



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106659391 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(21)申请号 201580039671.1

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22)申请日 2015.05.19

代理人 陈文平

(30)优先权数据

62/000,667 2014.05.20 US

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/0205(2006.01)

2017.01.19

A61B 5/145(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61M 1/34(2006.01)

PCT/US2015/031581 2015.05.19

A61M 1/36(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

G06F 19/00(2011.01)

W02015/179401 EN 2015.11.26

(71)申请人 弗雷泽纽斯医疗保健控股有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 F·卡佩尔 S·蒂伊森

D·H·福尔廷格 P·科坦科

权利要求书1页 说明书21页 附图18页

(54)发明名称

使用超滤脉冲的绝对血量测量

(57)摘要

本文说明了血液透析患者中绝对血量的重要性,总结了在超滤过程中保持充足循环所涉及的急性生理学机制,并且概述了为什么血液透析患者通常特别易受血量减少的伤害的原因。本文还论述了相对血量测量的不足,并且为绝对血量测量的优势提出了论据。本文介绍了允许相对血量装置用于估计绝对血量的数学概念。最后,本文论述了绝对血量在透析中低血压以外的作用并且提出了干重获得模式的模式转变。

1. 一种用于确定当前超滤速率是否适合于避免进行透析的患者的透析中低血压 (IDH) 的方法, 所述方法包括:

- a) 确立待施用到所述当前超滤速率以造成所述当前超滤速率的变化的规定脉冲;
- b) 在执行所述脉冲之前即刻以高采样频率测量患者的血红蛋白浓度;
- c) 在所述当前超滤速率中执行所述规定脉冲;
- d) 在执行所确立的脉冲之后即刻以高频率测量所述患者的血红蛋白浓度;
- e) 基于在所述超滤速率中执行所述规定脉冲之前即刻和之后即刻血红蛋白浓度斜率的变化计算所述患者的绝对血量;
- f) 如果所述患者的超滤速率不适合于达到期望的绝对血量, 则基于所述患者的所述绝对血量, 将所述超滤速率调节到据信是适合速率的不同速率; 和
- g) 重复步骤f) 直到确立所述患者的适合超滤速率。

2. 权利要求1所述的方法, 其中计算所述患者的绝对血量包括使用最小绝对值。

3. 权利要求1所述的方法, 其中计算所述患者的绝对血量包括使用最小二乘代价泛函。

4. 一种血液透析机, 其包括:

- a) 用于确立患者的初始超滤速率的装置;
- b) 用于确定至少一个超滤脉冲的特性和时机的装置;
- c) 用于执行所述至少一个超滤脉冲的装置;
- d) 用于在所述至少一个超滤脉冲的每一个之前和之后以高采样频率测量血红蛋白浓度的装置;
- e) 用于从在所述至少一个超滤脉冲的每一个之前即刻和之后即刻所述血红蛋白浓度的斜率变化计算所述患者的绝对血量的装置; 和
- f) 用于基于所述绝对血量确认所述超滤速率适合还是不适合, 和/或调节所述超滤速率, 和/或如果所述患者的所述绝对血量小于警报量, 则触发警报的装置。

使用超滤脉冲的绝对血量测量

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2014年5月20日提交的美国临时申请No.62/000,667的权益。前述申请的全部教导通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 在美国有着数十万血液透析患者。以每周三次治疗的比率,这合计达到每年数百万次血液透析治疗。透析中低血压(IDH)仍然是透析治疗过程中最常见的并发症,频率为所有维持性血液透析场合的约15%至30%(且可能更高)。这是个很大的数字,其很大程度上是当前血液透析实践(即,相对短的(3-4小时)、不频繁的(每周3次)治疗,在该过程中整个透析间的液体累积需要被修正)的结果。其他方面(如,通过异常高的透析液钠浓度或者钠模式的不适当使用、不恰当的饮食咨询以及用盐水溶液启动/冲洗透析回路产生的透析中钠负荷)可能导致提高的透析间体重增加,并由此使该问题复杂化。参见Thijssen,S.等,Contributions to nephrology,2011.171:p.84-91。

[0004] 这种高IDH比率具有重要意义,因为IDH与多种问题相关,其中有肠系膜灌注不足且内毒素随后转移到血流中、脑损伤、残余肾功能加速丧失以及心脏损伤。参见Eldehni,M.T.和C.W.McIntyre,Seminars in dialysis,2012.25(3):p.253-6;McIntyre,C.W.,Seminars in dialysis,2010.23(5):p.449-51(下文称“McIntyre”)。

[0005] 而且,频发的IDH很可能由于盐水输注和未能达到规定的透析后目标体重而加重慢性体液超量,由此使得后续治疗过程中需要更高的超滤速率,且进一步使得患者易发生IDH。最后,IDH已经与死亡联系在一起,鉴于上述问题,这并不令人惊讶。参见Shoji,T.等,Kidney international,2004.66(3):p.1212-20。

[0006] IDH因为超滤过程中血量降低而发生。用于监测相对血量(即,在透析治疗开始时作为血量的分数的透析中血量)的装置日常可用,并且已经用于分析相对血量变化与IDH的发生之间的关系,试图得到在观察到时会帮助避免治疗过程中的低血压事件的临界阈值。然而,在许多患者中,结果一直不令人满意。

[0007] IDH据信在超滤速率超过来自间隙空间的血管再充盈速率时发生。超滤速率很大程度上是治疗频率和持续时间的函数,并因此由透析实践来决定。虽然原则上有价值,但是减少透析间体重增加速率的尝试有争议地具有有限的效果。因此,在高IDH风险的当前透析实践的约束内操作时,能够以充分的提前期检测即将发生的IDH以防止其显现成为改进透析疗法并最终改善患者预后的努力的主要目标。

[0008] 同时,绝对血量具有关键的重要性,因为在体液超量患者中,有争议地是过量的血量而非过量的间隙量介导大多数心血管损伤(例如,血管硬化、左心室肥大、充血性心力衰竭)。

[0009] 虽然IDH在大部分围绕透析患者血量的讨论中处于重要位置,但对绝对血量的了解很可能在该群体中具有其他重要后果。

[0010] 因此,需要一种测定患者血液透析治疗过程中的绝对血量的方法以减少或消除上

述问题。

发明内容

[0011] 在一个实施方式中,用于确定当前超滤速率是否适合于避免进行透析的患者的透析中低血压的方法包括确立待施用到当前超滤速率以造成超滤速率的变化的规定脉冲(step),在执行超滤速率的变化之前即刻以高采样频率(例如,1-50Hz)测量患者的血红蛋白浓度,在当前超滤速率中执行规定脉冲,和在执行所确立的脉冲之后即刻以高频率测量患者的血红蛋白浓度。超滤速率的脉冲是实质的脉冲,例如,约500毫升/小时(mL/h)至约1200mL/h或更大的范围内的脉冲,如约600mL/h,约700mL/h,约800mL/h,约900mL/h,约1000mL/h或约1100mL/h。所述方法包括基于在超滤速率中执行规定脉冲之前即刻和之后即刻血红蛋白浓度斜率的变化计算患者的绝对血量。而且,如果患者的超滤速率不适合于达到期望的绝对血量,则基于患者的绝对血量,将超滤速率调节到据信是适合速率的不同速率。可以重复基于患者的绝对血量将超滤速率调节到据信适合的不同速率的步骤,直到确立患者的适合超滤速率。计算患者的绝对血量可以包括,例如,使用最小绝对值或最小二乘代价泛函(least square cost functionals)。

[0012] 在另一个实施方式中,血液透析机包括用于测定进行血液透析治疗或超滤治疗或二者的患者的绝对血量的计算机程序产品,所述计算机程序产品包括计算机可用介质和在所述计算机可用介质上具体化的计算机程序指令集。所述计算机程序指令包括确立患者的初始超滤速率、确定至少一个超滤脉冲的特性和时机、执行至少一个超滤脉冲、在每个超滤脉冲之前即刻和之后即刻以高采样频率测量血红蛋白浓度、在各个超滤脉冲之后从血红蛋白浓度斜率变化计算患者的绝对血量,和基于绝对血量确认超滤速率是否适合的指令。所述计算机程序指令可以包括如果不适合则调节超滤速率的指令。所述高采样频率可以是,例如,在约1Hz至约50Hz范围内的频率。所述计算机程序指令可以进一步包括,如果患者的绝对血量小于警报量,则触发警报的指令。在一些实施方式中,计算患者的绝对血量可以包括使用在各个超滤脉冲之前和之后测量所测定的血红蛋白浓度与模型之间的间距的最小绝对值或最小二乘代价泛函的最小化。

[0013] 在又一个实施方式中,测定进行血液透析治疗或超滤治疗或二者的患者的绝对血量的方法包括确立患者的初始超滤速率,确定超滤脉冲的特性和时机,执行至少一个超滤脉冲,在各个超滤脉冲之前即刻和之后即刻以高采样频率(例如,1-50Hz)测量血红蛋白浓度,使用例如最小绝对值代价泛函的最小化从血红蛋白浓度斜率变化计算患者的绝对血量,和基于绝对血量确认超滤速率是否适合。

[0014] 在又一个实施方式中,血液透析机包括用于确立患者的初始超滤速率的装置,用于确定至少一个超滤脉冲的特性和时机的装置,用于执行至少一个超滤脉冲的装置,用于在每个超滤脉冲之前即刻和之后即刻以高采样频率测量血红蛋白浓度的装置,用于从在各个超滤脉冲之前即刻和之后即刻血红蛋白浓度斜率变化计算患者的绝对血量的装置,和用于基于绝对血量确认超滤速率是否适合的装置。所述血液透析机可以包括用于如果超滤速率不适合则调节超滤速率的装置。所述血液透析机可以进一步包括用于如果患者的绝对血量小于警报量,则触发警报的装置。

[0015] 本发明具有许多优势,包括使得能够使该绝对血量测量方法自动化,使得这些数

据可以在透析治疗过程中现场且实时提供给健康护理队伍。在不明显改变典型透析或超滤程序的情况下,这比提供相对血量数据明显更有价值。

附图说明

[0016] 前述内容将从下文中如随附附图所说明的本发明的示例实施方式的更加详细描述而更加明显,附图中贯穿不同视图,相似的引用字符指代相同的部件。附图不一定是按比例,重点是在于说明本发明的实施方式。

[0017] 图1是血液透析系统的说明,其包括绝对血量和**Crit-Line®**监测器获得的血红蛋白浓度测量。

[0018] 图2是血液透析治疗过程中绝对血量的时间进程的说明,其从治疗开始时超滤速率中的脉冲处的绝对血量(从脉冲附近的高频率血红蛋白浓度读数获得)以及和治疗过程中相对血量的时间进程确定。数据使用改良**Crit-Line®** III监测器获得。

[0019] 图3是图2所示血液透析治疗过程中累积血管再充盈的时间进程的说明。在任一时间点,图2所示血量变化(计算为开始血量减去当前血量)与累积毛细管再充盈量之和产生直到该点的累积超滤量。在所描述的情况中,透析结束时总超滤量例如是2.7升(图2所示0.75升的血量减少加上图3所示1.95升的累积再充盈量)。

[0020] 图4是治疗过程中绝对血量(L)的可能时间进程的说明。在治疗开始时,血量高于正常范围且需要被降低。接近治疗结束,血量可能低于正常范围。

[0021] 图5是显示根据本发明的超滤速率中的脉冲对血红蛋白浓度的时间进程的影响的实验数据的说明。

[0022] 图6A是用于测试BV1-BV10的超滤(UF)速率(mL/h)的时间进程的图。

[0023] 图6B是用于测试BV12的超滤(UF)速率(mL/h)的时间进程的图,其中较小的脉冲被较大的脉冲替代,因为在该测试时,已经清楚较大的脉冲产生较好的结果。

[0024] 图6C是用于测试BV13的超滤(UF)速率(mL/h)的时间进程的图,其中较小的脉冲被较大的脉冲替代,因为在该测试时,已经清楚较大的脉冲产生较好的结果。

[0025] 图6D是用于测试BV15的超滤(UF)速率(mL/h)的时间进程的图,其中较小的脉冲被较大的脉冲替代,因为在该测试时,已经清楚较大的脉冲产生较好的结果。

[0026] 图7是作为k的函数的区间 I_k 中估值的数量的柱状图,说明 $BV_{rel, err}$ 对于通过线性 L^1 -近似获得的那些估值的分布,所述估值是在区间 $[-100\%, 100\%]$ 中。这些是98例中的85例。

[0027] 图8是作为k的函数的区间 I_k 中估值的数量的柱状图,说明 $BV_{rel, err}$ 对于通过二次 L^1 -近似获得的那些估值的分布,所述估值是在区间 $[-100\%, 100\%]$ 中。这些是98例中的83例。

[0028] 图9是作为k的函数的区间 I_k 中估值的数量的柱状图,说明对于测试BV4、BV6和BV10, $BV_{rel, err}$ 对于通过线性 L^1 -近似获得的那些估值的分布,所述估值是在区间 $[-100\%, 100\%]$ 中。这些是24例中的21例。

[0029] 图10是作为k的函数的区间 I_k 中估值的数量的柱状图,说明对于测试BV4、BV5、BV9、BV10和BV15, $BV_{rel, err}$ 对于通过二次 L^1 -近似获得的那些估值的分布,所述估值是在区间 $[-100\%, 100\%]$ 中。这些是41例中的34例。

[0030] 图11是作为 k 的函数的区间 I_k 中估值的数量的柱状图,说明对于测试BV5、BV7、BV9、BV12、BV13和BV15, $BV_{rel,err}$ 对于通过线性 L^1 -近似获得的那些估值的分布,所述估值是在区间 $[-100\%, 100\%]$ 中。这些是52例中的47例。

[0031] 图12是作为 k 的函数的区间 I_k 中估值的数量的柱状图,说明对于测试BV7、BV8、BV12和BV13, $BV_{rel,err}$ 对于通过二次 L^1 -近似获得的那些估值的分布,所述估值是在区间 $[-100\%, 100\%]$ 中。这些是36例中的33例。

[0032] 图13是作为经过时间(min)的函数的在时间 t 的血红蛋白浓度的倒数 $1/Hgb(t)$ (dL/g)的图,其说明测试BV12、脉冲No.1:对于 $k_0=50$ 的移动数据平均的线性和二次 L^1 -近似。

[0033] 图14是作为经过时间(min)的函数的在时间 t 的血红蛋白浓度的倒数 $1/Hgb(t)$ (dL/g)的图,其说明测试BV13、脉冲No.9:对于 $k_0=50$ 的移动数据平均的线性和二次 L^1 -近似。

[0034] 图15是作为经过时间(min)的函数的在时间 t 的血红蛋白浓度的倒数 $1/Hgb(t)$ (dL/g)的图,其说明测试BV13、脉冲No.10:移动数据平均的线性和二次 L^1 -近似。

[0035] 图16是作为经过时间(min)的函数的在时间 t 的血红蛋白浓度的倒数 $1/Hgb(t)$ (dL/g)的图,其说明测试BV8、脉冲No.6:对于 $k_0=50$ 的移动数据平均的线性和二次 L^1 -近似。

[0036] 图17是作为经过时间(min)的函数的在时间 t 的血红蛋白浓度的倒数 $1/Hgb(t)$ (dL/g)的图,其说明测试BV12、脉冲No.6:对于 $k_0=50$ 的移动数据平均的线性和二次 L^1 -近似。

具体实施方式

[0037] 急性循环调节的基本因素

[0038] 循环调节非常复杂,下文仅仅讨论一些基础方面。广义上讲,血液循环的目的是将氧和养分提供到组织,从组织除去二氧化碳和其他代谢废弃产物以及使体液递质分布到身体各处。经过各种各样的组织的血流受到这些组织各自的代谢需要控制,但是为了使得在所有情况下存在血流(即,循环),动脉血压和心输出量都是必要的。动脉血压自身是心输出量和血管系统的总外周阻力的函数。因此,有着三个互相联系的参数表征循环系统的状态:心输出量、动脉血压和总外周阻力,它们之间的关系如下:

[0039] 心输出量=平均动脉压/总外周阻力 (1)

[0040] 经过组织的血液流速很大程度上根据在任一给定时间各个组织的代谢需要而在组织水平上局部地调控,并且通过小动脉、后微动脉和前毛细血管括约肌的收缩或扩张而介导。自主神经系统也调节血管收缩/血管扩张并且有助于调节组织血流。换句话说,组织血流的这些变化通过总外周阻力的变化而实现——血管收缩伴随总外周阻力增加,而血管扩张降低总外周阻力。如等式1中可见,对于任意给定心输出量,总外周阻力的变化将导致动脉压的反向变化。

[0041] 动脉压的这些变化在各种各样的水平被探测到,并且触发旨在使动脉压恢复至正常的反向调节机制。在动脉侧最重要的是压力感受器反射系统。大动脉(主动脉弧、颈动脉窦)中的压力感受器感知动脉压变化并引起作用于三个水平以恢复血压的自主神经系统响应。对于动脉压降低,这些是:1.小动脉收缩——这增加总外周阻力并且提高血压,2.大血

管(主要是静脉)的收缩,由此使血液转移到中央循环中,其通过Frank-Starling机制导致射血分数增加且心输出量增加,和3.心脏的直接自主调节,造成心率上升,收缩力增加且房室传导时间缩短。在血压上升的情况中,相应的反向作用发生。检测与动脉压相关的变化(虽然这不是其主要功能)的另一个系统是化学感受器反射系统:在颈动脉杈中且靠近主动脉的化学敏感细胞感知伴随由动脉压下降造成的血流减少的氧气供应减少以及氢离子和二氧化碳的积聚(或者在血压上升的情况中相反的情况)。然后这些化学感受器引起自主神经系统的反射响应。

[0042] 血量变化首先主要影响循环的静脉侧:它们改变心充盈压,然后相继地影响心输出量,其最终影响动脉压。心输出量的变化也通过血管系统的自调节改变总外周阻力,其造成动脉压的变化。但除了动脉侧的压力感受器之外,心房和肺动脉上游还有相似的牵张感受器,其特别地检测低压循环中的变化(如血量变化引起的)。这些引起自主神经系统响应(如上文概述的)并且极大地帮助使响应于血量变化的动脉压变化减弱。心房牵张进一步增加心率,特别是通过窦房结牵张的直接作用,但大部分是通过班布里奇反射,其导致自主神经系统以正向收缩变力性和正向心率变律性的形式作用于心脏。

[0043] 上述反应在性质上是急性的,因此是血量急性变化的情况中的第一线防御。动脉压或血量变化的中期和长期反应(许多涉及肾脏)不在此讨论。

[0044] 影响血量的因素

[0045] 原则上可以改变血量的事件有两个大类:体液量的绝对变化和体液分布的变化。间隙空间与血管空间之间液体分布的变化可以由于毛细管流体静力压、血浆胶体渗透压(例如,低白蛋白血症)、毛细管通透性或受损的淋巴引流的变化而发生。液体量的绝对变化是不言自明的。在血液透析患者中的实例包括超过尿排出的液体摄入、泄泻、呕吐、失血、盐水或血液的血管内输注、透析中超滤等等。由于血管内的水与间隙区室平衡,任何细胞外液量的变化都将在一定范围内影响间隙量与血量二者。当肾功能正常时,甚至是宽范围的液体摄入也可以仅仅用轻微的细胞外量(ECV)(包括血量)变化加以处理。然而在典型的透析患者中,透析治疗之间的液体摄入增加总细胞外量和血量二者。在特定范围内,ECV与血量之间的关系是线性的,但在ECV的较大增加下,血量最终落在后面,并且几乎所有的额外液体都分布在间隙空间中。这因为血量增加最终导致血管内充盈压的显著上升而发生,同时间质组织非常柔顺,因此充当血管系统的溢洪道池的作用。这个的临床表现是水肿。最终,某些共患病可以伴随改变的血量和随后改变的细胞外量(例如,充血性心力衰竭和肝病)。

[0046] 血液透析过程中超滤的特殊情况

[0047] 如上所述,血液透析过程中超滤的特殊情况因其相关后遗症而特别重要。在没有超滤的情况下,IDH是非常罕见的事件,表明超滤是IDH的主要驱动因素。透析中超滤对于心血管系统的负担是巨大的。经常看到3.5至4小时透析治疗2至3升范围内的过滤量。在血量为4.5升且血细胞比容为35%的患者中,这相当于过滤量在2/3直至整个血浆量之间的范围内。面对持续进行的超滤时,血量的有效净减少将取决于血浆再充盈速率,即液体从间隙区室转移到血管系统中的速率,其自身在整个透析治疗中变化并且取决于Starling力(跨毛细管壁的流体静力压和胶体渗透压差异)。这些是各种因子的函数,所述因子例如患者的小动脉张力(tone)、静脉张力、血浆溶质浓度(酸-碱、电解质、蛋白质)变化、毛细管通透性(蛋白质保留)以及总体液体量状态。血浆再充盈速率在体液超量水平更高的患者中平均较高,

而在更接近其“干重”的患者中较低。参见Wizemann,V.,等,Artificial organs,1995.19(5):p.416-9。因此,血量净变化可以在超滤速率相似的患者之间(甚至在给定患者内随时时间)广泛改变。

[0048] 对这种超滤诱导的血量减少的正常急性响应开始于心肺牵张感受器发现血量减少并且引起自主神经系统响应,所述自主神经系统响应导致小动脉张力增加(后负荷直接增加以维持动脉血压)、静脉容量血管收缩增加(中枢血量、心充盈压和心输出量增加以维持动脉压)和直接心脏刺激(心率和收缩性增加以及因此心输出量增加以维持动脉压)。小动脉收缩还降低毛细血管压并且允许从间隙空间到血管系统中的流体通量增加以恢复血量。如果这些反向调节机制不足以阻止“溢出”到全身循环的动脉侧中,那么那里的压力感受器发现动脉压的降低并进一步增强如上概述的自主系统响应。

[0049] 然而在透析患者中,多种因素使得这种正常响应复杂化:充血性心力衰竭和舒张功能障碍在血液透析患者中是常见的。这些可以限制心力储备并使得心输出量和动脉压的维持特别易受因血量降低造成的心充盈压下降的影响。自主神经病变(如,性质上尿毒性的或者特别是糖尿病性的)也经常存在,虽然其对透析中低血压的贡献度不明确。参见Ligtenberg,G.,The Netherlands Journal of Medicine,1999.55(1):p.13-8;Raine,A.E.,Nephrology,dialysis,transplantation,1996.11Suppl 2:p.6-10;Chang,M.H.和K.J.Chou,American journal of nephrology,2001.21(5):p.357-61。

[0050] 患者中作为血液透析程序的结果的热积聚可以导致热调控性皮肤血管的血管扩张,其可以对抗对血量减少的血管收缩自主响应,并且使患者容易发生IDH。参见Schneditz,D.和N.W.Levin,Nephrology,dialysis,transplantation,2001.16(1):p.7-9;van der Sande,F.M.等,Journal of the American Society of Nephrology:JASN,2000.11(8):p.1512-7。而且,透析程序诱导的血浆电解质和酸-碱变化(钾、钙、碳酸氢盐)可以削弱心肌收缩性,或者在钙的情况中,直接影响外周血管张力。就血管张力而言,动脉和静脉系统都重要,并且它们是相互依赖的。在IDH事件过程中,局部组织灌注不足可以导致小动脉扩张(通过组织自调节)。这不仅直接降低动脉压,而且还使动脉压更大地传导到静脉系统中,使得静脉扩张并增加它们的容量(称为De Jager-Krogh现象),其继而可以导致心充盈压和心输出量显著降低并且进一步导致动脉压降低。Daugirdas,J.T.,American journal of kidney diseases:the official journal of the National Kidney Foundation,2001.38(4Suppl 4):p.S11-7(以下称“Daugirdas 2001”)。这可以更进一步地影响组织灌注并且导致恶性循环。了解到的另一个现象是贝-亚反射,其很可能解释了低血压事件发作之前在血液透析患者中有时观察到的交感神经活动的矛盾的减退:随着中枢血量和心血回流减少,充盈不足的心室的有力收缩被心室感受器感知,并且在心脏保护作用下,这个信息被传递到脑干中的血管运动中枢并且转变成强副交感神经激活和交感神经减退,导致矛盾的心动过缓与血管扩张,并因此导致动脉低血压的恶化。参见PeIosi,G.等,Clinical science,1999.96(1):p.23-31;Converse,R.L.,Jr.等,The Journal of clinical investigation,1992.90(5):p.1657-65。

[0051] 左心室肥大伴随相对心肌壁缺血可以使患者容易发生贝-亚反射的激活。参见Daugirdas 2001。后两种机制解释了血液透析患者中的低血压事件之前为什么可以没有(并且经常没有)突发血量减少。

[0052] 绝对与相对血量变化的相关性

[0053] 就心输出量、血压和组织灌注的维持而言,实际上重要的是中枢血量(即,心脏、肺循环和大动脉与静脉的胸内区段中的血量)。随着总血量减少,反向调节机制可以维持中枢血量达到某个点。此前认为中枢血量的测量具有最高的价值。然而,中枢血量不一定表明反向调节系统在任一给定时间点有多大负担。对此,对总绝对血量的了解显得更加相关得多。这是反向调节储备(counter-regulatory reserve)在比正常低20%的总血量下比在正常总血量下实质上具有更高负担的理由。然而,中枢血量在这两种情况下可以几乎相同。因此,出于预测即将发生的循环故障的目的,总血量比中枢血量携带更多的信息。

[0054] 在透析中血量测量的背景下,相对血量是指当前血量与治疗开始时的初始血量的比率,通常表示为百分比。绝对血量可以容易地转换成相对血量。反过来说并非如此。在所有其他都相等的情况下,绝对血量仅因为这个原因而相对于相对血量是优选的。不过除此之外,对相对血量的了解还在多个方面不如对绝对血量的了解。透析前血量在患者之间变化,取决于体型大小、身体组成和体液状态。透析过程中的相对血量变化不包含关于实际绝对透析后血量的信息。相对血量减少相同的两名患者在治疗结束时可以具有非常不同的绝对血量。相对血量测量的另一个重要限制是,作为透析中反向调节的部分,血液从微循环到宏观循环的转移。微循环是指直径小于200 μ m的血管。由于血细胞比容在微循环中较低(Fåhræus效应),血液从微循环转移到宏观循环导致中枢血液稀释,其使得相对血量低估绝对血量的实际减少。同样的事情可以随透析之前即刻和透析过程中的体位变化、透析中食物摄入和透析中运动而发生。用于测量相对血量的不同装置似乎产生相当不同的结果,使问题进一步复杂化。参见Dasselaaar, J. J. 等, Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis, 2007.11 (4): p.448-55。

[0055] 如上文概述的,绝对血量指示反向调节系统的负担水平,并且比中枢(更不用说相对)血量更可能可用于确立临界阈值,可能通过共病状况如糖尿病或充血性心力衰竭分层。当然,可以预期从6L到5L的1L血量减少不如从4L到3L的1L减少重要,并且使用相对血量在后一情况中通过产生更大的减少而自动反映这一点,但是实际绝对血量水平(而非变化)仍然在循环相关性方面取代这一信息。

[0056] GoIdfarb等显示在10位血液透析受试者的群组中,如通过同位素稀释法评估的,相对于他们的血量,8位血量过多,而只有2位血量正常。参见Jun-Ki Park, Aditya Mattoo, Frank Modersitzki, David S. GoIdfarb, J Am Soc Nephrol 23, 2012:257A。相对血量不传达这种重要信息。而且,从透析前和透析后的绝对血量测量计算的相对变化与使用CritLine®-III监测器(CLM-III, Fresenius Medical Care, North America, Waltham, MA)的相应透析中相对血量测量很好地关联,可能表示F细胞比率(全身血细胞比容与外周血细胞比容之间的比率)的透析中变化在许多案例中在幅度方面有些相似。

[0057] 绝对血量的测量

[0058] 人体中血量的体内测量可以使用示踪剂稀释法测定,并且现在认为使用放射性同位素示踪剂的应用是参考方法。参见Keith, N. M. R., L. G.; Geraghty, J. T., Arch Intern Med, 1915.16: p.547-576。它是基于以下原理:注射规定浓度或放射性的示踪剂,接着测量在随后抽取的血样中的其浓度或放射性(使在血流中完全混合之后),允许计算其分布量。

尽管获得关于血液透析患者的绝对血量的信息具有明显的有用性,但这些测量通常并不进行。其原因是显而易见的:理想地,血量测量应当是非侵入的、廉价的、可靠的和快捷的,并且它们还应当对透析诊室的操作流程不产生干扰,并使其提供给日常应用(其排除放射性应用)。现在可用的标准血量测量方法未能做到这些考虑中的大多数。如上所述,可用的是通过例如下文描述的**Crit-Line®**相对血量监测器在血液透析过程中测量相对血量的装置。

[0059] 简单来说,测量绝对血量的方法可以总结如下:

[0060] 如果假设超滤和毛细管再充盈是在血液透析过程中改变血量的仅有因素,则获得以下关系:

$$[0061] \quad \frac{d}{dt} BV(t) = Q_r(t) - Q_u(t), \quad 0 \leq t \leq T \quad (2)$$

[0062] T表示血液透析治疗的总持续时间,BV表示血量, Q_r 是毛细管再充盈速率, Q_u 是超滤速率,并且t表示透析治疗过程中的时间点。

[0063] 血红蛋白浓度定义为

$$[0064] \quad Hgb(t) = \frac{Hgb_{mass}(t)}{BV(t)} \quad (3)$$

[0065] Hgb_{mass} 表示血红蛋白的血管内量。

[0066] 在上述方程式中, Hgb_{mass} 、BV和 Q_r 是未知的。

[0067] 如果选择 $t_0 \in [0, T]$ 并且观察区间 $[t_0 - a, t_0 + a]$,其中a足够小,则可以假设 Hgb_{mass} 在该区间中保持恒定,并且从方程式(2)和(3)可以获得

$$[0068] \quad Hgb_{mass}(t_0) \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{Hgb(t)} \right) = Q_r(t) - Q_u(t), \quad t \in [t_0 - a, t_0 + a] \quad (4)$$

[0069] 其可以重排成

$$[0070] \quad Q_r(t) = Q_u(t) + Hgb_{mass}(t_0) \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{Hgb(t)} \right), \quad t \in [t_0 - a, t_0 + a] \quad (5)$$

[0071] 现在在时间点 t_0 以大小 q_0 引入例如在图6A-6D中示出的脉冲(也称为跳跃(jump))即:

$$[0072] \quad q_0 = Q_u(t_0+0) - Q_u(t_0-0) \quad (6)$$

[0073] 由于毛细管再充盈速率 Q_r 在 t_0 连续,从方程式(5)可以获得以下

$$[0074] \quad \begin{aligned} 0 &= Q_r(t_0+0) - Q_r(t_0-0) \\ &= q_0 + Hgb_{mass}(t_0) \left(\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{Hgb(t)} \right) \Big|_{t=t_0+0} - \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{Hgb(t)} \right) \Big|_{t=t_0-0} \right) \end{aligned} \quad (7)$$

[0075] 参见Schallenberg, U., S. Stiller和H. Mann, Life support systems: the journal of the European Society for Artificial Organs, 1987.5(4): p.293-305; Leyboldt, J.K.等, Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 1995.6(2): p.214-9; Johnson, D.W.等, Kidney international, 1996.49(1): p.255-60(下称

“Johnson”)。

[0076] 现在,如果可提供高频率、实时血红蛋白浓度数据的装置可用,如改良**Crit-Line**[®] III监测器,则从这些数据可以得出方程式(7)中的最后两项,即时间点 t_0 附近的 $1/(\text{血红蛋白浓度})$ 的右侧和左侧微分,超滤速率在该时间点 t_0 处改变。这些是正好在 t_0 之前和之后的 $1/\text{Hgb}$ 时间进程数据的斜率,其可以从原始数据通过回归而获得。同时,如上文解释的, $Q_r(t_0+0) - Q_r(t_0-0)$ 等于0,并且超滤速率脉冲 q_0 是已知的,因为透析机实施的超滤速率是受控的。这意味着方程式(7)中唯一未知的量是超滤脉冲发生时的血红蛋白量 $\text{Hgb}_{\text{mass}}(t_0)$,其可以由此解出。已知 $\text{Hgb}_{\text{mass}}(t_0)$ 和 $\text{Hgb}(t_0)$ 二者,则方程式(3)可用于计算时间点 t_0 处的绝对血量。这种方法的具体细节更加微妙,但上文是其背后的主要原理。

[0077] 这种概念的应用使用能够提供高采样频率(例如,10Hz或更高)的改良**Crit-Line**[®] III监测器进行评估。**Crit-Line**[®]监测器是用于在血液透析过程中非侵入、实时测量血细胞比容、相对血量和氧饱和的装置。如下所述,**Crit-Line**[®]得到的血量估值与通过使用Daxor BVA-100分析仪(Daxor Corporation, New York, NY, USA)的示踪剂稀释法获得的参考血量测量值进行了比较。**Crit-Line**[®]得到的血量估值允许使绝对血量的日常、非侵入评估无缝整合到透析治疗中,而不对诊室操作产生任何干扰。

[0078] 使用改良**Crit-Line**[®] III监视器和上述方法估计绝对血量的测试运行的结果在图2和3中显示。透析治疗以50mL/小时超滤速率开始。在治疗开始后15分钟,超滤速率增加到710mL/小时,即引入+660mL/小时的超滤脉冲,其允许在该初始超滤脉冲时计算血红蛋白量和绝对血量。该治疗的剩余部分过程中的绝对血量然后计算为血红蛋白量除以血红蛋白浓度(通过**Crit-Line**[®] III监视器测量)。图2显示整个透析治疗中绝对血量的时间进程。在大致第106分钟时向上尖峰是测量伪影的结果,且不具有生理学相关性。对治疗过程中任意给定时间的绝对血量和超滤速率的了解使得能够计算整个透析场合过程的累积毛细血管再充盈,其在图3中描述。

[0079] 这种方式的一个考虑是,该方法是基于系统性血红蛋白测量,其需要被转换成全身血红蛋白浓度以获得准确的血量估值。如上文概述的,血细胞比容和血红蛋白浓度在整个血管系统中不是恒定的。相反,它们在微循环中低于在宏观循环中。全身血细胞比容(血管系统中整体血液的平均血细胞比容)与系统性血细胞比容的比率(也称为F细胞比率)平均为约0.91。使用该平均比率,可以从系统值计算全身血细胞比容或血红蛋白浓度,但这可能不反映给定患者中的真实F细胞比率。而且,可以预期血液透析过程中持续进行的超滤可以引起微血管系统与宏观血管系统之间血量分布的显著变化,由此改变治疗进程中的F细胞比率。透析过程中的超滤在一些方面类似于急性出血,并且已经在兔中证明响应于失血的血量从微循环到宏观循环的转移。参见LaForte, A.J.等, *The American journal of physiology*, 1992. 262 (1Pt 2): p. H190-9。

[0080] 绝对血量——透析中低血压之外的影响

[0081] 贫血处置

[0082] 血量面对循环血红蛋白量的变化时保持相对稳定,即,随着红细胞数量增加(例如,响应于红细胞生成素治疗),血浆量减少以维持稳定血量。在另一方面,血量变化的确影响血红蛋白水平。参见Bellizzi, V.等, *American journal of kidney diseases: the*

official journal of the National Kidney Foundation, 2002.40 (3) :p.549-55.换句话说,对绝对血量的了解关系到对循环血红蛋白池的大小的评估,并且可以帮助区分循环中血红蛋白过少的患者与血红蛋白量充足但发生血液稀释的患者。在未来,绝对血量的应用将可能开始用作贫血处置的新数学模型,找到它们进入临床实践的途径。例如, Fuertinger等最近公布的模型显示在临床前研究中用于预测红细胞动力学的显著准确度,并且对绝对血量的了解是这样的模型的组成部分,以使循环数和量转换成浓度。参见 Fuertinger, D.H.等, Journal of Mathematical Biology, 2012; 美国专利申请No.14/072, 506, 2013年11月5日提交。

[0083] 绝对血量与干重的关系

[0084] 除对于急性血流动力学稳定性的重要性之外,绝对血量还对如何在更宽泛的背景下处理干重获得 (attainment) 的问题具有重要影响。定义干重自身就是一项挑战,并且趋势是朝向通过生物电阻抗分析客观定量液体状态。对患者全身液体状态的了解以及它与未患有肾脏疾病的个体相比情况如何是有价值的,但是使细胞外量正常化并非“干重”获得的唯一必要条件。必需注意,导致高血压、左心室肥大、充血性心力衰竭和体液超量的其他心血管后遗症的并不主要是间隙液体——介导这种损伤的是血管内量的扩增。类似地,损害充足的循环并导致缺氧性 (hypoxic) 末梢器官损伤的是血管内充盈不足而非间隙量降低。向着明确定义的正常范围逐渐减少透析后体重 (并且客观地检测这一过程) 是值得的,但是绝对血量应当是规定该过程在哪里结束的参数。对于具有某种生理学/病理生理学情况和某种治疗方案 (主要关于透析持续时间和频率) 的给定患者,绝对血量将决定透析后体重可以减少到多低而不造成血管内量耗减速并损害组织灌注。并且对于低白蛋白血症患者,例如,可以想到一定程度的间隙体液超量是维持充足的血管内量所需要的。以血管内量为代价而使总体细胞外液体正常化在这样的情况下不是必要的。

[0085] 这是血管内量耗减速在透析过程中可接受的并且有必要使间隙液体的动员最大化的当前模式的直接反映。这样的血管内充盈不足导致深远的循环应激 (其自身足以对心脏造成累积性损伤) 有着令人信服的证据。参见 McIntyre。但是透析中血量耗减速的不利影响延伸到各种其他关键器官,如脑、肠道和肾,造成脑白质疏松、通过内毒素经肠壁的转移引起的炎症以及残余肾功能的加速丧失。参见 McIntyre。值得注意的是,已经显示这些负面效应中的一些在甚至没有明显低血压事件的情况下在超滤过程中发生 (例如,相对低血压存在下的心肌顿抑以及内脏血量不足造成的肠系膜缺血) ——换句话说,维持血压的反向调节机制在某些情况下足以介导末梢器官损伤。明显地,阐明目标是使时间平均血量 (更不用说时间平均细胞外量) 正常化是不够的,因为这个目标在透析过程中会准许严重血管内血量不足。该目标必须使患者血量在正常范围内的时间最大化。透析中血量耗减速可接受以减少时间平均液体负荷的概念是过时且有害的。透析后体重应当向着客观规定的 (和可测量的) 目标逐渐减少,但是通往该目标的途径应当由绝对血量的测定来指导和告知,并且这些还应当决定该途径在什么体重结束。在那时,应当考虑治疗方案更改 (特别是关于治疗持续时间/频率) 是否是可能和可行的,以允许液体量状态的进一步改善。

[0086] 绝对血量 (ABV) 的应用

[0087] a) 初始绝对血量 (ABV) 的显示:例如,血液透析 (HD) 仪屏幕、移动设备、临床客户端计算机

- [0088] b) 当前(即时)ABV和相对BV(RBV)的显示:例如,HD仪屏幕、移动设备、临床客户端计算机
- [0089] c) ABV&RBV时间进程的显示:例如,HD仪屏幕、移动设备、临床客户端计算机
- [0090] d) 与ABV范围相关的(a)至(c)显示:例如,血量正常、血量过多和血量不足
- [0091] e) 应用:
- [0092] i.a) 液体管理
- [0093] ii.b) 透析中并发症的预防
- [0094] iii.c) 贫血处置
- [0095] iv.d) 心血管状态评估
- [0096] 1) 期望的ABV可以定义为在相当的健康受试者(在年龄、性别、种族、体重、身高、身体组成的其他方面相当的)的范围内的ABV。由于正常ABV对于保持充分的重要器官灌注至关重要并且由于ABV介导体液超量对于心血管系统的大多数有害作用,ABV可以用于告知对于血液透析后目标和液体移除的决策。
- [0097] 2) 透析中并发症经常与血管区室的充盈不足相关,即ABV减少到低于特定阈值。对ABV的了解可以用于在接近该关键阈值时警告工作人员和/或用于自动实施对治疗和监测特征(例如,超滤速率、治疗时间、透析液温度、血压测量频率、患者体位、自动流体步骤、透析液电导率变化)的改变,以避免透析中并发症。
- [0098] 3) ABV与红细胞(RBC)量并因此与血红蛋白量密切相关。贫血处置的目的是使血红蛋白浓度进入特定目标范围内。然而,血细胞比容和血红蛋白浓度受到稀释影响。对ABV的了解允许计算“正常化的”血红蛋白浓度(和血细胞比容),且因此允许区分血液稀释与真正的血红蛋白缺乏。在另一个应用中,ABV是贫血的数学建模的重要组成部分(参见2012年9月7日提交的PCT申请PCT/US2012/054264,2013年3月14日公布为WO 2013/036836 A2;以及2013年11月5日提交的美国申请No.14/072,506,代理人案卷号为No.3806.1042-001)。
- [0099] 4) ABV是循环系统的关键组成部分。在与其他指标如心率、血压和心输出量结合使用时,对ABV的了解允许对心血管功能更加全面的评估。
- [0100] 图1中数字1-8的描述
- [0101] f) 软件确定UFR脉冲的特性、时机和数量。软件还指示仪器实施所要求的UFR变化。
- [0102] g) 透析机执行软件指令(1)。
- [0103] h) 血细胞比容/血红蛋白测量装置(例如,Crit-Line[®])以高频率(约5至约50Hz范围内)收集患者血液中的血细胞比容/血红蛋白原始数据。测量点是心血管系统除体外静脉线路以外的任何部分。
- [0104] i) 原始数据然后传输到软件。
- [0105] j) 软件结合每次提供的UFR脉冲的特性分析血细胞比容/血红蛋白原始数据并计算ABV。
- [0106] k) 显示AVB(参见以上ABV应用下的第1-4点)。
- [0107] l) ABV上传到数据库。
- [0108] m) 评价并对ABV起作用(参见以上ABV应用下的第5点)。
- [0109] 绝对血量的估计的重述
- [0110] 1.1描述绝对血量在时间中的变化的模型

[0111] 在该部分中,描述了基于血液中血红蛋白浓度的测量的总血量估计。将使用以下量:

[0112] $Hb(t)$... 在时间 t 的血红蛋白浓度,

[0113] $BV(t)$... 在时间 t 的血量,

[0114] $Q_r(t)$... 在时间 t 的毛细管再充盈速率 (CRFR),

[0115] $Q_u(t)$... 在时间 t 的超滤速率 (UFR),

[0116] $Hb_{mass}(t)$... 在时间 t 的血红蛋白总量。

[0117] 该调查是基于以下假设:

[0118] ● 总血量 BV 仅通过超滤和通过毛细管再充盈改变。

[0119] ● 在要考虑的时间区间上 Hb_{mass} 是恒定的。

[0120] ● 超滤速率 (UFR) $Q_u(t)$ 在治疗期间是分段恒定的。

[0121] ● 毛细管再充盈速率 (CRFR) $Q_r(t)$ 在治疗期间是连续的。

[0122] ● 如果 t_0 是在 UFR 中脉冲发生的时刻, 则 CRFR 可以在 a 是给定常量的情况中通过在区间 $[t_0 - a, t_0]$ 和 $[t_0, t_0 + a]$ 上时间的线性函数求近似。

[0123] 使用假设 1, 对于总血量 $BV(t)$ 获得以下简单模型 (还比较 [Johnson, (方程式 2)]):

$$[0124] \quad \frac{d}{dt} BV(t) = Q_r(t) - Q_u(t), \quad 0 \leq t \leq T,$$

$$[0125] \quad BV(t_0) = BV_0; \quad (1.1)$$

[0126] 其中 $T > 0$ 表示例如透析治疗持续时间。血红蛋白浓度通过 $Hb(t) = Hb_{mass}(t) / BV(t)$, $0 \leq t \leq T$ 给出。等同地, 得到

$$[0127] \quad BV(t) = \frac{Hb_{mass}(t)}{Hb(t)}, \quad 0 \leq t \leq T. \quad (1.2)$$

[0128] 量 $Hb_{mass}(t)$ 、 $BV(t)$ 以及 $Q_r(t)$ 是未知的。

[0129] 选择 $t_0 \in (0, T)$ 。鉴于假设 2, 可以假设在区间 $[t_0 - a, t_0 + a]$ 上 $Hb_{mass}(t) \equiv Hb_{mass}(t_0) =: Hb_0$ 。关于 $a > 0$ 的选择, 参见下文第 1.2 节中 (1.14) 后面的陈述。从方程式 (1.1) 和 (1.2), 分别

$$[0130] \quad Hb_0 \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{Hb(t)} \right) = Q_r(t) - Q_u(t), \quad t \in [t_0 - a, t_0 + a],$$

[0131] 和

$$[0132] \quad Q_r(t) = Q_u(t) + Hb_0 \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{Hb(t)} \right), \quad t \in [t_0 - a, t_0 + a]. \quad (1.3)$$

[0133] 大小 q_0 的脉冲在时间 t_0 引入 UFR, 即, 使得

$$[0134] \quad q_0 = Q_u(t_0 + 0) - Q_u(t_0 - 0) \dots$$

[0135] 由于 CRFR Q_r 在 t_0 连续 (假设 4), 取右与左限值之间的差并且还使用假设 2, 从方程式 (1.3) 得到,

$$\begin{aligned}
0 &= Q_r(t_0+0) - Q_r(t_0-0) \\
&= q_0 + Hb_0 \left(\frac{d}{dt} \left(\frac{1}{Hb(t)} \right) \Big|_{t=t_0+0} - \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{Hb(t)} \right) \Big|_{t=t_0-0} \right) \\
&= q_0 + Hb_0 \left(\left(\frac{d^+}{dt} \frac{1}{Hb} \right)(t_0) - \left(\frac{d^-}{dt} \frac{1}{Hb} \right)(t_0) \right)
\end{aligned} \tag{1.4}$$

[0137] 或者,等同地,

$$[0138] \quad Hb_0 = -q_0 / \left(\left(\frac{d^+}{dt} \frac{1}{Hb} \right)(t_0) - \left(\frac{d^-}{dt} \frac{1}{Hb} \right)(t_0) \right).$$

[0139] 对于 $t=t_0$, 这与 (1.2) 一起给出

$$[0140] \quad BV(t_0) = -\frac{q_0}{Hb(t_0)} / \left(\left(\frac{d^+}{dt} \frac{1}{Hb} \right)(t_0) - \left(\frac{d^-}{dt} \frac{1}{Hb} \right)(t_0) \right). \tag{1.5}$$

[0141] 方程式 (1.5) 表明以下陈述是真:

[0142] 陈述1.

[0143] 如果 $p(t)$, $0 \leq t \leq T$ 对于常量 $\rho_0 \in \mathbb{R}$ 满足

$$[0144] \quad p(t) = \rho_0 Hb(t), \quad 0 \leq t \leq T, \tag{1.6}$$

[0145] 的量, 那么得到

$$[0146] \quad BV(t_0) = -\frac{q_0}{p(t_0)} / \left(\left(\frac{d^+}{dt} \frac{1}{p} \right)(t_0) - \left(\frac{d^-}{dt} \frac{1}{p} \right)(t_0) \right). \tag{1.7}$$

[0147] 这个陈述遵循由方程式 (1.6) 暗示的事实

$$[0148] \quad \frac{d^+}{dt} \frac{1}{p(t)} = \frac{1}{\rho_0} \frac{d^+}{dt} \frac{1}{Hb(t)}, \quad \frac{d^-}{dt} \frac{1}{p(t)} = \frac{1}{\rho_0} \frac{d^-}{dt} \frac{1}{Hb(t)}, \quad 0 \leq t \leq T.$$

[0149] 因此, 方程式 (1.6) 和 (1.7) 的右侧相同。

[0150] 通常, 预期 $Hb_{\text{mass}}(t)$ 在透析治疗过程中不显著变化 (假设2), 即通常可以假设

$$[0151] \quad Hb_{\text{mass}}(t) \approx Hb_0, \quad 0 \leq t \leq T, \tag{1.8}$$

[0152] 其中 Hb_0 是血红蛋白在某些时间 $t_0 \in [0, T]$ 的总量。这暗示, 一旦确定 Hb_0 , 方程式 (1.2) 提供任意时间 $t \in [0, T]$ 的绝对血量,

$$[0153] \quad BV(t) \approx \frac{Hb_0}{Hb(t)}, \quad 0 \leq t \leq T. \tag{1.9}$$

[0154] 对方程 (1.1) 积分, 得到

$$\begin{aligned}
CCR(t) &= \int_0^t Q_r(\tau) d\tau = \int_0^t Q_u(\tau) d\tau + BV(t) - BV(0) \\
&\approx \int_0^t Q_u(\tau) d\tau + Hb_0 \left(\frac{1}{Hb(t)} - \frac{1}{Hb(0)} \right), \quad 0 \leq t \leq T,
\end{aligned} \tag{1.10}$$

[0156] 其中 $CCR(t)$ 表示从初始时间0开始时间t时的累积毛细管再充盈量。

[0157] a) 1.2估计在 t_0 处 $1/Hb(t_0)$ 及 $1/Hb(t)$ 的单侧导数的值

[0158] 为了估计 t_0 处 $1/Hb(t_0)$ 和 $1/Hb(t)$ 的单侧导数, 假设对于在采样时间

$t_j^N = t_0 + ja/N$, $j = -N, \dots, N$ 的血红蛋白浓度 $Hb(t_j)$, 有测量值 ξ_j^N , $j = -N, \dots, N$, 满足

[0159] $t_{-N}^N = t_0 - a < t_{-N+1}^N < \dots < t_0^N = t_0 < t_1^N < \dots < t_N^N = t_0 + a.$

[0160] 假设 $Q_u(t)$ 在 t_0 具有阶跃不连续性,即鉴于假设3,有

[0161] $Q_u(t) = \begin{cases} \tau_1 & \text{对于 } t_0 - a \leq t \leq t_0, \\ \tau_2 & \text{对于 } t_0 \leq t \leq t_0 + a. \end{cases}$

[0162] 对于后续使用,设定 $q_0 = \tau_2 - \tau_1$ 。通过假设5,得到

[0163] $Q_r(t) \approx \begin{cases} \rho_1 + \sigma_1(t - t_0) & \text{对于 } t_0 - a \leq t \leq t_0, \\ \rho_2 + \sigma_2(t - t_0) & \text{对于 } t_0 \leq t \leq t_0 + a, \end{cases} \quad (1.11)$

[0164] 对于一些常量 ρ_1, ρ_2, σ_1 和 σ_2 。鉴于假设4,预期 $\rho_1 = \rho_2$,其会使(1.11)的右侧也是连续的。然而,(1.11)的右侧仅仅是对 $Q_r(t)$ 的近似,因此在 t_0 处允许不连续性。

[0165] 在方程式(1.2)中使用(1.11)并从 t_0 到 t 积分,我们得到

[0166] $BV(t) \approx \begin{cases} BV(t_0) + (\rho_1 - \tau_1)(t - t_0) + \frac{\sigma_1}{2}(t - t_0)^2 & \text{对于 } t_0 - a \leq t \leq t_0, \text{ 且} \\ BV(t_0) + (\rho_2 - \tau_2)(t - t_0) + \frac{\sigma_2}{2}(t - t_0)^2 & \text{对于 } t_0 \leq t \leq t_0 + a. \end{cases}$

[0167] 将其在(1.2)中使用,看到

[0168] $\frac{1}{Hb(t)} \approx \frac{1}{Hb_0} \begin{cases} BV(t_0) + (\rho_1 - \tau_1)(t - t_0) + \frac{\sigma_1}{2}(t - t_0)^2 & \text{对于 } t_0 - a \leq t \leq t_0, \\ BV(t_0) + (\rho_2 - \tau_2)(t - t_0) + \frac{\sigma_2}{2}(t - t_0)^2 & \text{对于 } t_0 \leq t \leq t_0 + a. \end{cases} \quad (1.12)$

[0169] 这显示对于 $t_0 - a \leq t \leq t_0$ 和 $t_0 \leq t \leq t_0 + a$,可以通过二阶多项式对 $1/Hb(t)$ 求近似。因此,也可以通过二阶多项式对 $Hb(t_j)$ 测量值的倒数 $1/\xi_j$ 求近似。在具有常量 $\alpha_i \geq 0, \beta_i$ 和 $\gamma_i, i = 1, 2$ 的情况下,对于 $t_0 - a \leq t \leq t_0$ 和 $t_0 \leq t \leq t_0 + a$,分别选择二阶多项式 $\alpha_1 + \beta_1(t - t_0) + \gamma_1(t - t_0)^2$ 和 $\alpha_2 + \beta_2(t - t_0) + \gamma_2(t - t_0)^2$ 作为函数 $1/Hb(t)$ 的近似。常量 α_i, β_i 和 γ_i 通过使泛函

[0170] $J_{L^2}(\alpha_1, \beta_1, \gamma_1, \alpha_2, \beta_2, \gamma_2) = \sum_{j=-N}^0 \left(\alpha_1 + \beta_1(t_j^N - t_0) + \gamma_1(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\xi_j^N} \right)^2 + \sum_{j=0}^N \left(\alpha_2 + \beta_2(t_j^N - t_0) + \gamma_2(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\xi_j^N} \right)^2. \quad (1.13)$

[0171] 最小化而确定。

[0172] 分别取 β_1 和 β_2 作为 $t = t_0$ 处函数 $1/Hb(t)$ 的左侧和右侧导数的近似,并取 $\alpha_0 = (\alpha_1 + \alpha_2)/2$ 作为对 $1/Hb(t_0)$ 的近似,即,

[0173] $\beta_1 \approx \frac{d^-}{dt} \frac{1}{Hb(t)} \Big|_{t=t_0},$

[0174] $\beta_2 \approx \frac{d^+}{dt} \frac{1}{Hb(t)} \Big|_{t=t_0},$

[0175] $\alpha_0 \approx \frac{1}{Hb(t_0)}. \quad (1.14)$

[0176] 为了这样做, a 需要选择为使得满足假设5,并因此(1.12)对于区间 $[t_0 - a, t_0 + a]$ 为

真。

[0177] 还已使用以下代价泛函代替最小二乘代价泛函 (1.13), 其对于数据中的离群值较不敏感,

$$J_L(\alpha_1, \beta_1, \gamma_1, \alpha_2, \beta_2, \gamma_2) = \sum_{j=-N}^0 \left| \alpha_1 + \beta_1(t_j^N - t_0) + \gamma_1(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\xi_j^N} \right| + \sum_{j=0}^N \left| \alpha_2 + \beta_2(t_j^N - t_0) + \gamma_2(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\xi_j^N} \right| \quad (1.15)$$

[0179] 使用泛函 (1.13) 获得的结果称为 L^2 -估值和 L^2 -近似, 而在泛函 (1.15) 的情况下, 使用术语 L^1 -估值和 L^1 -近似。在 (1.4) 中使用 (1.14), 对 Hb_0 得到以下近似:

$$Hb_0 \approx -\frac{q_0}{\beta_2 - \beta_1} \quad (1.16)$$

[0181] 将其在 (1.5) 中使用产生估值

$$BV(t_0) \approx -\frac{q_0 \alpha_0}{\beta_2 - \beta_1} = \alpha_0 Hb_0. \quad (1.17)$$

[0183] 假设估值 (1.16) 在某些点 $t_0 \in [0, T]$ 处对 Hb_0 可用, 并且测量值 $\xi_i, i=1, \dots, M$ 在采样时间 $0=t_1 < \dots < t_M=T$ 处对 $Hb(t_i)$ 可用, 则从方程式 (1.9)、(1.10) 和 (1.16) 获得

$$BV(t_i) \approx \frac{1}{\xi_i} Hb_0 = -\frac{1}{\xi_i} \frac{q_0}{\beta_2 - \beta_1}, \quad i=1, \dots, M, \quad (1.18)$$

[0185] 和

$$\begin{aligned} CCR(t_i) &\approx \int_0^{t_i} Q_u(\tau) d\tau + Hb_0 \left(\frac{1}{\xi_i} - \frac{1}{\xi_1} \right) \\ &= \int_0^{t_i} Q_u(\tau) d\tau - \frac{q_0}{\beta_2 - \beta_1} \left(\frac{1}{\xi_i} - \frac{1}{\xi_1} \right), \quad i=0, \dots, M. \end{aligned} \quad (1.19)$$

[0187] 当然, 这里已经使用假设 (8)。对于 $i=0$, 从 (1.18) 得到透析前血量 BV_{initial} 的估值。

[0188] 假设代替测量值 $\xi_j^N, j=-N, \dots, N$, 对于血红蛋白浓度 $Hb(t_j)$ 具有测量值 χ_j^N 满足

$$\chi_j^N = \rho_0 \xi_j^N, \quad j=-N, \dots, N. \quad (1.20)$$

[0190] χ_j^N 可以看做是量 $p(t)$ 在采样时间 t_j^N 处的测量值, 量 $p(t)$ 通过 $p(t) = \rho_0 Hb(t), t_0-a \leq t \leq t_0+a$ 而与 $Hb(t)$ 相关。与上文类似地, 在具有 $Hb(t)$ 的测量值的情况下, 寻找 $1/p(t)$ 在时间区间 $[t_0-a, t_0]$ 上的近似 $\tilde{\alpha}_1 + \tilde{\beta}_1(t-t_0) + \tilde{\gamma}_1(t-t_0)^2$ 以及 $1/p(t)$ 在时间区间 $[t_0, t_0+a]$ 上的近似 $\tilde{\alpha}_2 + \tilde{\beta}_2(t-t_0) + \tilde{\gamma}_2(t-t_0)^2$ 。通过使代价泛函最小化获得系数 $\tilde{\alpha}_i, \tilde{\beta}_i$ 和 $\tilde{\gamma}_i, i=1,2$

$$\begin{aligned}
\tilde{J}_{L^2}(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\beta}_1, \tilde{\gamma}_1, \tilde{\alpha}_2, \tilde{\beta}_2, \tilde{\gamma}_2) &:= \sum_{j=-N}^0 (\tilde{\alpha}_1 + \tilde{\beta}_1(t_j^N - t_0) + \tilde{\gamma}_1(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\chi_j^N})^2 \\
&\quad + \sum_{j=0}^N (\tilde{\alpha}_2 + \tilde{\beta}_2(t_j^N - t_0) + \tilde{\gamma}_2(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\chi_j^N})^2 \\
[0191] \quad &= \frac{1}{\rho_0^2} \sum_{j=-N}^0 (\rho_0 \tilde{\alpha}_1 + \rho_0 \tilde{\beta}_1(t_j^N - t_0) + \rho_0 \tilde{\gamma}_1(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\xi_j^N})^2 \\
&\quad + \frac{1}{\rho_0^2} \sum_{j=0}^N (\rho_0 \tilde{\alpha}_2 + \rho_0 \tilde{\beta}_2(t_j^N - t_0) + \rho_0 \tilde{\gamma}_2(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\xi_j^N})^2 \\
&= \frac{1}{\rho_0^2} J_{L^2}(\rho_0 \tilde{\alpha}_1, \rho_0 \tilde{\beta}_1, \rho_0 \tilde{\gamma}_1, \rho_0 \tilde{\alpha}_2, \rho_0 \tilde{\beta}_2, \rho_0 \tilde{\gamma}_2),
\end{aligned}$$

[0192] 其中泛函 J_{L^2} 在 (1.13) 中定义。由于泛函 J 和 $(1/\rho_0^2)J$ 具有相同极小值, 得到

$$[0193] \quad \alpha_i = \rho_0 \tilde{\alpha}_i, \quad \beta_i = \rho_0 \tilde{\beta}_i, \quad \gamma_i = \rho_0 \tilde{\gamma}_i, \quad i=1,2. \quad (1.21)$$

[0194] 使用泛函

$$\begin{aligned}
\tilde{J}_L(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\beta}_1, \tilde{\gamma}_1, \tilde{\alpha}_2, \tilde{\beta}_2, \tilde{\gamma}_2) &:= \sum_{j=-N}^0 |\tilde{\alpha}_1 + \tilde{\beta}_1(t_j^N - t_0) + \tilde{\gamma}_1(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\chi_j^N}| \\
[0195] \quad &\quad + \sum_{j=0}^N |\tilde{\alpha}_2 + \tilde{\beta}_2(t_j^N - t_0) + \tilde{\gamma}_2(t_j^N - t_0)^2 - \frac{1}{\chi_j^N}|
\end{aligned}$$

[0196] 代替 $\tilde{J}_{L^2}$, 还得到 (1.21)。与 (1.14) 类似, 得到

$$[0197] \quad \tilde{\alpha}_0 \approx \frac{1}{p(t_0)},$$

$$[0198] \quad \tilde{\beta}_1 \approx (\frac{d^-}{dt} \frac{1}{p})(t_0),$$

$$[0199] \quad \tilde{\beta}_2 \approx (\frac{d^+}{dt} \frac{1}{p})(t_0), \quad (1.22)$$

[0200] 其中设定 $\tilde{\alpha}_0 = (\tilde{\alpha}_1 + \tilde{\alpha}_2)/2$ 。这与陈述1和 (1.21) 一起给出

$$[0201] \quad -\frac{\tilde{\alpha}_0 q_0}{\tilde{\beta}_2 - \tilde{\beta}_1} \approx -\frac{q_0}{p(t_0)} / ((\frac{d^+}{dt} \frac{1}{p})(t_0) - (\frac{d^-}{dt} \frac{1}{p})(t_0)) \approx BV(t_0).$$

[0202] 因此, 已经证明以下陈述为真:

[0203] 陈述2.

[0204] 假设对于采样时间 $t_j, j=-N, \dots, N, t_0-a=t_{-N} < \dots < t_N=t_0+a$, 具有可以看做是 $\rho_0 H_b(t_j), j=-N, \dots, N, \rho_0 \in \mathbb{R}$ 的测量值的量 x_j 。假设常量 $\tilde{\alpha}_0 = (\tilde{\alpha}_1 + \tilde{\alpha}_2)/2, \tilde{\beta}_1, \tilde{\beta}_2, \tilde{\gamma}_1$ 和 $\tilde{\gamma}_2$ 通过分别使泛函 $\tilde{J}_{L^2}$ 和泛函 $\tilde{J}_L$ 最小化而获得。则得到

$$[0205] \quad BV(t_0) \approx -\frac{q_0 \tilde{\alpha}_0}{\tilde{\beta}_2 - \tilde{\beta}_1}.$$

[0206] 使 x_j 是在采样时间 $0=t_1 < \dots < t_M=T$ 处取得的满足 (1.20) 的测量值, 并且假设

(1.8) 适用。使用(1.16)和(1.21),得到

$$[0207] \quad Hb_0 \approx -\frac{q_0}{\beta_2 - \beta_1} = -\frac{q_0}{\rho_0(\tilde{\beta}_2 - \tilde{\beta}_1)}.$$

[0208] 这与(1.20)暗示

$$[0209] \quad BV(t_i) = \frac{1}{\xi_i} Hb_0 = -\frac{1}{\chi_i} \frac{q_0}{\tilde{\beta}_2 - \tilde{\beta}_1} \quad (1.23)$$

[0210] 和

$$[0211] \quad \begin{aligned} CCR(t_i) &= \int_0^{t_i} Q_u(\tau) d\tau + BV(t_i) - BV(t_1) \\ &= \int_0^{t_i} Q_u(\tau) d\tau - \frac{q_0}{\tilde{\beta}_2 - \tilde{\beta}_1} \left(\frac{1}{\chi_i} - \frac{1}{\chi_1} \right), \quad i=1, \dots, M. \end{aligned} \quad (1.24)$$

[0212] 注意, (1.23) 和 (1.24) 需要假设(1.20)对于在区间[0, T]中的采样时间为真。

[0213] 评论. 应注意在Johnson中, 假设的是毛细管再充盈速率 $Q_r(t)$ 对于所考虑的时间区间(在该情况下为 $[t_0-a, t_0+a]$)中的 t 为常量, 而在此产生允许 $Q_r(t)$ 对于 $t_0-a \leq t \leq t_0$ 和对于 $t_0 \leq t \leq t_0+a$ 线性地变化的弱得多的假设5. 实例还显示存在着的确有必要考虑非恒定毛细管再充盈速率的情况。比较下表3, 测试BV1-1、BV1-3、BV3-6、BV5-1、BV6-4、BV7-5、BV8-2、BV12-6或BV13-1。

[0214] 而且, 应当明确, 如果假设CRFR $Q_r(t)$ 对于 $t \geq t_0$ 可以通过 $f(t, \alpha_1, \beta_1, \gamma_1, \dots)$ 型的函数且对于 $t \leq t_0$ 可以通过 $g(t, \alpha_2, \beta_2, \gamma_2, \dots)$ 型的函数求近似(其取决于有限数量的参数 $\alpha_1, \beta_1, \gamma_1, \dots$ 和 $\alpha_2, \beta_2, \gamma_2, \dots$), 则在该部分中描述的途径也有效。与上文给出的类似的考虑显示, 随后分别对于 $t \geq t_0$ 和 $t \leq t_0$, $1/Hb(t)$ 的数据可以通过

[0215] $\rho_1 + \int_{t_0}^t f(\tau, \alpha_1, \beta_1, \gamma_1, \dots) d\tau$ 对于 $t \leq t_0$ 和 $\rho_2 + \int_{t_0}^t f(\tau, \alpha_2, \beta_2, \gamma_2, \dots) d\tau$ 对于 $t \geq t_0$ -型的函数求近似。

[0216] 常量 $\rho_1, \alpha_1, \dots$ 和 $\rho_2, \alpha_2, \dots$ 通过使与上文 J_{ρ_1} 或 J_{ρ_2} 类似的代价泛函最小化而确定。

[0217] b) 从测试获得的数据的评估

[0218] 为了测试在第1和1.2节显示的程序, 已经在RRINY开始进行“血量模型验证研究”。到目前为止打算进行15项测试, 其中12项已经成功完成。

[0219] 在图6A中, 呈现超滤速率(UFR)的曲线, 显示在所有测试中引入的脉冲的时间和大小, 除了最后三项测试No. 12、13和15之外, 其中如分别在图6B、6C和6D中显示的, 在整个测试中引入较大的脉冲, 因为已经清楚大的脉冲(例如, 高至约1200mI/h, 如图6C中所示)产生更好的结果。

[0220] **Crit-Line®**装置以10Hz速率提供血红蛋白浓度Hb的测量值。血红蛋白浓度以g/dL给出, 带有两位小数。

[0221] 鉴于数据质量的变化, 改进第1节中描述的程序以估计常量 $\alpha_1, \beta_1, \gamma_1$ 和 $\alpha_2, \beta_2, \gamma_2$ 。使 t_0 是超滤速率中脉冲发生时的时间并且 $k_0 > 0$ 是偶数。区间 $[t_0 - 5\text{min} + \tau_0\text{sec}, t_0 + 5\text{min} - \tau_0\text{sec}]$ 中的网点 s_j 处的数据 ξ_j 被平均值

$$[0222] \quad \xi_{j,av} = \frac{1}{k_0 + 1} \sum_{i=j-k_0/2}^{j+k_0/2} \xi_i,$$

[0223] 代替,其中 $\tau_0 = k_0 / (2 \cdot 10)$ 。注意 k 个连续采样时间分别覆盖 $k/10$ 秒和 $k/600$ 分钟的时间段。在 $[t_0 - 5\text{min} + \tau_0\text{sec}, t_0 + 5\text{min} - \tau_0\text{sec}]$ 中的所有采样时间求和且测量值 ξ_j 被 $\xi_{j,av}$ 代替,常量 $\alpha_i, \beta_i, \gamma_i$ 分别通过使泛函(1.13)和(1.15)最小化而获得。然后常量 $\alpha_i, \beta_i, \gamma_i, = 1, 2$ 被用于(1.16)和(1.17)中以获得 Hb_0 和 $BV(t_0)$ 的估值(注意 $\alpha_0 = (\alpha_1 + \alpha_2) / 2$)。

[0224] 为了比较,还确实考虑通过线性函数对 $1/Hb(t_j)$ 的数据进行 L^1 -近似,即,在第1.2节中描述的计算中保持 $\gamma_1 = \gamma_2 = 0$ 。注意这种情况对应于假设在超滤速率中脉冲之前和之后,毛细管再充盈速率保持恒定。对于在下一部分中呈现的结果,使用 $k_0 = 50$,除非另有说明。

[0225] c) 测试的结果

[0226] 为了比较在使用治疗前Daxor数据的研究中获得的结果(见表1),对每项测试,对于 $i = 0$ 根据(1.9),使用脉冲 $No. j$ 时血红蛋白量的估值计算治疗开始时血量的估值 $BV_{initial}^{(j)}$ 。由于Crit-Line®装置对透析开始后最早的若干分钟不产生可靠的测量值,并且因为测量值对血流的依赖性,在方程式(1.9)中用时间 t_0^* 代替 $t_0 = 0$,血流 Q_b 在 t_0^* 处达到在用于血量估计的超滤速率中脉冲发生的时间段期间维持的值。使用在 t_0^* 处开始的300个测量值的平均值 η_{av}^* (其覆盖30秒时间段)代替在时间 t_0^* 处的测量值 η^* 。时间 t_0^* 和 η_{av}^* 值在表2列出。

[0227] 表1:对于绝对血量的治疗前Daxor值。

[0228]

测试	BV1	BV3	BV4	BV5	BV6	BV7
BV_{Daxor} (升)	6.029	7.162	4.520	8.043	5.757	4.532
测试	BV8	BV9	BV10	BV12	BV13	BV15
BV_{Daxor} (升)	4.877	4.956	3.980	5.670	6.872	4.584

[0229] 表2:时间 t_0^* 和 η_{av}^* 值。 t_0^* 值以从治疗开始时的经过分钟数表示。

测试	BV1	BV3	BV4	BV5	BV6	BV7
t_0^* (min)	5	3.66	3.75	7.67	3.133	8.5
η_{av}^* (g/dL)	11.09	7.36	10.31	10.79	11.40	10.48
测试	BV8	BV9	BV10	BV12	BV13	BV15
t_0^* (min)	6.133	5.05	4.917	5.383	6.25	6
η_{av}^* (g/dL)	9.47	8.68	11.07	9.61	9.36	9.13

[0231] 对于 $BV_{initial}^{(j)}$ 的所获估值与治疗前Daxor值 BV_{Daxor} 的比较,使用以百分比给出的相对误差(relative error)

$$[0232] \quad BV_{rel, err} = \frac{(BV_{initial}^{(j)} - BV_{Daxor})}{BV_{Daxor}}$$

[0233] 在柱状图(见图7和8)中,显示估值数, $BV_{rel, err} \in I_m$,其中

$$[0234] \quad I_m := \begin{cases} [-5, 5] & \text{对于 } m = 0, \\ (5m, 5(m+1)) & \text{对于 } m = 1, 2, \dots, \\ [-5(m+1), -5m] & \text{对于 } m = -1, -2, \dots, \end{cases} \quad (1.25)$$

$$[0235] \quad J_{m_0} := \bigcup_{m=-m_0+1}^{m_0-1} I_m = [-5m_0, 5m_0] \quad m_0 = 1, 2, \dots, \quad (1.26)$$

[0236] 因此, $BV_{\text{rel, err}} \in J_{m_0}$ 意味着 $|BV_{\text{rel, err}}| \leq 5m_0\%$ 。在图7中, 对于所有测试和所有脉冲, 显示在区间 $[-100\%, 100\%]$ 中相对误差 $BV_{\text{rel, err}}$ 的分布, 其中在分别通过线性和二次 L^1 -近似获得的估值的情况下可以获得估值 (即, 对于98个案例)。使用1.26, 可以看到对于98个案例中通过线性 L^1 -近似获得的20个估值, 相对误差 $BV_{\text{rel, err}}$ 是在 $[-10\%, 10\%]$ 中, 而在使用二次 L^1 -近似时, 这对于98个案例中的13个估值也是这样。

[0237] 在图9和10中, 对于分别在线性近似和二次近似的情况下提供最小满意结果的那些测试显示相对误差的分布。在这两种情况下, 看到朝向相对误差的负值的偏倚。类似地, 在图11和12中, 对于提供分别对于线性近似和二次近似的满意结果的测试显示相对误差的分布。

[0238] 表3: 对于其中至少一个估值在 -10% 和 10% 之间的那些测试, 分别通过线性和二次 L^1 -近似获得的估值的相对误差。计算用 $k_0 = 50$ 完成。

[0239]

测试	BV1-1	BV1-3	BV1-7	BV3-2	BV3-6	BV5-1	BV5-3	BV5-8	BV6-1
相对误差 (线性)	97.96	-27.32	7.16	-2.04	-29.86	55.68	7.42	-6.66	-29.76
相对误差 (二次)	5.09	6.74	-48.21	497.37	3.18	0.59	-28.21	564.79	-6.86
测试	BV7-4	BV7-5	BV8-2	BV8-6	BV8-8	BV9-2	BV9-4	BV9-5	
相对误差 (线性)	6.31	-52.79	153.02	0.68	13.47	-6.38	-5.66	-1.19	
相对误差 (二次)	-21.12	-0.84	-4.24	-48.22	-5.35	-51.36	-34.96	13.54	
测试	BV12-1	BV12-2	BV12-4	BV12-5	BV12-6	BV12-8	BV13-1	BV13-2	BV13-7
相对误差 (线性)	-7.86	-7.65	8.55	-6.02	315.88	-5.06	157.23	9.74	-1.29
相对误差 (二次)	-1.72	-52.91	41.67	-57.69	7.23	-39.69	3.50	-20.46	-33.09
测试	BV13-9	BV13-10	BV15-5	BV15-7					
相对误差 (线性)	-6.19	7.58	-4.60	3.14					
相对误差 (二次)	1.40	3.89	-31.78	34.44					

[0240] 从表3可见, 对于 $k_0 = 50$, 只有三个案例 (BV12-脉冲1、BV13-脉冲9和BV13-脉冲10) 的线性和二次 L^1 -估值的相对误差都在 $[-10\%, 10\%]$ 中。

[0241] 表4和5呈现了使用 $k_0 = 0, 20, 40, 50, 60, 60, 100$ 的移动数据平均的线性和二次 L^1 -近似所获得的结果。注意对于 $k_0 = 0$, 数据的移动平均与数据符合。只有其中存在至少一个相对误差在 $[-10\%, 10\%]$ 中的估值的案例包括在内。还看到线性 L^1 -近似提供相对误差在 $[-10\%, 10\%]$ 中的估值的测试与二次 L^1 -近似提供相对误差在 $[-10\%, 10\%]$ 中的估值的测试相当明确的分离。注意线性近似对应于可以假设毛细管再充盈速率在UFR中的脉冲之前和之后恒定的假设, 而二次近似对应于毛细管再充盈速率的线性、非恒定变化的情况。对于 $k_0 = 50$, 只有其中线性和二次近似都给出相对误差在 $[-10\%, 10\%]$ 中的估值的三个测试 (BV12-1、BV13-9和BV13-10)。对于 $k_0 = 20, 40, 50, 60$ 也是这样。图13-15显示在 $k_0 = 50$ 情况下的近似线性和二次函数。为了比较, 在图16中呈现测试BV8-6的近似线性和二次函数 (这里线性近似给出相对误差为0.68%的估值, 而二次近似给出相对误差-48.22%), 并且在图17

中呈现测试BV12-6的近似线性和二次函数(线性近似给出相对误差315.88%,而二次近似给出相对误差7.23%)。注意在图8中,对于 $t \leq t_0$ 且还对于 $t \geq t_0$,线性和二次近似几乎重合,而在图14和15中,对于 $t \leq t_0$ 且对于 $t \geq t_0$,线性和二次近似相当不同(t_0 表示超滤速率中的脉冲发生时的时间)。

[0242] 在图16和17(其呈现分别基于线性近似和二次近似的估值非常不同的情况)中,可以看到对于 $t \leq t_0$,线性和二次近似有些重合,但对于 $t \geq t_0$,线性和二次近似不同。

[0243] 表4:对于 $k_0=0, 20, 40, 50, 60, 80, 100$,相对误差在 $[-10\%, 10\%]$ 中的估值。 $I(k_0)$ 表示具有 k_0 的移动平均的线性 L^1 -近似,而 $q(k_0)$ 表示具有 k_0 的移动平均的二次 L^1 -近似。BV i-j代表测试BV i、脉冲No. j。

[0244]

测试	线性 L^1 -近似							二次 L^1 -近似						
BV1-1	$\ell(0)$	—	$\ell(40)$	—	—	—	—	—	—	—	$q(50)$	$q(60)$	$q(80)$	—
BV1-3	—	—	—	—	—	—	—	—	$q(20)$	$q(40)$	$q(50)$	—	—	—
BV1-7	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	—	$q(0)$	—	—	—	—	—	—
BV3-2	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV3-6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	$q(40)$	$q(50)$	—	—	—
BV4-9	—	—	—	—	—	—	—	$q(0)$	—	—	—	—	—	—
BV5-1	—	—	—	—	—	—	—	—	$q(20)$	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	$q(80)$	$q(100)$
BV5-3	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	$q(20)$	—	—	—	—	—
BV5-4	—	—	—	—	—	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV5-8	—	$\ell(20)$	—	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV6-4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	$q(80)$	—
BV7-1	$\ell(0)$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BV7-2	—	—	—	—	—	—	—	$q(0)$	$q(20)$	—	—	—	—	—
BV7-4	—	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV7-5	—	—	—	—	—	—	—	$q(0)$	—	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	$q(80)$	$q(100)$
BV8-2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	—	—
BV8-4	$\ell(0)$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BV8-6	—	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV8-8	—	—	—	—	—	—	—	—	$q(20)$	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	—	—
BV9-2	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV9-4	$\ell(0)$	—	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV9-5	—	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV10-7	—	—	—	—	—	$\ell(80)$	—	—	—	—	—	—	—	—
BV10-8	—	—	—	—	—	—	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—

[0245] 表5:对于 $k_0=0, 20, 40, 50, 60, 80, 100$,相对误差在 $[-10\%, 10\%]$ 中的估值。 $I(k_0)$ 表示具有 k_0 的移动平均的线性 L^1 -近似,而 $q(k_0)$ 表示具有 k_0 的移动平均的二次 L^1 -近似。BV i-j代表测试BV i、脉冲No. j。

[0246]

测试	线性 L^1 -近似							二次 L^1 -近似						
BV12-1	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	$q(20)$	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	$q(80)$	$q(100)$
BV12-2	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV12-4	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV12-5	—	—	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV12-6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	$q(50)$	$q(60)$	—	—
BV12-8	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV12-9	—	—	—	—	—	—	—	$q(0)$	—	—	—	—	—	—
BV13-1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	$q(80)$	$q(100)$
BV13-2	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV13-4	—	$\ell(20)$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BV13-7	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV13-9	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	$q(20)$	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	$q(80)$	$q(100)$
BV13-10	—	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	—	—	—	$q(20)$	$q(40)$	$q(50)$	$q(60)$	$q(80)$	—
BV15-3	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BV15-5	$\ell(0)$	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV15-7	—	$\ell(20)$	$\ell(40)$	$\ell(50)$	$\ell(60)$	$\ell(80)$	$\ell(100)$	—	—	—	—	—	—	—
BV15-8	—	—	$\ell(40)$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

[0247] 表6和7中呈现的结果显示,分别线性和二次近似对于UFR中不同脉冲大小的性能。线性近似对于大小在-1260和-760mL/h之间的向下脉冲给出最好结果,而二次近似对于大

小在780和1250mL/h之间的向上脉冲给出最好结果。

[0248] 表6:对于线性 L^1 -近似的不同脉冲大小,血量估值的相对误差分别在 $[-10\%$, 10%]和 $[-20\%$, 20%]中的案例的数量。

跳跃大小 (mL/h)	案例总数	相对误差在 [-10%, 10%] 中的案例数	相对误差在 [-20%, 20%] 中的案例数	[-10%, 10%] 中的案例 的百分比	[-20%, 20%] 中的案例 的百分比
[0249] -250 ~ -200	11	1	2	9.09%	18.18%
200 ~ 250	11	2	3	18.18%	27.28%
-700 ~ -440	26	6	11	23.08%	42.31%
500 ~ 700	26	4	10	15.38%	38.46%
-1260 ~ -760	14	4	8	28.57%	57.14%
780 ~ 1250	13	2	2	15.38%	15.38%

[0250] 表7:对于二次 L^1 -近似的不同脉冲大小,血量估值的相对误差分别在 $[-10\%$, 10%]和 $[-20\%$, 20%]中的案例的数量。

跳跃大小 (mL/h)	案例总数量	相对误差在 [-10%, 10%] 中的案例数	相对误差在 [-20%, 20%] 中的案例数	[-10%, 10%] 中的案例 的百分比	[-20%, 20%] 中的案例 的百分比
[0251] -250 ~ -200	11	2	2	18.18%	18.18%
200 ~ 250	11	0	0	0%	0%
-700 ~ -440	26	2	4	7.69%	15.38%
500 ~ 700	26	2	4	7.69%	15.38%
-1260 ~ -760	14	2	3	14.29%	21.43%
780 ~ 1250	13	5	7	38.46%	53.85%

[0252] 本文引用的所有专利、已公开申请和参考文献的相关教导都通过引用全文并入。

[0253] 虽然本发明已经参照其示例实施方式而详细示出和描述,但本领域技术人员将理解可以在其中作出形式上和细节上的各种各样变化而不偏离由随附权利要求涵盖的本发明的范围。

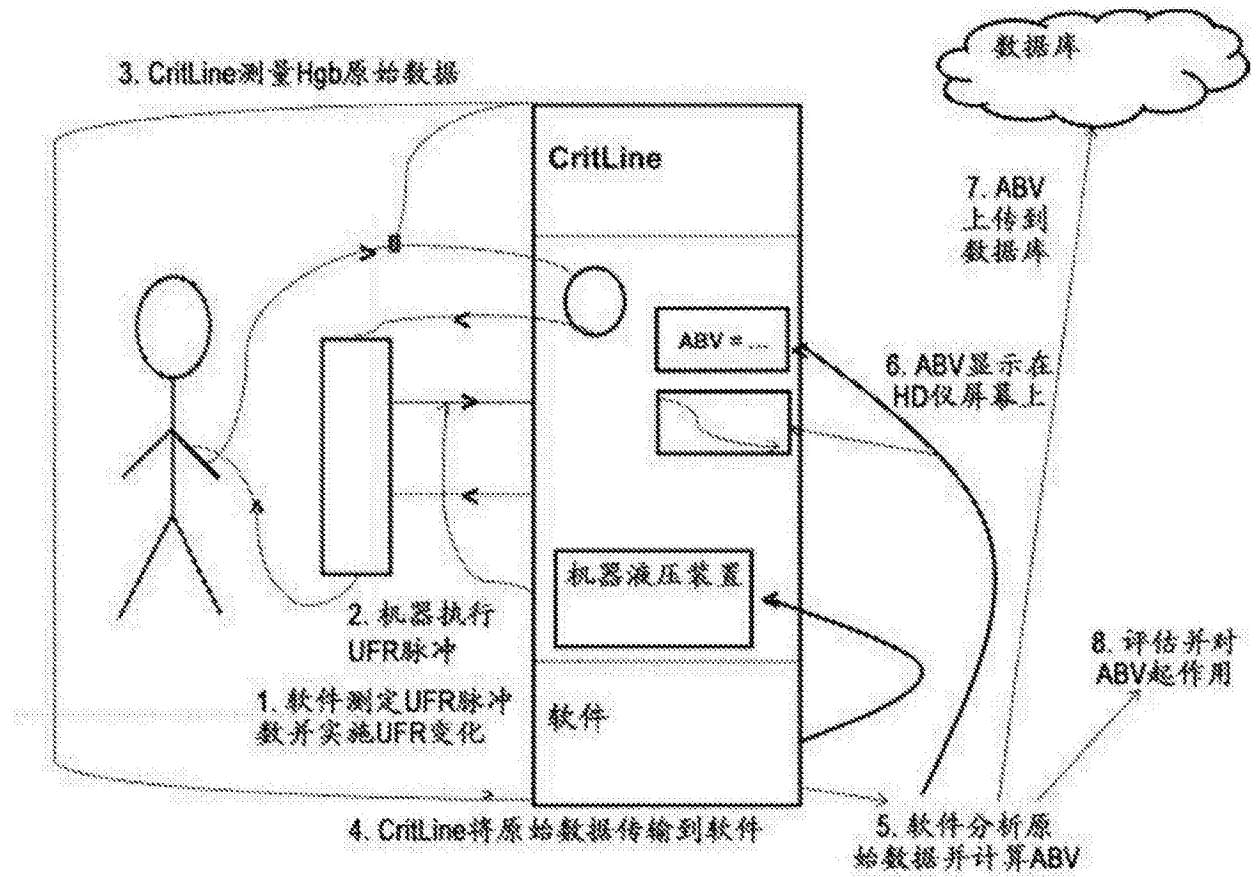


图1

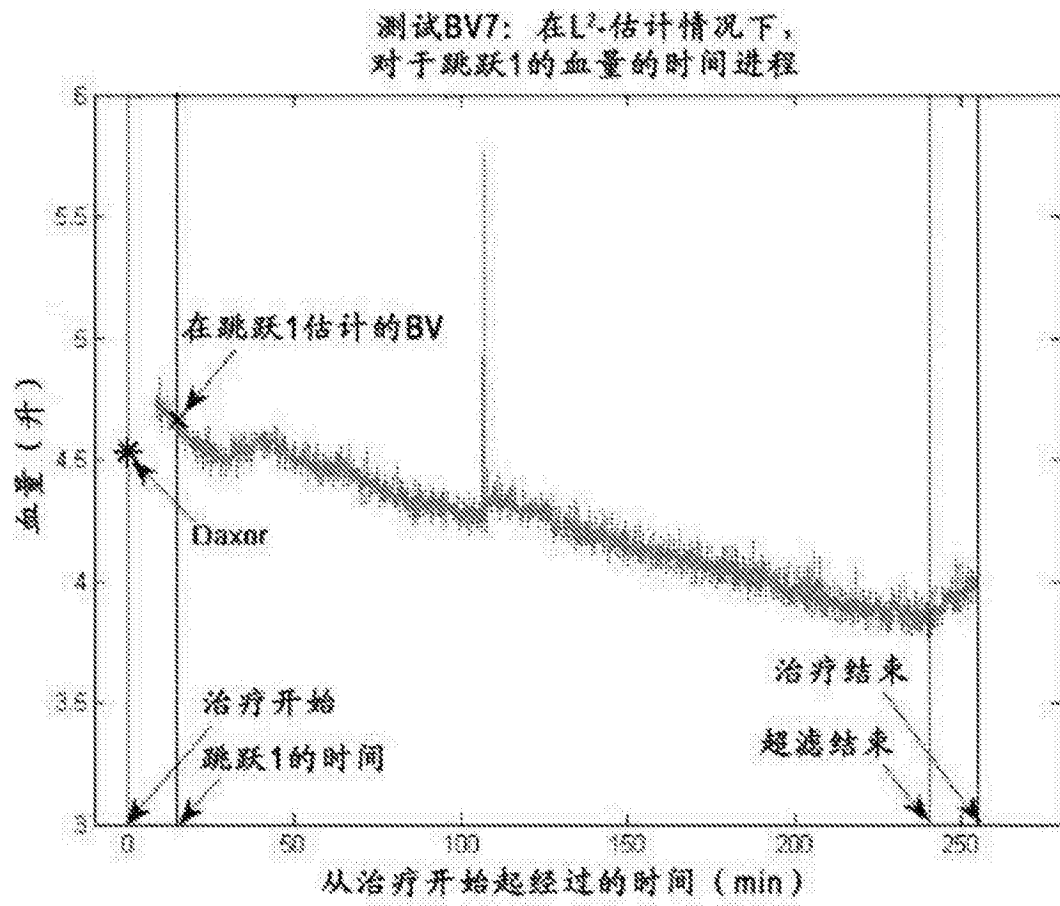


图2

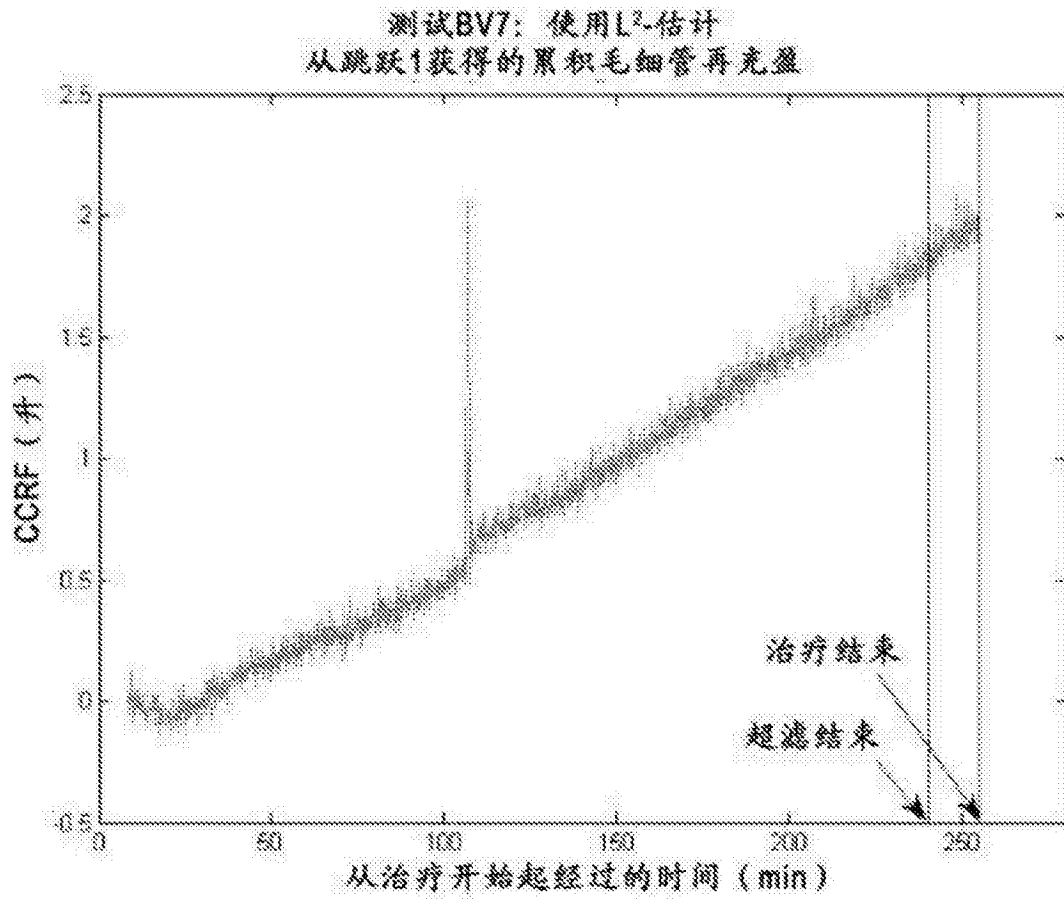


图3

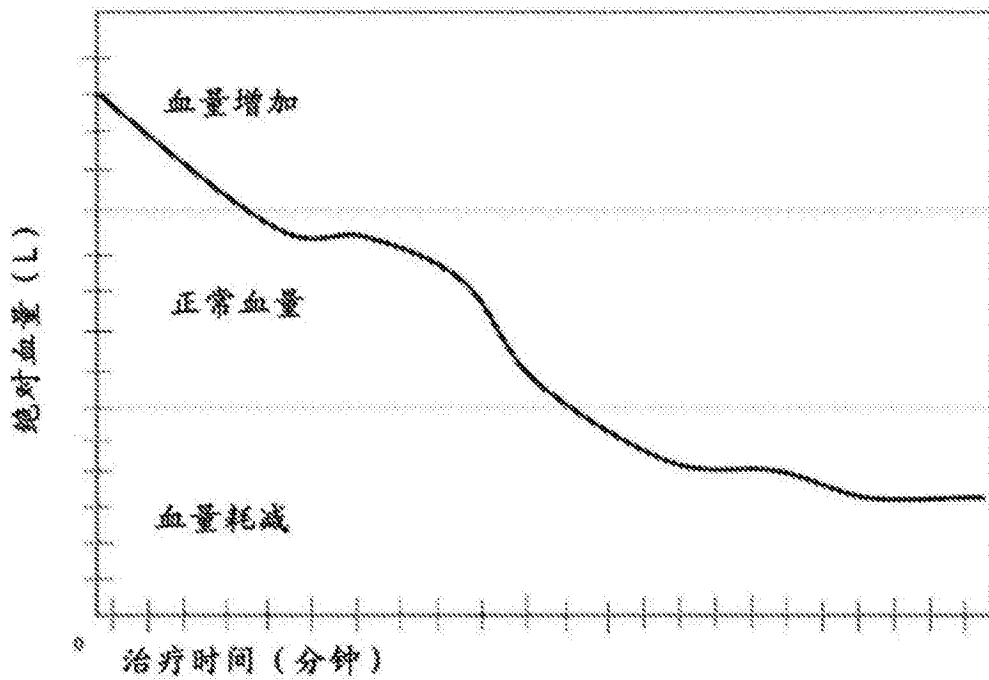


图4

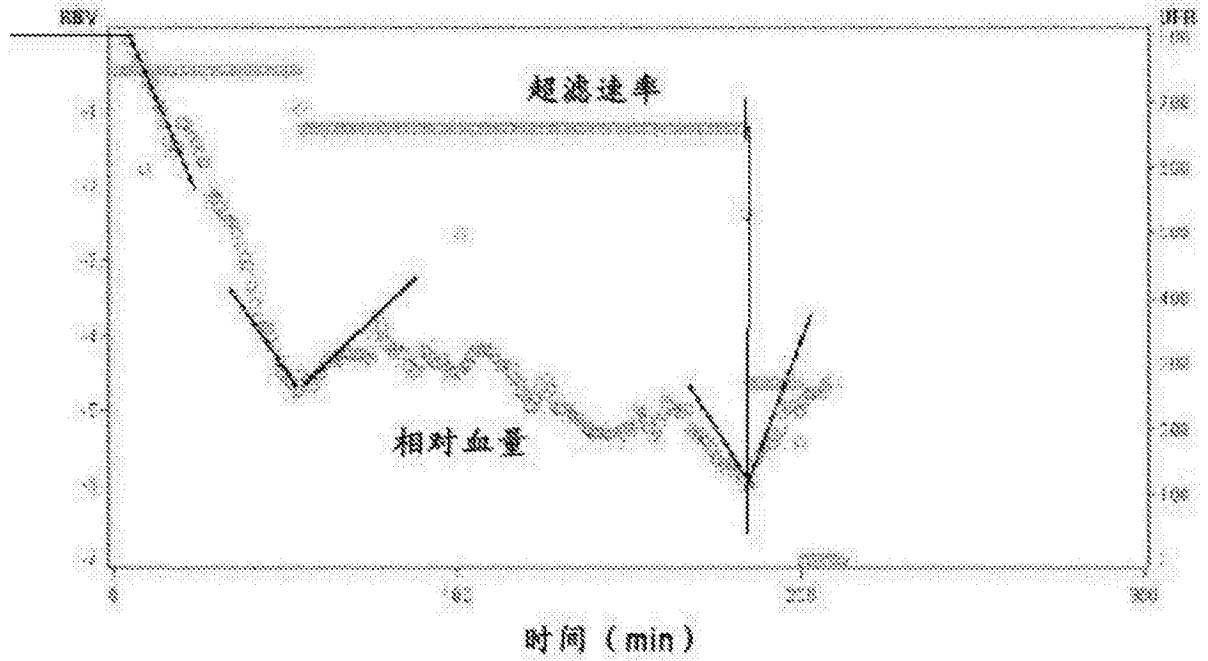


图5

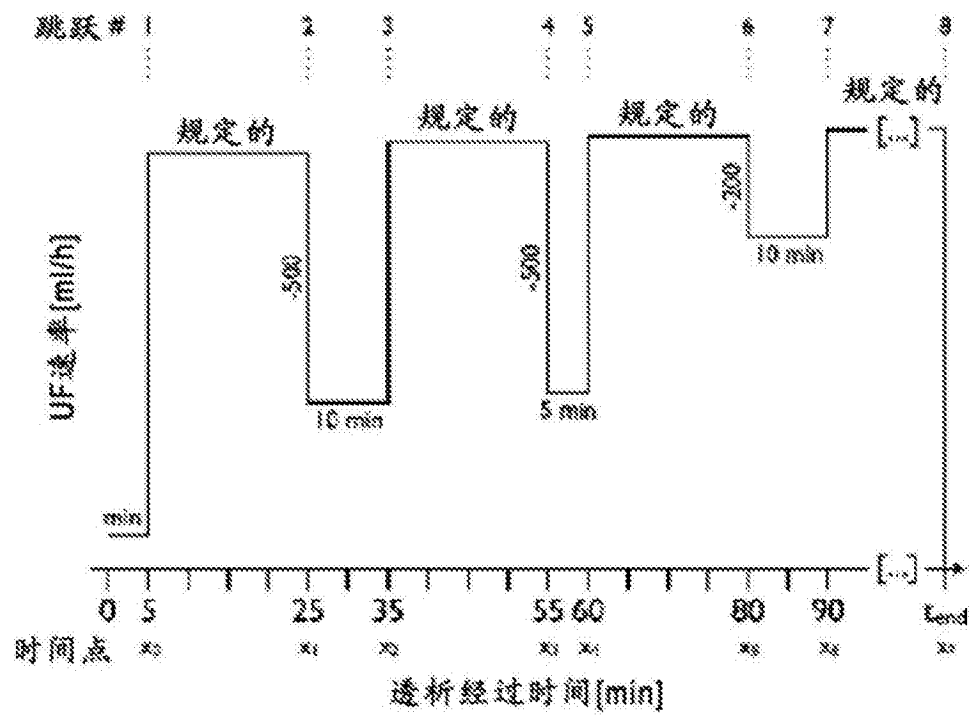


图6A

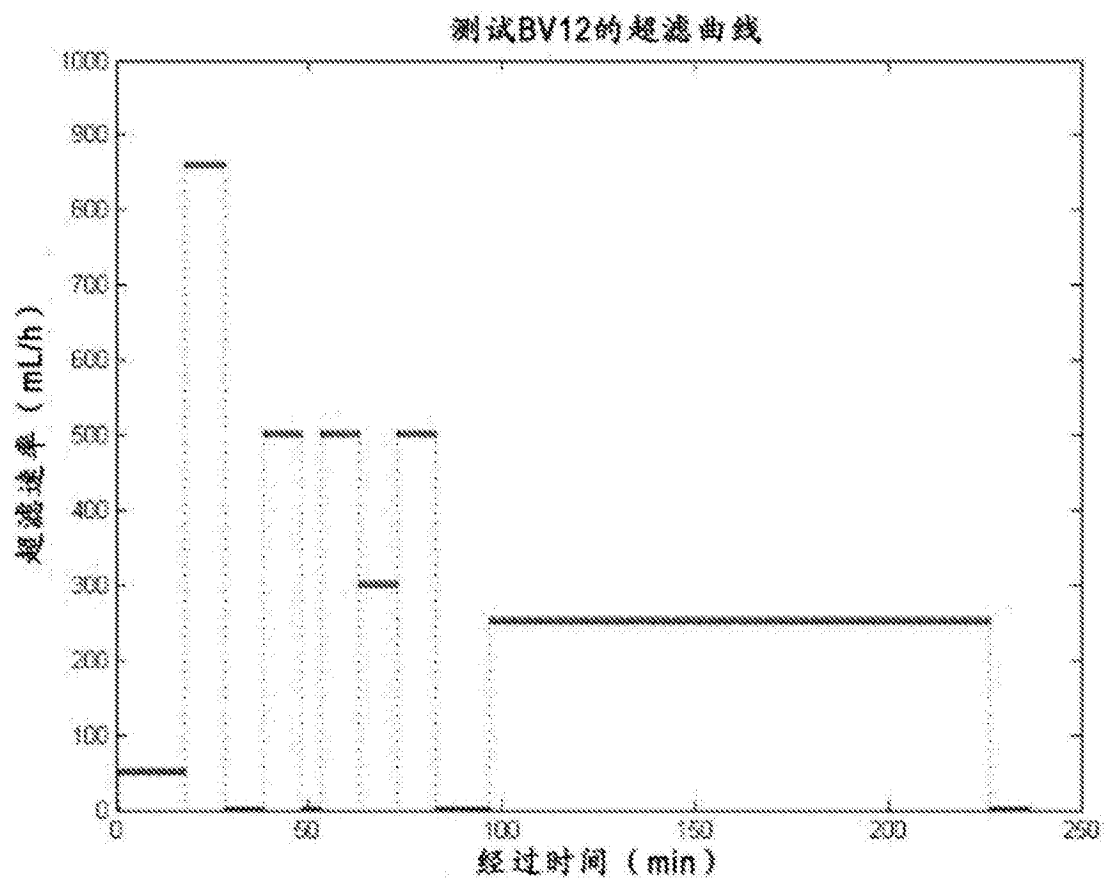


图6B

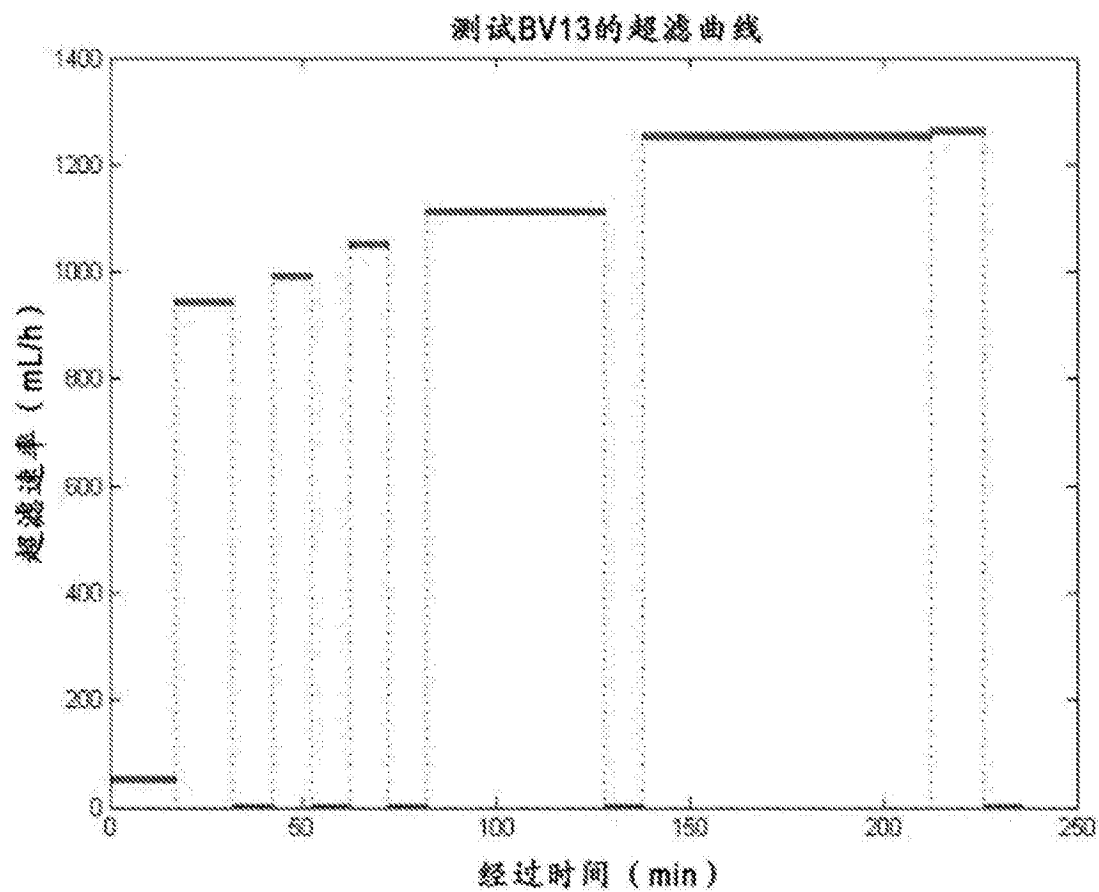


图6C

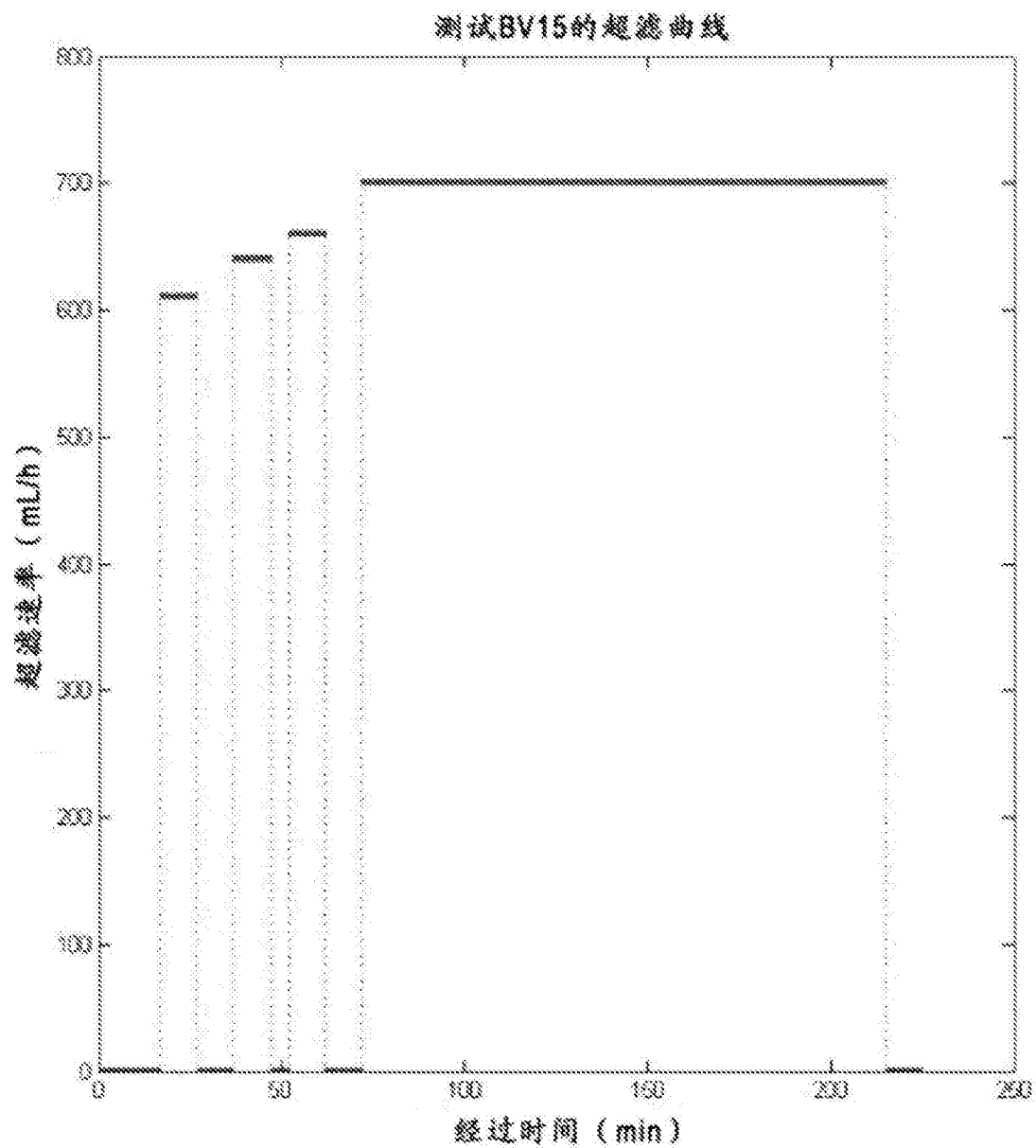


图6D

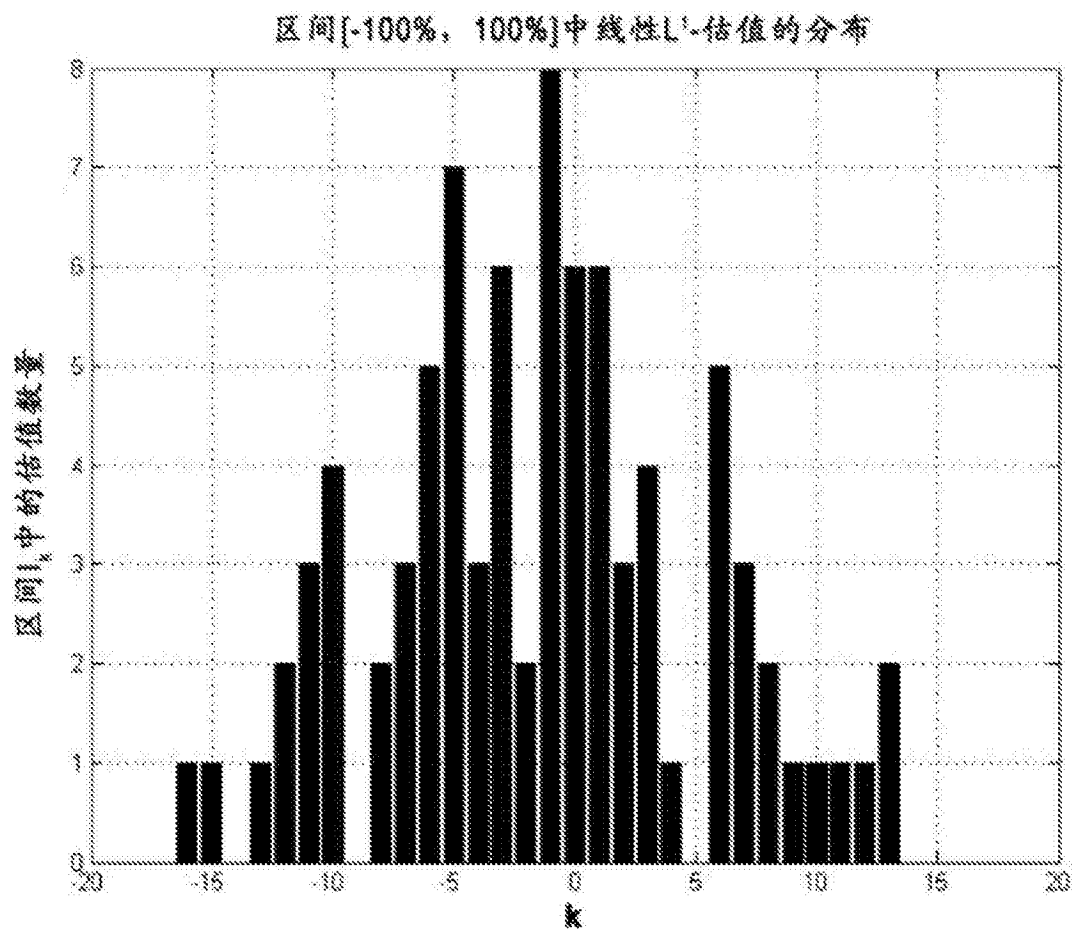


图7

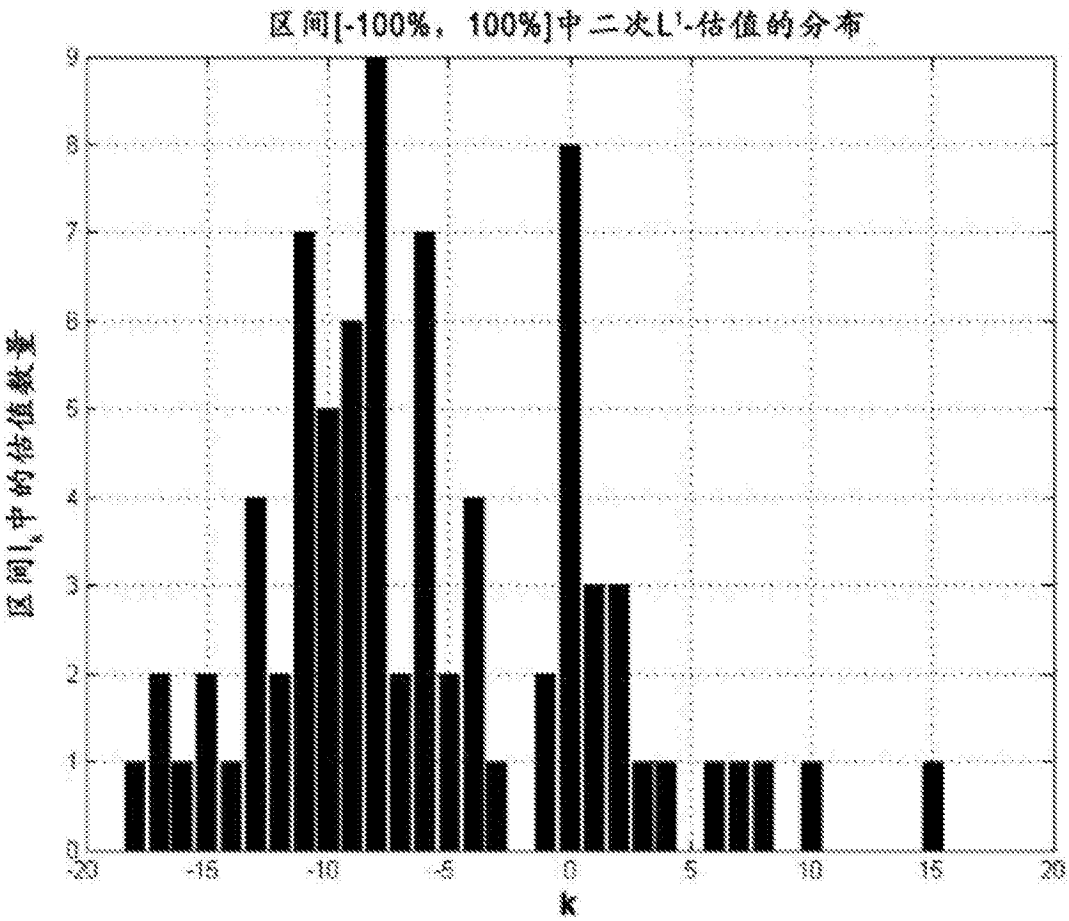


图8

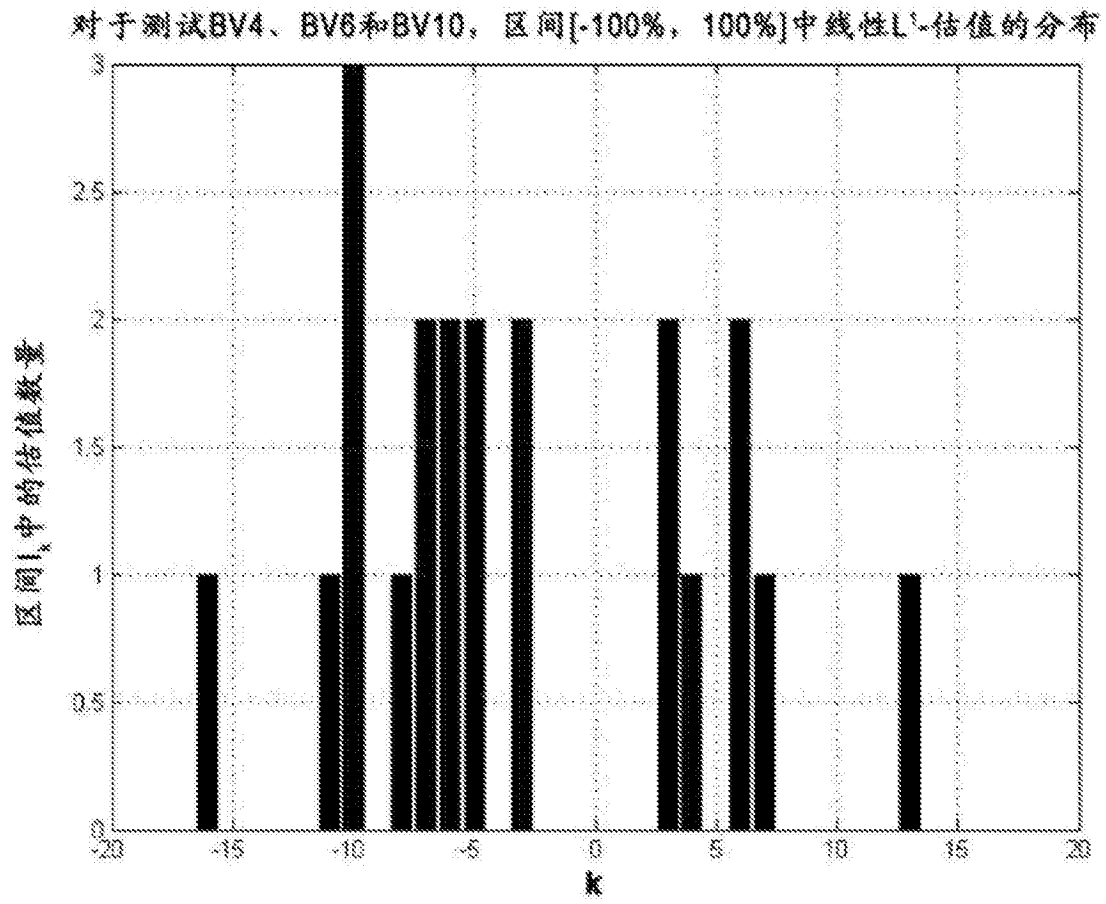


图9

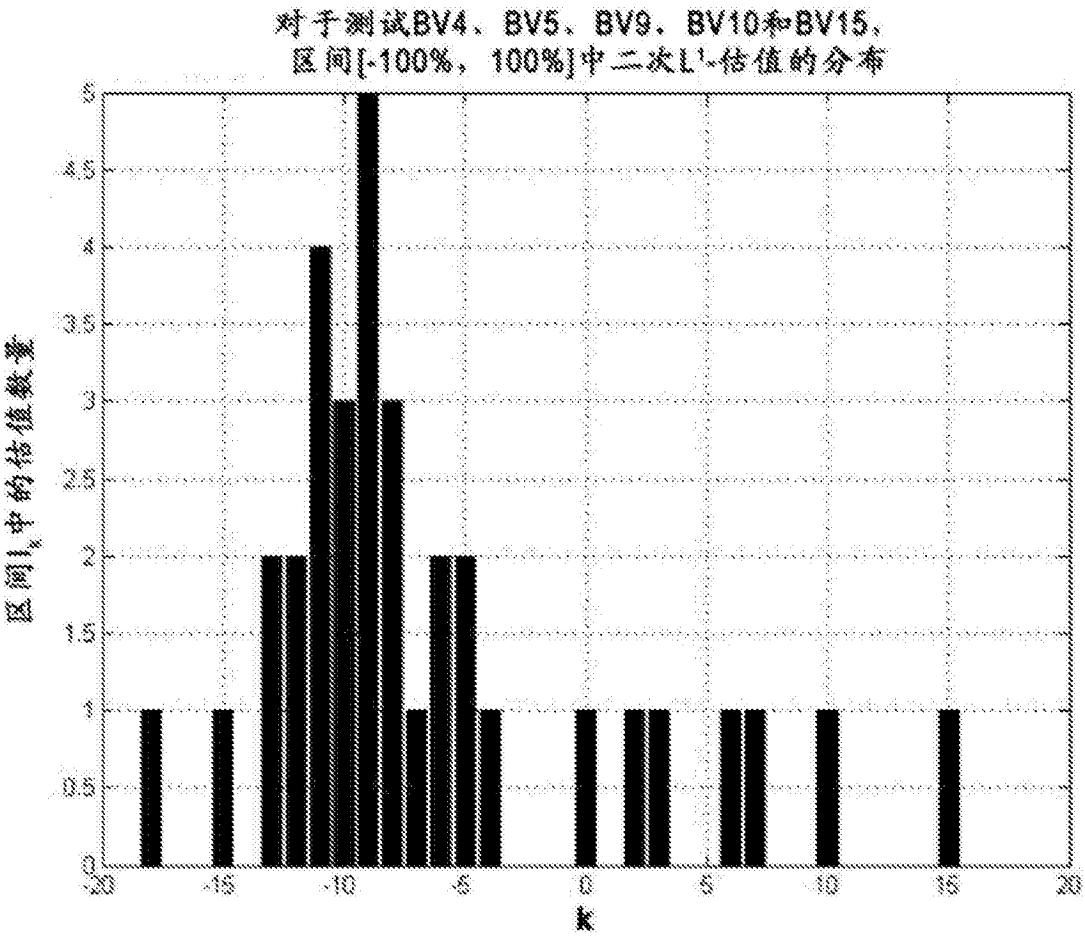


图10

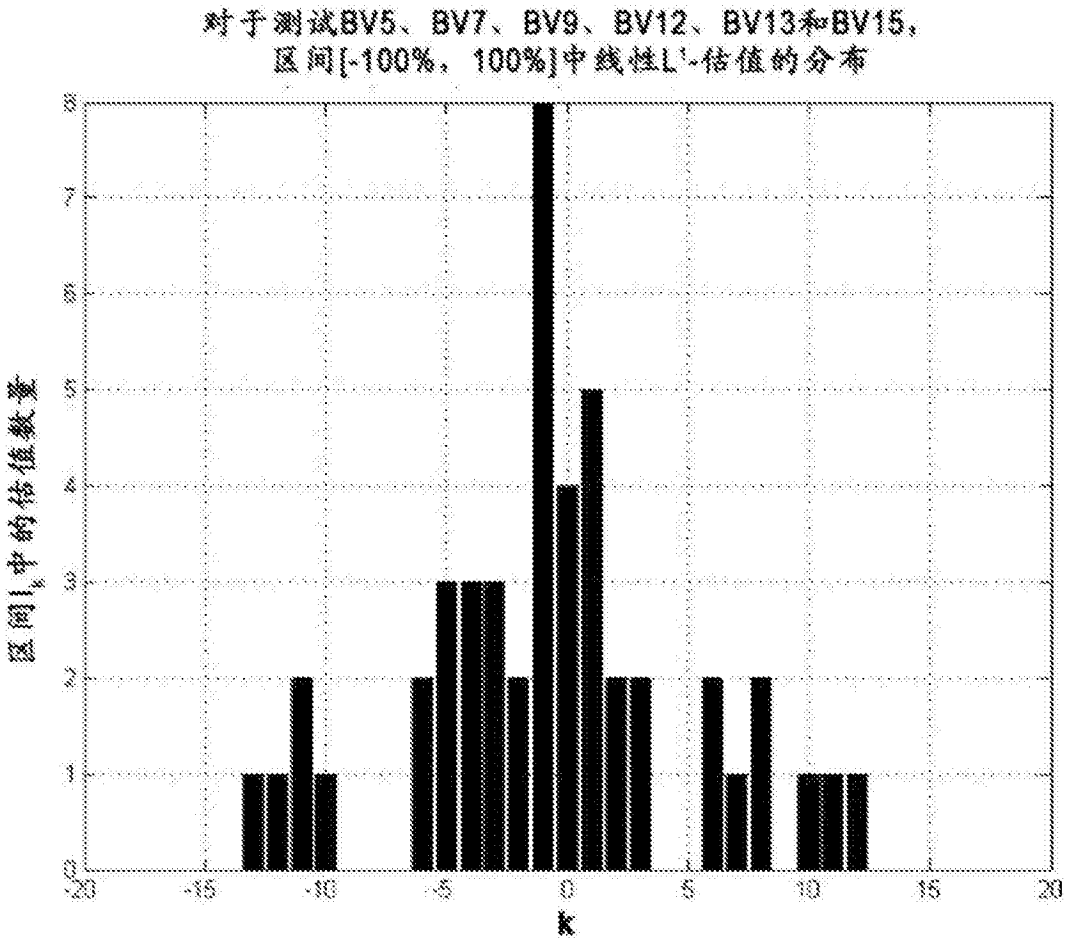


图11

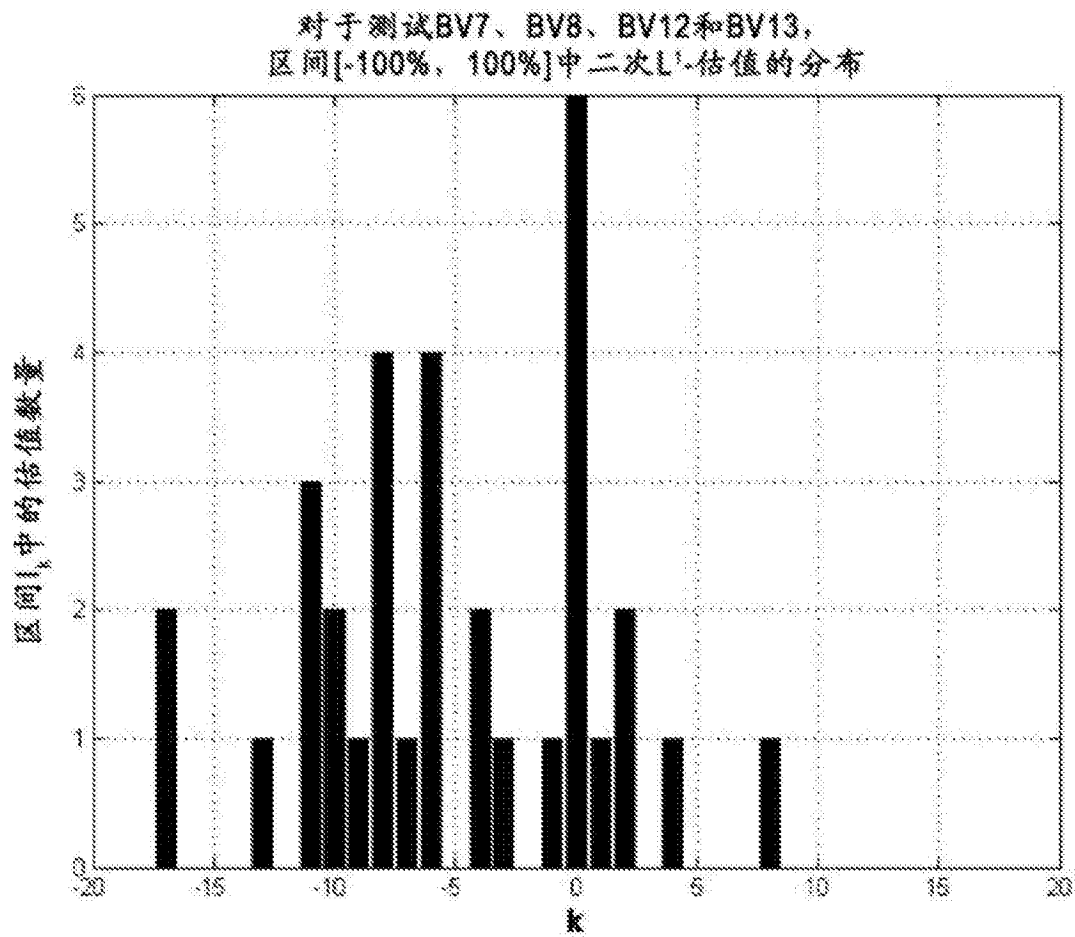


图12

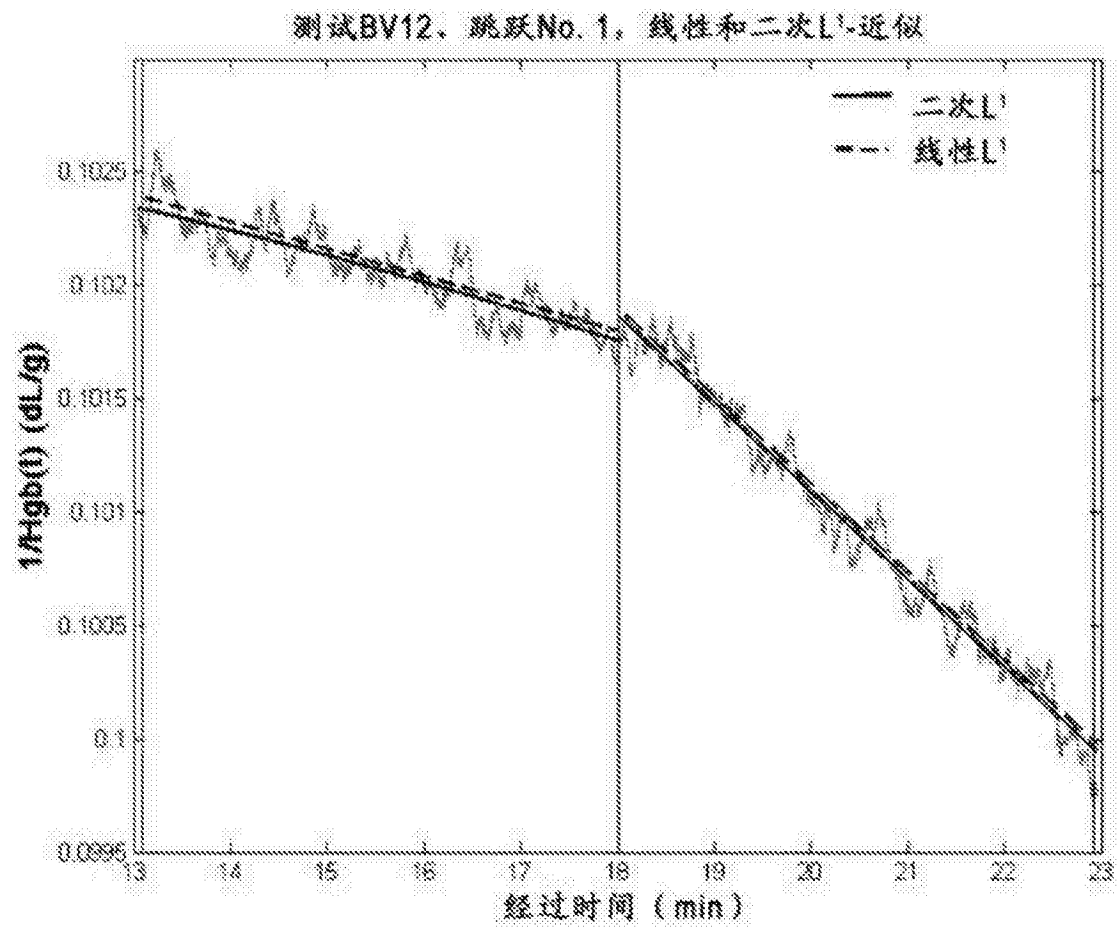


图13

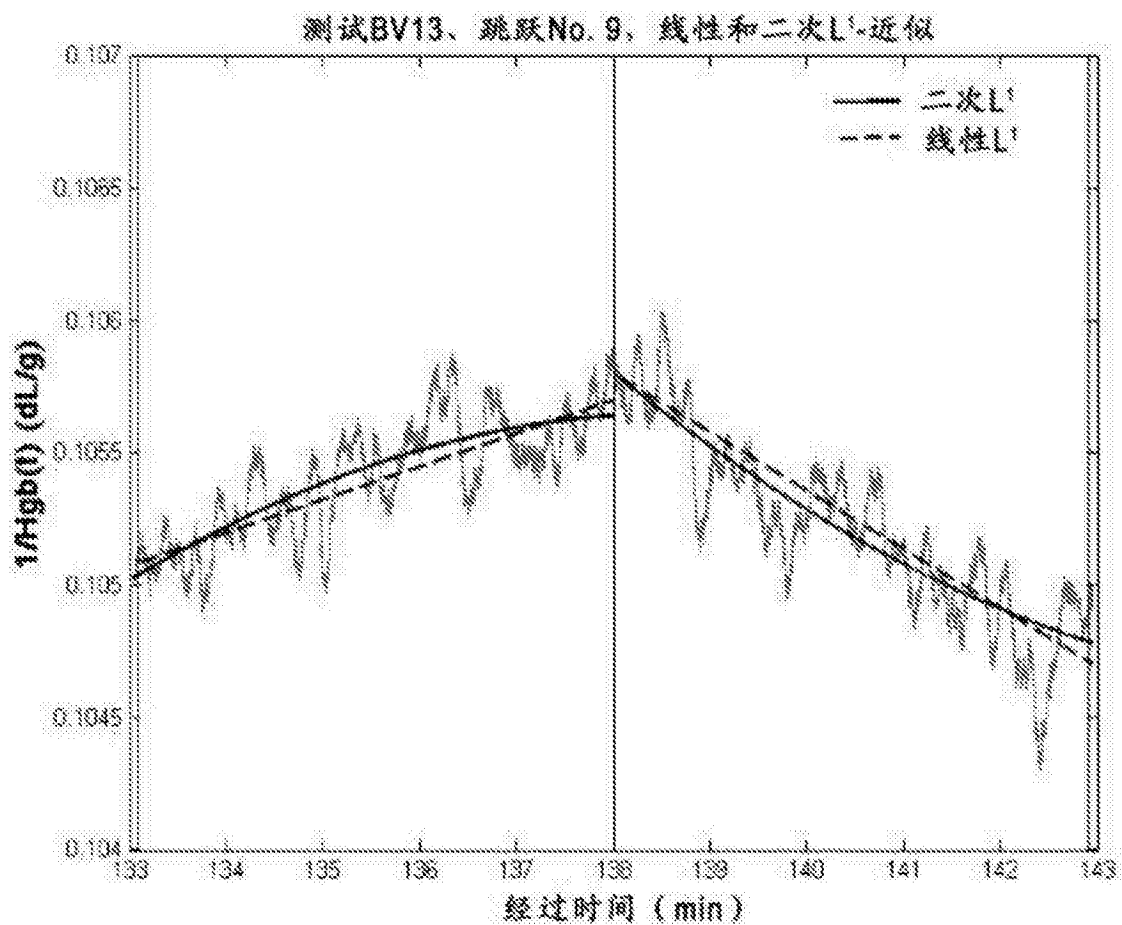


图14

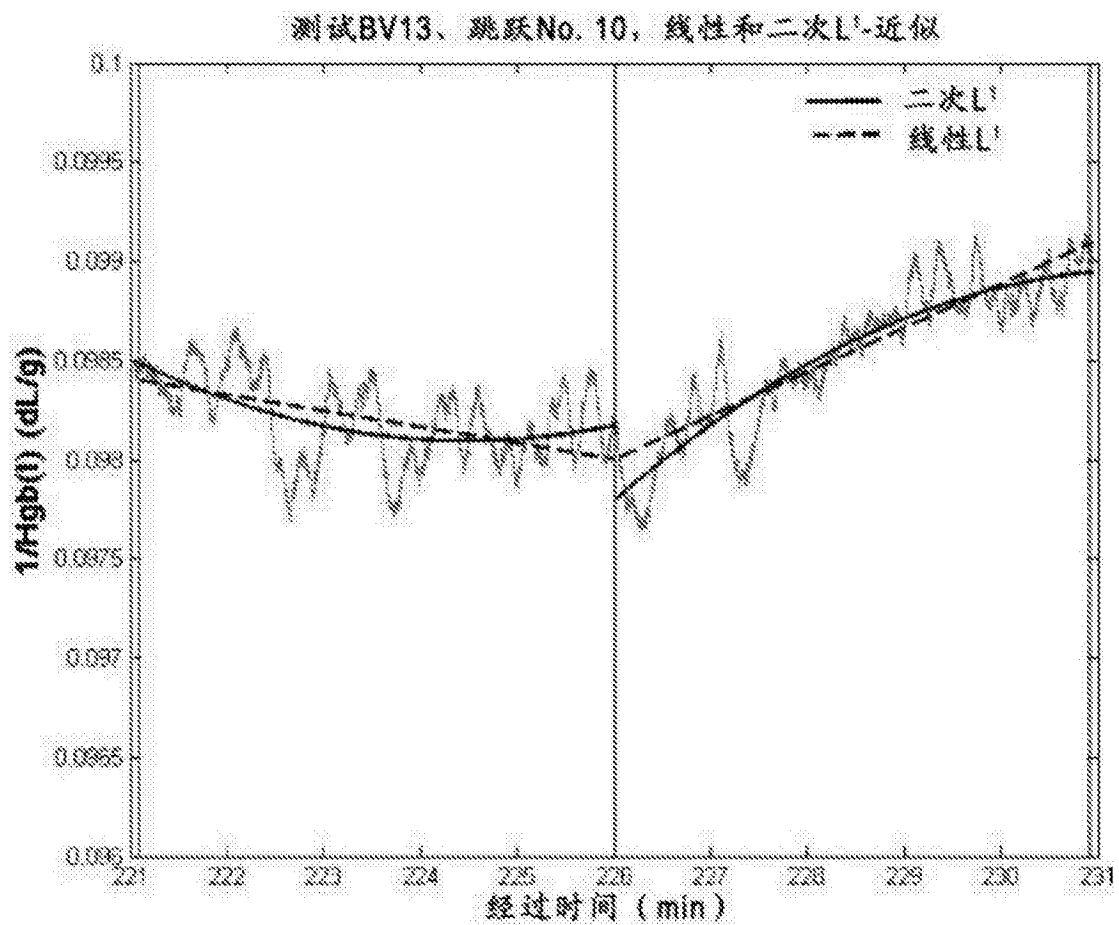


图15

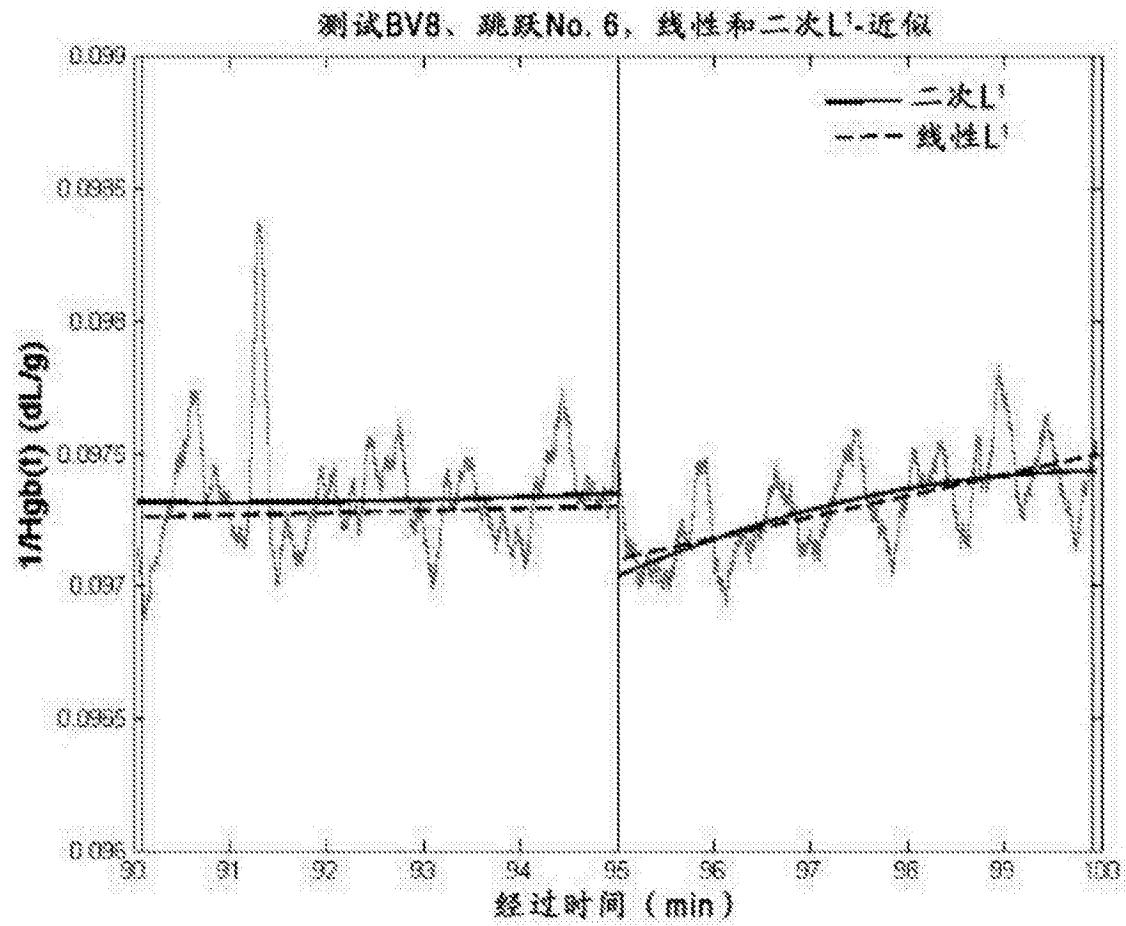


图16

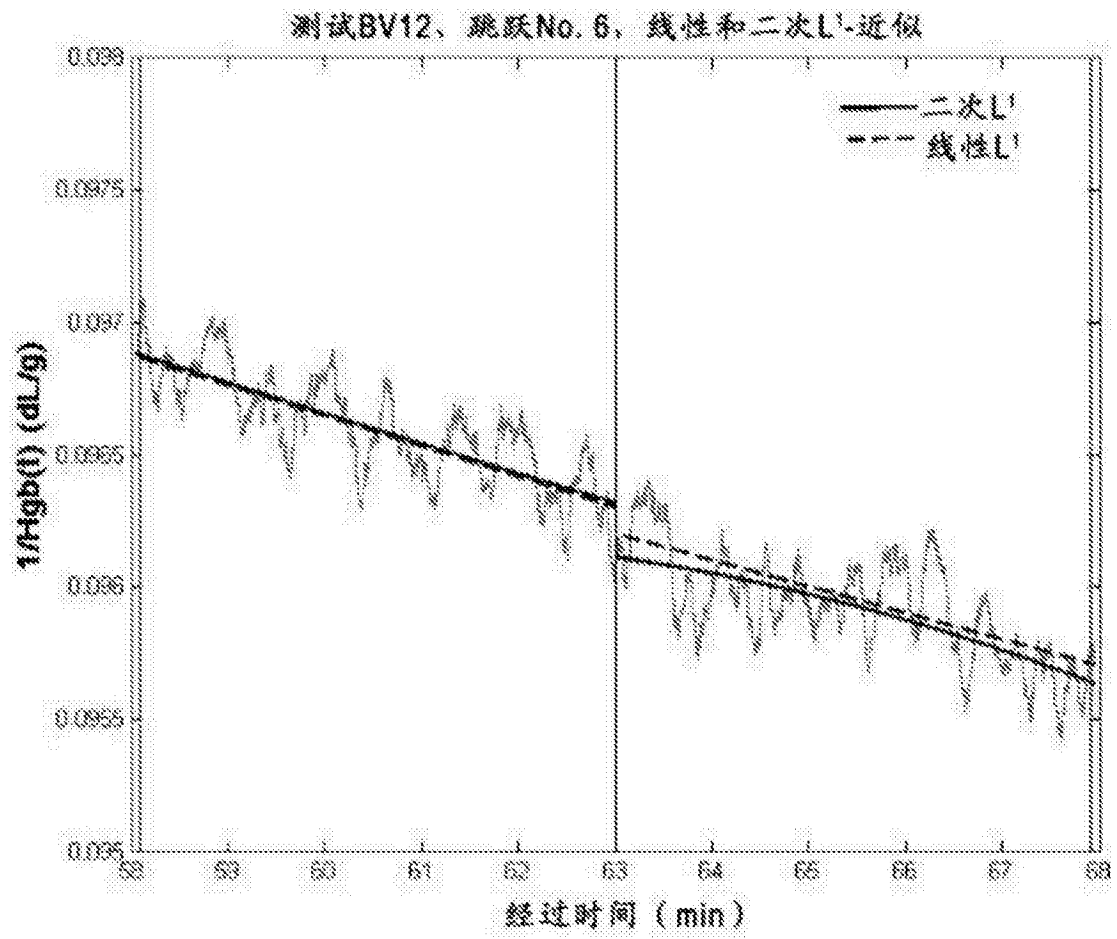


图17

专利名称(译)	使用超滤脉冲的绝对血量测量		
公开(公告)号	CN106659391A	公开(公告)日	2017-05-10
申请号	CN201580039671.1	申请日	2015-05-19
[标]申请(专利权)人(译)	费森尤斯医疗保健集团		
申请(专利权)人(译)	弗雷泽纽斯医疗保健控股有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	弗雷泽纽斯医疗保健控股有限公司		
[标]发明人	F卡佩尔 S蒂伊森 D H 福尔廷格 P科坦科		
发明人	F·卡佩尔 S·蒂伊森 D·H·福尔廷格 P·科坦科		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/0205 A61B5/145 A61M1/34 A61M1/36 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/02 A61B5/02028 A61B5/0205 A61B5/14542 A61B5/6866 A61M1/3403 A61M1/361 A61M1/3612 A61M2230/207 G06F19/3468 G16H20/40		
代理人(译)	陈文平		
优先权	62/000667 2014-05-20 US		
其他公开文献	CN106659391B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本文说明了血液透析患者中绝对血量的重要性，总结了在超滤过程中保持充足循环所涉及的急性生理学机制，并且概述了为什么血液透析患者通常特别易受血量减少的伤害的原因。本文还论述了相对血量测量的不足，并且为绝对血量测量的优势提出了论据。本文介绍了允许相对血量装置用于估计绝对血量的数学概念。最后，本文论述了绝对血量在透析中低血压以外的作用并且提出了干重获得方法的模式转变。

$$\frac{d}{dt}BV(t) = Q_d(t) - Q_r(t), \quad 0 \leq t \leq T \quad (2)$$