



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02107315.5

[43] 公开日 2003 年 10 月 1 日

[11] 公开号 CN 1444901A

[22] 申请日 2002.3.14 [21] 申请号 02107315.5

[71] 申请人 财团法人工业技术研究院

地址 中国台湾

共同申请人 郭博昭

[72] 发明人 孙德铨 郭博昭

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 戈 泊 程 伟

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 8 页

[54] 发明名称 无创伤自主 (autonomic) 神经系统监测仪器系统及其用途

[57] 摘要

本发明涉及利用无创伤监测自主神经系统的无创伤仪器系统，以及使用该系统监测因药物引发自主神经系统功能改变的副作用或自主神经系统老化程度及疗效跟踪的方法。

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

- 1 一种用于监测自主神经系统的无创伤仪器系统，它包括：
 - (a) 测量动脉血压脉波或心脏电位信号的感应器，并产生代表血压脉波或心脏电位的电波；及
 - (b) 接受来自(a)的电波的分析器，它可根据傅立叶转换法或快速傅立叶转换法，以及频谱分析法计算出该电波中心律变异参数值。
- 2 根据权利要求1所述的仪器系统，其特征在于用于监测因药物引发的自主神经系统功能改变副作用，以及监测自主神经系统老化程度及其疗效跟踪。
- 3 根据权利要求2所述的仪器系统，其特征在于所述的自主神经系统功能改变副作用及老化的症状包括高(低)血压、心律不整、失眠、体温调节不良、脸红、晕眩、呕吐及盗汗。
- 4 根据权利要求1所述的仪器系统，其特征在于所述的感应器为压力感应器或一或多个电极片。
- 5 根据权利要求4所述的仪器系统，其特征在于所述的压力感应器为配带于手腕并测量手腕动脉的血压脉波的装置。
- 6 根据权利要求1所述的仪器系统，其特征在于所述的心率变异参数值选自心率周期、变异度、总频谱功率、极低频变异性、低频变异性、高频变异性、低频变异性 / 高频变异性比率、低频变异性百分比及高频变异性百分比所组成的群体。
- 7 根据权利要求1所述的仪器系统，其特征在于所述的分析器进一步包含一显示板，它可以显示纪录在分析器中的分析数据及结果。

8 根据权利要求1所述的仪器系统，其特征在于所述的分析器视需要包括报警装置以发出警告信息。

9 根据权利要求1所述的仪器系统，其特征在于所述的分析器进一步包括可将测量及分析所得结果传输至医院或医生终端的装置，且该装置进一步包括可接收由医院或医生终端传输的信息。

10 根据权利要求9所述的仪器系统，其特征在于所述的信息通过有线或无线的方式传输。

11 一种用于监测由药物引发的自主神经系统功能改变副作用的方法，其特征在于它包括在服药前后分别利用如权利要求1至10项中任一项所述的仪器系统监测并计算出心律变异参数值。如果在服药前后，所测的心律变异参数值的变化量低于某一预定数值，则表示该药物并未引发自主神经系统副作用；如果所测的心律变异参数值的变化量介于某两预定数值之间，表示药物已引发相当程度的自主神经系统功能改变；如果所测的心律变异参数值的变化量高于某预定值，表示药物已引发严重的自主神经系统功能改变。

12 一种用于监测自主神经系统老化程度及跟踪疗效的方法，其特征在于它包括利用如权利要求1至10项中任一项所述的仪器系统监测并计算出心律变异参数值，并将该参数值与同年龄正常人的参数值作比较，以判定其自主神经系统的老化程度及跟踪治疗效果。

无创伤自主（autonomic）神经系统监测仪器系统及其用途

技术领域

本发明涉及利用无创伤监测自主神经系统的无创伤仪器系统，以及使用该系统监测因药物引发自主神经系统功能改变的副作用或自主神经系统老化程度及疗效跟踪的方法。

背景技术

由于世界人口已有逐渐老年化的趋势，伴随着老年慢性病人口的逐渐增加，世界各药厂相继推出治疗老年慢性病的新药，以改善其生活品质。然而，不少已上市或即将上市的药物，除了其所给药物的活性外，同时也伴随着产生多种副作用，其中包括对自主神经(交感与副交感神经)功能的影响，由于自主神经调控人体多项自觉或不自觉的重要活动，例如：心跳、血压、血糖、睡眠、流汗、肠胃蠕动及支气管缩张。因此药物如果对自主神经具有不良的影响，将造成严重疾病(如高血压或心律不整)或生活不正常(如失眠或体温调节不顺)，反而影响患者的身心健康。这种病例在临床文献及市场报导上经常出现，例如2001年8月25日，美国 Associated Press 报导英国药厂 Glaxo Smith Kline PLC 所销售的忧郁症治疗药物 Paxil 因造成痉挛，夜晚盗汗，及自杀念头等自律及中枢神经系统的副作用，而遭到美国一群病人的控告。虽然药厂及医生对自主神经的副作用有所认知，医疗界目前对改善由药物引起的自主神经副作用并无良策，同时也由于没有直接测量的方法与技术。

目前，世界各药厂在新药开发期间，都是利用动物实验评估新药的神经毒性，通常只有低毒性的药物才会进入人体实验阶段。而在人体临床实验期间，医生仅能以口头或问卷的方式，调查该药物是否会影响到自主神经的正常功能，例如：失眠、脸红、心悸或眩晕等现象，再配合血压及心跳的测量，判断该患者在自主神经方面的反应。然而这种评估仍较局限，许多发生急性或慢性药物副作用的案例，都是由

于病人同时服用多种药物，药物-药物间的交叉作用而引发或扩大副作用。由于临床测试期间，不可能对所有药物的合并使用进行试验，因此副作用的问题仍层出不穷。

另外根据临床经验，急性且较严重性的副作用案例仅占服药病人的极少数(通常低于 0.1%)。因此未达一千人的人体临床试验，在统计上将不会出现急性严重的自主神经副作用病例；即使一万人(很少药厂会使用如此大规模人体试验)的人体试验，也仅会出现十个左右的严重病例。基于此种低于 1%出现率的特殊病例，一般临床试验报告均以“原因不明”为理由，排除在正常分析讨论的范围，而未因此而放弃该药上市的机会。然而当新药上市时，服用病人动辄超过百万人，急性副作用的病例突然增加(超过百人以上)，造成卫生主管机关、药厂及医生的恐慌，甚至停止销售。美国大药厂 American Home Product 最近停止销售的减肥药-朋芬(Fen-Phen)，是于 1996 年经美国食品药品监督管理局(FDA)核准上市，在全球超过六百万人使用，然而由于该药严重破坏心阀及神经系统，于 1997 年被禁卖，该公司亦已赔偿一名美国妇女美金两千七百万，而后续的集体诉讼预估赔偿金额将超过十亿美金，可见药物副作用不仅造成药厂销售利润损失，而且还得负担庞大的法律赔偿费用。

另外，以口头或问卷方式追踪药物的影响，因调查不够频繁(通常利用门诊时进行)，所以对于急性副作用无法防止，而且病人在主观上对自主神经功能(例如夜晚是否盗汗、是否曾心律加速、是否眩晕等)的表现常有不正确的认知或记忆(尤其是年纪较大的病人)，因此常造成副作用案例的发生。

此外，随着人口老年化，各种防止人体衰老的药物或治疗方法也逐渐普及，某些医师们也认为可以减慢老化过程，甚至已老化的生理组织也可以经治疗再恢复功能。通常抗老化医师会先要求病人作一系列的体检，估计其老化程度，例如病人血液中的生长激素及性激素的含量，若其比同年龄层正常人为低，则表示其“生理年龄”比“岁数年龄”高。医生们也利用其它物理方式来检测其生理机能，例如病人平躺一段时间后突然站立，观察病人是否有眩晕或站立不稳的现象；或医生手持一张小纸(或钞票)，突然放开，观察病人等候在下端的手

指能否迅速抓住小纸等试验。进行上述检查的理由是由于眩晕现象与人体自主神经调节血压突然变化的功能有关，而抓小纸试验则与人体脑部机能、神经传递及肌肉收缩功能有关。然而，这些及其它物理性测试仅能作定性评估，无法将其数量化。抗老化医生常利用药物(如激素)、物理治疗、加强运动或补充营养等方法，协助病人延缓老化，甚至回复青春，然而在这些治疗过程中，急需一个简易且量化的测量方法，以追踪疗效。至于在抗老化诊断及治疗方面的应用，目前文献上并未发现有类似利用心律变异作为老化指标的方法或仪器系统。

因此，医学界极需一个无创伤、操作简便、且能监测其自主神经功能及数量化老化生理状态的方法与仪器，以避免药物严重的副作用或协助抗老化医师的病情诊断及疗效评价。

近年来，欧洲心血管协会和北美起搏与电生理协会(心率变异性：测量标准、生理解释和临床应用；Circulation 93: 1043-1065; 1996)及 Malliani 等人(在心跳频率领域探测心血管神经调节；Circulation 84: 482-492; 1991)发现心率变异性(Heart Rate Variability)除了受呼吸波动的影响外，还反应了自主神经的功能。所谓心率变异性是指心脏跳动的速率(即心率)，除了静态情况下维持在每分钟 60-90 次外，还隐藏了一些规则或不规则的波动。由于这些波动的幅度太小，过去传统的分析方式无法进行精确的分析。直到计算机及频谱分析的技术出现后，Akselrod 等人(心率波动的能量波谱分析：一种控制心跳的心血管控制；Science; 213: 220-222; 1981 及心血管参数中的波谱分析：一种定量研究自律控制的工具；Trends in Pharmacological Science; 9: 6-9; 1988)及 Kuo 等人(使用私人计算机对动脉血压进行连续、在线、即时的波谱分析；American Journal of Physiology; 264: H2208-H2213; 1993)借助频谱分析的协助，发现心率变异性中微小的波动可区分为两群，一般称为高频(High Frequency, HF)和低频(Low Frequency, LF)变异性，并进一步将低频变异性细分为极低频和低频变异性。De Boer 等人(人血液动力学波动和压力感受器反射敏感性：一种心跳模型；美国生理期刊；253: H680-H689; 1987)经由动物及人体实验，证实心率变异性中的变异度(Variance)，总频谱功率(Total Power, TP)或高频变异性(HF)代表副交感神经功能，而低频

变异性与高频变异性的比值(LF/HF)或低频变异性的比例(LF%)则反应了交感神经活性。

测量心率及其变异性的方法很多,最常见的有两种,一种是测量患者的动脉血压信号,该测量可以是有创性(压力感应器植入人体内部的动脉),也可以是无创伤的(压力感应器置于动脉附近的皮肤表面),另一种则是利用电极片贴于患者胸前,测量其心电信号,再换算为心率,将量得血压或心电波动中的峰-峰间距或谷-谷间距用倒数换算即可得到心率(Heart Rate, HR),而心率随时间所产生的微小波动,可利用傅立叶转换法(Fourier Transform)转换成频谱,并依定义分出高频、低频及极低频变异性,再由 2D 频谱图(Power Spectrum Density-Frequency)在其相对应的频率范围内积分获得每一变异性的功率(power)。Yang 等人(体外循环过程中连续、在线、即时的 SAP 信号波谱分析;美国生理期刊;268: H2329-H2335;1995)将人类频率范围定义为:高频(0.15-0.40Hz)、低频(0.04-0.15Hz)及极低频(0.003-0.04Hz)。

中国台湾公告号第 363404 号专利揭示了利用心率变异分析心电转换器(内含电极片),测量病人心脏收缩时所发出的电位信号,再以傅立叶转换法(Fourier Transform)及频谱分析计算出心律变异性,但是该发明的目的在于提供一种新型的心率变异分析心电转换器,且其特征在于新型软硬件的设计及仪器系统。

前述已有技术中尚未发现揭示或建议本发明监测药物引发自主神经系统副作用,以及测量“生理年龄”的用途。

本发明的目的是提供一种可以随时监测自主神经副作用的发生,并于初期即发现而提出警告,以避免严重副作用的仪器系统及方法;并通过监测自主神经活性,跟踪自主神经系统老化的防治。

发明内容

本发明提供了一种无创伤的仪器系统,它可用于监测因药物引发的自主神经副作用,以期望能防止急性或慢性脑神经副作用;并可用于测量以自主神经活性为基础的“生理年龄”,以监控神经系统的老化。

具体讲，本发明涉及一种用于监测自主神经系统的无创伤仪器系统，它包括：

- (a) 测量动脉血压脉波或心脏电位信号的感应器，并产生代表血压脉波或心脏电位的电波；及
- (b) 接受来自(a)的电波的分析器，它可根据傅立叶转换法或快速傅立叶转换法，以及频谱分析法计算出该电波中心律变异参数值。

根据本发明的仪器系统，它用于监测因药物引发的自主神经系统功能改变副作用，以及监测自主神经系统老化程度及其疗效跟踪。所述的自主神经系统功能改变副作用及老化的症状包括高(低)血压、心律不整、失眠、体温调节不良、脸红、晕眩、呕吐及盗汗。

所述的感应器为压力感应器或一或多个电极片，它为配带于手腕并测量手腕动脉的血压脉波的装置。

所述的心率变异参数值选自心率周期、变异度、总频谱功率、极低频变异性、低频变异性、高频变异性、低频变异性 / 高频变异性比率、低频变异性百分比及高频变异性百分比所组成的群体。

所述的分析器进一步包含一显示板，它可以显示纪录在分析器中的分析数据及结果。分析器视需要包括报警装置以发出警告信息。分析器还进一步包括可将测量及分析所得结果传输至医院或医生终端的装置，且该装置进一步包括可接收由医院或医生终端传输的信息。该信息通过有线或无线的方式传输。

本发明还涉及一种用于监测由药物引发的自主神经系统功能改变副作用的方法，它包括在服药前后分别利用本发明所述的仪器系统监测并计算出心律变异参数值。如果在服药前后，所测的心律变异参数值的变化量低于某一预定数值，则表示该药物并未引发自主神经系统副作用；如果所测的心律变异参数值的变化量介于某两预定数值之间，表示药物已引发相当程度的自主神经系统功能改变；如果所测的心律变异参数值的变化量高于某预定值，表示药物已引发严重的自主神经系统功能改变。

本发明进一步涉及一种用于监测自主神经系统老化程度及跟踪疗效的方法，它包括利用本发明所述的仪器系统监测并计算出心律变异

参数值，并将该参数值与同年龄正常人的参数值作比较，以判定其自主神经系统的老化程度及跟踪治疗效果。

附图说明

图 1 显示本发明较好的实施例示意图。

图 2 显示大鼠经氯压胍处理后，其心律变异性参数值的变化。

图 3 显示大鼠经育享宾宁处理后，其心律变异性参数值的变化。

图 4 显示病人服用降血压药物前后，其心律变异性参数值的变化。

图 5 显示对照组与实验组的变异度，及其与年龄间的关系。

图 6 显示对照组与实验组的高频变异性，及其与年龄间的关系。

图 7 显示对照组与实验组的低频变异性，及其与年龄间的关系。

图 8 显示对照组与实验组的极低频变异性，及其与年龄间的关系。

具体实施方式

本发明涉及利用无创伤技术测量自主神经系统的仪器系统，它包括(a)测量动脉血压脉波或心脏电位信号的感应器，并产生代表血压脉波或心脏电位的电波；及(b)接受来自(a)的电波的分析器，其可依傅立叶转损法或快速傅立叶转换法，以及频谱分析并计算出该电波中的心率变异参数值。

自主神经系统包括交感神经系统及副交感神经系统，其中交感神经系统负责调节血压上升，心率加快，血管收缩，瞳孔放大，排汗增加，血糖增加，皮肤收缩，降低肠胃蠕动，及加快新陈代谢等功能；而副交感神经系统则负责调节血压下降，减慢心率，扩充血管，缩小瞳孔，收缩支气管，降低血糖，增加肠胃蠕动，及减慢新陈代谢等功能。如果自主神经系统因药物的影响或因神经系统老化而发生功能改变，将出现包括高(低)血压、心律不整、失眠、体温调节不良、脸红、晕眩、呕吐或盗汗等症状。

根据本发明，其中的感应器可为，但不限定为压力感应器或电极片。该压力感应器可以是任何已知用于测量血压脉波的感应器，例如：利用一个压电片(Pressure Sensor)或一个拉力测量仪(Strain Guage)。该感应器可置于病人动脉附近的皮肤表面，例如：头部、颈

部、手指、手腕、手臂及股部，或肩膀，大腿，小腿，脚部等部位，其中优选为配带于手腕并测量手腕动脉的血压脉波的装置。而该电极片(一个或多个)可置于受测者心脏附近的皮肤表面测量心脏电位脉波。

根据本发明，其中的分析器为可利用任何已知方法(例如 De Boer 等人(1987)、Yang 等人(1995)及中国台湾公告号第 363404 号专利)将感应器所测得血压脉波或心脏电位脉波，以傅立叶转换法或快速傅立叶转换法转换成频谱，再利用频谱分析法计算心率变异性参数值。

根据本发明，其中该心律变异性参数值包括下表一所定义的各项数值：

表一

参数	单位	定义	与自主神经关联性
心率周期(Heart Rate Period)	ms	在心电图 ECG 中，QRS 波的 R 波峰与 R 波峰，或血压脉波中的波峰与波峰的时间距离。	心率周期增加，表示心率降低及副交感神经活性增强。
变异度(Variance)	ms ²	在测试时间内，R-R 间距及血压脉波的波峰-波峰间距诸数值的统计变异数(Variance)。	代表副交感神经功能及活性。
总频谱功率(Total Power, TP)	ms ²	在所有测量频谱范围内的总功率；由频谱功率密度-频率图中，对所有频谱范围积分而得。	代表副交感神经功能及活性。
极低频变异性(Very Low Frequency, VLF)	ms ²	在 VLF 频谱范围(一般界定为约 0.003~0.04 Hz)内的功率。	—
低频变异性(Low Frequency, LF)	ms ²	在 LF 频率范围(一般界定为约 0.04~0.15 Hz)内	代表交感与副交感神经功能与活性的

		的功率(Power)。	综合指标。
高频变异性 (High Frequency, HF)	ms^2	在 HF 频率范围(一般界定为约 0.15~0.4Hz) 内的功率。	代表副交感神经功能及活性。
低频变异性/高频变异性(LF/HF)	比例	$\text{LF}(\text{ms}^2)/\text{HF}(\text{ms}^2)$	代表交感神经功能及活性。
低频变异性百分比(LF%)	%	$\text{LF}/(\text{TP-VLF}) \times 100$	代表交感神经功能及活性。
高频变异性百分比(HF%)	%	$\text{HF}/(\text{TP-VLF}) \times 100$	—

根据本发明, 其中该分析器可以是, 但不限定为一般小型计算机或示波器, 而内含软硬件组件, 它可以将来自感应器的血压脉波或心电信号加以接收、储存、分析及显示。

根据本发明, 其中该分析器进一步包含一显示器, 它可以显示纪录在分析器中的分析数据及结果。该显示板可以是, 但不限定为液晶显示器 LCD, 示波器, 数字显示板 LED(Light-emitting diode), 计算机显示器 CRT(cathode-ray tube)或打印机。

根据本发明, 其中该分析器进一步包括可将测量及分析所得结果的信息传输至医院或医生终端的装置, 且该装置进一步包括可接收由医院或医生端所传输的信息。该信息传输装置可通过有线或无线的方式传输信息, 可以是电话、网络卫星及无线通讯等传输方式。

根据本发明, 需要时, 该分析器有发出警告信号的报警装置。该警告信号可为声音或视觉信号。该报警装置可根据分析器所分析的结果或医院或医生所传输的信息发出警告信号。该警告装置可以是, 但不限定为声音、显示器上的文字或图形或闪烁灯等。

本发明还提供了一种用于监测因药物引发自主神经系统功能改变等副作用的方法, 它包括在药物服用前后分别利用本发明仪器系统监测并计算出心律变异性参数值; 如果在药物服用前后, 任一或某些心律变异性参数值的变化量低于某一预定数值, 表示该药物并未引发自主神经系统副作用; 如果任一或某些心律变异性参数值的变化量介于

两预定数值之间，表示药物已引发相当程度的自主神经系统功能改变；如果任一或某些心律变异性参数值的变化量高于较高的预定值，表示药物已引发严重的自主神经系统功能改变。

根据本发明优选实施方案，经过以下步骤可有效监测并防止药物引发患者发生自主神经功能副作用：

- (I) 定期测量患者服药前及服药期间的心率变异性参数值，其中的定期测量可为每天、每星期或其它特定间隔；
- (II) 根据依据步骤(I)中所得数据，算出服用药物后所引起的自主神经系统的功能改变，此改变包括服药前后心率变异性中的高频、低频及极低频变异性的变化；及
- (III) 将步骤(II)中所测得的数据变化根据临床实验结果定义为三种范围：
 - (a) 低于某特定数值表示该药物呈现正常作用；
 - (b) 介于某两数值的间表示该药物已引起自主神经功能改变，应严密监控，并对患者及/或医生发出预警；及
 - (c) 高于某数值表示该药物所引起自主神经功能的改变已严重影响患者健康，应立刻停止用药。

根据本发明另一优选实施方案，其中该方法及仪器系统可供家庭使用，患者可每天以连续的方式监测，所得数据通过分析器中的信息传输装置传至医生处，以使医生了解患者的状况，并可进一步作适当的处置。例如图 1 中的腕式血压脉波测量器是利用压力感应器将患者桡动脉的血压脉波转换成电波，该电波信号经放大、过滤及模拟-数字转换后，传至床边记录分析器，该分析器含一小型计算机，负责记录血压脉波及分析心率变异性，并将资料在分析器的显示器中显示并传输至医院或诊所端的病人信息服务器及终端机，该服务器及终端机负责记录患者终端传来的信息，分析对比并将医生的指示回传至患者端的床边记录分析器。

本发明进一步提供一种用于监测自主神经系统老化程度及跟踪疗效的方法，包括利用本发明的仪器系统监测并计算出心律变异性参数值，并将该参数值与同性别及同年龄正常人的参数值作比较，以判定自主神经系统老化的程度及跟踪治疗的结果。

根据本发明优选的实施方案，可利用以下步骤判定自主神经系统老化的程度及跟踪疗效：

- (I) 选择一群身心健康，男女数目各具统计性意义，但年龄不等的受测者，利用本发明的仪器系统计算出每位受测者的心律变异性参数值；
- (II) 将步骤(I)中的心律变异性参数值依性别分成两组，每组受测者的参数值对年龄作图，并将这些图依统计曲线平滑步骤(Curve Smoothing)，分别定义出平均心率变异参数-年龄关系曲线及曲线上各年龄点的标准偏差；
- (III) 将接受诊断的病人依步骤(I)中所述方法测得其心律变异性的参数值，并依该病人的性别及年龄，在步骤(II)中所述的关系曲线中，取得相对应于正常人的平均参数值的平均值及标准偏差，若病人的任一心律变异性参数值与相对于正常人之间的差异大于一个标准偏差或其它特定值时，则该病人被判定为不正常，反的则判定为正常；或
- (IV) 将接受抗老化治疗的病人依步骤(I)中所述方法定期测量其心律变异性参数值，并将此参数值依步骤(III)所述的方法，与正常人作比较，若其间的差异随治疗时间缩小，则判定治疗有效，反的则无效；视需要，治疗期间所得结果也可与患者本身未治疗前者作比较，以作为判断患者病情是否稳定、改善或恶化的指标。

下述实施方案仅用于阐述本发明，而非限定本发明。

实例1：药物改变自主神经系统功能的监测

将成熟雄性 Sprague-Dawley 大鼠(体重 250-350 公克)先以巴比妥钠(pentobarbital sodium)(50 毫克/公斤)利用腹腔注射进行麻醉诱导，再持续滴注巴比妥钠(15 毫克/公斤/小时)进行全身麻醉。于双侧股静脉实施插管手术，一侧用于持续滴注麻醉剂，另一侧用于使用实验药剂。给大鼠行气管插管并接上呼吸器(Havard 683)施行人工呼吸，且以溴化双哌雄双酯(pancuronium)将动物全身骨骼肌麻痹。为记录体动脉压，在大鼠右侧股动脉进行插管，以预先充填肝素化生理盐水

(heparinized saline) (200 单位/毫升) 的针筒, 将 PE-50 导管连接至右侧股动脉, 利用管内的压力感应器 (1290C, Hewlett-Packard) 记录体动脉压并算得心跳速率。所记录的动脉压, 经压力转换器 (Statham, P23ID, 频率反应范围: DC 至 200 Hz) 转换, 由前置放大器 (Gould, G-13-4615-52) 放大并滤波 (DC 至 100 Hz)。以第二导程心电记录方式, 记录心电信号。由前置放大器 (Gould G-20-4615-58) 将信号放大并滤波 (3-300 Hz), 同时与动脉压信号一起由另一台分析计算机的 12 bit 模拟-数字转换器, 以每频道每秒 256 点进行撷取。所用计算机为 IBM-PC 兼容机型, 其中含有 Intel 80486 微处理器及 4 MB 的内存。心率信号 (数字化的血压信号或心电信号) 以在线、即时及连续的方式进行快速傅立叶变换频谱分析, 并利用积分的方式来定量每一个特定频率区间的功率。以频谱分析的高频 (频率范围 0.5 至 2.4 Hz) 做为副交感神经活性的指标, 低频% ($=100 \times \text{低频} / (\text{高频} + \text{低频})$) 作为交感神经活性的指标 (其中低频频率范围为 0.01 至 0.5 Hz), 并计算平均心率周期和心率变异度作为参考资料。

受测的老鼠先分成三组, 每组动物为 4 至 6 只, 其中一组以静脉注射的方式投予的育享宾宁 (yohimbine) (1 毫克/公斤), 一种中枢神经系统 α_2 感受器的阻断剂, 可兴奋交感神经活性, 并抑制副交感神经活性; 另一组则给予氯压胍 (guanabenz) (100 微克/公斤), 一种中枢神经系统 α_2 感受器的激动剂, 可抑制交感神经活性, 并兴奋副交感神经活性; 而实验对照组则给予同体积的生理盐水。

给药前, 先测量其基础血压、平均心率周期及频谱分析等信号约 10 分钟, 再进行静脉注射给药, 记录药物作用 30 分钟。图 2 显示氯压胍可增加心率周期、心率总变异量和高频, 并明显抑制低频%, 并增加高频, 因氯压胍会降低交感神经作用, 并兴奋副交感神经活性, 故低频%可作为交感神经活性的指标, 而高频可为副交感神经活性的指标。于另一组实验中 (图 3), 育享宾宁则相反地明显增加低频%, 而降低心率周期及高频, 因育享宾宁会增加交感神经作用, 并抑制副交感神经活性, 故低频%可作为交感神经活性的指标, 而高频可作为副交感神经活性的指标再度获得支持。

实例 2：药物改变自主神经系统功能的监测

本实施例以人体实验的方法，证实病人服用药物所引起的自主神经系统功能改变，可经由本发明的无创伤仪器系统加以监测。4 位脑出血并发高血压患者(2 位女性与 2 位男性)，年龄 77.3 ± 8.8 (平均 $\pm$ 标准差) 岁，参与这项研究。实验分为以下两组：(1) 对照组及(2) 柳胺心定(Labetalol) 组(实验组)。每位病人给予药物前 5 分钟为对照组，的后由医师给予柳胺心定(12.5 毫克)，待药物注射后 5 分钟后则为柳胺心定组。柳胺心定为一降血压药，其药物分类为一种 α 及 β 合并的肾上腺素能拮抗剂(交感神经荷尔蒙肾上腺素阻断剂)。心电信号 ECG 的处理及分析方法与实例 1 类似，但频率范围的介定则以人体为基础；通过积分的方式定量功率密度频谱中各频带的功率，包括变异度，低频功率(0.04-0.15 Hz)、高频功率(0.15-0.4 Hz)。同时求出低频/高频功率比值(LF/HF ratio)与低频功率比例(LF%)等量化参数。其中变异度、LF、HF 和 LF/HF 指标经过对数转换(logarithmic transform)以校正其分布的偏移。所有数据以平均值 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD) 表示，并以配对 t-检验(paired t-test)判断实验组与对照组的差异， $P < 0.05$ 表示具有统计意义。实验结果(图 4)发现心率周期随着柳胺心定的给予而增加(即心率下降; $P < 0.05$)，而 LF%与 LF/HF(为心脏交感神经活性的指标)随着柳胺心定的给予而减少($P < 0.05$)。变异度和 HF 的反应不确定($P > 0.05$)。以上实验结果证实病人服用药物所引起的自主神经系统功能改变，可经过本发明的无创伤仪器系统加以监测。

实例 3：自主神经系统老化的监测

本实施例以人体实验的方法，证实心律变异性能成为人体自主神经功能老化的指标，并依此作为诊断及治疗老化的依据。本实验分为对照组(男性及女性健康志愿者各四十人)及老化诊断组(男女志愿者各一人)。对照组志愿者排除任何具有高低血压及心脏疾病者，老化诊断组男志愿者(50 岁)在实验前曾口述常有眩晕现象，而女志愿者(60 岁)则具有较同年龄人士较高的活力。受测者在测试前平躺十分钟后以心电图机记录其心电图(ECG)，历时五分钟，心电信号利用 8-bit 模拟至数交位转换器测量，采样速度为 256Hz，计算机分析器首先依心电图

QRS 波标准鉴定步骤侦测出所有波峰，及平均心率周期间距，并采用快速傅立叶转换法作频谱分析，其中高频定义为 0.15 至 0.40 Hz，低频为 0.04 至 0.15 Hz；而极低频为 0.003 至 0.04 Hz。分析程序首先依原始平均心率周期间距数据点加以过滤后，算出各成份相对应的频谱功率密度(Power Spectral Density)，再依频率范围积分得到各成份的功率 (Power; (ms)²)，而对整个频率范围加以积分得到变异度。在对照组中，受测者依年龄细分为 40 至 44、50 至 54、55 至 59 及 60 至 64 岁等共 4 个小组，每个小组算出各心率变异参数的平均值及标准差(两者均取自然对数(Ln))，而老化诊断组(男性(50 岁)及女性(60 岁)各一人)的心率变异性各参数与对照组相对应的参数曲线加以比较，其结果如图 5 至图 8 所示。实验结果显示，对照组(正常受测者)的变异度、高频、低频及极低频变异性均随年龄而下降，故各心率变异参数均与年龄具高度的关连性。此外，老化诊断组中的男性受测者(50 岁)，其各心率变异性参数值(变异度、高频、低频及极低频变异性)均低于 50 岁男性正常人曲线的相对应值，显示其生理年龄较岁数年龄为高；相反地，诊断组中的女性受测者(60 岁)，其各心率变异性参数值均高于 60 岁女性正常人曲线的相对应值，显示其生理年龄较岁数年龄为低。此外，从图 5 至图 8 中可知男女性别在老化现象上确有变异，因此，诊断及治疗跟踪时应将不同性别分开作比较。

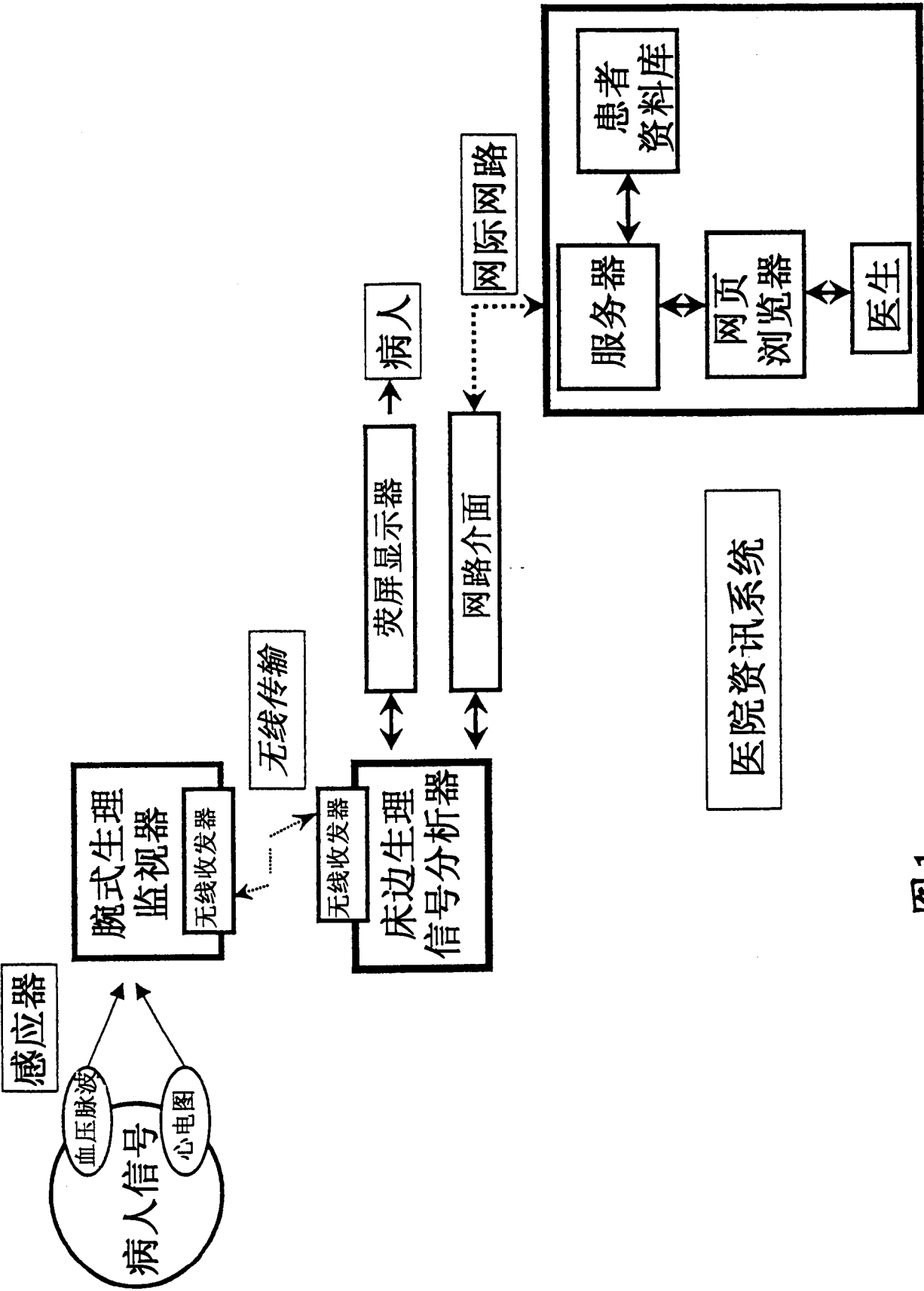


图1

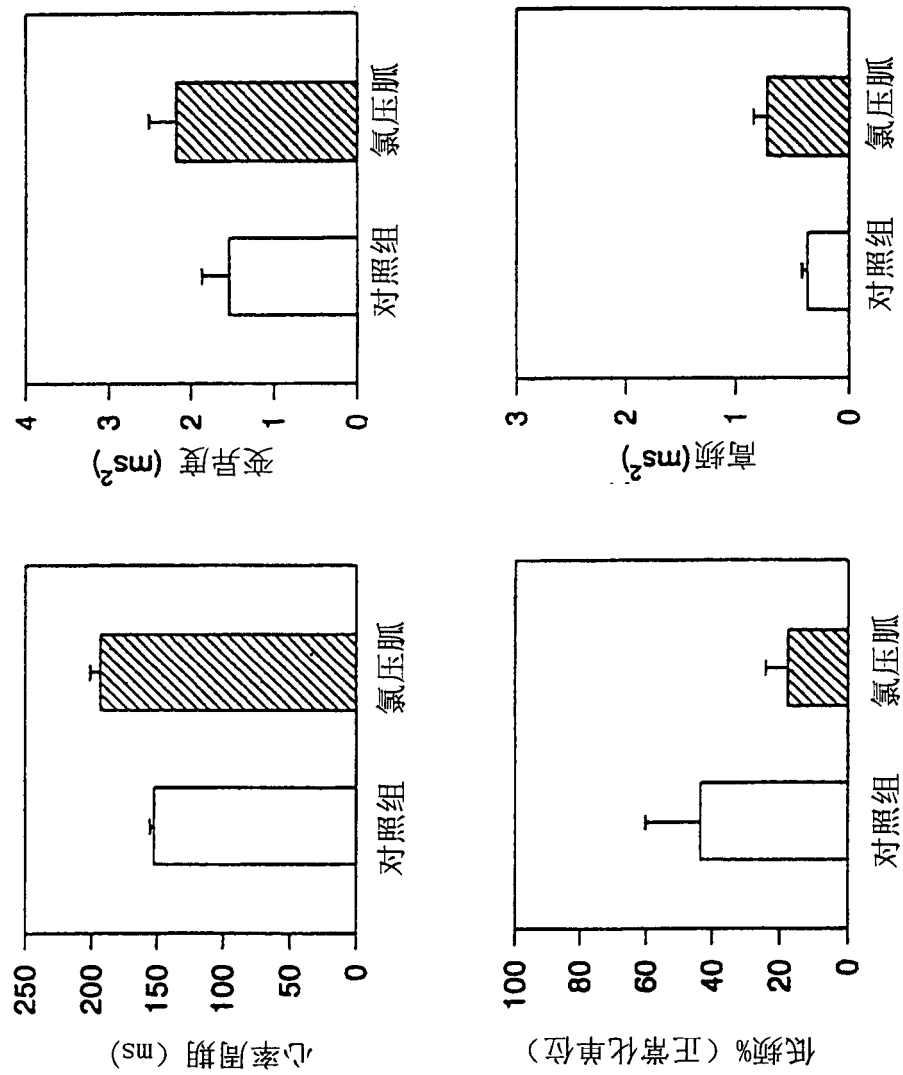


图2

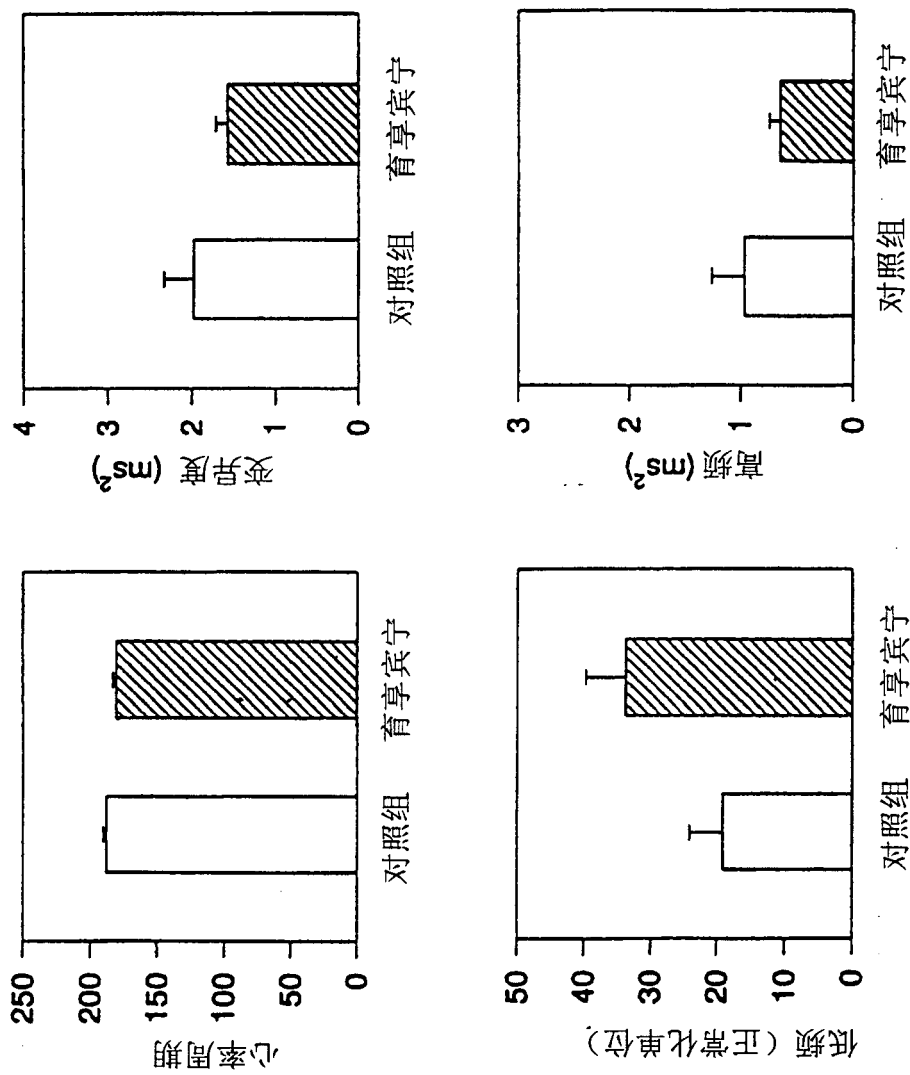


图3

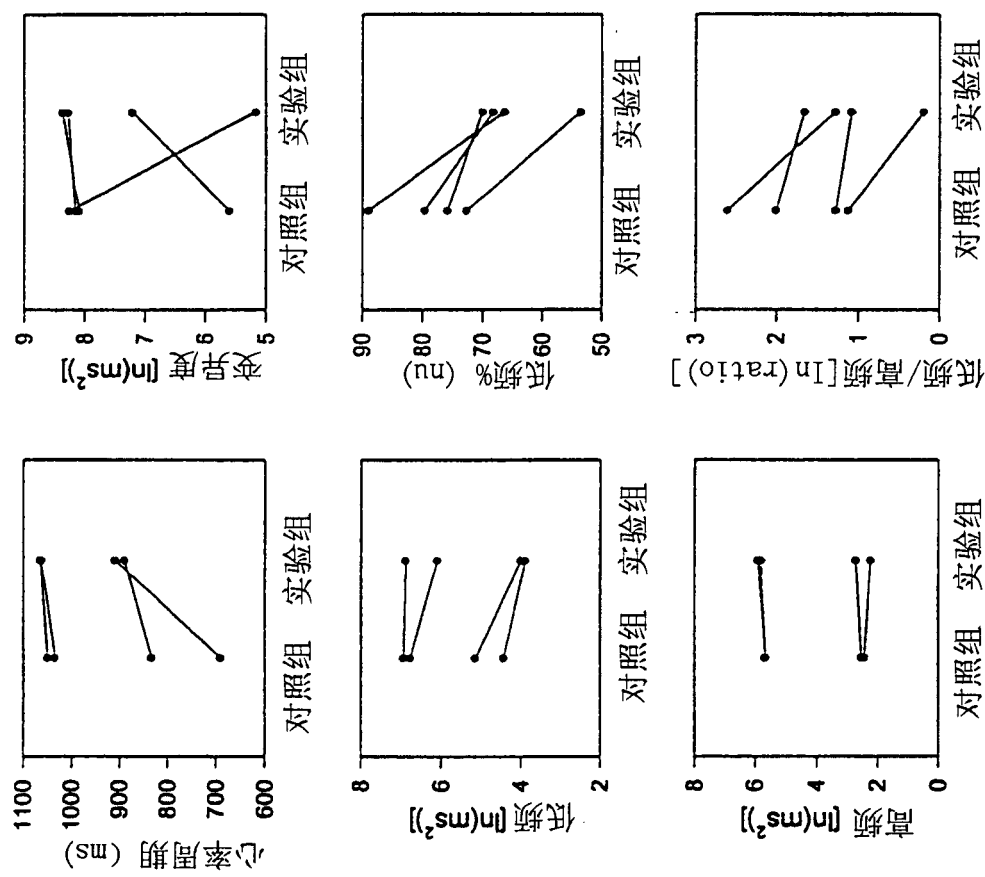


图4

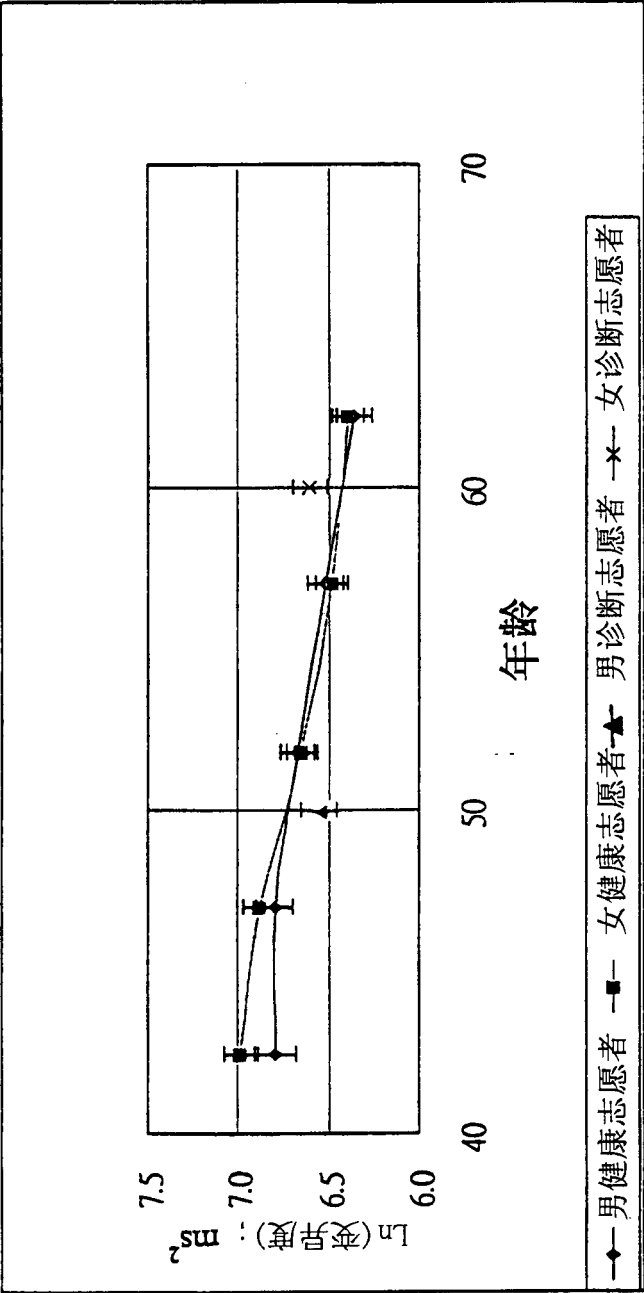


图5

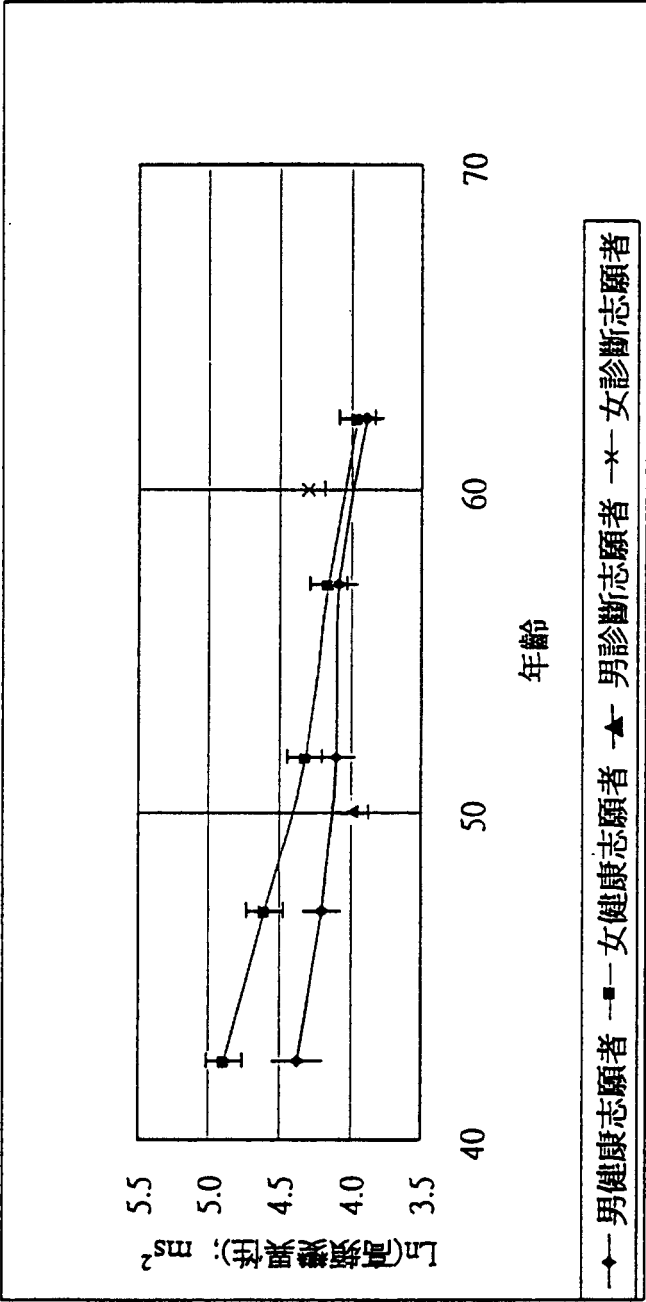


图6

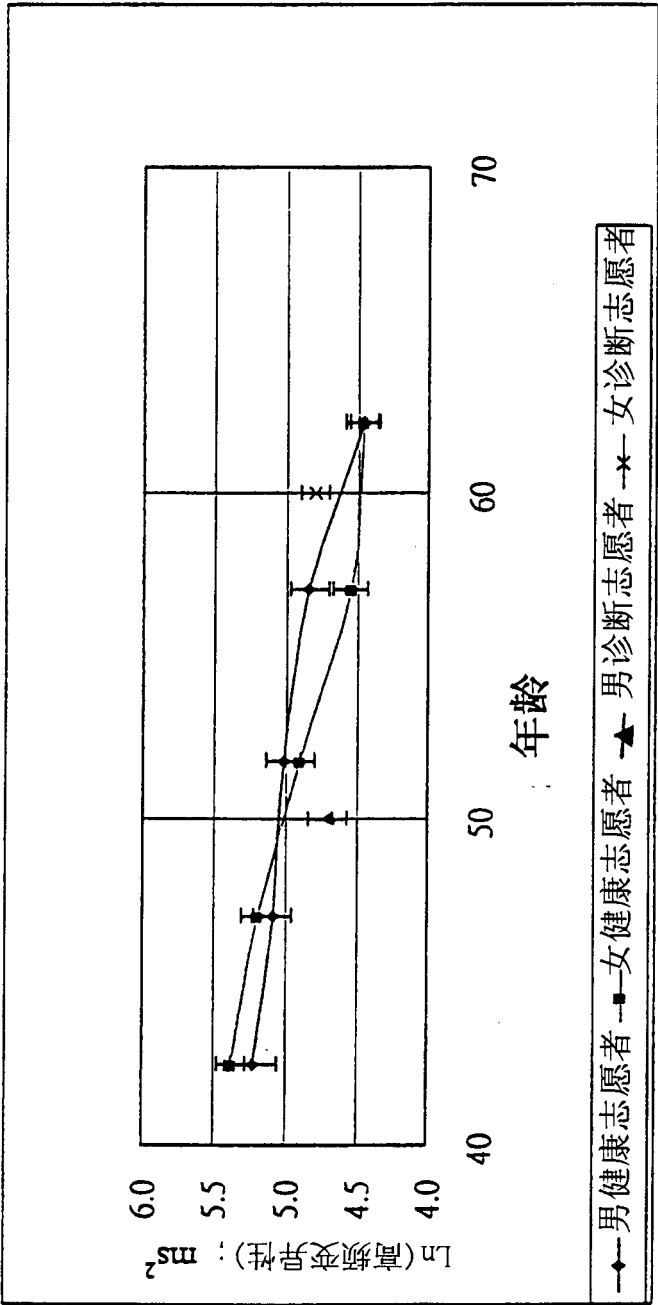


图7

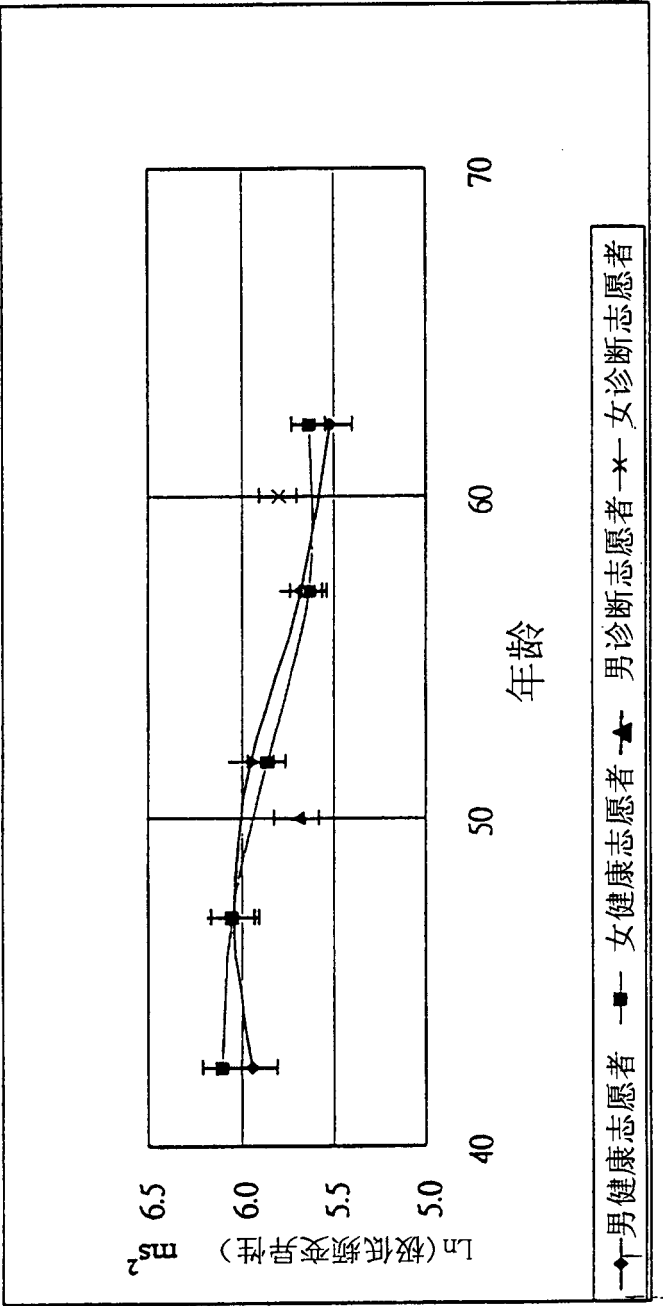


图8

专利名称(译)	无创伤自主(autonomic)神经系统监测仪器系统及其用途		
公开(公告)号	CN1444901A	公开(公告)日	2003-10-01
申请号	CN02107315.5	申请日	2002-03-14
[标]申请(专利权)人(译)	财团法人工业技术研究院 郭博昭		
申请(专利权)人(译)	财团法人工业技术研究院 郭博昭		
[标]发明人	孙德铨 郭博昭		
发明人	孙德铨 郭博昭		
IPC分类号	A61B5/00		
代理人(译)	程伟		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及利用无创伤监测自主神经系统的无创伤仪器系统，以及使用该系统监测因药物引发自主神经系统功能改变的副作用或自主神经系统老化程度及疗效跟踪的方法。

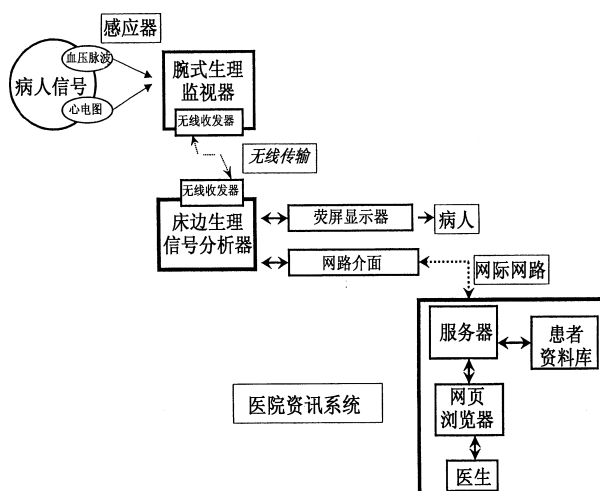


图1