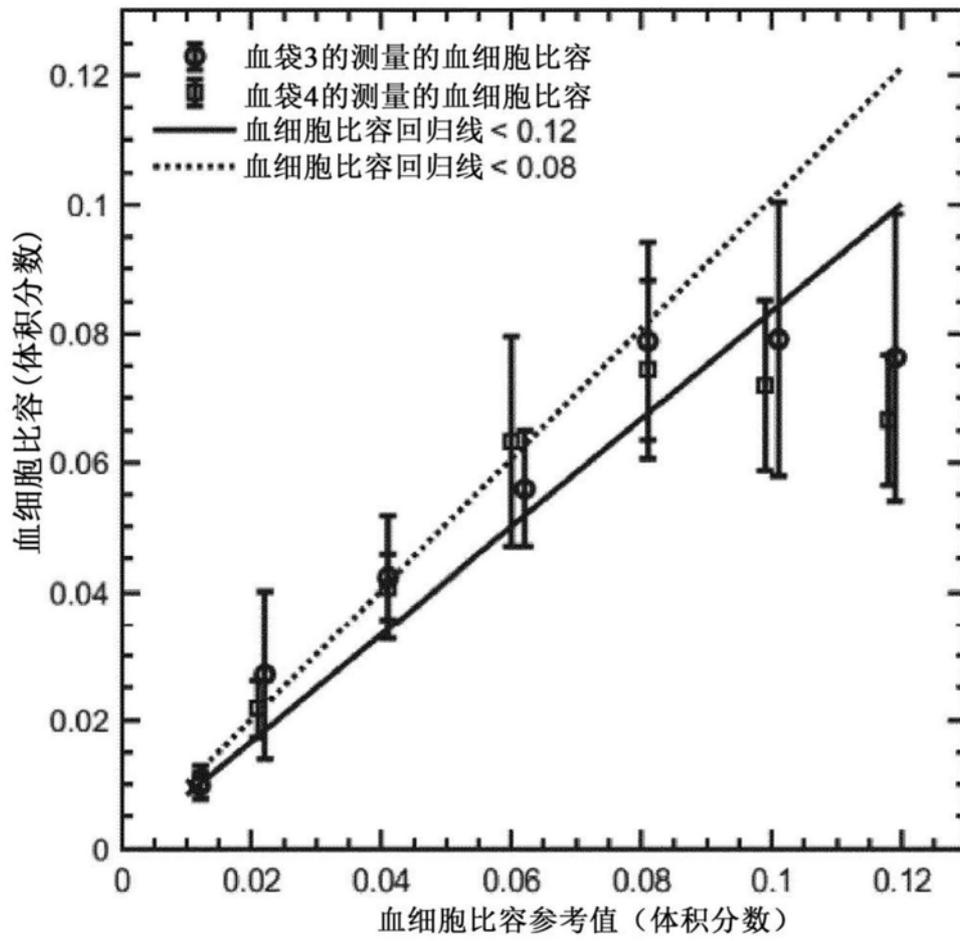


图9

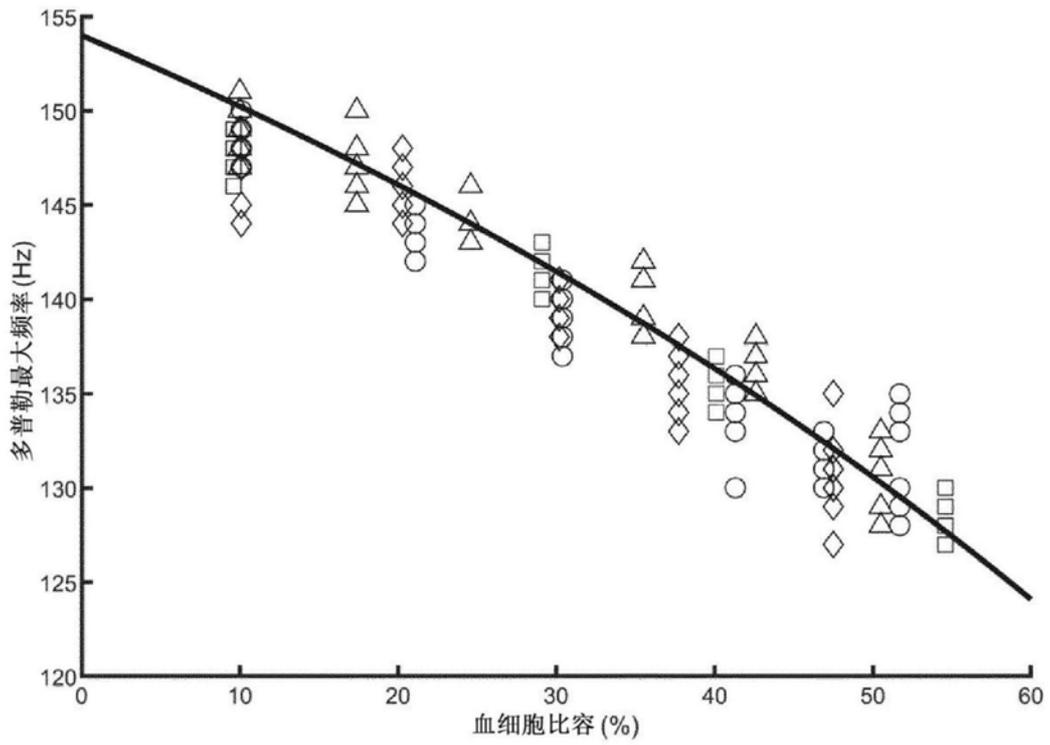


图10