



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110325105 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(21)申请号 201880011276.6

(22)申请日 2018.02.09

(30)优先权数据

17000216.6 2017.02.10 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/053306 2018.02.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/146261 EN 2018.08.16

(71)申请人 卡拉格股份公司

地址 瑞士巴尔

申请人 苏黎世大学

(72)发明人 M·沃尔芙 H·施塔赫尔

D·珊克

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 亓云 唐杰敏

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/1455(2006.01)

A61B 5/1464(2006.01)

权利要求书3页 说明书7页

(54)发明名称

用于测量受试者的组织中的血氧饱和度的装置和方法

(57)摘要

本发明涉及用于通过近红外光谱法使用多距离方法非侵入性地确定受试者的组织内的血氧饱和度并考虑由于除了血红蛋白和脱氧血红蛋白以外的光吸收剂和受试者的组织的散射特性导致的光信号的衰减的装置和方法。

1. 一种用于非侵入性地确定受试者的组织内的血氧饱和度的装置,包括:  
 至少一个光源,用于将光信号传输到受试者的组织中;  
 至少一个光检测器,用于在光源通过所述受试者的组织后检测来自所述光源的所述光信号,其中所述一个或多个光源和所述一个或多个光检测器被配置成在两个或更多个光源到检测器距离处测量所述光信号的衰减;以及  
 连接到所述光源和所述光检测器的处理器,  
 其特征在于,  
 所述一个或多个光源和所述一个或多个光检测器被配置成测量在650nm至3 $\mu$ m范围内的三个或更多个不同波长处的光信号的衰减,以及  
 所述处理器包括用于确定作为所述波长和所述光源到检测器距离的函数的光信号的衰减的算法;

计算作为所述波长的函数的所述光信号相对于所述光源到检测器距离的所述光信号的衰减的斜率;以及

基于所述光信号的衰减的所述斜率以及经验确定的考虑由于除了所述受试者的组织中的血红蛋白和脱氧血红蛋白以外的光吸收剂以及由于所述受试者的组织中的光散射导致的所述光信号的衰减的数据来计算所述受试者的组织内的所述血氧饱和度。

2. 如前述权利要求中的任一项所述的装置,

其特征在于,所述光源和所述光检测器被配置成测量选自695 $\pm$ 5nm、712 $\pm$ 5nm、733 $\pm$ 5nm、743 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、783 $\pm$ 5nm、790 $\pm$ 5nm、805 $\pm$ 5nm、880 $\pm$ 5nm、895 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm的三种或更多种不同波长处所述光信号的衰减。

3. 如前述权利要求中的任一项所述的装置,其特征在于,最小光源到检测器距离至少是0.8cm。

4. 如前述权利要求中任一项所述的装置,其特征在于,所述算法包括基于以下等式来计算特定波长 $\lambda$ 处的相对吸收 $\mu_{a,\lambda}$ 的步骤:

$$\mu_{a,\lambda} = \frac{1}{3\mu_{s,\lambda}} \left( \ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

其中 $\mu_{s,\lambda}$ 是经验确定的值,其考虑了由于受试者的组织中特定波长 $\lambda$ 处的光散射导致的光信号的衰减, $A_\lambda$ 是特定波长 $\lambda$ 处的衰减, $d$ 是光源到探测器的平均距离,而 $\partial A_\lambda / \partial d$ 是衰减相对于光源到探测器距离的斜率。

5. 如权利要求4所述的装置,其特征在于, $\mu_{s,\lambda}$ 是 $\mu_{s,\lambda} = (1-h\lambda)$

其中 $h$ 被假设为在 $10^{-4}$ 到 $10^{-3}\text{nm}^{-1}$ 的范围中。

6. 如权利要求4和5中任一项所述的装置,

其特征在于,所述算法包括根据以下等式计算所述受试者的组织中的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的相对浓度的步骤

$$\begin{pmatrix} C_{Hb} \\ C_{HbO_2} \\ C_{other} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{Hb,\lambda_1} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_1} & \epsilon_{other,\lambda_1} \\ \epsilon_{Hb,\lambda_2} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_2} & \epsilon_{other,\lambda_2} \\ \epsilon_{Hb,\lambda_3} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_3} & \epsilon_{other,\lambda_3} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{a,\lambda_1} \\ \mu_{a,\lambda_2} \\ \mu_{a,\lambda_3} \end{pmatrix}$$

其中 $C_{HbO_2}$ 和 $C_{Hb}$ 分别是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的相对浓度, $\mu_{a,\lambda_n}$ 是根据上面给出

的等式在特定波长 $\lambda_n$ 处测定的吸收,  $C_{\text{other}}$ 是除了在受试者的组织中存在的血红蛋白和脱氧血红蛋白之外的光吸收剂的浓度, 而 $\epsilon_{x, \lambda_n}$ 是特定波长 $\lambda_n$ 处光吸收物质的消光系数 $x$ 。

7. 如前述权利要求中的任一项所述的装置,

其特征在于, 考虑由于光吸收剂导致的所述光信号的衰减的数据包括取自新生婴儿的胎粪样本、取自新生婴儿的过渡性粪便样本和胆绿素中的一者或多者的依赖于波长的消光系数。

8. 一种用于非侵入性地确定受试者的组织内的血氧饱和度的方法, 包括以下步骤: 将来自至少一个光源的光信号传输到所述受试者的组织中; 以及

在一个或多个检测点和至少两个不同的光源到检测器距离处检测通过所述受试者的组织后的所述光信号;

其特征在于, 所述方法进一步包括以下步骤: 测量在650nm至3 $\mu$ m范围内的三个或更多个不同波长处的光信号的衰减,

确定作为所述波长和所述光源到检测器距离的函数的所述光信号的衰减;

计算作为所述波长的函数的所述光信号相对于所述光源到检测器距离的所述光信号的衰减的斜率; 以及

基于所述光信号的衰减的所述斜率以及经验确定的考虑由于除了所述受试者的组织中的血红蛋白和脱氧血红蛋白以外的光吸收剂以及由于所述受试者的组织中的光散射导致的所述光信号的衰减的数据来计算所述受试者的组织内的所述血氧饱和度。

9. 如权利要求8所述的方法, 其特征在于, 所述受试者的组织是所述受试者的腹部。

10. 如权利要求8到9中任一项所述的方法, 其特征在于, 所述受试者是至多一岁的婴儿。

11. 如权利要求8到10中的任一项所述的方法, 其特征在于, 最小光源到检测器距离被设为至少0.8cm。

12. 如权利要求8到11中任一项所述的方法, 其特征在于, 所述计算所述受试者的组织内的血氧饱和度的步骤包括基于以下等式来计算特定波长 $\lambda$ 处的相对吸收 $\mu_{a, \lambda}$ :

$$\mu_{a, \lambda} = \frac{1}{3\mu_{s, \lambda}} \left( \ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

其中 $\mu_{s, \lambda}$ 是经验确定的值, 其考虑了由于所述受试者的组织中特定波长 $\lambda$ 处的光散射导致的所述光信号的衰减,  $A_\lambda$ 是所述特定波长 $\lambda$ 处的衰减,  $d$ 是光源与检测器之间的平均距离, 而 $\partial A_\lambda / \partial d$ 是衰减相对于所述光源到检测器距离的斜率。

13. 如权利要求12所述的方法, 其特征在于,  $\mu_{s, \lambda}$ 是

$$\mu_{s, \lambda} = (1 - h\lambda)$$

其中 $h$ 被假设为在 $10^{-4}$ 到 $10^{-3} \text{nm}^{-1}$ 的范围中。

14. 如权利要求12和13中任一项所述的方法,

其特征在于, 所述计算所述受试者的组织内的所述血氧饱和度的步骤包括根据以下等式来计算所述受试者的组织中的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的相对浓度的步骤

$$\begin{pmatrix} c_{Hb} \\ c_{HbO_2} \\ c_{other} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{Hb, \lambda_1} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_1} & \varepsilon_{other, \lambda_1} \\ \varepsilon_{Hb, \lambda_2} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_2} & \varepsilon_{other, \lambda_2} \\ \varepsilon_{Hb, \lambda_3} & \varepsilon_{HbO_2, \lambda_3} & \varepsilon_{other, \lambda_3} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{a, \lambda_1} \\ \mu_{a, \lambda_2} \\ \mu_{a, \lambda_3} \end{pmatrix}$$

其中 $c_{HbO_2}$ 和 $c_{Hb}$ 分别是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的相对浓度， $\mu_{a, \lambda_n}$ 是根据上面给出的等式在特定波长 $\lambda_n$ 处测定的吸收， $c_{other}$ 是除了在所述受试者的组织中存在的血红蛋白和脱氧血红蛋白之外的光吸收剂的浓度，而 $\varepsilon_{x, \lambda_n}$ 是所述特定波长 $\lambda_n$ 处下光吸收物质的消光系数 $x$ 。

15. 如权利要求12到14中任一项所述的方法，其特征在于，所述考虑由于光吸收剂导致的所述光信号的衰减的数据包括取自新生婴儿的胎粪样本、取自新生婴儿的过渡性粪便样本和胆绿素中的一者或多者的依赖于波长的消光系数。

## 用于测量受试者的组织中的血氧饱和度的装置和方法

[0001] 本发明涉及一种用于测量受试者的组织中的血氧饱和度的装置和一种用于确定受试者的组织中的血氧饱和度的方法。

[0002] 监测受试者的组织中的血氧饱和度具有临床重要性,因为低血氧饱和度指示可能致命的疾病。例如,早产儿就是这种情况,其经常遭受妊娠性消化道损伤,诸如,坏死性小肠结肠炎或便秘,并且一直处于发生休克的风险中。因此,在早产儿的情况下,需要持续且准确地监测腹部氧饱和度。

[0003] 受试者的组织中的血氧饱和度被定义为:

$$[0004] \quad StO_2 = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}}$$

[0005] 其中 $c(HbO_2)$ 和 $c(Hb)$ 分别是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度。

[0006] 近红外光谱(NIRS)是一种测量受试者的组织中血氧饱和度的非侵入性技术。NIRS依赖于氧合血红蛋白( $HbO_2$ )和脱氧血红蛋白( $Hb$ )在近红外光谱范围内的独特吸收特性,以确定 $HbO_2$ 和 $Hb$ 的相对浓度。NIRS可以通过将光谱传感器放置在受试者的皮肤上并在光信号通过受试者的组织后测量其衰减来非侵入地进行。

[0007] 所测量的光衰减与由Lambert-Beer定律给定的光吸收物质(发色团)的浓度有关:

$$[0008] \quad A_\lambda = -\log \frac{I_\lambda}{I_{\lambda 0}} = \epsilon_\lambda cd$$

[0009] 其中 $A_\lambda$ 是特定波长 $\lambda$ 处的光衰减, $c$ 是特定发色团的浓度, $\epsilon_\lambda$ 是特定发色团在特定波长下的消光系数,而 $d$ 是光源到检测器间隔的距离。使用已知的消光系数,可以从所测量的光衰减计算发色团的浓度。在不同发色团的混合物的情况下,发色团的相对浓度可以通过测量几种不同波长处的光衰减来确定,其中发色团的消光系数不同。对于包含 $N$ 种不同发色团的混合物,这需要在至少 $N$ 个不同波长下测量衰减。

[0010] 在典型的NIRS装置中,已知波长和强度的光信号被传送到受试者的组织中,并且检测从该组织漫反射出的光以计算光衰减。为了准确地确定组织中发色团的浓度形成所测量的光衰减,有必要考虑组织的光学性质,特别是由于组织中存在的其他发色团和组织的散射性质导致的吸收。在实践中,组织的散射特性需要通过校准测量来解决。为了考虑除 $HbO_2$ 和 $Hb$ 之外的发色团,必须确定这些发色团的吸收光谱以估计依赖于波长的消光系数,并且必须在至少 $2+M$ 个波长处测量光衰减,其中 $M$ 是应该考虑的额外发色团的数量。在现有技术中已经开发了几种解决这些问题的方法。

[0011] EP 1 259 791 B1公开了一种用于通过测量三个或更多波长处的光衰减并计算波长之间的衰减差来测量受试者的组织内的总血氧饱和度的NIRS方法。这种办法也被称为“差分波长方法”。该方法需要在 $N+1$ 个不同波长下测量,以确定 $N$ 种不同发色团的浓度。通过确定差分衰减,使组织光散射、固定光吸收组分和测量装置特性的贡献相对于可归因于 $HbO_2$ 和 $Hb$ 的衰减最小化,这提高了所测量的血氧饱和度的准确度。

[0012] US2012/0136225A1公开了一种用于确定受试者的下胃肠组织内的血氧饱和度的方法,该方法涉及考虑血液中不存在的依赖于波长的吸收材料的存在。具体地,US2012/

0136225A1建议考虑由于受试者的下胃肠道中存在的粪便导致的光衰减,特别是存在于新生婴儿的胃肠道中的胎粪。US2012/0136225A1还教导了使用差分波长方法来分析NIRS数据。

[0013] 尽管差分波长方法使组织的散射特性的贡献最小化,但仍需要校准以考虑散射以及非特定的背景吸收。假设给定参考组织的氧饱和度是受试者的静脉和动脉血的氧饱和度的加权和,通过确定所述参考组织的血氧饱和度来执行该校准。然而,这需要了解该组织中静脉和动脉血的相对贡献。尽管存在静脉和动脉血氧饱和度相对贡献的经验数据,但这些数据的可靠性值得怀疑。因此,可用的校准方法为差分波长方法提供了潜在的误差源。

[0014] 用于执行NIRS测量的替代方法是测量光源与光检测器之间的若干波长和几个不同距离处的光衰减。然后可以基于下式来计算特定波长 $\lambda$ 处的吸收 $\mu_{a,\lambda}$ :

$$[0015] \quad \mu_{a,\lambda} = \frac{1}{3\mu_{s,\lambda}} \left( \ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

[0016] 其中 $\mu_{s,\lambda}$ 是经验确定的值,其考虑了由于受试者的组织中特定波长 $\lambda$ 处的光散射导致的光信号的衰减, $A_\lambda$ 是特定波长 $\lambda$ 处的衰减, $d$ 是光源与检测器之间的平均距离,而 $\partial A_\lambda / \partial d$ 是衰减相对于光源到检测器距离的斜率。可以使用Lambert-Beer定律根据吸收 $\mu_{a,\lambda}$ 计算发色团的浓度。这种办法也被称为“多距离方法”。它已被用于测量肌肉组织的血氧饱和度(Tachtsidis,Ilias等人的“A Hybrid Multi-Distance Phase and Broadband Spacetically Resolved Spectrometer and Algorithm for Resolving Absolute Concentrations of Chromophores in the Near-Infrared Light Spectrum(用于解决近红外光谱中生色团的绝对浓度的混合多距离相位和宽带空间分辨光谱仪及算法)”,发布于Advances in Experimental Medicine and Biology(实验医学与生物学进展)杂志第662(2010)期第169-175页)。然而,所报道的办法没有考虑除 $HbO_2$ 和Hb之外的其他吸收剂,特别是存在于受试者腹部的光吸收剂。

[0017] 因此,本发明的目的是提供一种用于更准确地确定受试者的组织中的血氧饱和度的NIRS装置和方法。本发明特别旨在更准确地测量新生婴儿,特别是早产儿的腹部的血氧饱和度。

[0018] 为了解决这个问题,本发明已经发现,使用多距离方法并且考虑到除了受试者的组织中的血红蛋白和脱氧血红蛋白之外的光吸收剂导致以及由于受试者的组织中的光散射导致的吸收能够更准确地确定受试者的组织内的血氧饱和度。

[0019] 因此,本发明涉及一种用于非侵入性地确定受试者的组织内的血氧饱和度的装置,其包括:至少一个光源,用于将光信号传输到受试者的组织中;至少一个光检测器,用于在光源通过受试者的组织后检测来自该光源的光信号,其中一个或多个光源以及一个或多个光检测器被配置成在两个或更多个光源到检测器距离处测量光信号的衰减;以及连接到光源和光检测器的处理器,其特征在于,该一个或多个光源以及一个或多个光检测器被配置成测量在650nm至3 $\mu$ m范围内的三个或更多个不同波长处的光信号的衰减,并且处理器包括用于确定作为波长和光源到检测器距离的函数的光信号的衰减的算法;计算作为波长的函数的光信号的衰减相对于光源到检测器距离的斜率;并且基于光信号的衰减的所述斜率和经验确定的考虑由于除了受试者的组织中的血红蛋白和脱氧血红蛋白之外的光吸收剂导致以及由于受试者的组织中的光散射导致的光信号的衰减的数据来计算受试者的组织

内的血氧饱和度。

[0020] 通过测量作为光源到检测器距离的函数的衰减,可以使用多距离方法计算相对吸收 $\mu_{a,\lambda}$ 。假设给定参考组织的氧饱和度是受试者的静脉和动脉血的氧饱和度的加权和,这消除了通过确定所述参考组织的血氧饱和度来执行校准的必要性。本发明仅需要考虑组织的光散射。这消除了系统性误差的一个来源,因为它不再需要对静脉和动脉血液的相对贡献进行任何假设。

[0021] 通过测量三个或更多不同波长处的光衰减并使用经验确定的用于考虑由于除了血红蛋白和脱氧血红蛋白之外的光吸收剂导致的光信号的衰减的数据,考虑由于例如受试者的组织中存在的粪便或其他吸收剂导致的衰减是可能的。当测量新生婴儿腹部中的血氧饱和度时,这是特别重要的,其中粪便对近红外范围中的吸收特性具有显著影响。可以使用已知吸收剂的样本容易地确定数据,例如取自许多新生婴儿的粪便的样本。这显著提高了所测量的血氧饱和度的准确度。

[0022] 光源和光检测器被配置成将光信号传输到受试者的组织中并在光信号通过受试者的组织之后检测光信号。优选地,光源和光检测器被配置成使得检测器检测从受试者的组织内漫反射出的光。优选地,光源和光检测器被配置成使得它们可以与受试者的皮肤直接接触,以便避免对环境光的任何干扰。

[0023] 光源可以是在一定波长范围内发射光的宽带光源。或者,光源可以是光源的集合,每个光源以窄光谱带宽发光,诸如发光二极管的集合。在优选实施例中,光源包括发光二极管的集合,每个发光二极管发射不同波长的光。

[0024] 光检测器可以是例如光电二极管或可以将光转换成电流的任何其他器件。每个检测器可以包括个体检测器的集合,每个检测器检测不同波长的光。

[0025] 光源和光检测器被配置成测量光信号在两个或更多个光源到检测器距离处的衰减。这使得装置能够根据光源到检测器距离确定光信号的衰减并根据多距离方法执行分析。

[0026] 在一个实施例中,该装置包括单个光源以及两个或更多个光检测器,这两个或更多个光检测器位于距光源固定的距离处。或者,该装置包括单个光检测器和位于距光检测器固定距离的两个或更多个光源。在这些实施例中,光源到检测器距离在测量期间不会改变。

[0027] 在又一个实施例中,该装置包括单个光源和单个光检测器,其中光源和/或光检测器是可移动的,以便在测量期间改变光源到检测器距离。该实施例具有的优点是,可以在宽范围和大量数据点上对作为光源到检测器距离的函数来对光信号的衰减进行采样。

[0028] 光源和光检测器被配置成测量波长范围在650nm至3 $\mu$ m范围内,优选地在650nm至1 $\mu$ m的范围内,更优选地在680nm至950nm的范围内的三个或更多个不同波长处的光信号的衰减。例如,每个光源可以是个体光源的集合,每个光源以窄光谱带宽发光。在这种情况下,检测器可以是宽带检测器,其可以至少在这些光谱范围检测光。或者,光源可以是宽带光源,并且衍射光栅或特定发射滤光器可被用于以波长特定的方式检测光。

[0029] 为了提高测量的准确性,优选在四个或更多个不同波长处测量衰减,更优选在五个或更多个波长处测量,最优选在七个或更多个波长处测量。在特别优选的实施例中,光检测器被配置成测量在650nm至1 $\mu$ m范围内的七个不同波长处的光信号的衰减。

[0030] 在对受试者的腹部,特别是新生婴儿的腹部进行测量的情况下,已经发现在815至875nm的范围内的测量不会增加测量的准确性。因此,光检测器被配置成测量在650nm至1 $\mu$ m范围内的七个不同波长处的光信号的衰减,排除815至875nm的范围。

[0031] 在对受试者腹部进行测量的情况下,已发现几种波长组合,其提供增加的测量准确性。可以选择这些波长以更好地在Hb、HbO<sub>2</sub>和受试者腹部中存在的其他吸收剂(诸如粪便)之间进行区分。这些优化的波长组合如下所述。

[0032] 在一个实施例中,光检测器被配置成测量选自695 $\pm$ 5nm、712 $\pm$ 5nm、733 $\pm$ 5nm、743 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、783 $\pm$ 5nm、790 $\pm$ 5nm、805 $\pm$ 5nm、880 $\pm$ 5nm、895 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm的三种或更多种不同波长处的衰减。优选地,波长选自712 $\pm$ 5nm、733 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、783 $\pm$ 5nm、805 $\pm$ 5nm、880 $\pm$ 5nm、895 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm。

[0033] 在一个实施例中,光检测器被配置成测量712 $\pm$ 5nm、736 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、784 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm处的光信号的衰减。

[0034] 在一个实施例中,光检测器被配置成测量712 $\pm$ 5nm、736 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、784 $\pm$ 5nm、895 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm处的光信号的衰减。

[0035] 为了测量给定数量的不同波长处的衰减,光源和光检测器配置成测量不同波长范围的衰减就足够了,该波长范围至少包括指定的波长。只要可以清楚地区分波长范围,每个波长范围的光谱带宽可以变化。优选地,在带宽为 $\pm$ 25nm或更小,更优选为 $\pm$ 15nm或更小,最优选为 $\pm$ 5nm或更小的不同波长范围内测量衰减。

[0036] 在优选实施例中,该装置被配置成测量在两个以上光源到检测器距离处的衰减,以便提高作为波长的函数的所计算的光信号相对于光源到检测器距离的衰减的斜率的准确性。在优选实施例中,该装置被配置成测量三个光源到检测器距离处的衰减。

[0037] 可以基于检测器的灵敏度和受试者的组织的特性来优化检测器距离的最小和最大光源。在用于测量新生婴儿腹部血氧饱和度的装置的情况下,最小光源到探测器距离优选为至少0.8cm,更优选为至少0.9cm,最优选为至少1.0cm。优选地,光源与检测器之间的最短距离在0.8至2cm的范围内,更优选至少0.9至1.5cm,并且最优选0.95至1.2cm。最长光源到检测器距离优选地在2到10cm的范围内,优选地在3到8cm的范围内,最优选地在4到6cm的范围内。

[0038] 该算法基于作为波长的函数的光信号衰减与光源到检测器距离的斜率来计算受试者的组织内的血氧饱和度。因此,该算法使用多距离方法来计算血氧饱和度水平。

[0039] 在优选实施例中,处理器中包括的算法基于以下等式来计算特定波长 $\lambda$ 处的相对吸收 $\mu_{a,\lambda}$ :

$$[0040] \quad \mu_{a,\lambda} = \frac{1}{3\mu_{s,\lambda}} \left( \ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

[0041] 其中 $\mu_{s,\lambda}$ 是经验确定的值,其考虑了由于受试者的组织中特定波长 $\lambda$ 处的光散射导致的光信号的衰减, $A_\lambda$ 是特定波长 $\lambda$ 处的衰减, $d$ 是光源到探测器的平均距离,而 $\partial A_\lambda / \partial d$ 是衰减相对于光源到探测器距离的斜率。

[0042] 应当注意,上述公式计算相对吸收 $\mu_{a,\lambda}$ ,其等于绝对吸收乘以因子 $k$ 。可以使用校准测量来确定该因子。使用相对吸收足以计算发色团的相对浓度。由于如上定义的血氧饱和度是HbO<sub>2</sub>浓度与总血红蛋白浓度的比率,因此不必确定HbO<sub>2</sub>和Hb的绝对浓度。因此,没有必

要确定因子k,并且已经从针对 $\mu_{a,\lambda}$ 的上述公式中省略了k。

[0043] 然后可以使用吸收 $\mu_{a,\lambda}$ 来使用Lambert-Beer定律来计算HbO<sub>2</sub>、Hb和其他光吸收剂的浓度。

[0044] 减少的散射 $\mu_{s,\lambda}$ 是经验确定的值,其考虑了由于受试者的组织中的光散射导致的光信号的衰减。为了根据上述公式计算相对吸收 $\mu_{a,\lambda}$ ,知道相对减少的散射 $\mu_{s,\lambda}$ 就足够了,其被定义为

$$[0045] \quad \mu_{s,\lambda} = (1-h\lambda)$$

[0046] 其中h是特定组织的散射参数。散射参数h可以通过测量参考组织的散射特性来确定。例如,通过测量许多新生婴儿的腹部的散射特性来确定h。在优选的实施例中,假设参数h在 $10^{-4}$ 至 $10^{-3}\text{nm}^{-1}$ 的范围内,优选 $2 \times 10^{-4}$ 至 $8 \times 10^{-4}\text{nm}^{-1}$ ,更优选 $5 \times 10^{-4}$ 至 $8 \times 10^{-4}\text{nm}^{-1}$ 。在特别优选的实施例中,假设h为 $6.4 \times 10^{-4}\text{nm}^{-1}$ 。已经发现,这些值准确地解释了新生婴儿腹部的散射。

[0047] 绝对减少的散射可以通过将如上定义的 $\mu_{s,\lambda}$ 乘以因子k来确定。然而,对于本发明,不必确定k。

[0048] 参数h和k可以通过频域吸收测量来实验确定,如例如在Sergio Fantini、Maria Angela Franceschini、Joshua B. Fishkin、Beniamino Barbieri和Enrico Gratton的“Quantitative determination of the absorption spectra of chromophores in strongly scattering media: a light-emitting-diode based technique (定量测定强散射介质中发色团的吸收光谱:基于发光二极管的技术), Applied Optics杂志第33期,第5204-5213页(1994)”中所述。

[0049] 在一个实施例中,该算法通过根据以下等式计算HbO<sub>2</sub>和Hb的相对浓度来计算血氧饱和度:

$$[0050] \quad \begin{pmatrix} c_{Hb} \\ c_{HbO_2} \\ c_{other} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{Hb,\lambda_1} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_1} & \epsilon_{other,\lambda_1} \\ \epsilon_{Hb,\lambda_2} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_2} & \epsilon_{other,\lambda_2} \\ \epsilon_{Hb,\lambda_3} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_3} & \epsilon_{other,\lambda_3} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{a,\lambda_1} \\ \mu_{a,\lambda_2} \\ \mu_{a,\lambda_3} \end{pmatrix}$$

[0051] 其中 $c_{HbO_2}$ 和 $c_{Hb}$ 分别是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的相对浓度, $\mu_{a,\lambda_n}$ 是根据上面给出的等式在特定波长 $\lambda_n$ 下测定的吸收, $c_{other}$ 是除了在受试者的组织中存在的血红蛋白和脱氧血红蛋白之外的光吸收剂的浓度,而 $\epsilon_{x,\lambda_n}$ 是特定波长 $\lambda_n$ 下光吸收物质x的消光系数。

[0052] 根据该公式计算的相对浓度等于绝对浓度乘以因子k。然而,为了计算血氧饱和度 $StO_2$ ,使用相对浓度和以下等式就足够了:

$$[0053] \quad StO_2 = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}}$$

[0054]  $\epsilon_{x,\lambda_n}$ 的值表示考虑由光吸收器导致的光信号衰减的数据。这些数据可以通过分别测量各个光吸收剂的吸收光谱来凭经验确定。

[0055] 为了提高测量新生儿血氧饱和度时的准确性,有必要考虑胎粪和过渡性粪便导致的吸收。

[0056] 在一个特定的实施例中,通过测量隔离的粪便、过渡性粪便、胎粪和/或胆绿素的样本的吸收光谱来确定 $\epsilon_{other,\lambda_n}$ 。在优选的示例中,通过测量隔离的胎粪样本的吸收光谱来

确定 $\epsilon_{\text{other}, \lambda_n}$ 。

[0057] 胎粪是哺乳动物婴儿中最早的粪便。胎粪由婴儿在子宫内摄入时摄取的物质组成：肠上皮细胞、胎毛、粘液、羊水、胆汁和水。已经发现，取自不同受试者数量的胎粪样本的平均吸收光谱可以用作上述计算的消光数据的来源。在一个实施例中，因光吸收器导致的光信号衰减的数据因此包括取自新生婴儿的胎粪样本的波长依赖性消光系数。

[0058] 过渡性粪便是由新生婴儿在出生后的第一天产生的。过渡性粪便在其组成上不同于胎粪，并且包含大量的胆绿素。因此，考虑由光吸收剂导致的光信号衰减的数据优选地包括取自新生婴儿的过渡性粪便样本的依赖于波长的消光系数，优选地在出生后的前两周期间，更优选地在出生后第一周期间，最优选地在出生后的前五天内。

[0059] 在另一个优选的实施例中，因光吸收剂导致的光信号衰减的数据因此包括胆绿素的波长依赖性消光系数。

[0060] 在另一方面，本发明还提供了一种用于非侵入性地确定受试者的组织内的血氧饱和度的方法，包括以下步骤：将来自至少一个光源的光信号传输到受试者的组织中；并且检测在一个或多个检测点和至少两个不同的光源到检测器距离处通过受试者的组织之后的光信号；其特征在於，该方法进一步包括以下步骤：测量在650nm至3 $\mu$ m范围内的三个或更多不同波长处的光信号的衰减，确定作为波长和光源到探测距离的函数的光信号的衰减；计算作为波长的函数的光信号相对于光源到探测器距离的衰减的斜率；以及基于光信号的所述衰减的斜率和经验确定的考虑由于除了受试者的组织中的血红蛋白和脱氧血红蛋白之外的光吸收剂导致的以及由于受试者的组织中光散射导致的光信号的衰减的数据来计算受试者的组织内的血氧饱和度。

[0061] 该方法特别适用于确定新生婴儿腹部的血氧饱和度，因为它允许考虑光吸收物质（诸如胎粪和过渡性粪便）的存在，并可以提供血氧饱和度的准确测量。在优选的实施例中，该方法因此在受试者的腹部上进行。受试者优选是婴儿。优选地，婴儿至多一岁，更优选至多六个月，最优选至多三个月。该方法特别适用于非侵入性地测量早产儿的血氧饱和度。

[0062] 光源到检测器距离优选地如上面针对本发明的装置所讨论的那样设定。

[0063] 优选地，在选自695 $\pm$ 5nm、712 $\pm$ 5nm、733 $\pm$ 5nm、743 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、783 $\pm$ 5nm、790 $\pm$ 5nm、805 $\pm$ 5nm、880 $\pm$ 5nm、895 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm的三个或更多不同波长处测量光信号的衰减。优选地，波长选自712 $\pm$ 5nm、733 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、783 $\pm$ 5nm、805 $\pm$ 5nm、880 $\pm$ 5nm、895 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm。

[0064] 在一个实施例中，光信号的衰减在712 $\pm$ 5nm、736 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、784 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm处测量。

[0065] 在一个实施例中，光信号的衰减在712 $\pm$ 5nm、736 $\pm$ 5nm、762 $\pm$ 5nm、784 $\pm$ 5nm、895 $\pm$ 5nm和910 $\pm$ 5nm处测量。

[0066] 计算血氧饱和度的步骤优选地包括与上面针对本发明装置的算法所讨论的步骤相同的步骤。

[0067] 优选地，计算受试者的组织内的血氧饱和度的步骤包括基于以下等式计算特定波长 $\lambda$ 下的相对吸收 $\mu_{a, \lambda}$ ：

$$[0068] \quad \mu_{a, \lambda} = \frac{1}{3\mu_{s, \lambda}} \left( \ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$

[0069] 其中 $\mu_{s,\lambda}$ 是经验确定的值,其考虑了由于受试者的组织中特定波长 $\lambda$ 处的光散射导致的光信号的衰减, $A_\lambda$ 是特定波长 $\lambda$ 处的衰减, $d$ 是光源与检测器之间的平均距离,而 $\partial A_\lambda/\partial d$ 是衰减相对于光源到检测器距离的斜率。

[0070] 优选地, $\mu_{s,\lambda}$

[0071]  $\mu_{s,\lambda} = (1-h\lambda)$

[0072] 其中 $h$ 被假设为在 $10^{-4}$ 到 $10^{-3}\text{nm}^{-1}$ 的范围中。

[0073] 优选地,计算血氧饱和度的步骤包括根据以下等式来计算受试者的组织中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的相对浓度的步骤

$$[0074] \begin{pmatrix} c_{Hb} \\ c_{HbO_2} \\ c_{other} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{Hb,\lambda_1} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_1} & \epsilon_{other,\lambda_1} \\ \epsilon_{Hb,\lambda_2} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_2} & \epsilon_{other,\lambda_2} \\ \epsilon_{Hb,\lambda_3} & \epsilon_{HbO_2,\lambda_3} & \epsilon_{other,\lambda_3} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu_{a,\lambda_1} \\ \mu_{a,\lambda_2} \\ \mu_{a,\lambda_3} \end{pmatrix}$$

[0075] 其中 $c_{HbO_2}$ 和 $c_{Hb}$ 分别是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的相对浓度, $\mu_{a,\lambda_n}$ 是根据上面给出的等式在特定波长 $\lambda_n$ 处测定的吸收, $c_{other}$ 是除了在受试者的组织中存在的血红蛋白和脱氧血红蛋白之外的光吸收剂的浓度,而 $\epsilon_{x,\lambda_n}$ 是特定波长 $\lambda_n$ 处下光吸收物质的消光系数 $x$ 。

[0076] 优选地,根据以下等式从 $HbO_2$ 和 $Hb$ 的相对浓度计算血氧饱和度 $StO_2$ :

$$[0077] StO_2 = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}}$$

[0078] 优选地,考虑由于光吸收器导致的光信号衰减的数据包括考虑由于光吸收器而导致的光信号衰减的数据,包括取自新生婴儿的胎粪样本、取自新生婴儿的过渡性粪便样本和胆绿素中的一者或多者的依赖于波长的消光系数。

专利名称(译)	用于测量受试者的组织中的血氧饱和度的装置和方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN110325105A</a>	公开(公告)日	2019-10-11
申请号	CN201880011276.6	申请日	2018-02-09
[标]申请(专利权)人(译)	卡拉格股份公司 苏黎世大学		
申请(专利权)人(译)	卡拉格股份公司 苏黎世大学		
当前申请(专利权)人(译)	卡拉格股份公司 苏黎世大学		
发明人	M·沃尔芙 H·施塔赫尔 D·珊克		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/1455 A61B5/1464		
CPC分类号	A61B5/14551 A61B5/1464 A61B5/7235 A61B2503/045		
优先权	2017000216 2017-02-10 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及用于通过近红外光谱法使用多距离方法非侵入性地确定受试者的组织内的血氧饱和度并考虑由于除了血红蛋白和脱氧血红蛋白以外的光吸收剂和受试者的组织的散射特性导致的光信号的衰减的装置和方法。

$$\mu_{a,\lambda} = \frac{1}{3\mu_{s,\lambda}} \left( \ln 10 \frac{\partial A}{\partial d} - \frac{1}{d} \right)^2$$