



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110944575 A

(43)申请公布日 2020.03.31

(21)申请号 201880038856.4

(22)申请日 2018.04.16

(30)优先权数据

15/488,263 2017.04.14 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/027769 2018.04.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/191745 EN 2018.10.18

(71)申请人 加州大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

申请人 雷瑟联合科技有限公司

(72)发明人 泰勒·拜沃特斯·赖斯

迈克尔·吉森

布鲁斯·J·特龙贝尔格

布鲁斯·伊·扬

肖恩·迈克尔·怀特

(74)专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理有限公司 51258

代理人 王晖 吴莎

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/026(2006.01)

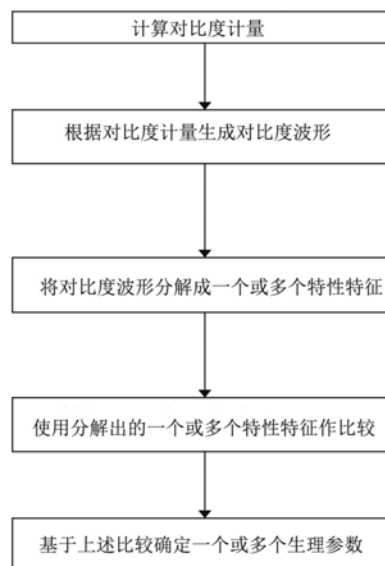
权利要求书4页 说明书16页 附图14页

(54)发明名称

通过使用相干光源进行生物组织询问的非侵入式血液动力学评估

(57)摘要

公开了用于确定受试者的生理信息的系统和方法。该系统包括：光源，该光源可沿着位于受试者外部的第一位置定位；光电敏感检测器，该光电敏感检测器可沿着位于受试者外部的第二位置定位并且被配置成检测散射光并生成信号；具有程序和存储器的处理器，其中，该处理器可操作地耦接到检测器并且被配置成接收和存储在一段时间内生成的信号；其中，该处理器被编程为：根据所存储的信号得出对比度计量，根据对比度计量计算波形，将波形分解成基函数和相应的幅度，并且比较基函数幅度以确定生理信息。



1. 一种用于确定受试者的一个或多个生理参数的系统,所述系统包括:

光源,所述光源能沿着位于所述受试者外部的第一位置定位,并且所述光源被配置成将光从所述第一位置引导朝向在所述受试者内部的血管内以脉动运动流动的多个光散射颗粒;

光电敏感检测器,所述光电敏感检测器能沿着位于所述受试者外部的第二位置定位,并且所述光电敏感检测器被配置成检测由所述多个光散射颗粒所散射的光并生成与所检测到的光有关的信号;以及

包括程序和存储器的处理器,其中,所述处理器可操作地耦接到所述光电敏感检测器,并且所述处理器被配置成接收并在存储器中存储在一段时间内生成的所述信号;

其中,所述处理器被编程为:

从存储在存储器中的在所述时间段内的信号得出对比度计量,其中,所述对比度计量包括像素间和/或像素内对比度信息;

根据所述对比度计量计算波形;

将所述波形分解成一个或多个特性特征;以及

使用分解出的所述一个或多个特性特征作比较,以确定所述一个或多个生理参数。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述处理器还被编程为将所述对比度计量转换为体积流量的计量。

3. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述一个或多个特性特征是基函数的幅度,并且其中,所述处理器还被编程为基于基函数幅度的比率来生成直方图。

4. 根据权利要求1或3所述的系统,其中,所述一个或多个特性特征是周期性基函数的幅度,并且所述分解等效于时间-频率变换。

5. 根据权利要求1或3所述的系统,其中,所述一个或多个特性特征是小波基函数的幅度,并且所述分解表示小波变换。

6. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述一个或多个特性特征是抽象特征。

7. 根据权利要求1或6所述的系统,其中,所述一个或多个特性特征描述波形脉冲的宽度。

8. 根据权利要求1或6所述的系统,其中,所述一个或多个特性特征是出现局部极值的时序。

9. 根据权利要求1或6所述的系统,其中,所述一个或多个特性特征是局部极值的幅度。

10. 根据权利要求1或6所述的系统,其中,所述一个或多个特性特征是所述波形的斜率的大小。

11. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述一个或多个生理参数涉及下述中的一个或多个:动脉粥样硬化阻塞、脉管顺应性、血压、心输出量、静脉状态、水合状态或脉管紧张度。

12. 一种用于根据生理系统内的处于脉动运动的光散射颗粒来确定一个或多个生理参数的方法,所述方法包括:

将光源定位在位于所述生理系统外部的第一位置处;

启动所述光源,使得光被引导朝向所述光散射颗粒;

将光电敏感检测器定位在位于所述生理系统外部的第二位置处,其中,所述第二位置沿着由所述光散射颗粒中的至少一些光散射颗粒所散射的光的路径定位;

使用所述光电敏感检测器在一时间段内检测由所述光散射颗粒中的至少一些光散射颗粒所散射的光；

将与所检测到的光有关的信号传送到处理器；

根据被传送的信号得出强度值；

通过比较所述强度来计算对比度计量；

基于所述对比度计量随时间推移的变化，产生与所述光散射颗粒的脉动运动有关的对比度波形；

将所述对比度波形分解成一个或多个特性特征；

使用分解出的所述一个或多个特性特征作比较；并且至少部分地基于所述比较来确定所述一个或多个生理参数。

13. 根据权利要求12所述的方法，还包括：

确定不同于所述对比度计量的生理源的参考信号，其中，作比较包括将所述对比度波形与所述参考信号进行比较。

14. 根据权利要求12或13所述的方法，还包括使所述对比度计量与体积流量的计量相关。

15. 根据权利要求13所述的方法，其中，所述参考信号是光电强度计量。

16. 根据权利要求15所述的方法，还包括将所述光电强度计量转换为吸收的计量。

17. 根据权利要求13、15或16所述的方法，其中，比较包括：将在所述对比度波形和所述参考信号两者中发现的特性特征的时间位置作比较。

18. 根据权利要求13、15或16所述的方法，其中，所述参考信号包括参考波形，并且比较包括：将所述对比度波形的脉动幅度和参考波形的脉动幅度作比较。

19. 根据权利要求13、15或16所述的方法，其中，所述参考信号包括参考波形，并且比较包括：将所述对比度波形的非脉动幅度和参考波形的非脉动幅度作比较。

20. 根据权利要求13所述的方法，其中，所述参考信号包括参考波形，并且所述方法还包括将所述对比度波形和参考波形分解成基函数和相应的幅度，并且其中，比较包括将经分解的对比度波形和经分解的参考波形作比较。

21. 根据权利要求13、15或16所述的方法，其中，比较包括：确定一个或多个特性特征的时间偏移。

22. 根据权利要求20所述的方法，其中，比较包括：将一个经分解的波形的一个或多个基函数幅度与另外的经分解的波形的一个或多个基函数幅度作比较。

23. 根据权利要求22所述的方法，其中，比较所述一个或多个基函数幅度包括：将一个经分解的波形的基函数幅度的一个或多个比率与另外的经分解的波形的基函数幅度的一个或多个比率作比较。

24. 根据权利要求13所述的方法，其中，所述参考信号是心电图。

25. 根据权利要求12所述的方法，其中，所述一个或多个生理参数涉及下述中的一个或多个：动脉粥样硬化阻塞、脉管顺应性、血压、心输出量、静脉状态、水合状态或脉管紧张度。

26. 一种用于根据生理系统内的处于脉动运动的光散射颗粒来确定一个或多个生理参数的方法，所述方法包括：

使用相干光源生成所述生理系统的图像，其中，所述图像包括散斑图案；

通过计算所述图像中的或在多个图像上的像素间/或像素内对比度来计算对比度计量；

基于所述对比度计量在多个时间点上的变化，产生与所述光散射颗粒的所述脉动运动有关的对比度波形；

将所述对比度波形分解成一个或多个特性特征；

使用分解出的所述一个或多个特性特征作比较；以及

至少部分地基于所述比较来确定所述一个或多个生理参数。

27. 根据权利要求26所述的方法，其中，生成所述图像包括：

启动被定位在位于所述生理系统外部的第一位置处的所述光源；

从位于所述生理系统外部的第二位置检测由所述光散射颗粒中的至少一些光散射颗粒所散射的光，其中，所述光通过被定位在所述第二位置处的光电敏感检测器来检测，其中，所述第二位置沿着由所述光散射颗粒中的至少一些光散射颗粒所散射的光的路径定位；以及

根据所检测到的光生成所述图像。

28. 根据权利要求27所述的方法，还包括：

确定不同于所述对比度计量的生理源的参考信号，其中，作比较包括将所述对比度波形与所述参考信号进行比较。

29. 根据权利要求26、27或28所述的方法，还包括：使所述对比度计量与体积流量的计量相关。

30. 根据权利要求28所述的方法，其中，所述参考信号是光电强度计量。

31. 根据权利要求30所述的方法，还包括：将所述光电强度计量转换为吸收的计量。

32. 根据权利要求26、30或31所述的方法，其中，比较包括：将在所述对比度波形和所述参考信号两者中发现的特性特征的时间位置进行比较。

33. 根据权利要求26、30或31所述的方法，其中，所述参考信号包括参考波形，并且比较包括：将所述对比度波形的脉动幅度和参考波形的脉动幅度作比较。

34. 根据权利要求26、30或31所述的方法，其中，所述参考信号包括参考波形，并且比较包括：将所述对比度波形的非脉动幅度和参考波形的非脉动幅度作比较。

35. 根据权利要求28所述的方法，其中，所述参考信号包括参考波形，并且所述方法还包括将所述对比度波形和参考波形分解成基函数和相应的幅度，并且其中，比较包括将经分解的对比度波形和经分解的参考波形作比较。

36. 根据权利要求26、30或31所述的方法，其中，比较包括：确定一个或多个特性特征的时间偏移。

37. 根据权利要求35所述的方法，其中，比较包括：将一个经分解的波形的一个或多个基函数幅度与另外的经分解的波形的一个或多个基函数幅度作比较。

38. 根据权利要求37所述的方法，其中，比较所述一个或多个基函数幅度包括：将一个经分解的波形的基函数幅度的一个或多个比率与所述另外的经分解的波形的基函数幅度的一个或多个比率作比较。

39. 根据权利要求28所述的方法，其中，所述参考信号是心电图。

40. 根据权利要求26所述的方法，其中，所述一个或多个生理参数涉及下述中的一个或

多个:动脉粥样硬化阻塞、脉管顺应性。

通过使用相干光源进行生物组织询问的非侵入式血液动力学 评估

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年4月14日提交的美国专利申请No.15/488,263的优先权,其说明书通过引用整体结合在本文中。

技术领域

[0003] 本公开内容的实施方式涉及用于获得生理参数的非侵入式测量的非侵入式医疗监测和方法,上述生理参数包括血液动力学参数,诸如血压和动脉顺应性。

[0004] 政府支持

[0005] 本发明是在由国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的No.EB015890拨款的政府支持下完成的。政府拥有本发明的某些权利。

背景技术

[0006] 非侵入式血液动力学监测指的是在不对受试者做血管插管或者不引入有害的辐射或物质的情况下,以某种方式测量和表征心血管系统的生理和病理状态的技术。示例包括目的为测量下述的方法:血压、心输出量、脉管紧张度、动脉僵硬或体液状态。除了开发新的研究方向和革新用于个人健康状况和健美的可穿戴装置,这些方法具有改进住院病人和门诊病人的医疗保健的潜力。

[0007] 非侵入式血液动力学监测中的一种方法是光电容积描记法(PPG),其是测量由血压的脉动分量引起的微脉管扩张的光学技术。这可以通过利用可见光和近红外光询问组织来实现。PPG仪器由照亮组织的光源和测量光强度中微小波动的光电检测器(photodetector,光电探测器、光检测器)构成。然后将这些动态以数学方式变换成PPG信号,该PPG信号表示归因于脉搏的血液体积扩张。PPG是用于脉搏血氧定量法的基础技术,其中,在多个离散波长处来比较PPG幅度的比率式比较,以便得到动脉氧饱和度。

[0008] 尽管脉搏血氧定量法的临床是成功的,但PPG在血液动力学监测的其他方面还没有成功。一种被称为脉管卸载的技术将PPG与手指大小的箍带一起应用,以非侵害地测量血压。尽管该装置已达到某种程度的临床散播,但除需要校准步骤以对在中央的血压与在周缘的血压的差异做出解释以外,该装置还极易受脉管紧张度变化的影响。总体而言,该装置有限的准确性使其不适合普遍使用。研究人员还将PPG脉搏波分析和表征策略用于多种多样的血液动力学监测应用,仅举几例包括:心输出量、脉管僵硬、静脉评估和微脉管灌注。这些冒险已经取得了一些成功,但是由于PPG固有的有限的信号质量,它们无法超过临床可行性的阈值。

发明内容

[0009] 激光散斑成像(LSI)是非接触式光学成像方法,其通过将相干光源照亮的组织成像来得到(recover,恢复、回收)相关的血液流动。移动穿过脉管系统的红血球充当光学

散射体,其对询问组织的光子的空间相干性分布进行调整。在LSI中,最常使用CCD或CMOS相机将从组织发出的光成像。由检测器记录的图像包含被称为散斑的图案,该散斑是由于相干光在检测器上的相长和相消干涉引起的。散斑图案以取决于散射物体的运动程度的速率而波动。因此,血液灌注具有对所发出的光的空间和时间方差的直接影响。在有限的积分时间内,可以通过测量在一幅或多幅采集到的图像中的方差的等级来计算组织灌注。

[0010] 如果以足够高的帧速率执行,则LSI能够以与PPG相同的方式取样心跳波形。主要差异是,LSI是探测血液流动速度的脉动分量,而PPG是取样脉管体积扩张的脉动分量。脉动的LSI信号,在这里称为“散斑体积描记法”(SPG),具有若干特性,这些特性使其对于非侵入式血液动力学监测是很理想的。首先,信号质量优于PPG的信号质量。在脉动的心动周期期间的总体积调整相对较小(例如,小于2%),并且被许多变量(例如,血管收缩/膨胀、脉管僵硬、雷诺数等)所混淆,引起PPG信号带有有限的生理信息。信号的较小的大小也使PPG信号特别易受噪声(即相对较小的信噪比)的影响。SPG信号是生理上较大的信号,并且较少受噪声削弱。例如,在PPG倾向于失效的患者组诸如在50岁以上的个体中、在患有周缘脉管疾病的受试者和经历血管收缩的受试者中,可以获得清晰的SPG信号。SPG还在增加的脉管紧张度期间诸如在冷休克或脱水期间保持信号质量。这是很重要的,因为在这些情况下,PPG信号会变得被噪声所淹没。除了是比PPG更为稳健的信号之外,SPG提供了表意更优的信息,因为它在自然规律上询问不同的现象(PPG表示体积扩张,而SPG表示血液流动)。

[0011] 本文所公开的各种实施方式涉及用于生理参数的非侵入式测量和表征的新方法。这些参数可以包括但不限于:血压、脉管僵硬、微脉管功能、高血压/低血压、氧代谢、心脏功能、体液状态、血红蛋白浓度、氧合作用和血液粘度。这些或其他生理参数的定量测量和/或定性表征包括确定关于对其执行评估的受试者的生理参数(即生理信息)。

[0012] 本文公开的实施方式背后的原理是,上述生理参数可以通过与给定组织中的血液流动和血液体积有关的信息来表征,在该情况下可以使用基于相干光的成像系统来确定该流动和该体积。基于相干光的成像系统在与移动的散射物体(即血细胞)相互作用后测量散斑信号,并将散斑信号与流动和体积相联系。由于心动周期,血液的流动和体积是脉动的,并且因此由波形表示。流动和体积波形包含关于样本血液动力学的有价值的信息。实施方式涉及用于产生和分析所述波形以便表征所述生理参数的系统和方法。

[0013] 在一个实施方式中,来自光源的相干光询问复杂的混浊介质。使用放置在透射或反射几何布局中的光电检测器来测量在传播穿过所述介质之后所发出的光。光源或检测器(或两者)可以与组织接触或处于非接触式配置。使用至少部分地发射相干光的单个光源,可以获得在时间上偏移的至少两个不同的信号。这些信号之一是血液流动的周期性表示,其利用了被称为散斑方差的在时空上变化的动态散射信息。根据方差信息,可以得出对比度的计量(metric,度量、指标)并将其变换为指数,诸如但不限于:散斑对比度和/或散斑流动指数。从对比度的计量得出的信号在本文中将被称为散斑体积描记图(SPVG)。可以通过总的光强度的计量获得第二信号,诸如但不限于传感器阵列的平均强度。从平均光电强度(photo-intensity)的计量得出的信号在本文中将被称为光电体积描记图(PPG),并且表示样本内吸收光的血液的体积。可以从与散斑信号相同的相干光源来得出PPG。

[0014] 在单个仪器内,可以在SPVG和PPG信号之间以及每个信号的单独地表征之间进行比较。例如,嵌入在波形内的都是关于彼此的以及本质上在单独的信号的动态内的时序特征。

另外,时序特征可以从许多参考信号之一得出,上述许多参考信号包括但不限于PPG和心电图(ECG)信号。除了上述参考信号之一之外,SPG信号还可以用于提取这些时序特征。在没有优质PPG信号或没有PPG信号的替代的情况下,可以使用ECG信号。然后生理参数可以从波形的特征或所述波形之间的比较中得出。例如,通过生成对信号之间的时序偏移进行描述的数据和/或通过分析单独的时变信号的偏移性质以及结构,人们可以得到对下述参数的量化或表征:脉管僵硬、血压和不限于这些的其他特征的参数。

[0015] 作为非限制性示例,脉管顺应性可以如下量化。可以将发射近红外光的激光二极管引导朝向受试者的手指或者手指或足趾。通过手指或足趾内移动的红血球而将进入组织的激光部分地散射,并且CMOS相机可以用于采集离开手指或足趾的光的图像。在该示例中,如图2所示的激光二极管和CMOS相机可以被包含在手指或足趾夹内,使得激光二极管和CMOS相机被放置在手指或足趾的相反侧上(即,使用透射几何布局)。例如,可以使用CMOS相机以每秒60张图像的速率采集图像并将图像传递到计算机,在该计算机处将上述图像存储在存储器中。然后,处理器可以使用图像通过下述方式来计算每个图像的单个散斑对比度参数,所述方式为以所有像素的平均值来计算每个图像内的像素值的标准偏差。可以通过计算每个所采集图像的散斑对比度并观察散斑对比度如何随着每次心跳而随时间变化来生成SPG波形。使用采集到的同一图像,可以通过使用处理器来计算在每个所采集图像中的平均像素值并观察该平均像素值如何随着每次心跳而随时间变化来生成PPG波形。然后可以使用计算机处理器通过将SPG波形与PPG波形做比较来估计脉管顺应性计量。具体地,每次心跳的SPG和PPG波形的最大值可能会出现在略有差异的时间,并且该差异可能与血管顺应性相关联。这样,通过计算在SPG与PPG波形的峰值之间的时间延迟,可以生成血管顺应性的相对计量。

[0016] 与其他方法相反,所公开的系统和方法基于反映心血管系统复杂性的内容丰富的信息。通过分析时序偏移和SPG波形信息,本文提出的方法得以访问反映动脉网络复杂性的高度消息灵通的信号。相应地,与本领域中已知的其他血液动力学监测技术相比,本文公开的系统和方法具有更大的临床适用性潜力。

[0017] 所公开的系统和方法的另一优点是它们依赖于SPG信号,其拥有优于PPG信号的信号。如前所述,在PPG让步于噪音的情况下,诸如在患有大范围的心血管疾病的患者组中,SPG保持信号质量。重要的是,患有心血管问题的患者最需要有效的监测。

[0018] 第三个优点是,本文公开的系统和方法可以用便宜的易于构建和/或易于操作的部件装置来实践。与测量心血管系统的时序特征诸如脉搏传导时间的其他方法相反,本文描述的方法的实施方式可以利用仅单个光源和单个检测器来执行。

[0019] 在一些实施方式中,公开了用于确定在受试者中的一个或多个生理参数的系统。该系统包括光源、光电敏感(photo-sensitive,光敏感)检测器和处理器。光源能沿着位于受试者外部的第一位置定位,并且被配置成使光从第一位置被引导朝向在受试者内部的血管内以脉动运动流动的多个光散射颗粒。光电敏感检测器能沿着位于受试者外部的第二位置定位,并且被配置成检测由多个光散射颗粒所散射的光并生成与所检测到的光有关的信号。处理器包括程序和存储器,并且可操作地耦接至光电敏感检测器。处理器被配置成接收并在存储器中存储在一段时间内生成的信号。处理器被编程为从存储在存储器中的在一段时间内的信号得出对比度计量,并根据对比度计量计算波形。处理器还被编程为将波形分

解成一个或多个特性特征,并使用分解出的一个或多个特性特征进行比较以确定一个或多个生理参数。一个或多个生理参数可以涉及以下中的一个或多个:动脉粥样硬化阻塞、脉管顺应性、血压、心输出量、静脉状态、水合状态或脉管紧张度。

[0020] 处理器还可以被编程为将对比度计量转换成体积流量的计量。该一个或多个特性特征可以是基函数的幅度。处理器还可以被编程为基于基函数幅度的比率(ratio,比)来生成直方图。该一个或多个特性特征可以是周期性基函数的幅度,并且分解可以等效于时间-频率变换。该一个或多个特性特征可以是小波基函数的幅度,并且分解可以表示为小波变换。该一个或多个特性特征可以是抽象特征。该一个或多个特性特征可以描述波形脉冲的宽度。该一个或多个特性特征可以是出现局部极值的时序。该一个或多个特性特征可以是局部极值的幅度。该一个或多个特性特征可以是波形的斜率的大小。

[0021] 在一些实施方式中,公开了用于根据生理系统内的处于脉动运动的光散射颗粒来确定一个或多个生理参数的方法。该方法包括将光源定位在位于生理系统外部的第一位置处并且启动光源,使得光被引导朝向光散射颗粒。该方法还包括将光电敏感检测器定位在位于生理系统外部的第二位置处,其中第二位置沿着由光散射颗粒中的至少一些光散射颗粒所散射的光的路径定位,并且使用光电敏感检测器在一时间段内检测由光散射颗粒中的至少一些光散射颗粒所散射的光。该方法还包括:将与所检测的光有关的信号传送到处理器、从所传送的信号得出强度值以及通过比较强度来计算对比度计量。该方法还包括基于对比度计量随时间的变化,产生与光散射颗粒的脉动运动有关的对比度波形,将对比度波形分解成一个或多个特性特征,并使用该一个或多个进行比较。该方法还包括至少部分地基于比较来确定该一个或多个生理参数。该一个或多个生理参数可以涉及以下中的一个或多个:动脉粥样硬化阻塞、脉管顺应性、血压、心输出量、静脉状态、水合状态或脉管紧张度。

[0022] 该方法还可以包括将对比度计量与体积流量的计量相关。该方法还可以包括确定不同于对比度计量的生理源的参考信号,其中,比较包括将对比度波形与参考信号做比较。参考信号可以是光电强度计量。该方法还可以包括将光电强度计量转换成吸收的计量。将对比度波形与参考信号比较可以包括对在对对比度波形和参考信号两者中发现的特性特征的时间位置作比较。参考信号可以是参考波形。将对比度波形与参考信号作比较可以包括将对对比度波形和参考波形的脉动幅度作比较。将对比度波形与参考信号比较可以包括将对对比度波形和参考波形的非脉动幅度作比较。将对比度波形与参考信号比较可以包括确定一个或多个特性特征的时间偏移。参考信号可以是心电图。

[0023] 该方法还可以包括将对比度波形和参考波形分解成基函数和相应的幅度。将对比度波形与参考信号比较可以包括将经分解的对比度波形与经分解的参考波形做比较。将对比度波形与参考信号作比较可以包括将一个经分解的波形的一个或多个基函数幅度与另外的经分解的波形的一个或多个基函数幅度作比较。将对比度波形与参考信号作比较可以包括将一个经分解的波形的基函数幅度的一个或多个比率与另外的经分解的波形的基函数幅度的一个或多个比率作比较。

[0024] 本发明的一些独特的和创造性的技术特征包括:根据对比度计量生成波形、将波形分解以确定一个或多个特性特征、以及使用分解出的一个或多个特性特征作比较以确定生理参数。在不希望将本发明限制于任何理论或机制的情况下,相信本发明的技术特征有利地提供了使用光学方法诸如激光散斑成像来识别可能与下述中的一种或多种有联系的

生理参数：动脉粥样硬化性阻塞、脉管顺应性、血压、心输出量、静脉状态、水合状态或脉管紧张度等。当前已知的现有参考或著作均不具有本发明的独特的创造性技术特征。

[0025] 此外，科学家、工程师和其他本领域技术人员甚至会教导远离将此处提出的本发明的技术特征集合。传统上，科学家试图使用激光散斑成像来生成宽视场的表面血液流动图，就像人们可能会凭直觉地使用相机（即生成物体表面的照片）一样。因此，科学研究通常教导提高血液流动图像图的准确性和空间分辨率。在皮肤表面处的血液流动由微小的血管诸如毛细管组成，其包含很少乃至没有脉动的血液运动。相反，本发明以各种独特的几何布局（即，如图1A至图1D呈现的）来利用采集高度扩散的已更深地穿透到样本中的光的激光散斑成像。将扩散的光采集到相机系统中是反直觉的，因为扩散的光通常会产生聚焦不良和低分辨率的图像。本发明着重于生成详细的波形而不是高分辨率的血液流动图像，并且因此优选扩散的光，因为其允许利用增加的脉动的血液流动来访问更深的血管诸如动脉和小动脉。一旦从较深的血管中重获血液流动信息，高分辨率的SPG脉动波形就第一次变成可看见的，并且因此可以执行涉及分解所述波形的本发明。

[0026] 而且，由本发明的独特技术特征提供的信息结果是出人意料的。例如，可以看到SPG波形的特征没有出现在其他类似的波形诸如PPG和EKG上。一个出人意料的特征是在SPG与PPG之间的时间延迟，如图8A所示。还看到其他出人意料且独特的特征诸如多个第二峰值、高频心缩喷射尖峰、大的重搏切迹等。此外，使用FFT或小波变换将所述波形分解，示出与PPG不同的频谱。也许所发现的最出人意料的信息是，发现许多这些独特特征与生理信息有关。非限制性示例在图8A至图8C和图10中示出，其例示了SPG特征与生理信息诸如年龄和脉管紧张度之间的关系。

[0027] 在广泛的实施方式中，以上提到的“对比度计量”是指像素间/像素内的对比度。对比度计量的非限制性示例是散斑对比度(K)，被定义为 $\sigma/\langle I \rangle$ ，其中 σ 是强度的标准偏差，而 $\langle I \rangle$ 是平均强度。在整个申请中讨论了对比度计量的各种其他示例。

[0028] 在广泛的实施方式中，以上提到的“生成波形”可以包括在连续的时间样本中为每个所取样的时间点生成对比度计量的单个可确定的值。根据对比度计量生成波形的该示例不是限制性的。在整个申请中讨论了如何生成波形的各种其他示例。

[0029] 在广泛的实施方式中，以上提到的“将波形分解以确定一个或多个特性特征”可以包括将波形分解成基函数和相应的幅度。在非限制性示例中，分解可以将波形从作为与时间有关的函数变换成与频率有关的函数（即，时间-频率变换），该与频率有关的函数可以由经换算的与频率有关的基函数的叠合来描述。以这种方式，分解可以等同于对与时间有关的波形执行傅立叶变换。将波形分解的该示例不是限制性的。在整个申请中讨论了分解的各种其他示例。

[0030] 在广泛的实施方式中，以上提到的“一个或多个特性特征”可以包括基函数的幅度或波形的宽度等。“一个或多个特性特征”的这些示例不是限制性的。在整个申请中讨论了“一个或多个特性特征”的各种其他示例。

[0031] 在广泛的实施方式中，以上提到的“比较”步骤可以包括但不限于确定：哪个基函数具有更大/或更小的幅度、幅度的差和/或一个幅度与另一幅度的比率。

[0032] 在广泛的实施方式中，以上提到的“生理参数”可以包括但不限于：血压、脉管僵硬、微脉管功能、高血压/低血压、氧代谢、心脏功能、体液状态、血红蛋白浓度、氧合作用和

血液粘度。“比较”步骤和“生理参数”的这些示例不是限制性的。在整个申请中讨论了“比较”步骤和“生理参数”的各种其他示例。

[0033] 如将根据上下文、本说明书和本领域技术人员之一的知识而明显的是，只要包括在任何这种组合中的特征不是相互不一致的，本文所描述的任何特征或特征的组合都包括在本发明的范围内。在下面的详细描述和权利要求中，本发明的其他优点和方面是显而易见的。

附图说明

[0034] 现在将参考实施方式的附图来描述本公开的这些和其他特征、方面和优点，这些实施方式旨在例示而不是限制本公开。本领域的普通技术人员之一将容易理解，在例示性实施方式中描绘的特征能够以未明确描绘但在本文中设想和公开的方式进行组合。

[0035] 图1A至图1D示意性地例示了各种系统配置。图1A示出了处于反射、非接触式配置的系统。图1B示出了处于透射、非接触式配置的系统。图1C示出了处于反射、接触配置的系统。图1D示出了处于透射、接触配置的系统。

[0036] 图1E示意性地例示了用于根据在生理系统内的处于脉动运动的光散射颗粒确定一个或多个生理参数的算法的示例。

[0037] 图2例示了耦接至处理器的询问装置的示例。

[0038] 图3示意性地例示了包括耦接至计算机的询问装置的系统的部件。

[0039] 图4示意性地例示了对包括流动的红血球的脉管化组织的询问。

[0040] 图5示意性地例示了用于根据SPG信号计算描述性统计数据的算法的示例。

[0041] 图6示意性地例示了用于计算SPG与PPG信号之间的时间延迟的算法的示例。

[0042] 图7A至图7C例示了在SPG信号上使用小波变换。图7C例示了用于使用小波变换从检测器输入中提取生理参数的算法的示例。图7B描绘了在正常条件下得到的所生成的SPG信号和程度检验表的示例。图7C描绘了在运动后的血管舒张下得到的所生成的SPG信号和程度检验表的示例。

[0043] 图8A至图8C描绘了通过比较PPG和SPG信号获得的数据。图8A示出了信号之间的时间延迟。图8B示出了针对在三种不同生理状态的四个受试者所计算的平均时间延迟。图8C示出了所测量的时间延迟与受试者年龄之间的相关性。

[0044] 图9A至图9E描绘了从SPG信号得出生理相关数据的方法。图9A示出了从原始SPG信号识别单个脉冲。图9B示出了从原始SPG信号提取的所识别的脉冲。图9C示出了将提取的峰值附加到其自身上。图9D示出了通过快速傅立叶变换(FFT)生成的表征所提取的脉冲的谐波含量的频谱。图9E示出了表征从原始SPG信号提取的一组脉冲上的谐波比率的分布的直方图的生成。

[0045] 图10描绘了示出经测量的谐波比率与受试者年龄之间的相关性的数据。

[0046] 图11描绘了基于经测量的时间延迟和SPG信号的谐波比率来解析具有不同健康状况的两组受试者的散点图。

具体实施方式

[0047] 现在参考图1A至图11，本文描述的本发明使得能够非侵入式地得到与受试者生理

相关的参数。这些参数可以按照数学模型使用,以得到非侵入式血液动力学参数,包括但不限于:血压、心输出量、静脉状态、水合状态、血细胞比容和血管紧张度。本文公开的系统和方法可以结合部件装置,包括:光源100、光电检测器200(即,光电敏感检测器,诸如图像传感器)和处理器500,这些部件装置可以可操作地彼此连接以询问样本300。在许多实施方式中,样本300可以是生理样本,诸如与其有关的生理信息待被查明的受试者的组织区域。受试者可以是活体动物,诸如人类。部件装置可以是被采用在新的配置、方法和/或系统中的标准装置,或者上述部件装置可以是被专门设计以在本文公开的系统和方法中执行的装置或适于在本文公开的系统和方法中执行的装置。光源100可以被配置成发射至少部分地相干的光。光源100可以是激光器,诸如二极管激光器。在一些实施方式中,光源100是VCSEL激光器。光电检测器200可以包括用于检测来自光源100的在与样本300相互作用之后回收的光的一个或多个光敏元件(例如,像素)。光电检测器200可以是例如硅相机传感器。相机传感器可以是任何适合的类型,包括但不限于CMOS或CCD图像传感器。光电检测器200可以包括用于调整检测到的光的角度(即,光的量)的狭缝或光阑。光电检测器200可以被配置成生成与检测到的光有关的一个或多个信号,并且被配置成将这些信号传输到处理器500。信号可以包括与在一时间点或在一段时间内在一个或多个像素处检测到的光的强度有关的可量化的信息。在一些实施方式中,信号可以包括与检测到的光的波长有关的信息。信号可以是模拟的或数字的。如果信号是模拟的,那么随后,在它们从光电检测器200被传输之前或之后,可以将它们转换成数字信号。

[0048] 如在图1A至图1D中所见,光源100和光电检测器200可以是可定位成相对于样本300的任何数量的配置,包括但不限于被放置成接触式或非接触式几何布局、或者被放置成反射式或透射式几何布局。这些装置可定位成它们可以在测量期间各自被保持在相对于样本300的相对恒定的空间定向上,使得检测到的信号的由光源100、光电检测器200和/或样本300相对于彼此的移动引起的变化相对于从样本300得到的信息内容是可忽略的。上述可定位装置可以彼此固定、可以是整体装置的一部分或者可以是不同的结构。上述两个装置中的一者或两者可以可移除地附接到样本,诸如固定到样本的表面,或者它们可以是独立式的或可以固定到独立于样本300的结构。从可定位的光源100发射的光中的至少一部分光能够到达样本300的表面,并且由可定位的光电检测器200检测到的光中的至少一部分光已经接触过样本300。图1A示出了非接触式反射几何布局,其中,光源100和光电检测器200两者都被定位在样本300的同一侧,上述光源和光电检测器中的两者都不与样本300的表面直接物理接触。图1B示出了非接触式透射几何布局,其中,光源100和光电检测器200定位在样本300的相反侧,从光源100发射的光穿过该样本,并且其中,光源100和光电检测器200二者都没有与样本300的表面直接物理接触。光源100和光电检测器200可以以在彼此正对面的方式或可以以不在彼此正对面的方式定位在透射几何布局中。图1C示出了接触式反射几何布局,其中,光源100和光电检测器200两者都定位在样本300的同一侧,上述光源和光电检测器两者都与样本300的表面直接物理接触。图1D示出了接触式透射几何布局,其中,光源100和光电检测器200定位在样本300的相反侧,从光源100发射的光穿过该样本,并且其中,光源100和光电检测器200两者都与样本300的表面直接物理接触。对于每种几何布局来说变型也是可能的,其中,光源100和光电检测器200中的一者与样本300的表面直接物理接触,而另一者不与该样本的表面直接物理接触。在图1A至图1D中描述和例示的这些几何布

局是非限制性示例,并且本文公开的系统和方法可以利用系统部件的任何适合的配置来实践。

[0049] 在许多实施方式中,相干的光或至少部分地相干的光由光源100发射并被引导朝向样本300。光电检测器200被定位成在由光源100发射的光与样本300相互作用之后回收光中的至少一些。由光源100发射的光可以在足以用于检测的时间内以恒定的强度被发射。在其他实施方式中,可以根据动态图案来发射光。在许多实施方式中,可以在足以检测到下述变化的一段时间内发射和检测光:该变化出现在样本300中并且使所发射的光的路径和/或所检测到的光的属性改变。处理器500可以用于对由光电检测器200随时间推移所检测到的信号进行记录和/或对信号和/或信号中的随时间推移的时间变化(temporal,暂时变化、时序变化、时域变化)进行分析,以确定关于样本300的生理信息。

[0050] 图1E例示了下述算法的示例,该算法可以由处理器500执行,以根据在生理系统内处于脉动运动中的光散射颗粒来确定一个或多个生理参数。该算法命令处理器500根据从光电检测器200接收的输入来计算对比度计量。该算法命令处理器500根据对比度计量生成对比度波形且随后将对对比度波形分解成一个或多个特性特征。该算法另外命令处理器使用一个或多个分解出的特性特征进行比较且基于该比较来确定一个或多个生理参数。这样,在图5A中示出的算法提供了为确定一个或多个生理参数而执行的步骤的概述,并且每个步骤的细节将在下面进一步讨论。

[0051] 图2例示了可操作地耦接到处理器500的询问装置400的示例。询问装置400可以包括在集成的或可接合的壳体中的光源100和光电检测器200。如在图2中示出的,询问装置400可以包括用于询问受试者的手指或足趾内的血液流动的指夹。指夹400可以被配置成以任何配置(例如,透射或反射以及接触式或非接触式)操作。询问装置400的一些实施方式可以被配置成可穿戴或可附接到受试者。这些实施方式可以包括但不限于:带、腕带、皮肤贴片、耳夹等。询问装置400可以通过数据线402可操作地耦接到处理器500,该数据线可以在询问装置400与处理器500之间传递数据和/或功率。数据线402可以是USB线或任何其他适合的线。在一些实施方式中,询问装置400可以包括用于可操作地耦接到处理器500的无线功能。处理器500可以包括用于显示数据诸如检测到的波形、光谱图案的图像、数据的直方图等等的显示器502。

[0052] 图3示意性地例示了示例询问装置400的部件与计算机的部件的相互作用。处理器500可以是计算机、平板电脑或任何其他适合的装置的一部分。计算机还可以包括存储器、显示器、音频装置和/或其他部件。计算机可以包括用于可操作地耦接到询问装置400的PC USB集线器。在一些实施方式中,显示器502可以与处理器500分开。在一些实施方式中,询问装置400可以包括显示器。询问装置400可以包括光源100(例如,激光二极管)和/或光电检测器200。在图3示出的示例中,光源100和光电检测器200被配置成围绕生理组织的样本300的透射几何布局。处理器500可以既与光电检测器200交换信息诸如接收生成的信号,又与光源100交换信息诸如发送用于控制光源100的操作的命令。在一些实施方式中,根据处理器500对检测到的光和/或所生成的信号的分析,系统可以结合反馈对从光源100的光的发射和/或光电检测器200对光的检测进行调整。

[0053] 图4示意性地描绘了根据本发明的实施方式的对包括脉管化组织的生理样本300的询问。在一些包括与生理组织的询问有关的那些实施方式的实施方式中,从光源100发射

的光穿过光在其中被散射一次或多次从而使光扩散的混浊的介质。在扩散的光行进穿过混浊的生物介质的路径内,可能存在许多类型的血管302。图4中的虚线箭头指示血液流动的方向。图4中的实线箭头表示血管302的脉管扩张。血管302可以包含经受运动诸如稳定的流动或脉动的流动的光散射颗粒(即,光散射体)。例如,流过血管的红血球310可以散射和/或吸收由光源100发射的光。静态散射体320也可以散射由光源100发射的光。因此,行进穿过混浊介质的光可以与静态基底组织加上流动的血液两者相互作用,如在图4中所例示。

[0054] 流动的血液可以将两个主要变化给予行进穿过样本300的光子。首先,包含在红血球310中的血红蛋白对可以被适合地从光源100发射的可用波长范围具有高吸收性,并且该血红蛋白使光的强度减弱。其次,流动的散射体引起由光源100发射的相干光的解相关。光电检测器200相对于光源100和样本300定位,使得由光源100发射的光中的至少一些光在扩散通过样本300之后由光电检测器200回收。光电检测器200可以在其一个或多个像素中的每个像素处测量检测到的光的强度。可操作地耦接到光电检测器200的处理器500可以用于测量从光源100行进至光电检测器200的光的减弱和解相关。通过在足以捕获受试者的心跳(例如,一个或多个心动周期)的一段时间内执行检测,还可以测量与受试者的心跳相关联的在散射光的减弱或解相关中的脉动变化。

[0055] 由心跳给予的血压和心输出量的脉动性质引起在穿过组织的相干光的净减弱和解相关中存在脉动性。假设光的脉动减弱表示由于增大的压力引起血管直径增大。由于血管中的脉动压力引起的在红血球体积上的变化可以调整红血球对光的吸收。这是光电体积描记图(PPG)信号的源,通常定义为 $C \cdot \ln(1/I)$,其中,I是强度,Ln是自然对数,并且C是用于说明路径长度和血液的摩尔消光系数的乘法系数。然而,可以以许多其他方式来计算PPG信号,并且本发明的实施方式可以使用PPG信号的任何适合的推导。

[0056] 除了PPG信号外,心跳还会在血液流动速度中产生对穿过所询问的组织的相干光的相关性进行调整的脉动波动。相干光的散射引起光波中的相互干扰,该相互干扰随机地更改散射光的强度(即幅度),并且可以引起散射光——诸如由光电检测器200检测到的光——的强度的可观察到的空间图案(即散斑图案)。当相干光被移动的光散射体诸如经受脉动流动的红血球310所散射时,由于移动的光散射体的变化的位置,在任何给定点(例如,在光电检测器200的像素处)观察到的光的强度可以随时间变化。移动的光散射体移动越快,则强度图案变化越快,并且相干光解相关越快。可以在空间和时间两者上观察到解相关。因为光电检测器200在有限的曝光时间(即快门速度)内在每个像素处累积光,所以在该时间期间在强度上出现的变化诸如移动的散射体引起的结果,将使检测到的图像模糊。该模糊类似于下述方式:快速移动的赛车在被低速相机捕获时可能显现得模糊,而移动较慢的行人在被同一相机捕获时可能显现得非常清晰。类似地,与移动较慢的光散射体比较,移动较快的光散射体会更多地减少由光电检测器200检测到的图像中的空间对比度。光电检测器200的曝光时间可以影响观察到的模糊的量(即,对比度降低)。

[0057] 随着时间推移,移动较快的光散射体还将倾向于在空间中的给定点处诸如在单个像素处引起较迅速的波动。因此,在比曝光时间更长的时间段内,在单独的像素处也可以观察到移动的光散射体的时间效应。在这样的时间帧内,与移动较慢的光散射体相比,移动较快的光散射体将引起单个像素中所检测到的强度的更加迅速的波动。因此,在一些实施方式中,系统和方法可以包括具有单个像素或单个有效像素的光电检测器200。在具有多个有

效像素的光电检测器200中,其可能在相同的时间段内从多个单独的像素或从多个像素组得到解相关的多次测量。

[0058] 可以用光电检测器200测量从光源100发射的散射相干光的相关性,并以多种方式将其外推到血液流动。处理器500可以根据程控算法被配置成基于由光电检测器200在一个时间点或一段时间内在一个或多个像素处检测到的光的强度来推导出对比度计量。对比度计量可以包括由样本300内的移动的光散射体的运动引起的在检测到的光的强度上的解相关的任何适合的量化。这样,对比度计量可以包括测量像素之间的对比度的任何计量。在一些实施方式中,对比度计量可以是像素间对比度。在一些实施方式中,在不背离本发明的范围的情况下,对比度计量可以是像素内对比度。在一些实施方式中,在不背离本发明的范围的情况下,对比度计量可以包括像素间对比度和像素内对比度中的一个或多个。对比度计量的一个示例是散斑对比度(K),定义为 $\sigma/\langle I \rangle$,其中, σ 是原始信号的标准偏差,并且 $\langle I \rangle$ 是平均强度。根据标准数学计算,可以根据属于光电检测器200的像素样本来计算标准偏差、 σ 和平均强度 $\langle I \rangle$ 。 σ 是由光电检测器200形成的单个图像中的像素的标准偏差。像素的样本可以是相邻像素的大体上连续不断的布置。如果一像素共享共用的边界部分,包括边缘或拐角,则该像素可以与另一个像素相邻。像素的样本可以具有用于推导出对比度计量的任何适合的形状和/或大小。如果可以在像素样本上观察到足够宽的对比度范围,则像素样本的大小和/或形状可以适合(例如足够大)于特定的样本300或样本类型,使得可以对对比度进行具有期望精度的与移动的光散射体的运动的测量可量化地相关。移动较快的光散射体可以增加像素模糊的量,从而引起强度的标准偏差减小,并且因此散斑对比度将降低。相反,移动较慢的光散射体可以减小模糊的量,从而增加标准偏差,因此增加散斑对比度。以该方式,可以将散斑对比度外推到血液流动。

[0059] 本文公开的系统和方法可以采用包括下述的其他适合的对比度计量:散斑流动指数(定义为 $1/K^2$,其中,K是如本文所述的散斑对比度)、光电检测器200的像素之间的平均百分比差、像素强度随时间推移的波动的大小、像素到局部二进制图案或局部三进制图案的缩减等。在由单个像素在一段时间内生成的信号上执行的自相关,可以将监测到的光强度中的由于移动的光散射体的运动引起的时间的解相关进行量化。

[0060] 所计算的散斑对比度至少部分地与移动的光散射体的速度有关,并且可以与这种光散射体的流动速率相关。可以通过利用已知流动速率的样本来校准特定配置的给定系统来确定流动速率。流动速率可以是每单位时间所输送的体液(例如血液)的体积(即体积流量)的量度,并且可以以任何适合的单位(例如mL/s)表示。在一些实施方式中,可以将流动速率确定为样本300内的移动的光散射体的速度或平均速度(例如,m/s)。在一些实施方式中,可以将流动速率确定为穿过血管的体积流量(例如,mL s⁻¹g⁻¹)的量度。

[0061] 当随着时间推移迅速地测量或多时间点测量时,可以观察到流动速率的周期性波动,其揭示了心跳(即心动周期)。尽管有特定的过程或公式,但是可以通过对由光源100发射并由光电检测器200检测到的相干光的相关性进行取样,来得出对由光散射体的流动生成的散斑信号(散斑流动信号)的测量。本文公开的系统和方法可以使用该散斑相关性信号的任何形式,该散斑相关性信号可以用于询问血液流动和该血液流动中的脉动性,并且在本文中将被称为散斑体积描记图(SPG)。

[0062] 本发明的实施方式包括下述系统和方法:在脉动心动周期期间产生并分析与血液

流动 (SPG) 和血管体积 (PPG) 相关联的波形。波形可以由处理器500根据由光电检测器200生成的信号和/或在一些实施方式中由另一检测器生成的信号得出,并且波形对于在连续的时间样本中的每个取样的时间点可以包括单个可确定的值。当波形的相邻时间点的值被连接起来时,形成平滑、连续且基本上周期性的曲线图案。波形可以包括:一段时间、在波形重复自身之前该波形的单个周期期间经过的时间间隔、以及对应的基本频率——在单位时间内出现的周期数(例如 s^{-1} 或Hz)。作为非限制性示例,可以在1秒内对对比度计量进行约30次测量以生成SPG波形。在其他非限制性示例中,可以在1秒内对对比度计量进行250次测量以生成SPG波形。在一些实施方式中,可以在多个时间点内测量对比度计量。作为非限制性示例,可以在相隔1秒的五个时间点处测量对比度计量以生成SPG波形。

[0063] 附加的非限制性示例包括使用CMOS相机作为光电检测器,其以每秒100帧的速率获得60秒的图像。通过以每个图像内的强度值的平均值来计算每个图像内的强度值的标准偏差,可以将每个获得的图像用于计算单个散斑对比度值。然后,将与每秒100个值的获得速率相对应的所得的散斑对比度值相对于它们相应的获取时间作图从而生成SPG波形图,其中,散斑对比度相对于60秒的时间绘制。通过计算每个图像内像素强度的平均值(而不是散斑对比度),然后绘制每个图像内的平均强度及它们的获得时间,可以遵循类似的过程来创建PPG波形。因为人的心动周期具有约1秒的时间,所以,由于伴随每次心跳的血液流动变化,在PPG和SPG波形中将可见约60次振荡。对于每次心跳,可以分析PPG和SPG波形特征的差异。在一些实施方式中,来自若干心跳的SPG和PPG数据可以用于特征分析,其中,这种分析的结果可以表示所有被包括在内的波形数据的平均值。附加地或可替代地,在以上示例中,可以通过计算在多个图像上的单个像素内的像素强度的标准偏差,然后将结果除以在相同图像组上的该像素的平均强度,来计算采集到的图像内的散斑对比度。然后可以通过例如计算在每个像素内计算的散斑对比度值的结果阵列的平均数,来计算单个散斑对比度。通过计算在单个图像中的像素组内的像素强度以及在其他图像中那些像素的强度值的标准偏差,并然后将该值除以在该同一像素组内随时间变化的平均像素强度值,可以将这种散斑对比度的时间计算与散斑对比度的空间计算相结合。

[0064] 波形的单个周期可以被认为是脉冲。SPG信号可以被独立分析,或者可以与PPG信号比较,并且然后与生理参数相关。一些实施方式的系统可以包括:被配置成照亮混浊样本的相干光源100、被配置成记录所恢复的散斑图案的光电检测器200、和/或用于分析检测到的信号并生成生理相关数据的处理器500。散斑图案可以用于确定在所询问的受试者的脉动的心动周期期间的产生SPG和PPG波形的血液流动和血液体积。可以获得、处理和分析从单个光源100得出的相干光的两个不同信号,以提供与受试者的生理和病理有关的信息。

[0065] 在一些实施方式中,可以直接从信号中获得相关的生理信息。信号可被分解成其特性特征中的一个或多个特性特征,该特性特征可以通过处理器从信号中识别并提取。生理参数可以通过将波形的特性特征与同一波形或另一波形的特性特征进行比较来确定。信号的各种特征可以包括描述生理参数的嵌入信息。特性特征可以包括与某些生理信息有关或描述某些生理信息的信号的任何可确定的特性。这些可以包括但不限于:在波形中重复的峰值或其他可辨别的形状的时序、斜率的(例如峰值的)大小、峰值尖锐度(例如宽度或高宽比)、峰值的幅度、在峰值之间的幅度的差等。波形的脉动幅度和非脉动幅度两者都可以提供有用的生理信息。脉动幅度可以包括源自心脏脉冲的波形特征的任何部分,而非搏动

幅度可以表征并非源自心脏脉冲的效应(例如,患者的运动、环境光干扰等)。例如,非脉动幅度可以表征在有目的地通过动脉闭塞(例如,经由可充气的手臂箍带)阻塞脉冲之后的流幅度。

[0066] 特征的比较可以包括但不限于:特征的可量化值与相应时序的比较。比较可以是定量的或定性的。定量比较可以包括例如:在特征的大小(例如,峰值幅度)或者特征的时序(例如,时间延迟)之间的差或比率。定性比较可以包括:确定哪个特征具有较大或较小的量化值、哪个波形具有较多或较少的特征或特征类型,或者哪个特征在时间上出现得较早或较晚。例如,特性特征可以是局部极值的出现次数或局部极值的出现时序。局部极值可以包括下述时间点:在该时间点中,波形在一段时间内经历相对的最大值或最小值。局部极值可以包括导数从正变为负或反之亦然并且因此导数为零(最好可由处理器500确定)的任何点。处理器500可以对波形的一个或多个脉冲内的最大值、最小值或两者的出现次数进行计数,其可以表示波形的脉动性。处理器500还可以确定极值的时序,其可以用于确定信号内或两个信号之间的时间延迟。

[0067] 在一些实施方式中,分析由光电检测器200和/或其他检测器生成的波形的方法包括将一个或多个波形分解为基函数和相应的幅度。每个基函数可以包括将因变量与自变量相关的数学表达式。用于每个基函数的因变量可以按单一系数(即相应的幅度)来换算(即相乘),使得在自变量的范围内基函数的线性组合或叠合按它们相应的幅度换算而接近于波形或接近于波形的表示。基函数可以是任何广义的基函数。通过比较基函数的幅度,生理参数可以是可确定的。作为示例,基函数可以包括周期性基函数、小波基函数等。作为非限制性示例,可以通过对波形执行傅立叶变换来分析SPG波形。使用这种方法,可以使用正弦波基函数来分解波形。因此,SPG波形的傅立叶变换提供了构建波形所需的正弦曲线的幅度和频率。如果随时间推移获得了SPG数据,则经傅立叶变换的SPG波形中相对较高频率的幅度增加可以指示增加的血管收缩。这是因为脉管紧张度的增加通常伴随着在基于血液流动所得出的波形内的心缩上行程的增加。在另一非限制性示例中,连续采集的SPG数据的傅立叶变换可以用于根据每个脉冲波形来计算一个相对较低的频率(例如1Hz)与一个相对较高的频率(例如50Hz)的幅度比率,以创建脉管紧张度的连续相对量度。这样,比较可以包括但不限于:确定哪个基函数具有较大/或较小的幅度、幅度的差、和/或一个幅度与另一幅度的比率。

[0068] 在一些实施方式中,可以选择基函数,使得分解引起依赖于除了时间以外的自变量的信号。例如,分解可以将波形从作为与时间有关的函数变换成与频率有关的函数(即,时间-频率变换),该与频率有关的函数可以通过将经换算的与频率有关的基函数叠合来描述。以这种方式,分解可以等同于对与时间有关的波形执行傅立叶变换。在许多实施方式方法中,基函数可以是周期性的(例如正弦波),并且每个基函数的频率可以是波形的基本频率(即谐波)的整数倍数。可以将一次谐波定义为等于基本频率。波形可以被分解成也定义其他空间的基函数(即,由除了时间或频率以外的自变量定义)。

[0069] 在一些实施方式中,分析方法包括用于独自分析经分解的SPG信号以得到生理参数的各种步骤。在其他实施方式中,分析方法包括用于将SPG信号与第二信号比较的步骤,其中,第二信号具有不同于对比度计量(即散斑流动信号)的生理源。例如,第二信号可以与光电强度计量有关,而不是与对比度的计量诸如PPG信号有关,该PPG信号源自脉管系统的

周期性体积扩张,而不是流动速率的周期性变化。检测到的光电强度计量可以被转换成吸收的计量。该转换可以使用辐射输运方程以数字方式执行,或者通过各种扩散近似值之一进行估计。例如,可以通过使用具有用于平均路径长度的先验估计的比尔-朗伯(Beer-Lambert)定律来近似吸收的计量。比尔-朗伯定律指出,传输穿过样本的强度百分比与吸收系数的指数乘以路径长度成逆相关。吸收的计量也可以通过所检测到的信号的逆强度来近似。

[0070] 第二信号可以源自包括但不限于下述的任何参考信号:ECG信号、PPG信号、血压信号、心输出量的其他量度等。在一些实施方式中,ECG信号或其他参考信号可以在无PPG信号或作为PPG信号的替代的情况下使用。SPG信号和参考信号可以分别被认为是经修改的载波,其中,载波是表示心动周期的周期性的简单波形(例如,正弦波形),并且载波的修改包括嵌入的生理信息。在一些实施方式中,参考信号可以不是波形。例如,参考信号可以是单个值、间歇取样值的集合或连续取样期间内的平均值(例如,血压读数)。

[0071] 一些特征可能内在于每个信号独自的动态,而其他特征可能与信号的比较有关。内在于每个信号的特征可以通过所选择的基函数的幅度或通过所选择的基函数的幅度(即系数)的比率来描述。在与频率有关的基函数的情况下,该比率可以是谐波比率。可以通过将一个基函数的分解的幅度除以另一基函数的分解的幅度来计算比率。在一些实施方式中,在取样期间内(例如100个脉冲、500个脉冲、1000个脉冲、5,000个脉冲、10,000个脉冲等)为记录的波形中的每个脉冲(即周期)计算一个或多个比率。比率可以是简单的或复杂的,并且可以包括幅度的和、差、乘积和商或其他适合的数学运算。脉冲分布上的变化性可以与生理参数有关。分析方法可以包括为脉冲本样确定比率值的分布。这样做时,处理器500可以生成直方图,在该直方图中,将比率值的连续范围离散并且将呈现落入每个被离散的范围内的比率值的经取样的脉冲的数量制成表格(直方图的图解表示不一定需要显示)。

[0072] 图5例示了算法的示例,其可以由处理器500执行以对由处理器500根据从光电检测器200接收的输入所生成的SPG信号计算统计数据。该算法命令处理器500从SPG信号或SPG波形中提取单个脉冲,将提取的脉冲附加到其自身1000次,执行快速傅立叶变换(FFT),使用峰值查找例程以计算谐波比率,并且针对在从SPG信号得出的数据集中识别的每个顺序脉冲重复该过程。一旦完成每个脉冲,处理器500就可以生成描述数据集内所计算的谐波比率的分布的统计数据。

[0073] 考虑两个信号的特征包括但不限于:PPG信号和SPG信号中不同特征之间的时序差异(例如,信号峰值、心缩峰值、心舒张峰值、重搏切迹、最小值(即“最低部(foot,足)”)等)、全宽度半最大值之间的差、斜率之间的差、峰值尖锐度之间的差、载波的相位差以及载波谐波的相对大小(即幅度)。例如,可以将SPG信号的一个或多个谐波比率与参考信号中的相同谐波比率(例如多个比率的比率)比较。谐波比率可以表征信号的脉动性(即,谐波比率越大表征信号脉动越大),并且谐波比率的比较可以指示组织健康状况。例如,患有晚期血管疾病的某人可能显示相对脉动的SPG信号和相对较弱的PPG信号,其中谐波比率较微小。例如,第三次谐波与第五次谐波的比率可以用于表征脉动性。该方法可以包括SPG信号与用于提取特征的时序的参考信号和/或用于比较特征的参考信号的任何有用的比较,其描述生理参数。本文公开的实施方式通常涉及SPG信号的结构和时序特征。这些时序特征可以从包括但不限于PPG或ECG的若干技术之一推导出。

[0074] 图6例示了可以由处理器500执行以计算检测到的SPG信号与检测到的PPG信号之间的时间延迟的算法的示例。处理器500可以根据从光电检测器200接收到的相同的原始输入信号生成SPG信号和PPG信号。可以通过计算由光电检测器200检测到的在原始信号中的像素间对比度的量度来生成SPG信号。可以通过计算由光电检测器200检测到的原始信号的DC平均强度来生成PPG信号。两个信号可以由处理器500附加地滤波。处理器500可以采用峰值发现 (peak-finding) 算法来定位SPG和PPG信号内的峰值,并计算对应峰值之间的一系列时间延迟。

[0075] SPG波形分解方法可以包括但不限于:确定谐波幅度的傅立叶分解,小波分解,分解成非连续基函数(例如,梳尺函数或矩形函数)以及抽象特征分解。抽象特征分解将波形分解成抽象特征(即,可以由处理器500确定并比较的一个或多个非连续的定量值,其描述了波形的一个或多个特性特征)。例如,抽象分解可以包括将波形分解为包括但不限于下述的特性特征:峰值的时序、特定时间段内不同峰值的整数计数、波形突破特定幅度的次数的整数计数、和/或本文所述的其他特性特征。在某些情况下,特征可以是是否满足一定标准的二进制描述(例如,心缩峰值是否比心舒张谷值高50%)。

[0076] 除了分解波形,处理器500还可以生成和/或显示数据的有用表示,诸如直方图和程度检验表。例如,处理器500可以生成程度检验表作为小波变换的幅度的表示。图7A例示了可以由处理器500执行以从检测器200输入所生成的SPG和PPG信号中提取生理参数的算法的示例,其使用处理器500来对从信号中提取的数据子集执行小波变换。小波变换有利地在所有时间点上提供频率信息,而无需选择用于分析(例如,如使用FFT)的区段。图7B和图7C例示了由处理器从检测器输入生成的SPG信号(底部)和由处理器从SPG信号生成的程度检验表(顶部)的示例。图7B例示了在具有正常脉管紧张度的受试者上所采集的基线数据。图7C例示了从同一运动后的受试者所采集的数据(血管舒张条件)。如图7B和图7C所示出的,增加的动脉阻力可以与减小的较高频率的动脉分量相关,如由在图7C相对于图7B中用于较高频率(例如5至6Hz)的通常在所有取样的时间值处的较低的标度值所指示的。

[0077] 示例

[0078] 以下是本文提出的系统和方法的具体实例。

[0079] 示例1:SPG-PPG时间延迟

[0080] 这里的示例说明了提取SPG与PPG信号之间的时间延迟。表示血液流动速度的SPG信号的形态特性与表示组织脉管扩张的PPG信号的形态学特性略有不同。PPG和SPG信号之间的一个对比特征是PPG信号峰值(即脉冲内的最大值)在时间上滞后于SPG峰值。每个信号中的不同的重复特征诸如峰值或谷值(即脉冲内的最小值)可以用于测量峰值之间的该时序偏移。

[0081] 图8A以蓝色和红色分别示出了在相同时间帧内检测到的原始SPG和PPG信号。在该示例中,两个信号之间的微小时序偏移(由黑线指示)在视觉上是可辨别的。测量该时序偏移提供了有意义的生理信息。图8B示出了在三种不同的生理条件下的四个受试者的平均时间延迟。在运动后获得正方形,在基线处获得菱形并且在冷加压挑战(冷加压挑战包括将受试者的手浸入冰水中约30秒)期间获得圆形。该数据说明时序偏移特征与脉管紧张度有关。脉管紧张度可以指血管相对于其最大膨胀状态所经历的收缩程度。运动将脉管系统放松以增加血液流动,而冷加压将脉管系统收缩以减少血液流动。数据显示,当血管相对地收缩

时,所有受试者都会经历较大的时序偏移。脉管紧张度的增加(即动脉僵硬度)可能引起血管的弹性扩张延迟和/或减弱。可以在检测到的PPG信号相对于SPG信号的时序偏移和/或峰值尖锐度中检测到该结果。最后,图8C示出了平均时间延迟与受试者年龄之间的相关性。在该研究中,记录基线信号,并且然后在受试者通过下述方式而经受动脉闭塞和复原时连续记录信号:所述方式为对受试者的手臂施加血压箍带并周期地对箍带加压(例如100-220mmHg不超过3分钟)并且然后快速地将箍带减压(例如3-5分钟复原)。这样做时,预期受试者的被询问的血管在血管收缩和充血诱发的膨胀状态之间循环。用于图8C中每个受试者的时间延迟在充血后血管舒张期间是平均的。数据示出,时序偏移趋向于随着年龄而增加。该相关性的拟合度(r-squared:拟合优度、可决系数、决定系数)为0.8,并且指示时间延迟可以用于与老化过程相关的动脉粥样硬化的敏感量度。动脉粥样硬化能够降低血管顺应性,并且像脉管紧张度一样,可以延迟和/或减弱被询问血管的充盈。因此,在检测到的PPG信号与SPG信号之间测量到的时间延迟可以预测动脉粥样硬化。

[0082] 示例2:SPG谐波含量

[0083] 该示例说明了根据对SPG信号动态独立分析来得到生理信息。随着脉动流从心脏行进到四肢,输入脉冲被包括下述的若干脉管特性所扭曲:动脉粥样硬化阻塞、动脉分支、脉管顺应性和血压。通过在逐个脉冲的基础上分析SPG波形的频率含量,可以定量地得到这些特性。图9A至图9E说明了用于从检测到的SPG信号提取频域谐波含量的方法。单个脉冲首先在时间序列数据内由处理器500识别(图9A),由处理器500提取(图9B),将该单个脉冲附加多次诸如1000次到其自身(图9C),并且然后经由FFT进行频率变换,以便产生近似傅立叶级数展开的谐波频谱(图9D)。然后,该频谱用于基于任意两个谐波来计算谐波比率。然后为在给定数据集内的每一单个脉冲重复该过程,产生谐波比率的分布,如图9E所例示。可以相对于基本频率(例如,二次谐波比率、谐波比率2 (SPGHR2),是二次谐波与基本频率的比率,依此类推)或相对于谐波频率彼此之间(例如,谐波比率3-2是三次谐波与二次谐波之比,依此类推)来定义该谐波频率。

[0084] 图10描绘了SPG信号的三次谐波比率 (SPGHR3) 与受试者年龄之间的相关性。它示出了在三次谐波比率与年龄之间的强逆相关性,指示了如通过本文公开的系统和方法得出的,频率含量随着个体变老而减小。频率含量(即谐波含量)通常可以描述为波形的频率分量。谐波含量可以与整体脉管健康状况相关。在文献中已经示出,由于在动脉分支处的指数不匹配而使高频率信号分量减弱,脉动频率含量(相对较高的频率)随着年龄而减小。体液与血管之间的折射率影响沿血管的波速的传播,并且会受到动脉的截面面积和弹性成分的影响。健康的脉管系统通常在血管分支点处的母子血管之间在折射率上是良好匹配的。动脉粥样硬化可以影响血管的弹性和截面面积,并因此影响血管的折射率。由于折射率取决于血管的截面面积,因此动脉粥样硬化影响较大的母血管的折射率可能不同于其如何影响较小的子血管的折射率。动脉粥样硬化可以引起母血管与子血管之间的指数不匹配。本文公开的系统和方法可以用于量化谐波含量和/或表征受试者的脉管健康状况。所确定的生理信息可以指示在动脉分支部位的指数不匹配,其可以预测动脉粥样硬化。

[0085] 示例3:临床效用的另外的证据

[0086] 使用两个信号之间的时序比较以及从SPG的结构推导出的频率含量,可以将两个不同的患者组分开。第一组由年龄在50岁以上的具有心血管风险因素的一些组合的个体组

成。第二组由35岁以下的健康对照组组成。图11描绘了如由本文公开的系统和方法所确定的,受试者(由三角形指示的第一组和由圆形指示的第二组)相对于它们的时序偏移(即,时间延迟)和它们的所测量到的第三谐波比率的散点图。如在图11中示出的,可以基于时间延迟和第三SPG谐波比率在散点图中将两组可辨别地分开。一般而言,包括具有心血管风险因素的较年长受试者的第一组,倾向于比包括较年轻健康受试者的第二组具有更大的时序偏移和更低的第三谐波比率,其通常使第一组位于散点图的左上部分,而使第二组位于散点图的右下部分。因此,时序延迟与第三谐波比率的组合可以是诊断心血管疾病的有用因素(以及年龄)。本文公开的系统和方法也可以具有其他潜在的临床应用。

[0087] 尽管已经在特定的实施方式和应用方面以概括和详细的形式描述了本发明,但并不意味着这些描述以任何方式将其范围限制于任何这样的实施方式和应用,并且将理解的是,在不背离本发明的精神的情况下,本领域的技术人员可以对在本文中所例示的方法和系统中所描述的实施方式、应用和细节以及它们的操作进行许多替换、改变和变化。

[0088] 除了本文描述的那些之外,根据前述描述,本发明的各种修改对于本领域技术人员将是显而易见的。这样的修改也旨在落入所附权利要求的范围内。本申请中引用的每个参考文献通过引用整体结合在本文中。

[0089] 尽管已经示出并描述了本发明的优选实施方式,但是对于本领域技术人员而言显而易见的是,可以对其做出不超出所附权利要求的范围的修改。因此,本发明的范围仅由所附权利要求书限制。权利要求中列举的附图标记是示例性的,并且仅是为了便于专利局审查,而不以任何方式限制。在本专利申请中提出的附图包括角度、尺寸比例等可以按比例绘制,也可以不按比例绘制。在一些实施方式中,附图仅是表示性的,并且权利要求不受限于附图尺寸。在一些实施方式中,本文所描述的使用术语“包括”对本发明的描述包括可以被描述为“由……组成”的实施方式,因此,使用术语“由……组成”满足了要求保护本发明的一个或多个实施方式的书面描述的需求。

[0090] 所附权利要求书中列举的附图标记仅是为了易于对该专利申请进行审查,并且是示例性的,并且不旨在以任何方式将权利要求书的范围限制为在附图中具有相应附图标记的特定特征。

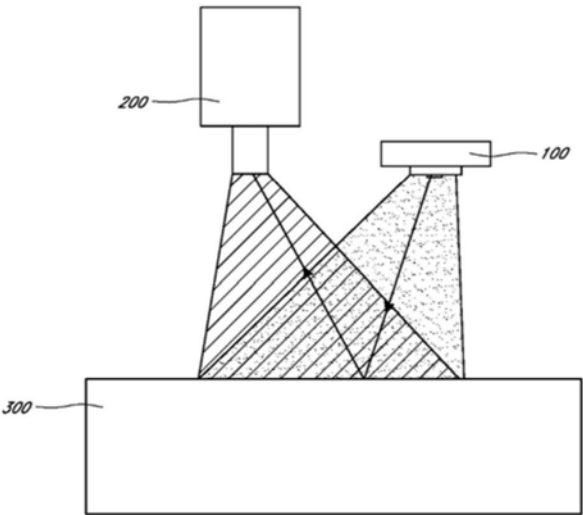


图1A

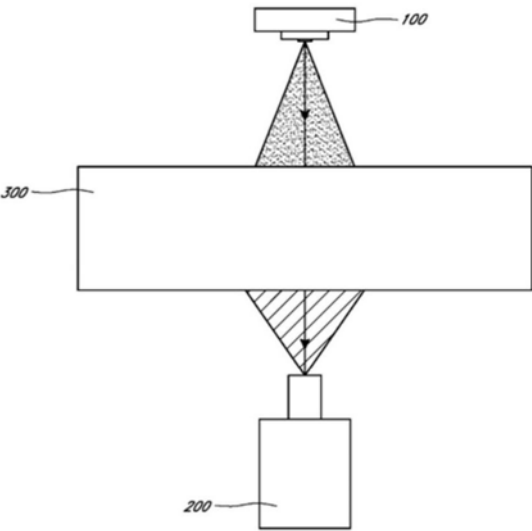


图1B

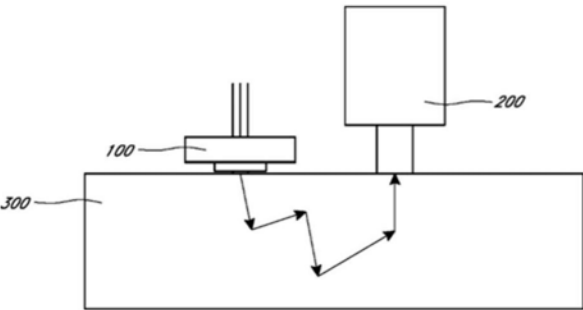


图1C

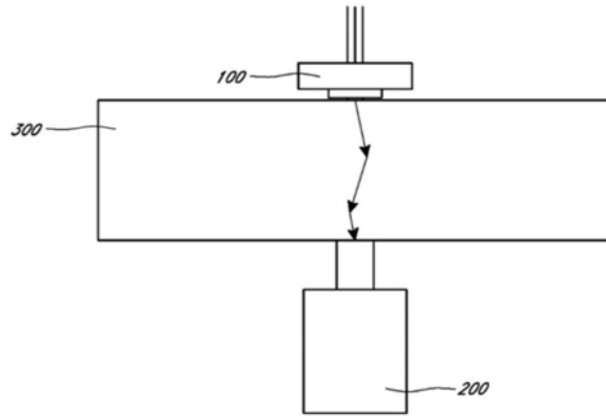


图1D

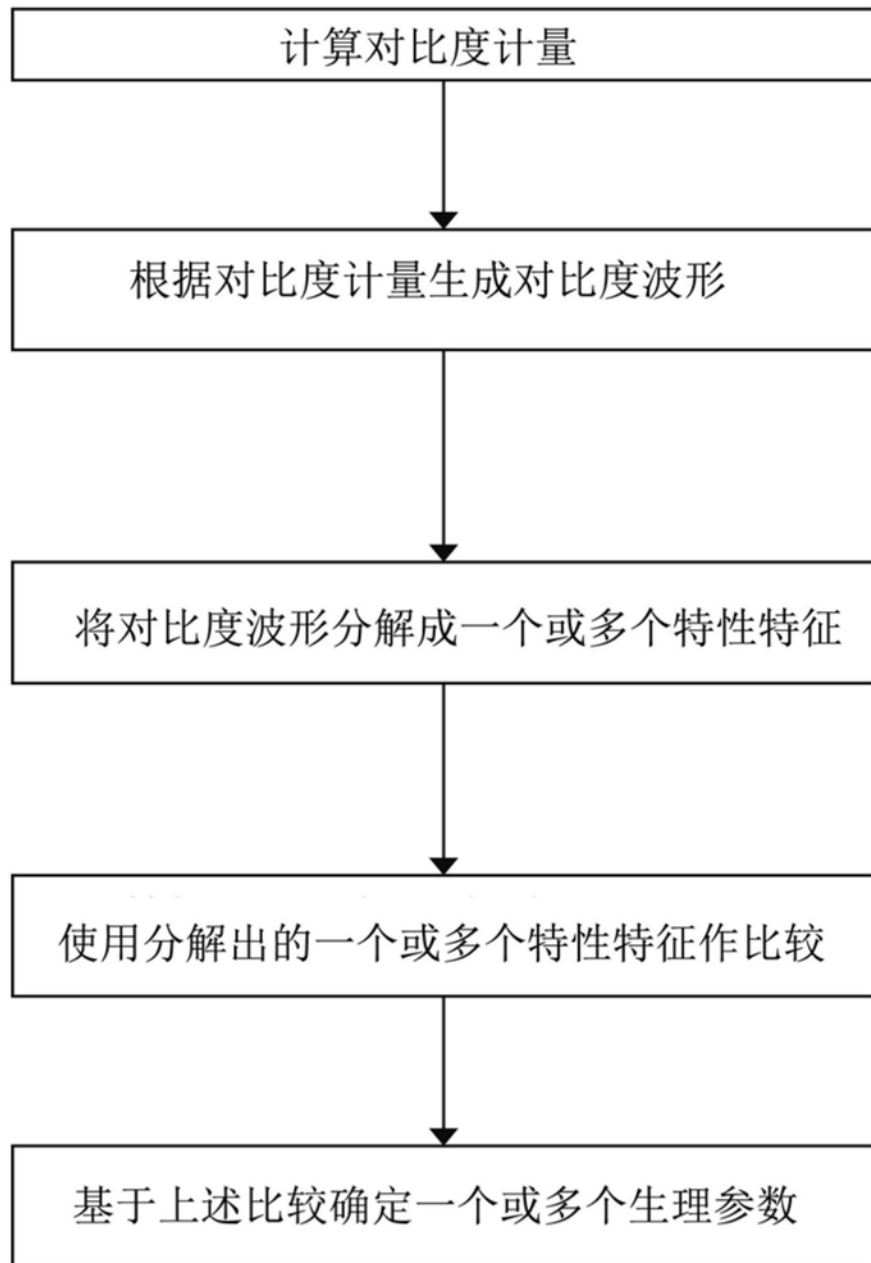


图1E

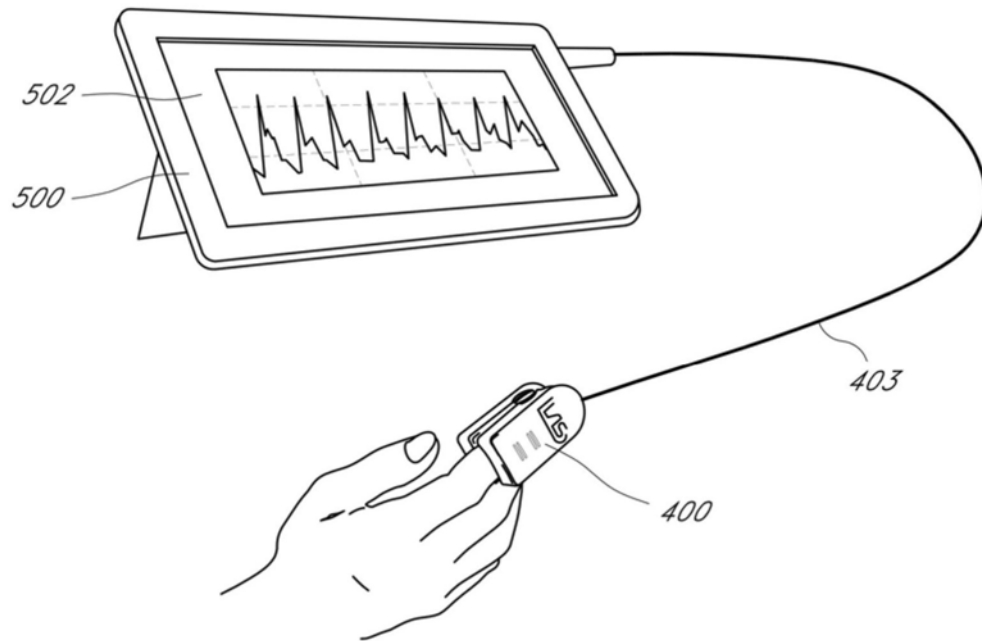


图2

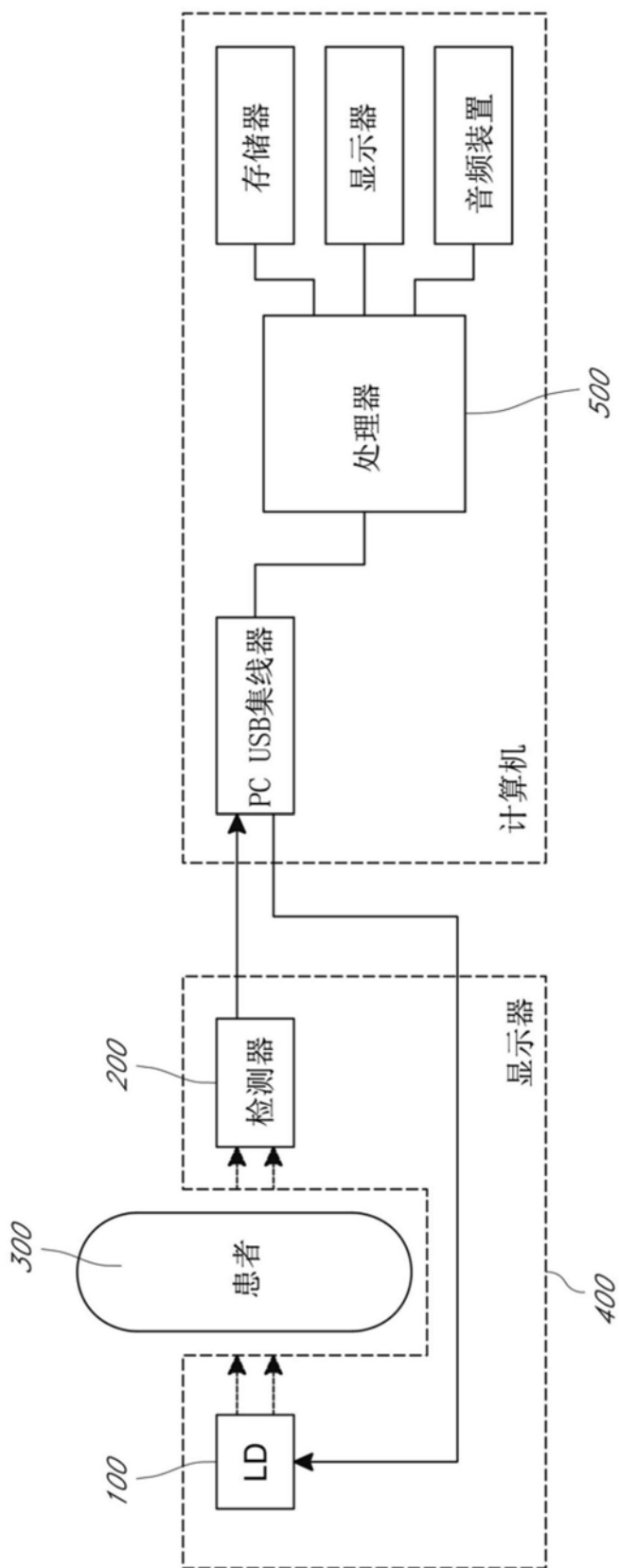


图3

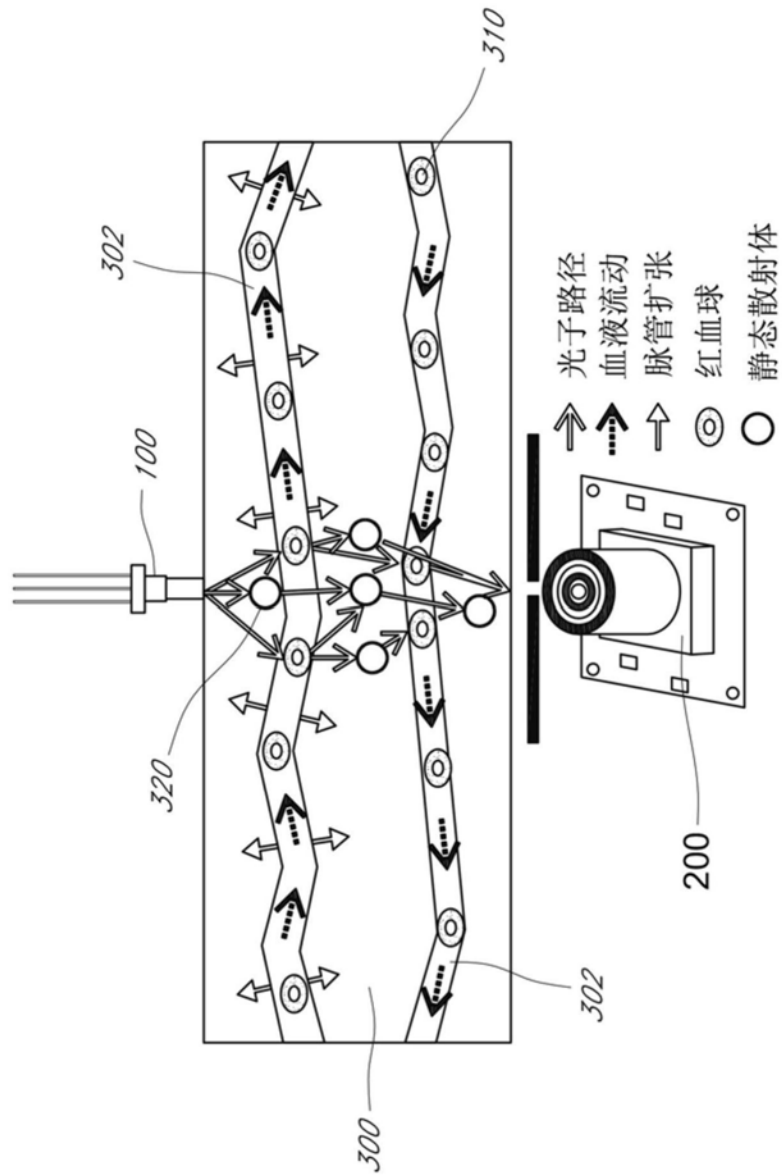


图4

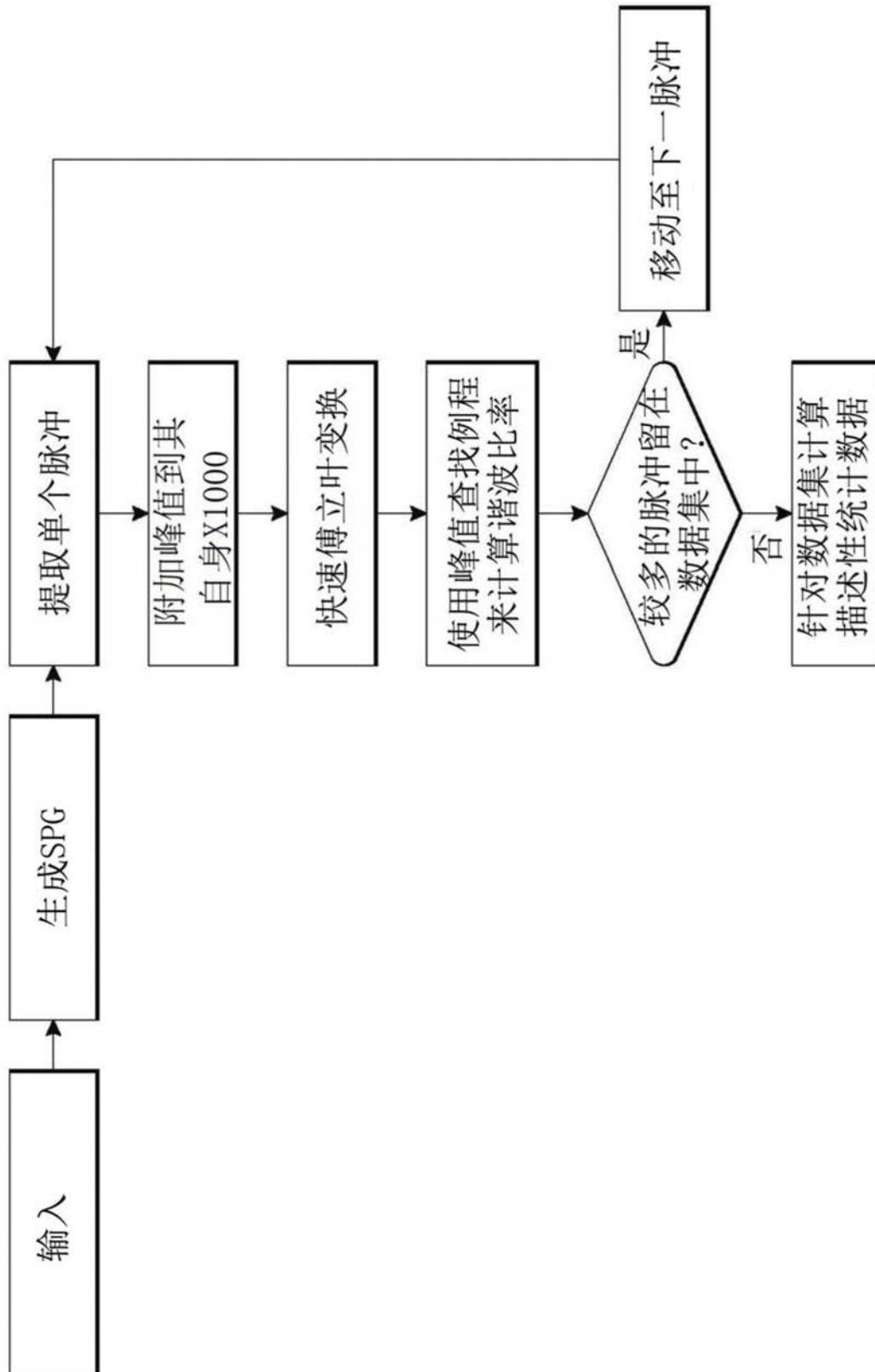


图5

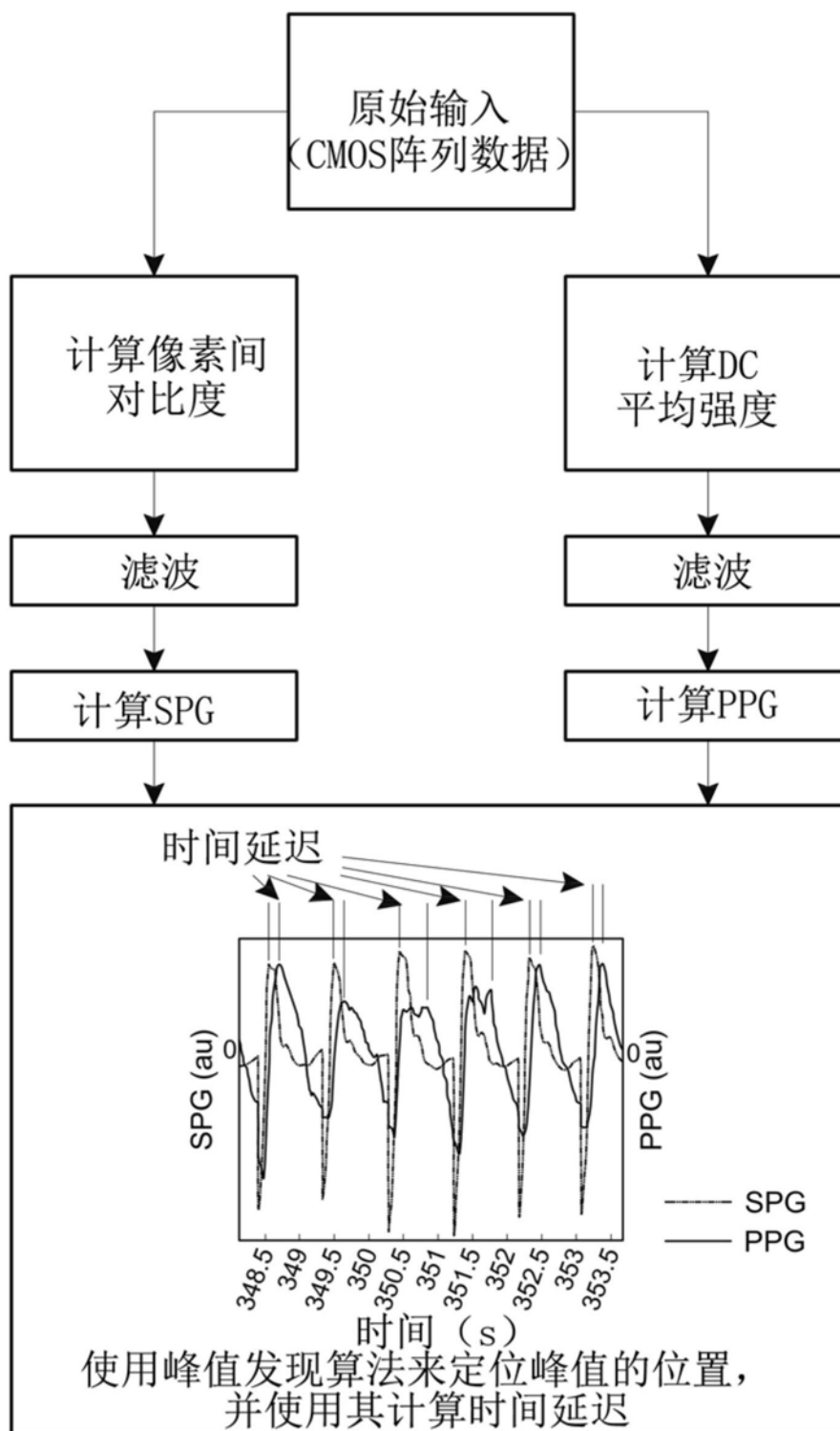


图6

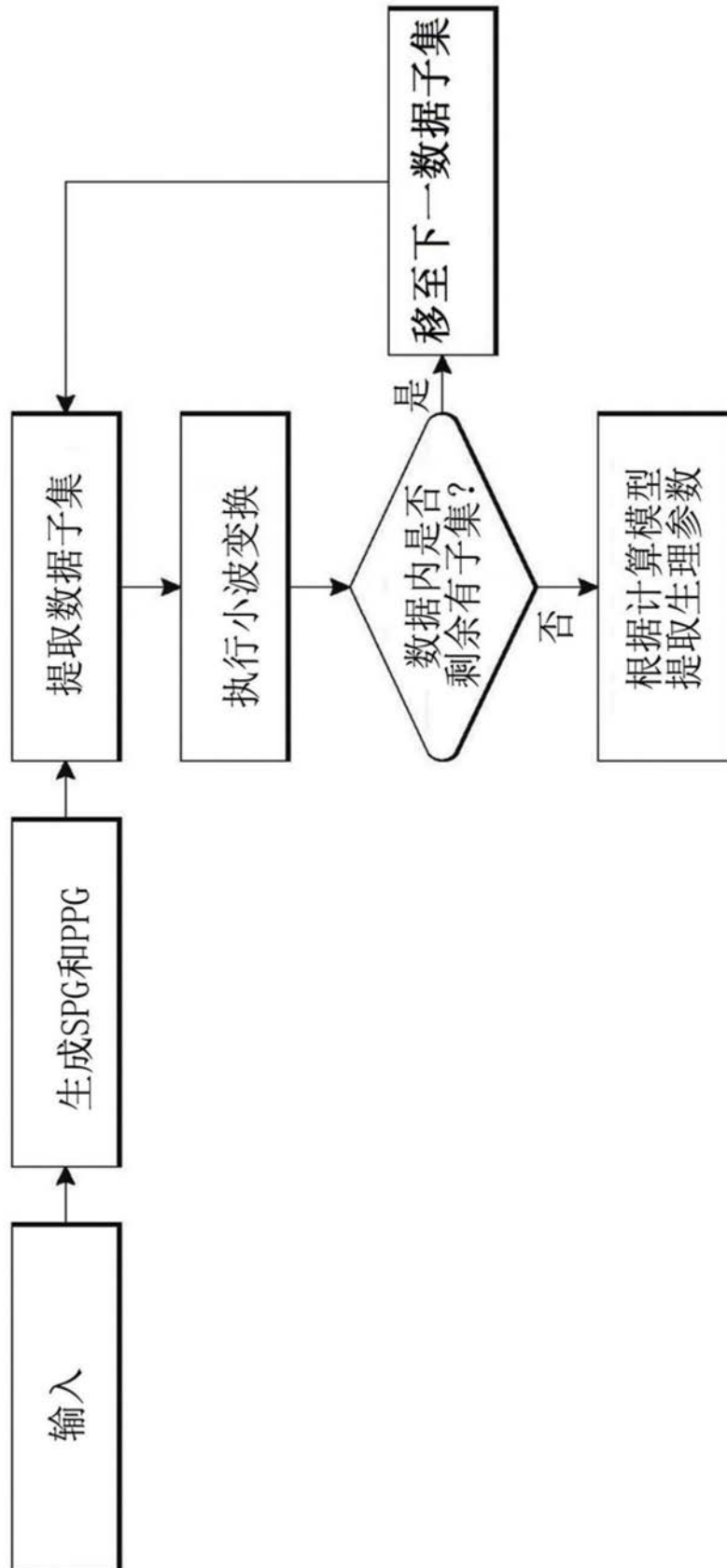


图7A

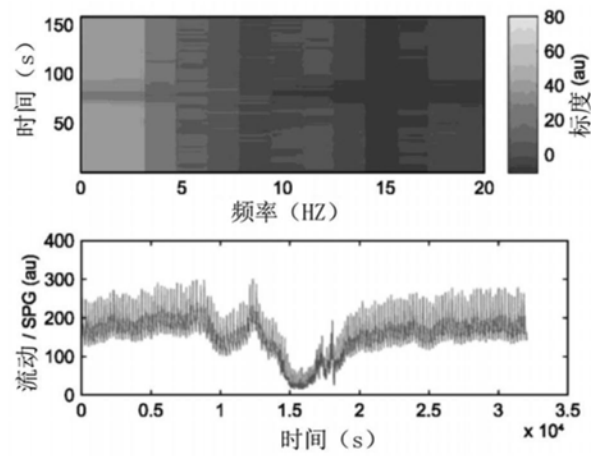


图7B

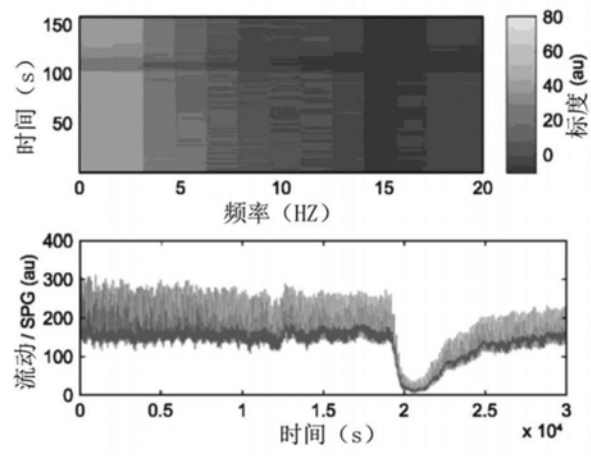


图7C

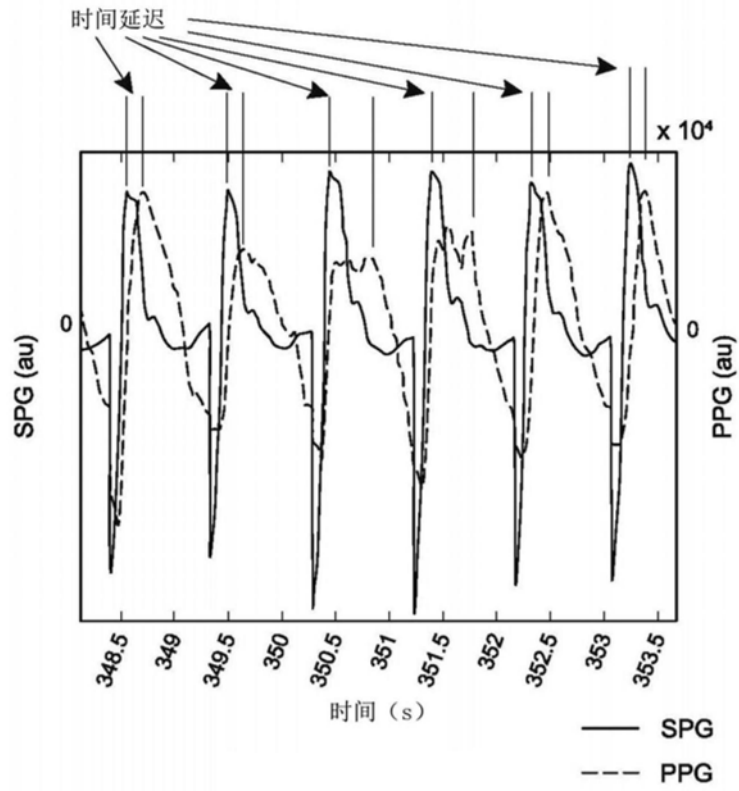


图8A

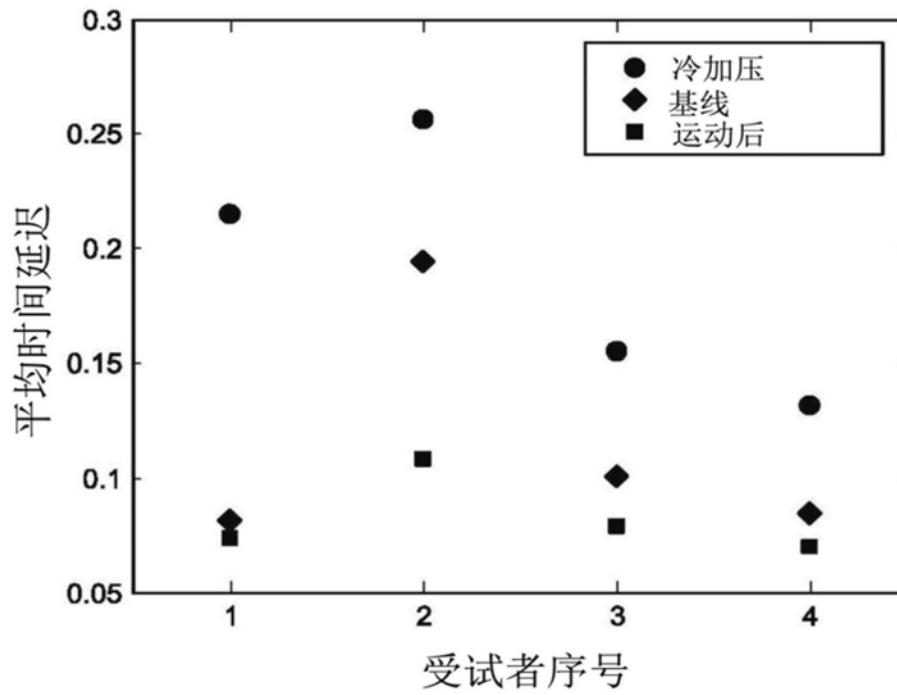


图8B

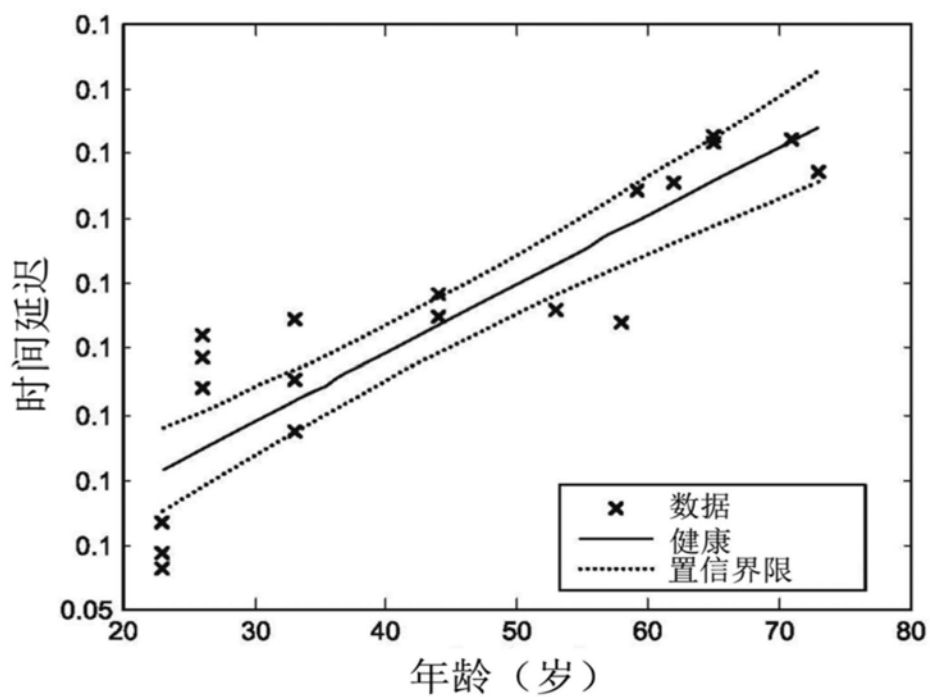


图8C

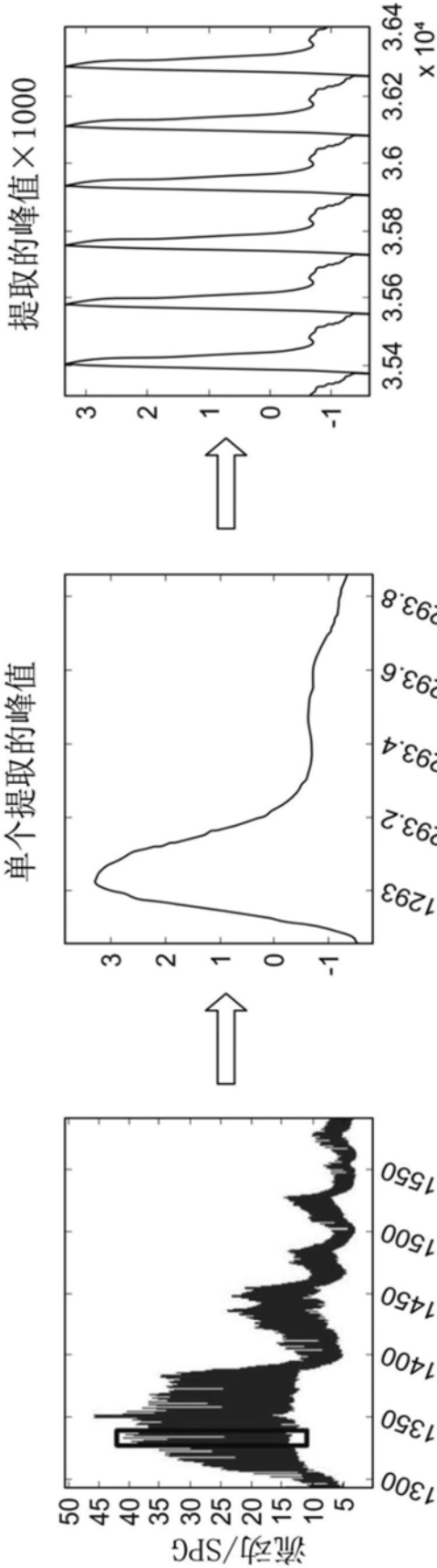


图 9C

图 9B

图 9A

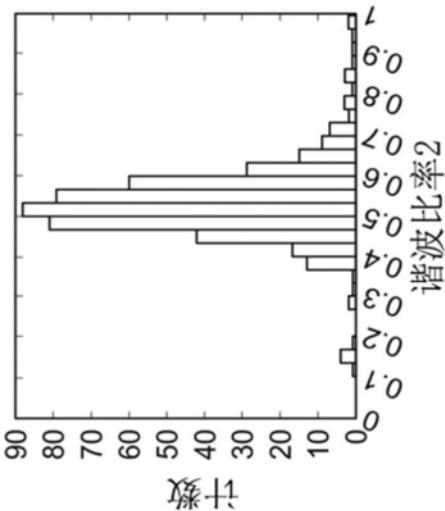


图 9E

图 9D

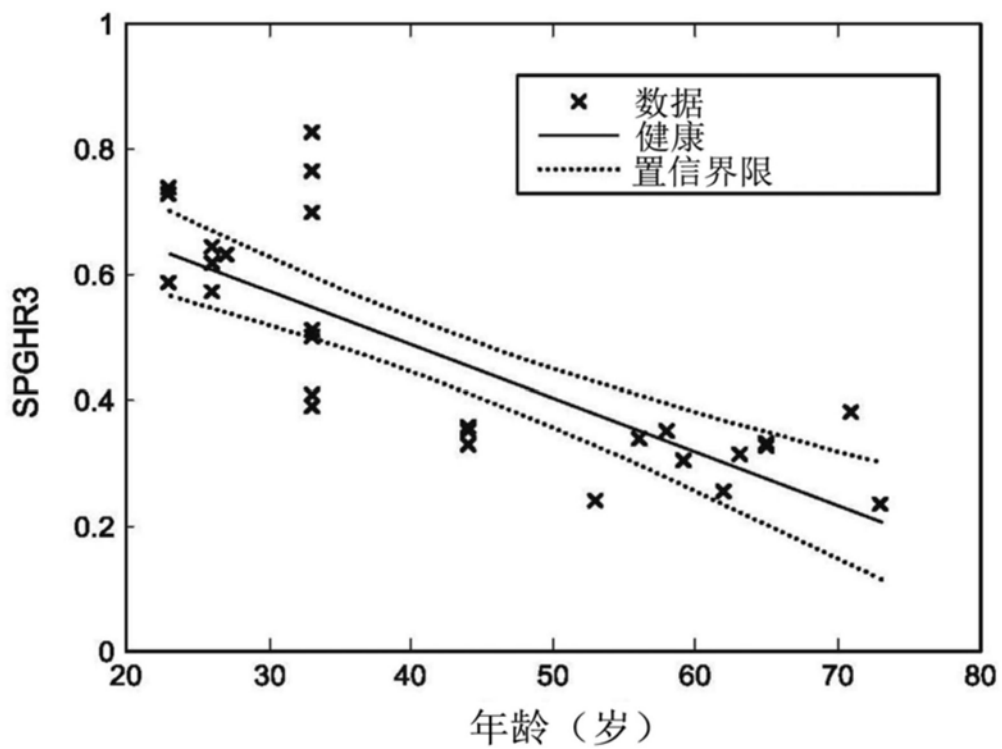


图10

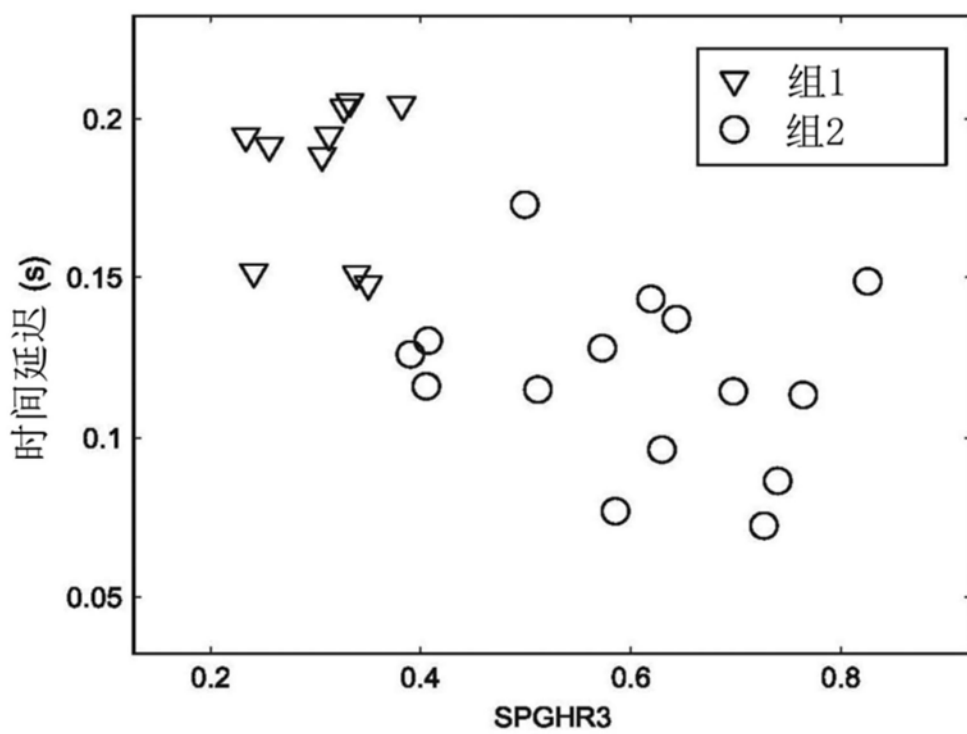


图11

专利名称(译)	通过使用相干光源进行生物组织询问的非侵入式血液动力学评估		
公开(公告)号	CN110944575A	公开(公告)日	2020-03-31
申请号	CN201880038856.4	申请日	2018-04-16
[标]申请(专利权)人(译)	加利福尼亚大学董事会		
申请(专利权)人(译)	加州大学董事会		
当前申请(专利权)人(译)	加州大学董事会		
[标]发明人	肖恩迈克尔·怀特		
发明人	泰勒·拜沃特斯·赖斯 迈克尔·吉森 布鲁斯·J·特龙贝尔格 布鲁斯·伊·扬 肖恩·迈克尔·怀特		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/026		
CPC分类号	A61B5/02007 A61B5/021 A61B5/0261 A61B5/029 A61B5/14551 A61B5/4875 A61B5/7257 A61B5/726 A61B5/7278 G02B27/48		
代理人(译)	王晖 吴莎		
优先权	15/488263 2017-04-14 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了用于确定受试者的生理信息的系统和方法。该系统包括：光源，该光源可沿着位于受试者外部的第一位置定位；光电敏感检测器，该光电敏感检测器可沿着位于受试者外部的第二位置定位并且被配置成检测散射光并生成信号；具有程序和存储器的处理器，其中，该处理器可操作地耦接到检测器并且被配置成接收和存储在一段时间内生成的信号；其中，该处理器被编程为：根据所存储的信号得出对比度计量，根据对比度计量计算波形，将波形分解成基函数和相应的幅度，并且比较基函数幅度以确定生理信息。

