



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104254283 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 31

(21) 申请号 201380006937. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 01. 25

A61B 7/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61B 8/08 (2006. 01)

61/591, 026 2012. 01. 26 US

A61B 5/0402 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 07. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2013/000090 2013. 01. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/111001 EN 2013. 08. 01

(71) 申请人 尤伦·帕提

地址 以色列海法

(72) 发明人 尤伦·帕提

(74) 专利代理机构 上海旭诚知识产权代理有限

公司 31220

代理人 郑立 高为华

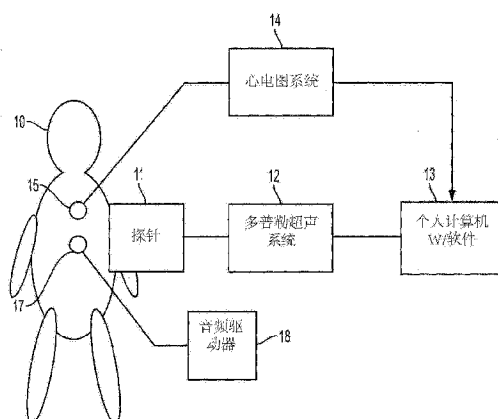
权利要求书2页 说明书9页 附图13页

(54) 发明名称

在肺振动时用经胸肺多普勒超声诊断肺疾病

(57) 摘要

在肺部被诱导产生振动时,通过将超声能量传递到患者的肺内,以获取功率和速度的多普勒数据来分析患者肺部的运作情况。至少一部分与基本谐波相关的功率和速度数据可以被识别。在一些具体实施方式中,部分与高阶谐波相关的功率和速度数据也能被识别。在基本谐波和所选的高阶谐波中观察到的功率可以被进一步用来确定肺的状态。



1. 一种评估患者的肺功能的方法,所述方法包括步骤:

使用以患者肺部为目标的超声探针,获取多普勒超声功率和速度数据,其中所述获取步骤在肺被诱导产生了振动时进行;

识别对应于一个基本谐波的第一部分所述功率和速度数据,其中所述基本谐波与诱导产生的振动有关;及

识别至少一个对应于至少一个高阶谐波的第二部分功率和速度数据,其中,所述至少一个高阶谐波与诱导产生的振动有关。

2. 根据权利要求1所述的方法,在所述获取步骤中,在肺内的所述振动是通过患者发出的声音诱导产生的。

3. 根据权利要求1所述的方法,在所述获取步骤中,在肺内的所述振动是通过激活与患者身体有声学接触的换能器诱导产生的。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,在所述获取步骤中,所述多普勒超声功率和速度数据是在对应于至少一个心动周期的一段时间内获取的。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,在所述获取步骤中,在肺内的所述振动是通过含有50-1000Hz之间的频率成分的信号诱导产生的。

6. 根据权利要求1所述的方法,还包括步骤:当(a)所述基本谐波有一个频率超过一个第一阈值且(b)所述至少一个高阶谐波的总功率低于一个第二阈值时输出指示。

7. 根据权利要求1所述的方法,还包括步骤:当(a)所述基本谐波有一个功率低于一个第一阈值且(b)所述至少一个高阶谐波的总功率高于一个第二阈值时输出指示。

8. 根据权利要求1所述的方法,还包括步骤:

显示对应于所述基本谐波的所述第一部分功率和速度数据的代表性数据;及

显示对应于所述至少一个高阶谐波的所述至少一个第二部分功率和速度数据的代表性数据。

9. 根据权利要求8所述的方法,还包括步骤:将所述显示步骤的结果与患者肺的状态相关联。

10. 根据权利要求8所述的方法,还包括步骤:

将下述状态

(a) 所述基本谐波有一个频率远高于正常患者的预期频率及

(b) 所述至少一个高阶谐波的总功率远低于正常患者的预期总功率与肺部疾病相关联。

11. 根据权利要求8所述的方法,还包括步骤:

将下述状态

(a) 所述基本谐波有一个功率远低于正常患者的预期功率及

(b) 所述至少一个高阶谐波的总功率高于正常患者的预期总功率与肺部疾病相关联。

12. 一种评估患者肺功能的方法,所述方法包括步骤:

使用以患者肺部为目标的超声探针,获取多普勒超声功率和速度数据,其中所述获取步骤在肺被诱导产生了振动时进行;及

识别对应于一个基本谐波的第一部分所述功率和速度数据,其中所述基本谐波与诱导产生的振动有关。

13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中在所述获取步骤中,在肺内的所述振动是通过患者发出的声音诱导产生的。

14. 根据权利要求 12 所述的方法,其中在所述获取步骤中,在肺内的所述振动是通过激活与患者身体有声学接触的换能器诱导产生的。

15. 根据权利要求 12 所述的方法,其中,在所述获取步骤中,所述多普勒超声功率和速度数据是在对应于至少一个心动周期的一段时间内获取的。

16. 根据权利要求 12 所述的方法,其中,在所述获取步骤中,在肺内的所述振动是通过含有 50-1000Hz 之间频率成分的信号诱导产生的。

17. 根据权利要求 12 所述的方法,还包括步骤:在患者吸入已知量的气体后测量所述基本谐波。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,还包括步骤:在所述测量步骤中测得的频率的基础上计算患者肺容量。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述气体为氦气。

20. 根据权利要求 12 所述的方法,还包括:

在患者吸入已知量的气体后的第一个时间获得所述基本谐波的第一次测量值;在患者吸入已知量的气体后的第二个时间获得所述基本谐波的第二次测量值,并根据第一次测量值和第二次测量值计算患者肺部的扩散速率。

21. 根据权利要求 20 的方法,其中所述气体为氦气。

在肺振动时用经胸肺多普勒超声诊断肺疾病

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2012 年 1 月 26 日提交的美国临时申请 61/591,026 的权益,该项美国临时申请通过引用合并于此。

背景技术

[0003] 肺部疾病,一般可分为阻塞性和限制性疾病。阻塞性肺疾病是肺部的疾病,其呼吸道(即支气管、细支气管、肺泡)直径变小或有被阻碍的自由流动气体,使得空气更难以在肺内进出。阻塞性疾病的一个常见的类型是慢性阻塞性肺病(COPD)。限制性肺病(又称间质性肺病)一般以肺顺应性减弱为特征,造成不完全的肺扩张和肺硬度增加,例如婴儿呼吸窘迫综合征(IRDS)。充血性心力衰竭(CHF),会导致肺中有过多的液体,最初在间质,可以被看作是间质性肺病的一种特殊形式。支气管炎以气管通道(或支气管)发炎为特征,空气通道从气管一直延伸到小气道和肺泡。慢性支气管炎与大的软骨气道粘膜上的粘液腺体肥大有关。随着病情的进展,出现进一步的气流限制,通常与肺气肿的病理变化相关联。

[0004] 经颅多普勒(TCD)是一个用超声波束直接瞄准目标的已知位置,而不依赖于成像的方法。随着人类头骨结构、位置和其成分已被相对确定和知晓,具体的血管,如威利斯环的动脉,一个在大脑底部的动脉,正通过此方法仅仅用反射多普勒(即无成像)进行研究。流速可以在无成像时进行测量,这使人们可以穿过颅骨进行测量,而颅骨会使超声波束衰减和散射以致于不能获得可用的图像。

[0005] 虽然经颅多普勒测量现在常规使用于脑内结构的研究,但迄今为止人们却认为此项技术运用到经胸监测肺部血管是不可能的。这是因为肺包含大量气泡,而这些气泡相比骨骼,对超声束的衰减和散射要严重得多。鉴于这一点,除了不会被肺组织掩蔽的初始的较大的肺部血管段以外,肺血管内的动脉和静脉流速及肺组织本身都还未能通过多普勒超声进行研究。

[0006] 多普勒超声监测肺的用途最近得到了认可,并已在本申请人以前提交的申请 US2011/0125023(2011 年 5 月 26 日公布)和 US2012/0101381(2012 年 4 月 26 日公布)中公开,上述申请通过引用合并于此。本申请在以上基础上扩展并使新的诊断工具可用于广泛的范围内,并都是基于在肺部利用多普勒超声的。

发明内容

[0007] 本文描述的具体实施方式是使用多普勒超声来监测肺部功能。本文中将其称为“经胸肺部多普勒”或“TPD”。特别地,本文描述的具体实施方式是在肺受到振动信号刺激的情况下使用 TPD 监测肺部功能的。由于这种振动,本文的各具体实施方式还被称作为振动多普勒监测或“VDM”。

[0008] 下面描述的优选具体实施方式可用于通过监测肺及其各部分组织在振荡/谐振状态中产生的信号来诊断肺部病理变化和疾病。应当强调的是所涉及的信号并不是常见肺

诊断手段的呼吸音。相反,该信号检测机制依赖于从胸部表面采集的超声多普勒信号。常规多普勒诊断系统记录/监测超声反射的运动速度,主要涉及到血液流动其次是心脏肌肉收缩、心脏瓣膜运动等。除上述的内容外,在此描述的肺 VDM 方法还特异性地监测患者体内的反射元素、界面(例如高反射性的血管-肺泡空气界面)、或表面的振动和循环运动产生的信号。这些振动是 VDM 诊断步骤的一部分。

[0009] 本发明的一个方面涉及一种评估患者的肺功能的方法。所述方法包括步骤:使用以患者的肺部为目标的超声探针、获取多普勒超声功率和速度数据,其中获取步骤在肺被诱导产生了振动时进行。它还包括步骤:识别对应于基本谐波的第一部分功率和速度数据,其中该基本谐波与诱导产生的振动有关;及识别至少一个对应于至少一个高阶谐波的第二部分功率和速度数据,其中,该至少一个高阶谐波与诱导产生的振动有关。

[0010] 可选地,在肺内的所述振动可以通过患者发出的声音诱导产生。可替换地,所述振动也可以通过激活与患者身体有声学接触的换能器诱导产生。优选地,在该获取步骤中,所述多普勒超声功率和速度数据是在对应于至少一个心动周期的一段时间内获取的。优选地,在该获取步骤中,在肺内的所述振动是通过含有 50-1000Hz 之间的频率成分的信号诱导产生的。

[0011] 其它步骤可选择性地实施,例如当 (a) 所述基本谐波有一个频率超过一个第一阈值且 (b) 所述至少一个高阶谐波的总功率低于一个第二阈值时输出指示。当 (a) 所述基本谐波有一个功率低于一个第一阈值且 (b) 所述至少一个高阶谐波的总功率高于一个第二阈值时也可以输出指示。

[0012] 可选地,可以显示对应于基本谐波的第一部分功率和速度数据的代表性数据,也可以显示对应于至少一个高阶谐波的至少一个第二部分功率和速度数据的代表性数据。

[0013] 可选地,上述显示步骤的结果可以与患者肺的状态相关联。一个实施例是将状态:(a) 基本谐波有一个频率远高于正常患者的预期频率及 (b) 至少一个高阶谐波的总功率远低于正常患者的预期总功率与肺部疾病相关联。另一个实施例是将状态:(a) 基本谐波有一个功率有远低于正常患者的预期功率及 (b) 至少一个高阶谐波的总功率高于正常患者的预期总功率与肺部疾病相关联。

[0014] 本发明的另一个方面涉及一种评估患者肺功能的方法。所述方法包括步骤:使用以患者肺部为目标的超声探针,获取多普勒超声功率和速度数据,其中获取步骤在肺被诱导产生了振动时进行;它还包括识别对应于一个基本谐波的第一部分所述功率和速度数据的步骤,其中该基本谐波与诱导产生的振动有关。

[0015] 可选地,在肺内的所述振动可以通过患者发出的声音导入肺内诱导产生。可替换地,所述振动也可以通过激活与患者身体有声学联系接触的转换能器导入肺内诱导产生。优选地,在该获取步骤中,所述多普勒超声功率和速度数据是在对应于至少一个心动周期的一段时间内获取的。优选地,在该获取步骤中,在肺内的所述振动是通过含有 50-1000Hz 之间的频率成分的信号导入诱导产生的。

[0016] 可选地,还可以实施在患者吸入已知量的气体(例如氦气)后测量基本谐波的步骤,在其之后可以实施基于测量步骤中测得的频率计算患者肺容量的步骤。

[0017] 可选地,在患者吸入已知量的气体(例如氦气)后的第一个时间获得基本谐波的第一个测量值;在患者吸入已知量的气体后的第二个时间获得基本谐波的第二个测量值,

并根据第一次测量值和第二次测量值计算患者肺部的扩散速率。

附图说明

- [0018] 图 1 是用于实施 VDM 的经胸肺部多普勒 (“TPD”) 系统的一个具体实施方式的框图。
- [0019] 图 2 绘出了未导入振动时由图 1 的系统生成的输出的一个实施例。
- [0020] 图 3 绘出了肺中导入振动时由图 1 的系统生成的输出的一个实施例。
- [0021] 图 4A 绘出了速度映射到频率的 4 个数据点,图 4B 是这些数据点的汇总图表。
- [0022] 图 5 绘出了肺中导入振动时图 1 的系统生成的输出的另一个实施例。
- [0023] 图 6A 和 6B 绘出了当有发两种不同声音时多普勒功率和速度对应于时间的数据。
- [0024] 图 6C 和 6D 绘出了与图 6A 和 6B 中的数据分别相对应的功率谱图。
- [0025] 图 7A 绘出了一个婴儿和一个成年人发声的功率谱图。
- [0026] 图 7B 绘出了一个输入信号以及由该输入信号产生的肺共振。
- [0027] 图 8A、8B 和 8C 绘出了三个不同患者的功率谱图的实施例。
- [0028] 图 9 绘出了另一患者的附加功率谱图。
- [0029] 图 10A 和 10B 绘出了服药前后多普勒功率和速度对应于时间的数据。
- [0030] 图 10C 绘出了对应于图 10A 和 10B 的功率谱图。
- [0031] 图 11A-D 绘出了添加氦气时与不添加氦气时获得的功率谱图。
- [0032] 图 12A 绘出了采用外部振动源时获得的多普勒功率和速度对应于时间的数据,图 12B 还显示了其相对应的功率谱图。

具体实施方式

[0033] 图 1 是一个优选实施方式的框图。多普勒超声机 12 与探针 11 (包含一个超声换能器) 相连,用于以常规方式确定被测者 10 的目标区域内,在一段时间上每个速度所对应的功率。这可以通过以下步骤完成:产生脉冲超声束,收集反射能量,计算多普勒频移及处理由此获得的数据,从而提供超声反射的功率及相应速度的矩阵。相匹配的多普勒超声机 12 的一个实施例是 Sonara/tek 脉冲经颅多普勒仪 (可从美国威斯康辛州麦迪森的 Viasys 公司获得),这是一种脉冲多普勒系统。多普勒超声机 12 将其捕捉到的数据传送到个人计算机 13,个人计算机 13 载有软件以生成常规多普勒超声显示图 (如显示在与计算机 13 相连的显示屏上),其中 x 轴表示时间、Y 轴表示速度,功率用色彩表示。用以控制超声参数的相应软件也可以从 Viasys 公司获得。应注意到,在可替换的具体实施方式中,多普勒超声机 12 和个人计算机 13 的功能可以合并入一台设备。

[0034] 可选地,本发明还提供了一个 ECG (心电图) 系统 14。该 ECG 系统 14 与常规的 ECG 导联 15 连接,并以任何常规方式生成输出。该输出较佳地与多普勒超声机 12 在时间上同步,以便心电图和超声显示图可以显示在同一时间坐标上。ECG 系统 14 的输出以任何常规方式被提供至个人计算机 13。在可替换的具体实施方式中,个人计算机 13 可以合并入多普勒超声机 12 而取而代之。

[0035] 所用的探针 11 可以是标准 TCD 探针,所述标准 TCD 探针诸如直径 21mm、焦距为 4cm 的 2MHz 的传感器。匹配的探针可从 Viasys 公司配合他们的 Sonara/tek 机一起使用

的产品中获得。也可以使用用来对外周或心脏血管进行多普勒超声测量的常规探针。然而这些应用通常使用窄束,往往由相控阵换能器定形,以提供较高的空间分辨率,而较高的空间分辨率有助于制作相对小的目标的几何表征。虽然这些窄束在 TPD 的环境下可以产生有用的结果,但一些较佳的可替换具体实施方式使用相对较宽的束,例如有效横截面至少为 $1/4\text{m}^2$ (例如,在 $1/4$ 到 3cm^2 之间) 的束。用较小的换能器,及用单元式换能器取代其他解剖学应用中普遍使用的相控阵换能器即可实现。在一些可替换的具体实施方式中,可以使用具有相对较少元数(如 4-6 个)的换能器。硬币形的多普勒超声探针(如直径约为 2cm)适合于此应用。当使用较宽的束时,本系统可以利用肺的优势即肺包含有不特定几何形状的、由血管(动脉和静脉)及其周围的肺组织组成的相对较大的复合体,以及围绕它们的肺组织。

[0036] 应注意到,由于散射会使得无法用超声对肺进行成像,因此人们不得不在仅有已知的解剖学构造而无其他指引的情况下扫描目标。还应注意到,散射会削弱通过相控阵或通过机械手段进行扫描的优势。而且,由于整个肺的深度会引起散射,所以对于在肺部的应用而言,CW(连续波)超声比 PW(脉冲波)多普勒超声的效果要差。因此,一些较佳具体实施方式运用相对宽束的 PW 超声。可选地,此类具体实施方式可以采用在身体表面上放置多个传感器。

[0037] 可选地,可以使用特别选取或设计的超声探针和/或适合的束功率控制,该束功率控制包含动态可调的束形状和尺寸,以便能对可变的组织容量进行测量。应注意到,与将多普勒用于其他组织目标的情形相比,此处来自相对较大容量的平均信号或完整信号包含了有价值的信息。

[0038] 除了用于从多普勒信号生成显示图的标准软件外,个人计算机 13 较佳地包含用于激活 TPD 及用于选择期望的操作模式、显示图模式和存储模式的软件。该个人计算机 13 还包含或具有接入适当的数据存储资源(例如,本地或远程的硬盘)的入口。该个人计算机 13 较佳地用一种或多种降噪(NR)算法处理原始速度和功率对应于时间的数据,该一种或多种降噪算法能最大化地减小由肺组织引起的信号散射和衰减产生的噪音。两种优选实施的降噪方法在 US 2012/0101381 中描述。

[0039] 实施降噪后,其结果优选地经由一维中值滤波器(例如 3 阶)平滑化并显示,并且图 2 绘出了其输出结果的一个实施例。图 2 绘出了用 2MHz 的多普勒超声系统在探针放置在胸骨右侧约 3cm、剑状软骨尖端水平线上方 7cm(约第四个肋间隙)处时获得的正常被测者右肺中的超声反射的速度 22。请注意,在该图中(以及其他类似的图如图 3、4A、5、6 A、6B、10A、10B 和 12A 中),多普勒功率反映在灰度图中,y 轴表示速度,x 轴表示时间。在实际系统中,优选的是用颜色来代表功率,但此处由于现实的原因使用黑白版本。图 2 中很需要注意的是,肺部没有受到振动信号的刺激,这就解释了为什么存在于其他图中的水平线在图 2 中没有出现。

[0040] 超声束大致正交于胸部表面。图 2 中,较暗的区域对应于较高的功率。较佳地图 2 的下部还可以显示一个常规心电图 24。从最深至 14cm 的各个深度(门)处且从左肺未被心脏控制的区域的记录中得到了相似的记录。在表面以下 8-9cm 深的地方记录到右肺的最大信号强度。

[0041] 在常规 TCD 系统(即 3-10kHz)中使用的同样的脉冲重复频率(PRF)也可以用于

TPD 系统。然而,TPD 声波图 22 包含多个中速信号,该多个中速信号与心动周期具有同样的周期性,并且通常只会达到约 30cm/sec 的值。鉴于这些相对较低的峰值速度(与大动脉中多普勒流动测量值相比),可以将使用的 TPD 脉冲重复频率设定为一个低于标准脉冲多普勒系统的值。通过将 PRF 降到 1-3kHz 之间,可以增加有效束穿透深度。这非常重要,因为肺内的超声速度比在脂肪、肌肉等中低大约 30-50%,从而会降低其有效束穿透深度。较佳地,软件应被配置成将这种较低速度计算在内。可以通过识别肺信号出现的最浅的点(即带有很大回返的信号)来探测肺内信号发起的临界点。应注意到,从不同肺深度获得的测量值会形成非常相似的轨迹,且其他明显正常的被测者的轨迹也具有大体上相似的特性。

[0042] 可以看出,在两极(正极或负极),通常均可以看出五个具有相对高能量且大致上三角形形状的显著特征部分。这五个特征部分在图 2 中被编号为 #1-5。每个特征部分都包含一个正分量(即正速度,指示流动方向是朝向探针的),及一个相应的负分量(即负速度,指示流动方向是远离探针的),并带有很大程度的正/负对称性。因此,这些特征部分中的每一个都指示出同时存在相反方向上的运动。这五个特征部分 #1-5 和心动周期同步(请注意心电图 24)。

[0043] 在 US 2012/0101381 中提供了图 2 中出现的信号的运行理论。正如该申请文件中所阐述的那样,从流经血管(其中运动的是血流本身)的血流的常规多普勒测量值中得出的值得注意之处是探针要放置得使超声束尽可能与流动轴平行以获得最大的速度。相反地,此处所述的能使 TPD 测量值升高的方向是垂直于血流的方向,因此最佳的位置是正交于流动轴且平行于血管半径。但是由于肺内有众多的血管,所以在 TPD 的环境下,位置就不那么重要了(与流经血管的血流的常规多普勒测量值相比)。该记录的信号在本文中称为肺多普勒速度信号(LDVS)。

[0044] 当肺被振动信号刺激时,肺的情况会急剧变化。有两种优选的方法向肺施加所述振动信号。一种是通过让患者发出诸如“咿”或“啊”的声音。第二种是通过激活一个换能器 17,如图 1 所示(例如扬声器)已被放置在与患者胸部有声学接触的位置上,并由来自音频驱动器 18 的信号驱动该换能器 17 来产生振动。

[0045] 图 3 绘出了采用前述方法时,TPD 输出是如何变化的。特别地,图 5 展示了当患者发出“啊”的声音时的输出。与不包含任何水平线的图 2 形成对比,在图 5 的 VDM 轨迹中包括一系列反射功率相对较高的等间距的水平线 31、32。这些线对称地出现在基准线的两侧,它们的功率强度随与基准线的距离增加而减弱。值得注意的是,这些信号的出现和心脏跳动之间没有相关性。我们要把这些水平线称为“谐波共振线”或 HR。HR 通常不会在肺中自发地出现,而是由作为上述程序中的一个机械“刺激物”引发。这些线看起来像基本谐波 31 和高阶谐波 32。

[0046] 要理解 HR 的意义,可以做一个实验。把四个不同频率(256、320、426 和 512Hz)的音叉与患者的身体接触以便诱发振动,并且观察 TPD 输出。该实验的结果显示于图 4A 中,在 41-44 的每种情况下,TPD 输出仅包括单独的一对相对于基准线对称的 HR,一个 HR 在一个特定的正速度上,与其配对的 HR 则在对应的负速度上。垂直线(垂直于 HR)据推测可能反映了肺多普勒信号也可能是伪影。

[0047] 在这里,每个 HR 均对应于特定的多普勒速度(可在 Y 轴上看出),这些速度在此统称为“HR 速度”或 HRV。并且值得注意的是,每个 HR 的多普勒速度是与特定音叉的基本

频率成比例的。当四个测试中 HR 的速度对应于音叉的频率作图时,如图 4B 所示,数据显示音叉频率和 TPD 显示图上的 HR 速度之间存在线性关系。具体地,速度 V 与频率 x 的关联方程为 $V = 0.0371x + 0.8563$ 。这种线性关系,可以作为校准曲线来确定所有的 HR(HRV) 的频率。作为该校准曲线的结果,不同的多普勒速度和振动频率可以互相映射到彼此并作为彼此的替代而使用。例如,本文绘出的许多图表中都包含两种坐标:一个是多普勒速度另一个是振动频率。由于这两个概念之间的映射关系,用任一种坐标都可以读出同样的 TPD 显示图。参见图 5,速度坐标显示在左边,频率坐标显示在右边。

[0048] 上面描述的 HR 线与涉及到诱发的单一频率振动的表达的图 4A 有关,所述单一频率振动在校准模式下,在人体内穿行(主要是沿刚性或骨性结构),并最终到达 VDM 传感器。但是,当振动频率是接近患者体内的共振频率的特定值时,可能会得到不同的结果。例如在图 5 中,我们看到的肺部记录是振动频率在 256Hz 的情况,该频率匹配了患者的共振频率。在这种情况下,我们看到了许多沿 Y 轴每隔一定距离排列的 HR。如果我们忽略负值,最下面的具有最强功率的 HR 51(即最深的线)对应于所述第一谐波(即基本谐波),而其它的 HR 52 对应于第二、第三、第四等谐波,此处统称为“高阶谐波”。

[0049] 根据多个 HR 观察到,预计当音叉的频率等于或接近体内的共振元件时可以引出响应。谐波的频率是基本频率的倍数,即对应于第二、第三谐波等,谐波系之间的关系同两端开口的充气管是一样的。

[0050] 多重 HR 通常总是在振动源是被测者自己的声音或选择的振动元件包含宽的频率带时获得。在这种情况下,振动频率中含有一个相对很宽的频谱(物理学基本原理,文森特科莱塔著,2010)。当被测者发出“啊”和“咿”的声音时在右肺上获得了这种记录,分别示于图 6A 和 6B。

[0051] 图 6A 和 6B 绘出了对应于发啊声时约 200Hz 和发咿声时 250Hz 的基本谐波的 HR 线。请注意,若用一个非常高的唱歌音调发声,它产生的 HR(未示出)是上述这些频率的两倍以上,取决于肺支气管和软组织的状态。此外,我们看到每个声音都至少有两个额外的 HR 62、67,对应于第二和第三谐波(例如,发啊声时 400 和 600Hz)。基本频率 61、66 的功率几乎总是最高的,正如预期的那样,功率会随着谐波阶数减少。图 6C 和 6D 是 VDM 的功率谱显示图的实施例,分别绘出了 6A 和 6B 中可见的 HR 的频率及相对功率量。

[0052] 上述结果表明,VDM 探针放置在胸腔上,所述胸腔含有振动的并在适当的“刺激”条件下产生共振的元件。把肺模拟为一组充气支管(不同于管状器官中的那些)可以印证上述数据。众所周知,线或管(像器官中的那样)的基本共振频率是其长度的函数。共振元件的长度越短,共振的频率就越高。如果 VDM 所记录的信号代表肺支气管的共振,共振频率肯定主要是支气管长度的函数。

[0053] 本发明人已经认识到肺部的共振会根据肺的状况变化而改变。正因为如此,有可能通过监测共振的变化来评估肺的状态(例如,通过比较基本 HR 和高阶谐波的相对强度)。

[0054] 图 7A 分别绘出了由 TPD 信号生成的来自于成年人的肺的功率谱图 71 和 4 月龄婴儿的肺的功率谱图 72。这些功率谱图阐明了肺的状态是如何通过所观察到的共振改变进行评估的,因为在婴儿的例子中,基本频率大约是 500Hz,而成人的基本频率大约是 130Hz,正和根据它们相应长度的预期结果相同(因为婴儿的支气管要短得多)。

[0055] 需要注意的是,描述的长度/频率关系的经典方程并不适用于支气管树,因为它

是由许多管和分支管组成的。已知不同谐波的相对功率取决于管壁的性质以及周围环境，在我们的具体实例中，则是肺部软组织和其他胸部结构，以及胸部的立体结构（“共振箱”）。因此，谐波量和它们的相对尺寸可用于检测正常结构的变化，即诊断病理和疾病。

[0056] 另一个例子可以阐明肺的状态如何通过 TPD 信号所观察到的共振来评估的，即是通过比较肺部获得的 TPD 信号的频率的量和最终导致这些 TPD 信号的启动信号的频率的量。更具体地，图 7B 中的实线 76 展示了一个启动信号的例子，该启动信号是通过让患者发出一个高音调的“啊”声来刺激肺部，同时记录声带信号获得的。请注意这里出现了许多大功率的谐波直到第 11 个谐波。然后，将这个启动信号 76 和从肺部获得的 TPD 输出信号 77 进行比较。在这里，只有基本谐波和第二次以及第三次谐波是明显的。而第四次谐波以及所有更高阶谐波相对于所述启动信号都降低了。由于肺上测量的带宽比启动信号的带宽要窄得多，我们再次看到了肺的状态会影响所观察到的共振。

[0057] 因为所观察到的共振传达了关于肺状态的信息，那些共振中的变化就可用于诊断肺部疾病。图 8A-C 比较了正常被测者（图 8A）、COPD 患者（图 8B）和结节病患者（图 8C）的振动记录的功率谱图。我们看到，基本频率和谐波的振幅有很大的不同，说明了 VDM 设备和其方法的诊断功率。例如，相比于正常的患者，COPD 患者（图 8B）的基本谐波的功率较小而高阶谐波的功率较大。而与正常患者相比，结节病患者（图 8C）在高阶谐波几乎没有功率。

[0058] 图 9 绘出了从一位在更小且更末端的支气管患有急性支气管炎（毛细支气管炎）的患者获得的功率谱图，91 为发出咿声时和 92 为发出啊声时。当这些功率谱图与正常肺的情况的谱图相比（显示于图 8A 中），两者之间的差别是明显的：首先，支气管炎例子中基本谐波有大约 2 倍于正常值得更高的速度（即频率）。此外，正常肺的功率谱图在第一（即基本）、第二和第三谐波具有很高的功率，而患支气管炎的肺的所有的高阶谐波都被严重削弱，以至于它们几乎不能被发现。这些特征有可能表明，在较小支气管发生肿胀、浸润及存在分泌物时，他们的声学特性会发生变化，使高阶谐波的振幅变小，而更多的主共振是那些具有较高的共振频率的更小更短的管产生的。这些区别使 VDM 系统在诊断各种疾病时非常有用。

[0059] 各谐波的功率变化可以提供关于肺功能及其结构的信息，且从每个谐波得到的数值，取决于如空腔长度、管壁的机械性质、管直径、炎症的性质以及周围环境的性质这些特性。这些差异可以被用于诊断本文所讨论的疾病以及基于由 TPD 系统生成的原始功率 / 速度的显示图的目视检查，或基于从原始功率 / 速度数据衍生出的功率谱图的目视检查的其它肺部疾病。在可替代实施方式中，上面这些特征或其他相关特征可以用适当的模式识别软件来识别，以使这种诊断可以自动进行。

[0060] 进行自动化诊断的一个合适的方法是在诱发上述振动时获得 TPD 信号。然后分析 TPD 信号以识别基本谐波和所有高阶谐波。然后将这些谐波与主要的特定条件（如肺气压、身体姿势、振动频率等）相关联。可以建立分类特征，然后谐波数据就可以送入分类器。此过程重复进行，直到获得最优的分类。然后可基于该分类确立诊断。

[0061] 本 TPD 系统还可以用于监测肺部给药反应中肺部发生的变化。例如，图 10A 和 10B 显示了一位哮喘患者服用支气管扩张剂之前（图 10A）和之后（图 10B）在发啊声时胸部产生的振动的多普勒速度的 VDM 记录及其对应的功率谱图 101、102。我们看到，HR 线在服用

了支气管扩张剂后变得更加显著。图 10C 所示的对应功率谱图 101、102 表明 HR 频率本身并未变化。但在服用了支气管扩张剂后,基本谐波的功率增加了约 20dB,且额外的高阶谐波也变得可见。这些结果,与服用支气管扩张剂后支气管长度不变但它们的直径和结构及环境发生了变化这一事实是相一致的。

[0062] 本 TPD 系统也可用于监控当某些气体被吸入时发生在肺部的变化。作为对照实验,将充满空气的健康肺,和充满空气和氦气的混合气体的同一个肺中观察到的共振进行比较,其结果分别显示在图 11A 和 11B 中。(在图 11B 的情况下,被测者吸入了大约 500cc 的氦气,造成肺内 He 浓度约为 10%。)图 11A 和 11B 的对比揭示了:共振均向更高的频率上移了约 20%。值得注意的是,这种上移也与将肺模拟为一组充气管的结果一致,因为充气管的共振频率与管内气体中的声音速度是线性相关的,而在氦气中声波的传播速度是空气中的 3 倍。

[0063] 最后一个属性也可以作为一种将 VDM 作为工具进行的肺功能测试 (PFT) 的手段。PFT 主要包括三个类型的测量:肺容量、有时限的呼出气流速率和气体从肺到血液中的扩散速率。由于共振频率是吸入空气中氦气的百分比的函数,当一个人吸入已知量的氦气(这可以通过如从一个给定体积的袋中吸入或通过气体流量计吸入来实现),氦气所占百分比可以通过当时的肺总容量确定,然后就可以通过 VDM 确定的频移来计算肺容量。VDM 在这些肺功能测试中这样操作:当被测者的肺容量是众多需要确定容量的生理状态中的一种时(例如,最大呼气时、呼气结束时、或在潮气呼吸过程中的吸气等),被测者吸入一定量已知体积的氦气。氦气与当时的肺中空气混合,这样从其最终浓度(如 10%),可以计算出与其混合的肺容量。这种计算需要使用校准曲线,所述校准曲线为所给定的氦气浓度提供了 HR 位移。例如,对于总的肺容纳量,被测者进行最大吸气,呼出已知量的空气(呼入袋中或通过流量计),然后再在 VDM 监测下吸入已知量的氦气。

[0064] 肺容量可以计算如下:声音在空气中的速度大约 350 m/s 而声音在纯氦气中的速度大约是 1050m/s。对于 X% 的空气和 (1-X) % 氦气的混合气体,在该混合气体中的声音的速度 V 由以下公式计算

$$[0065] \quad X = -0.904 + 5.33 \times 10^4 V^{-2} + [0.554 + 1.98 \times 10^5 V^{-2} + 1.428 \times 10^7 V^4]^{0.5}$$

[0066] 由于共振频率可映射到速度上,如上所解释的,当从 TPD 数据中得到共振频率后肺中的氦气百分比可根据上面的公式计算。

[0067] 一旦了氦气百分比确定了以后,基于吸入已知体积 Vol(氦气)的氦气的假设,肺总容量 Vol(肺)可以使用下面的公式来计算。为以下

$$[0068] \quad \text{Vol(肺)} = 7.25 \times \text{Vol(氦气)} \times X / (1-X)$$

[0069] 扩散速率的测定可以如下执行:被测者吸入已知体积的氦气,然后屏住呼吸,此时通过 VDM 监测。氦气通过“肺-血屏障/膜”扩散并溶解在血浆中,随后被大量的血流带走,所以血液中的有效氦浓度一直为零,也就是决定扩散速率的氦浓度梯度是由肺中氦浓度单独决定的。注意,以上情况仅适用于相对较小体积的氦气或短时间的测试,因为大体积或大量接触有可能导致血液氦含量饱和以致进来的血液中也可能会含有氦。由于肺部氦浓度可通过频移来确定,有效“肺-血屏障/膜”扩散常数也可以计算出来。图 11C 和 11D 是用 TPD 获得的功率谱图 112、113,它们阐述了以下测试:图 11C 显示了吸入氦气后这一时刻的移位 HR 频率;图 11D 显示了 20 秒后,当几乎所有的氦气已经扩散出被测者的肺后,频率已返回到基

线水平（大约较图 11C 低 40Hz）的结果。两幅图中的两对垂直参考线 115 以相同距离被相互隔开以辅助评估频率的变化。优选地，氦气的分数 / 体积在氦气吸入后立即（1-2 秒）就确定（由共振频率）了，因为氦气的扩散速率要比 CO 快得多。

[0070] 注意，在上述具体实施方式中，肺部振动是由患者发出类似于“啊”或者“咿”的声音诱发的。然而，在可替代实施例中，振动换能器元件（电压体、音频扬声器 17、电磁发声器等）可以被放置的与被测者接触，并且由取代的适当的波函数发生器的输出信号驱动。优选地，所述换能器被放置在被测者的皮肤上的一个指定的位置（例如，在桡骨、肘、锁骨、胸骨等的远端部分上方），由振动元件产生的声音的频率量，其由函数发生器确定形状，应优选地包括肺的共振频率，它们通常是在音频范围内（如大约 50 - 1000Hz）。诱导振动最好采用宽带信号，因为它允许肺的固有共振出现。最优选地，该信号包含在音频范围内（如 50 - 1000Hz）的功率。图 12A 是当使用振动能换器元件时获取的多普勒功率和速度数据的实施例，图 12B 则显示了对应的功率谱图。

[0071] 在理论上诱发的振动是正弦形状的。然而，在实践中，机械波的形状通常有些失真。在我们的案例中，波的高速度部分的失真表现在功率谱图中谐波功率信号的高度和宽度，而低频部分表现在基线功率在零频率线附近的升高（见如图 6 所示）。所有这些特征反映了振动和反射部件的机械性能的变化，从而可以应用于疾病的诊断。

[0072] 虽然本发明公开了一些具体实施方式，但是对上述具体实施方式的许多改进、变更和变换也可能在不背离本发明所说的领域和范围，如附带的权利要求书中所限定的。据此，应明确本发明不局限于所述具体实施方式，而是由权利要求书中的语言所限定的整个范围，及其等同物。

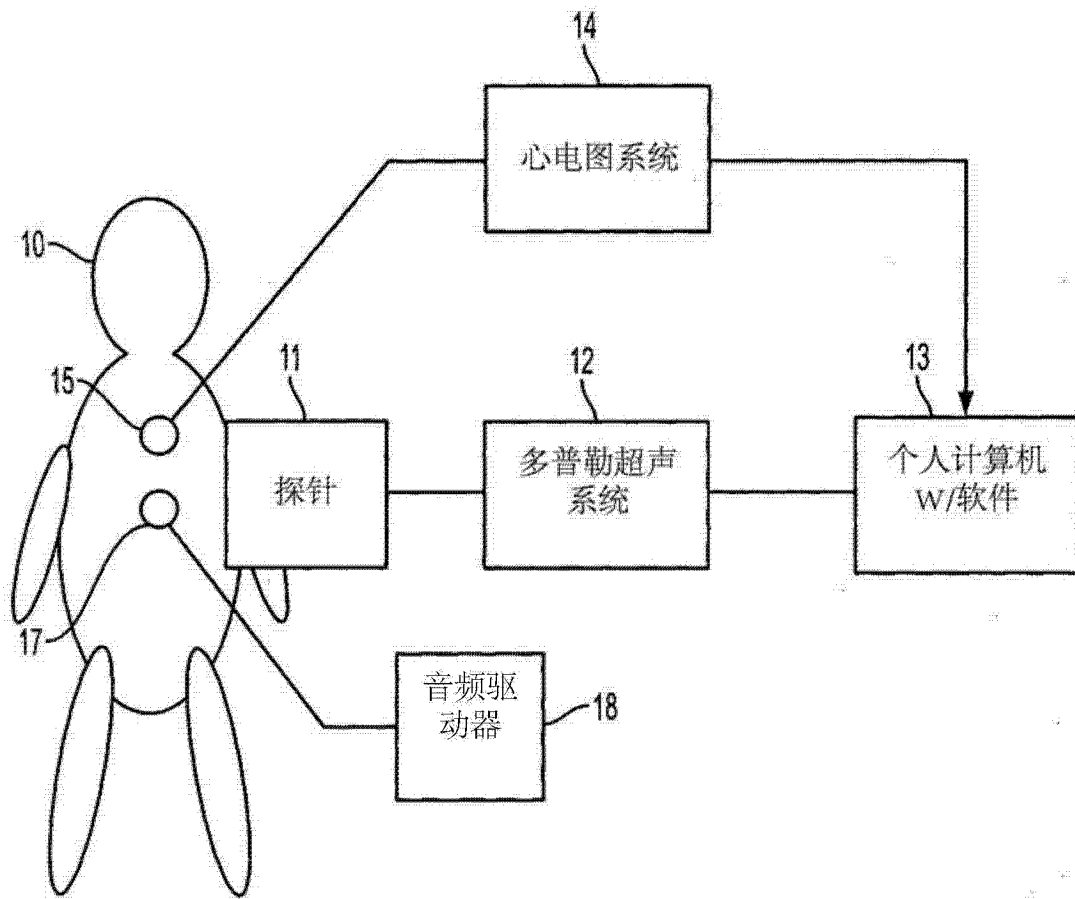


图 1

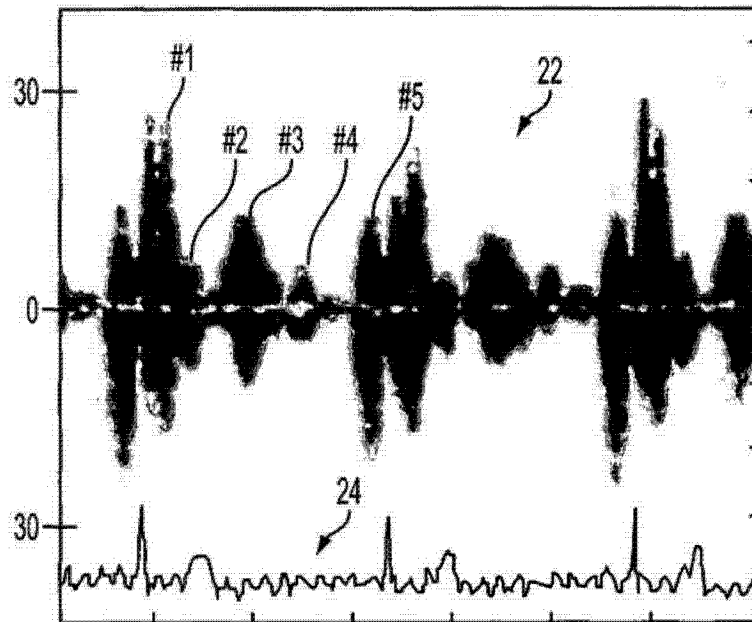


图 2

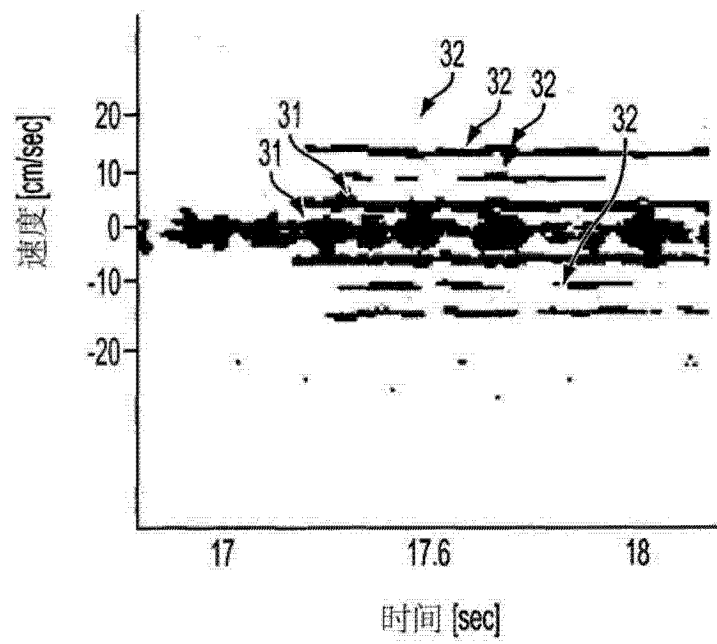


图 3

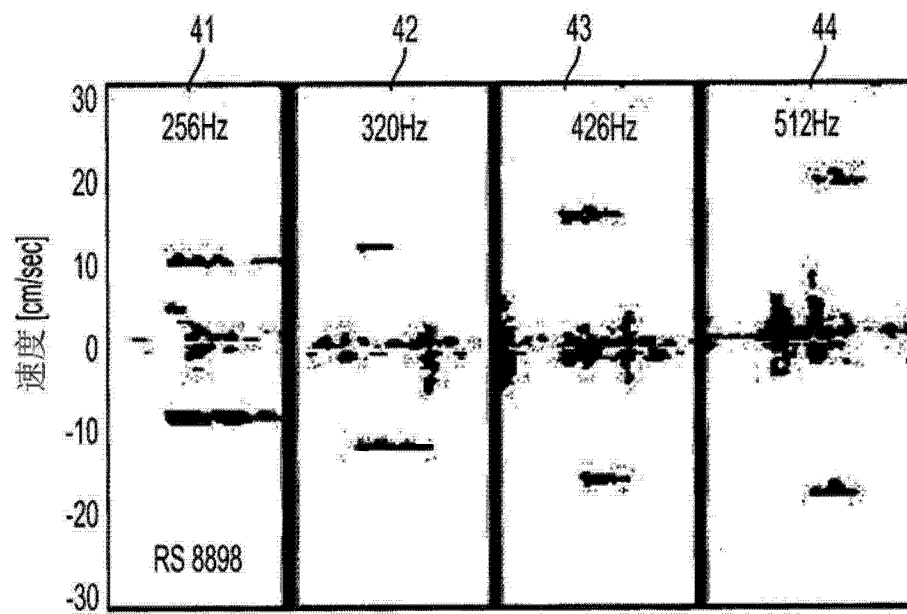


图 4A

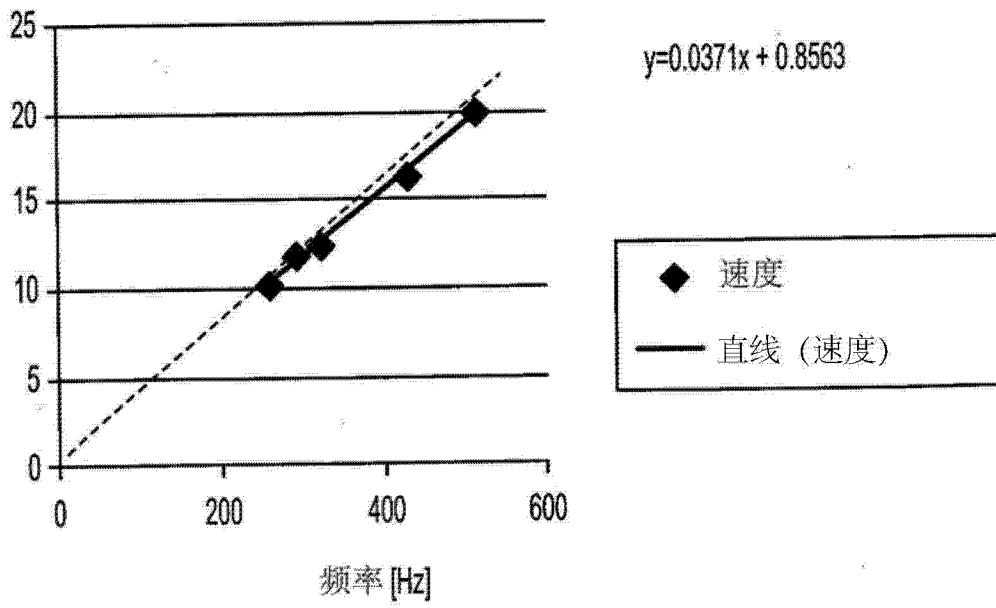


图 4B

音叉, 256 Hz

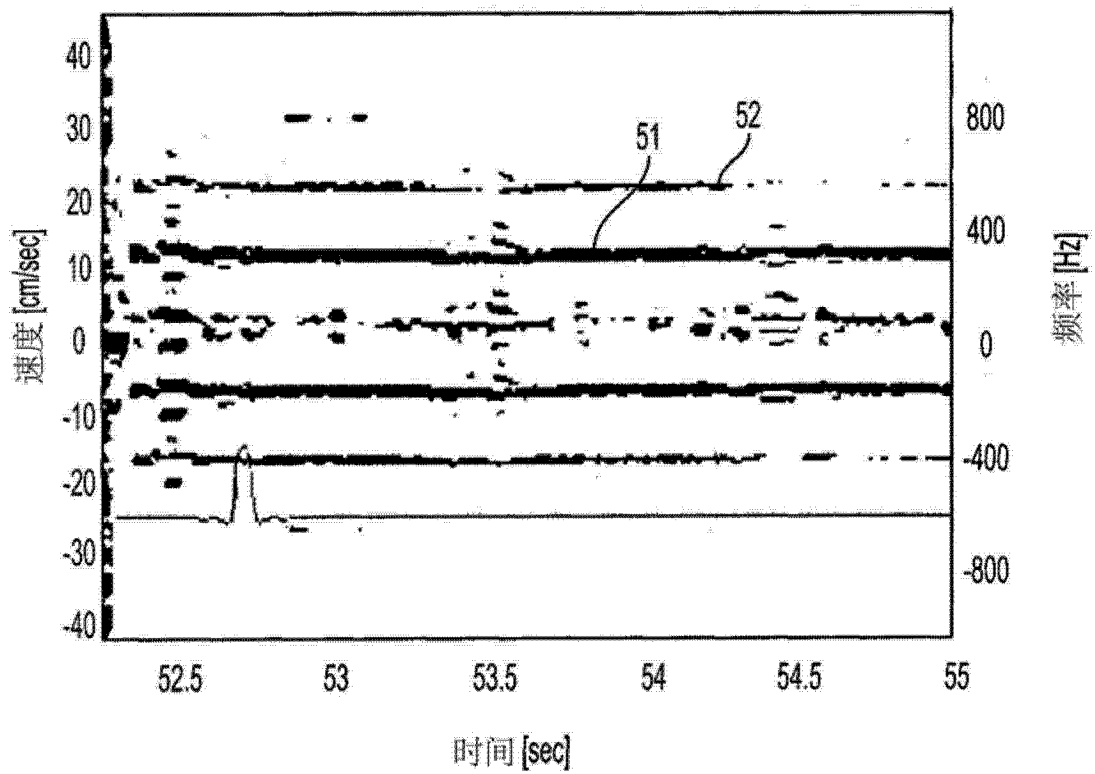


图 5

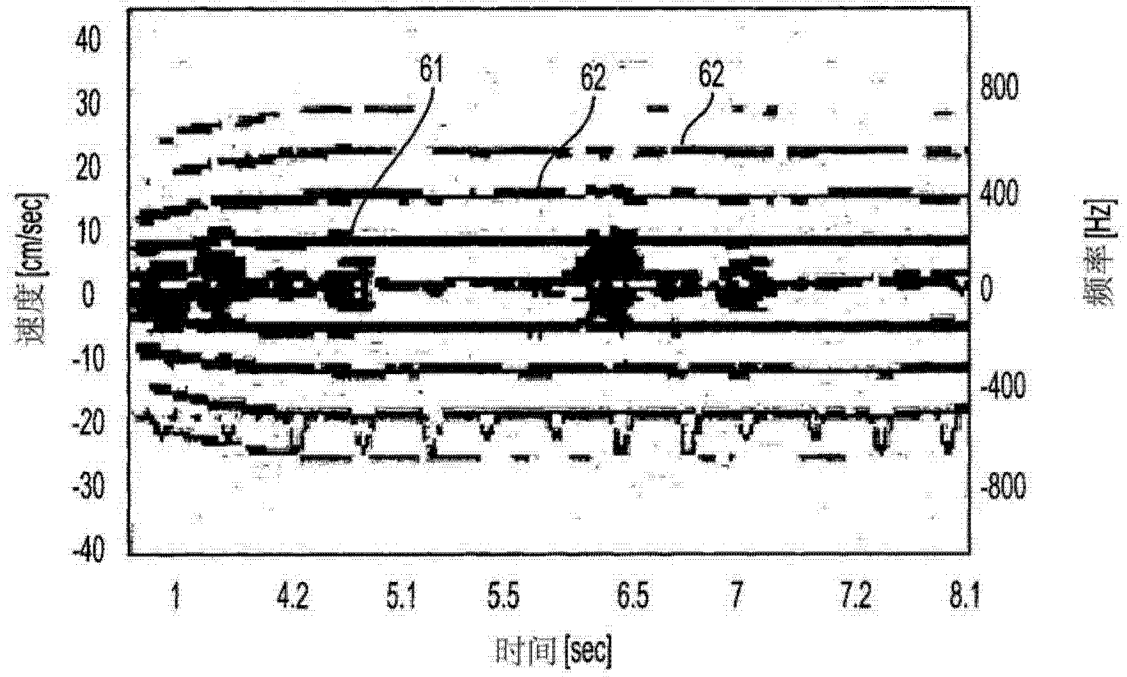


图 6A

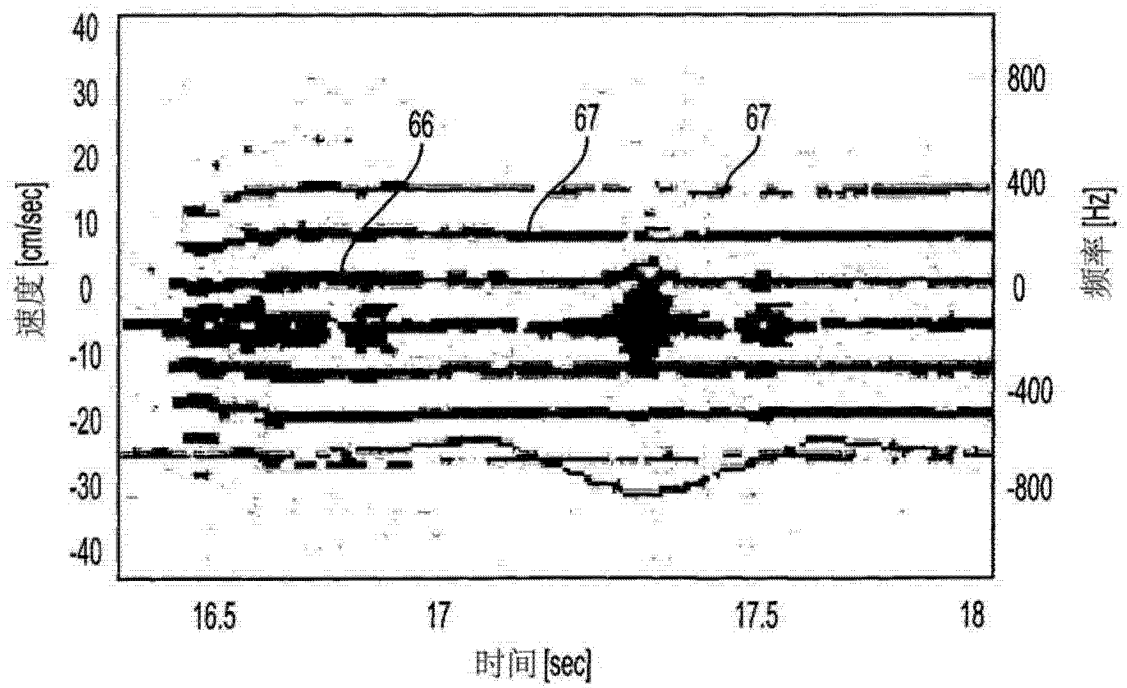


图 6B

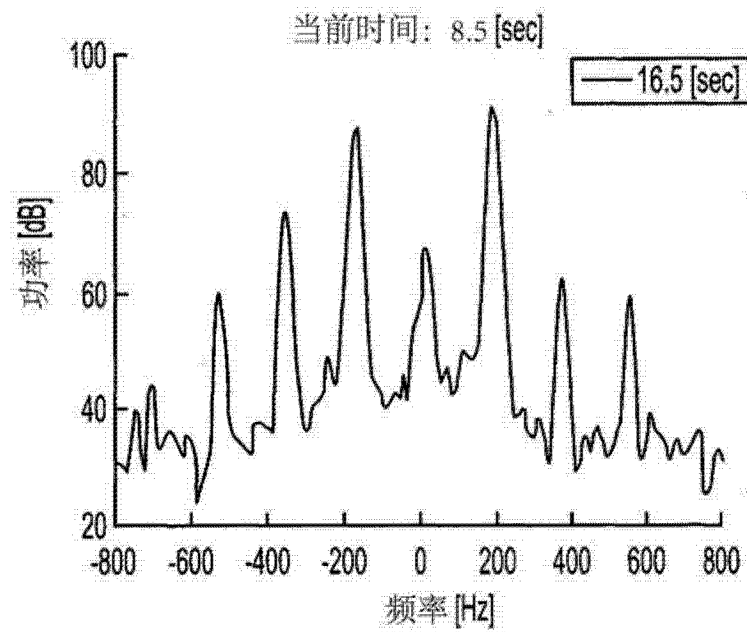


图 6C

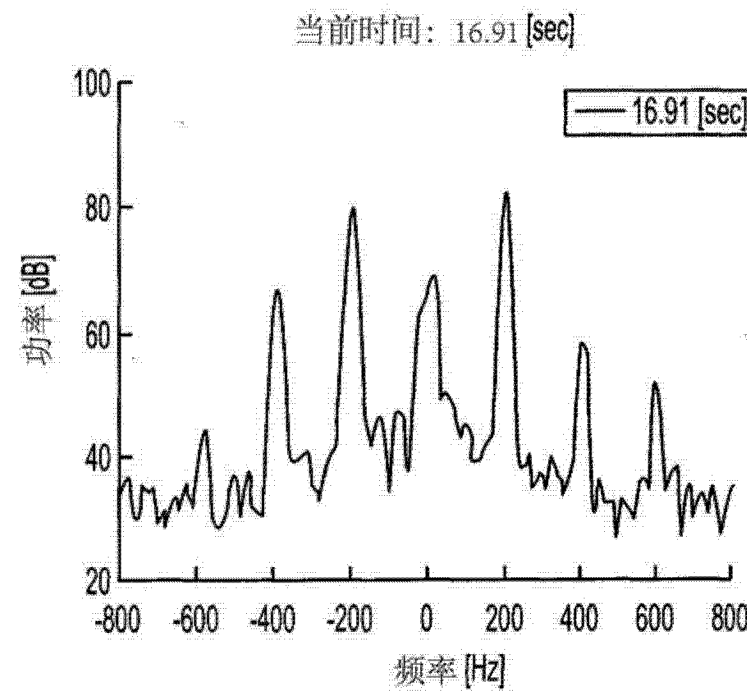


图 6D

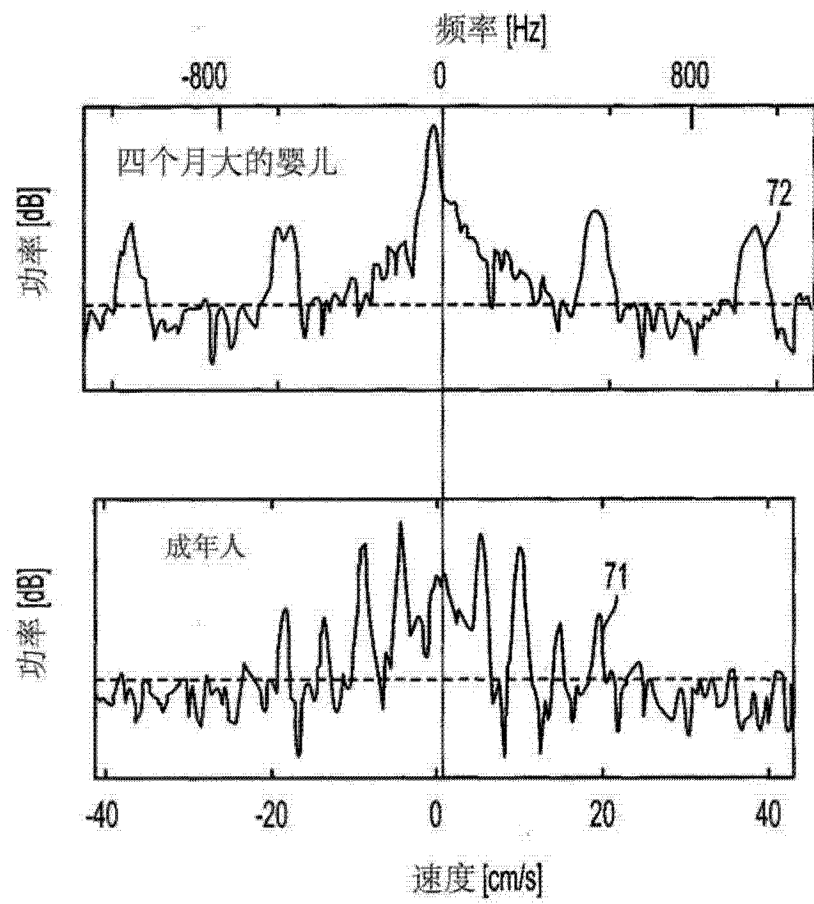


图 7A

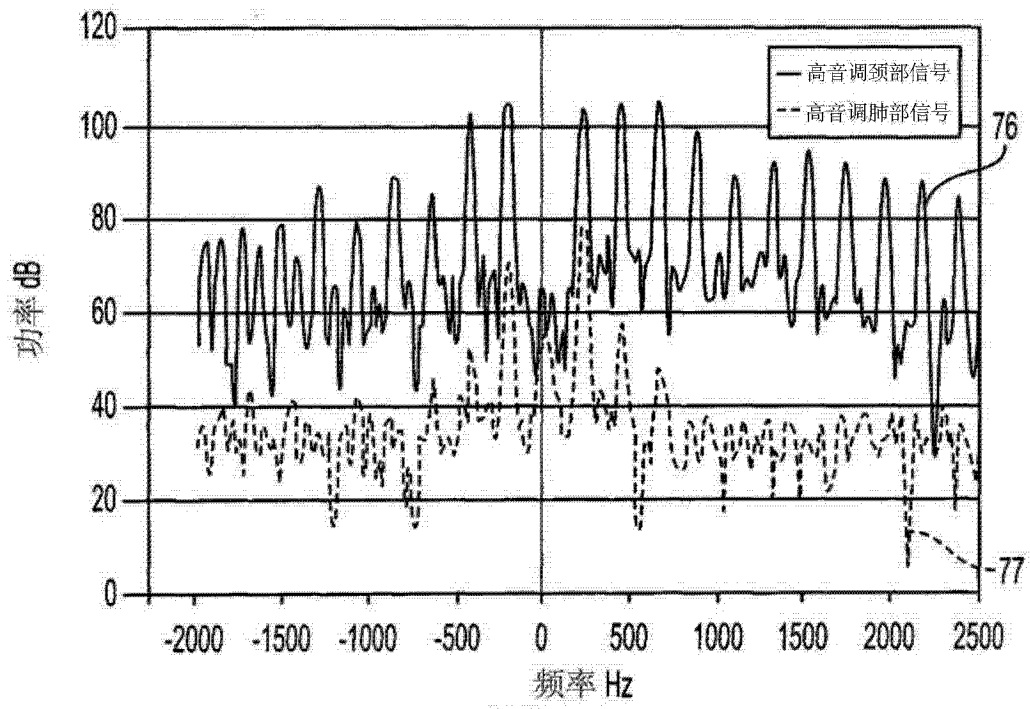


图 7B

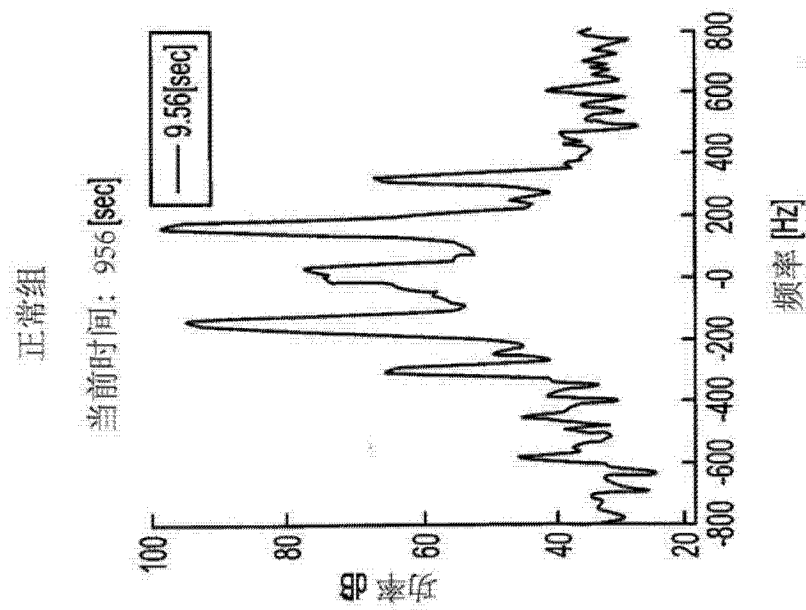


图 8A

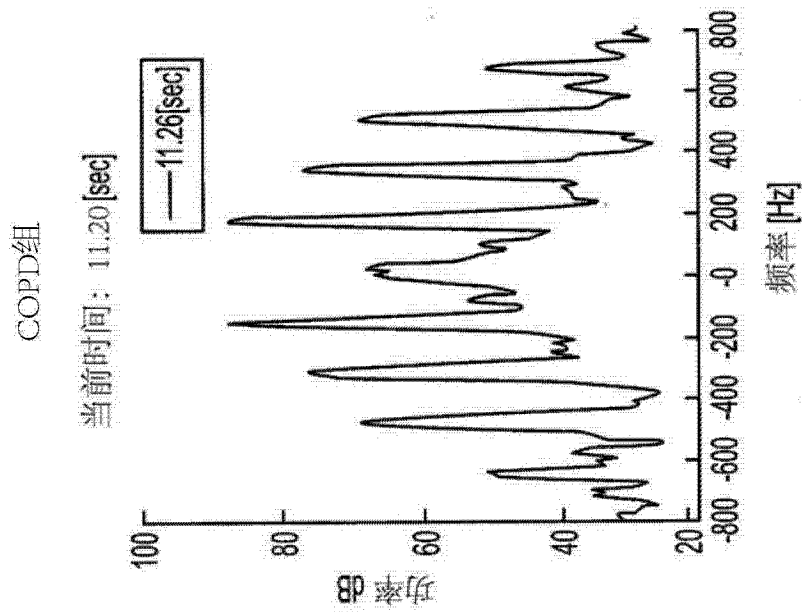


图 8B

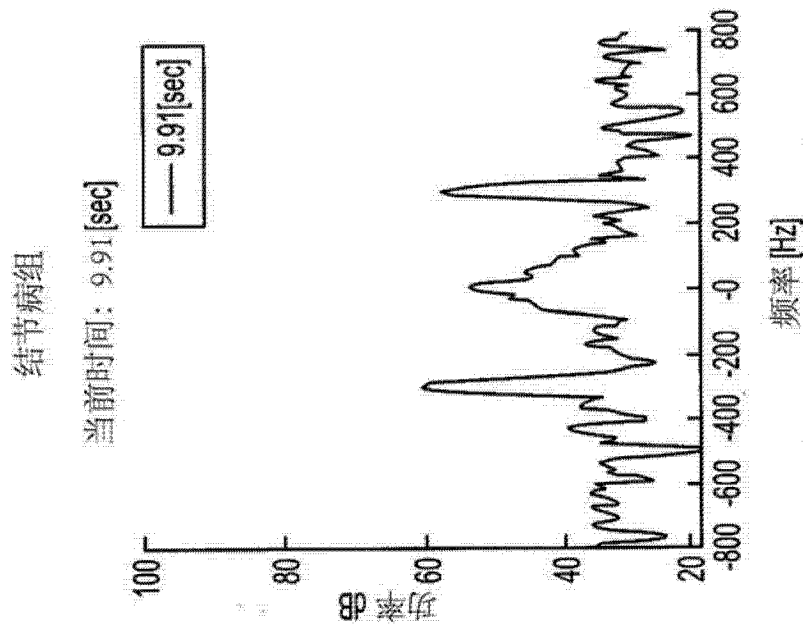


图 8C

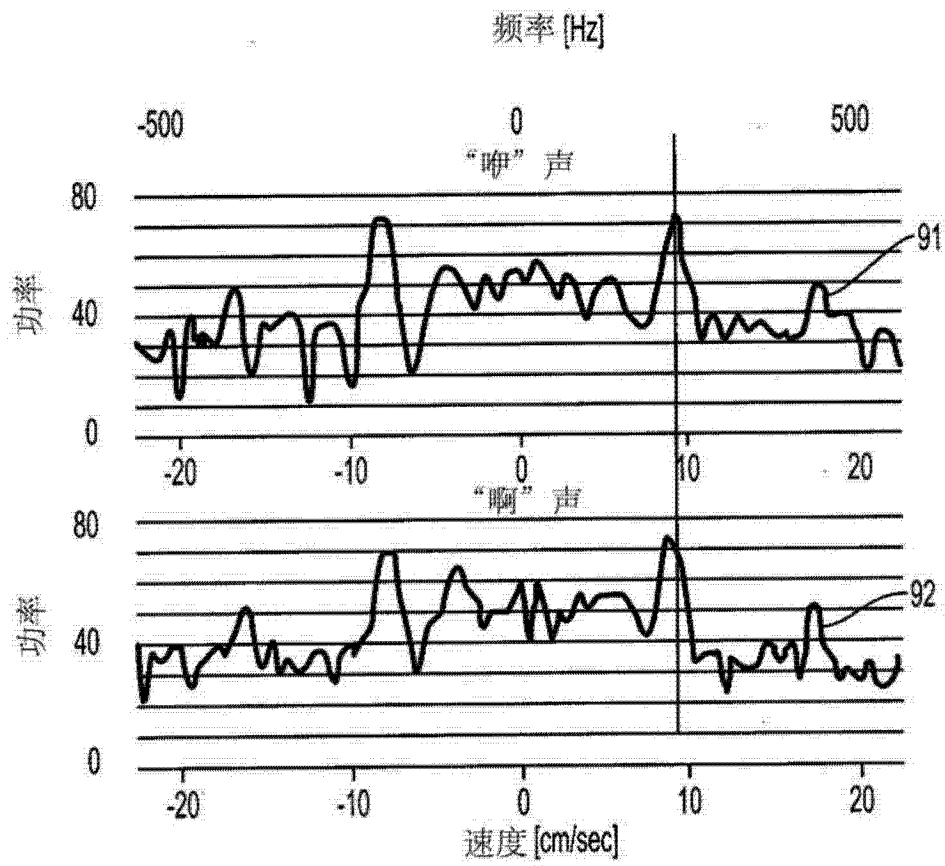


图 9

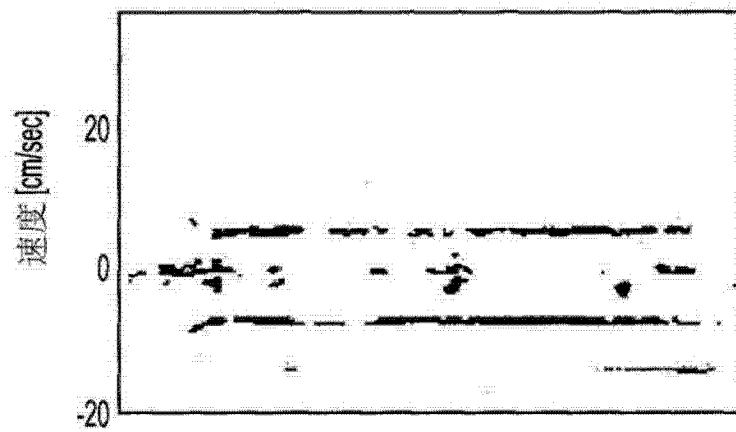


图 10A

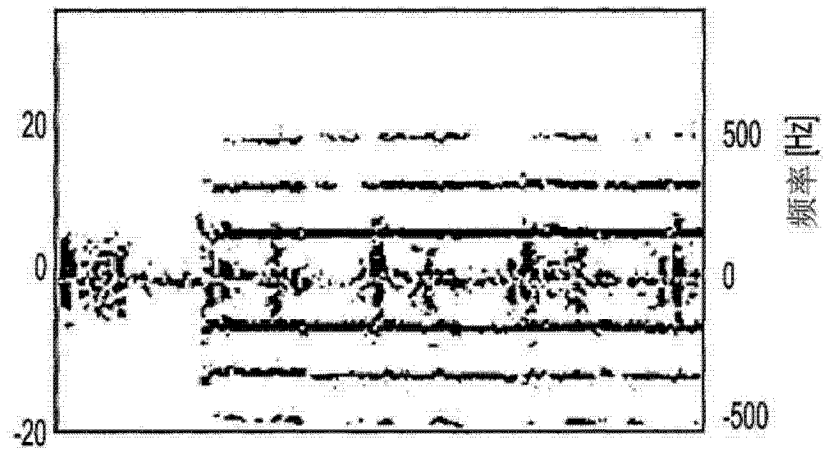


图 10B

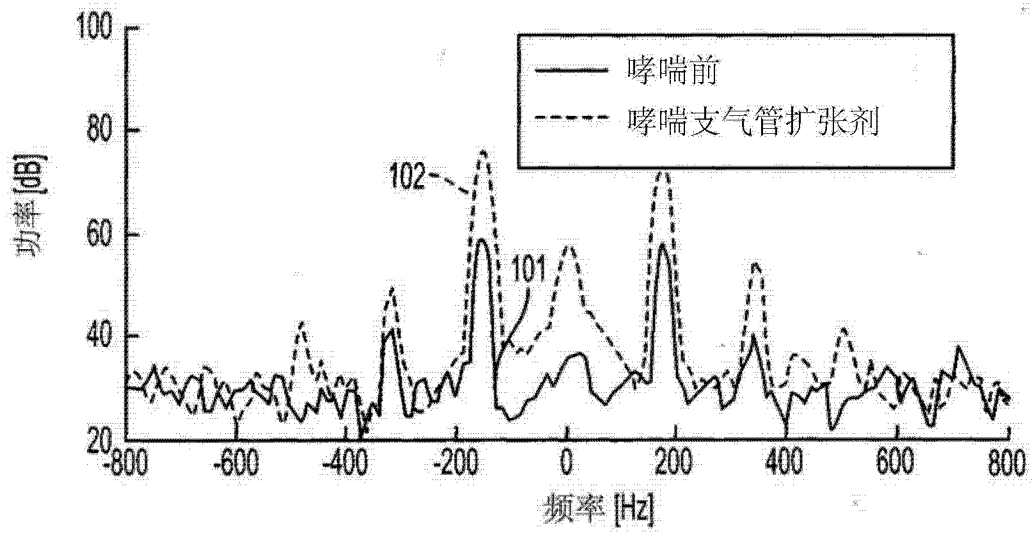


图 10C

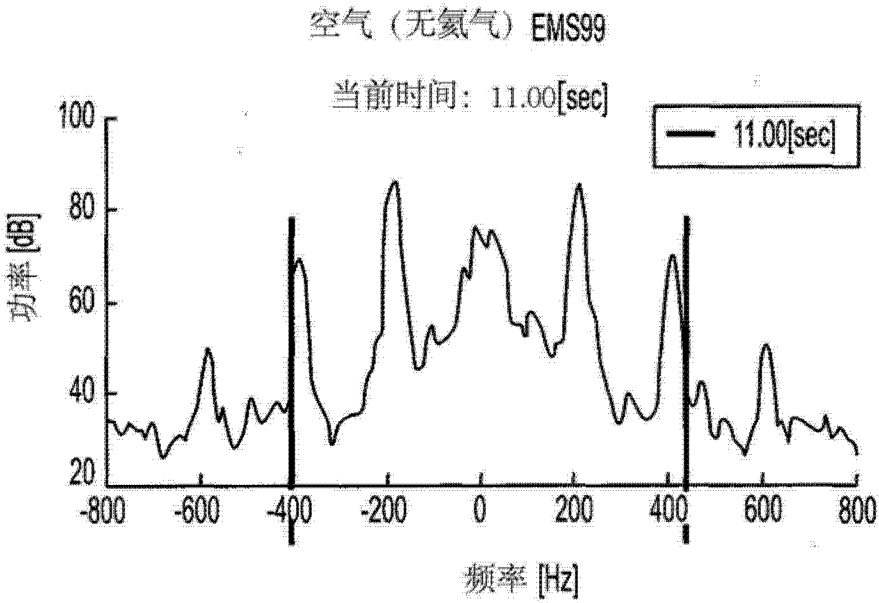


图 11A

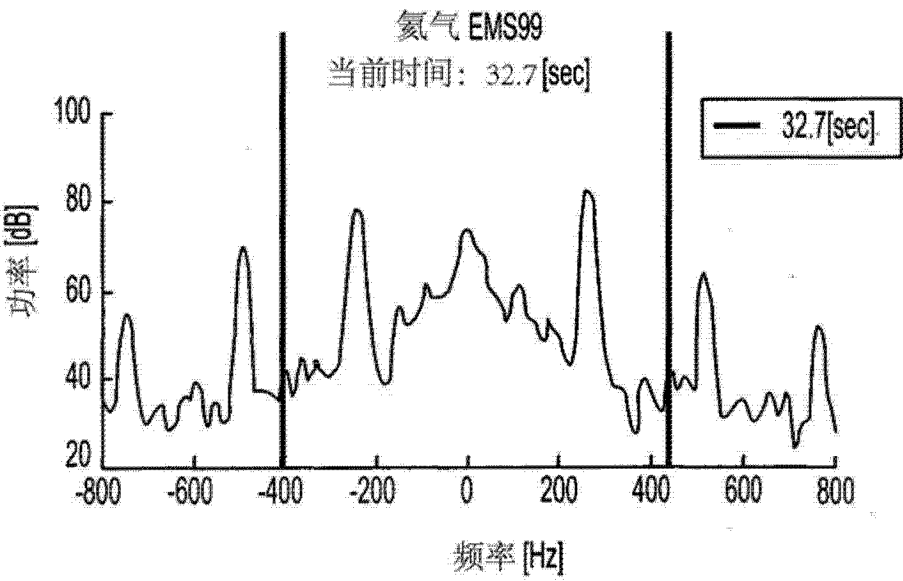


图 11B

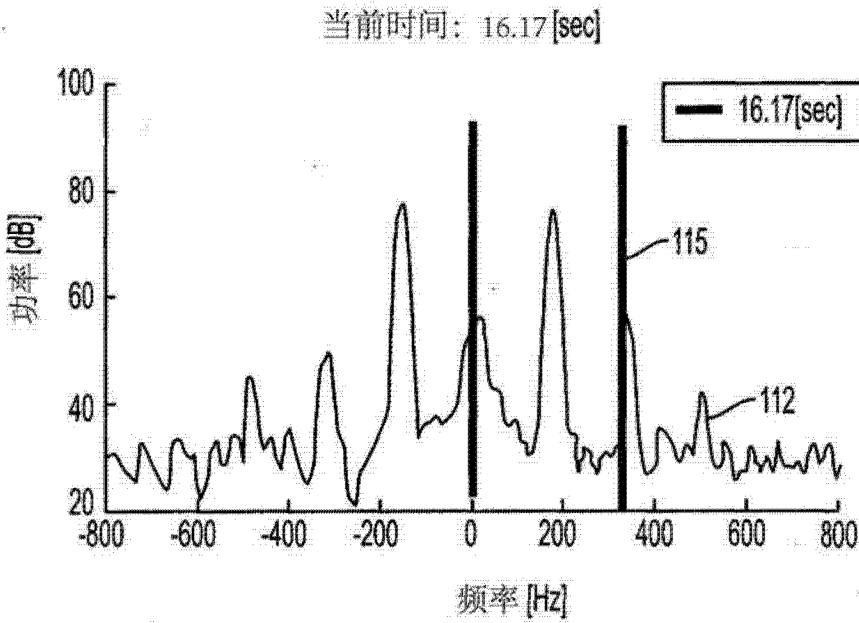


图 11C

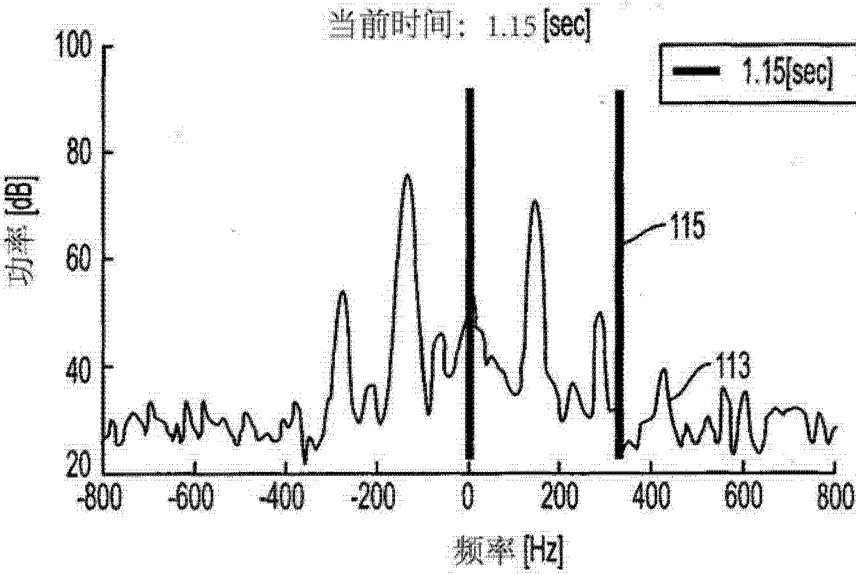


图 11D

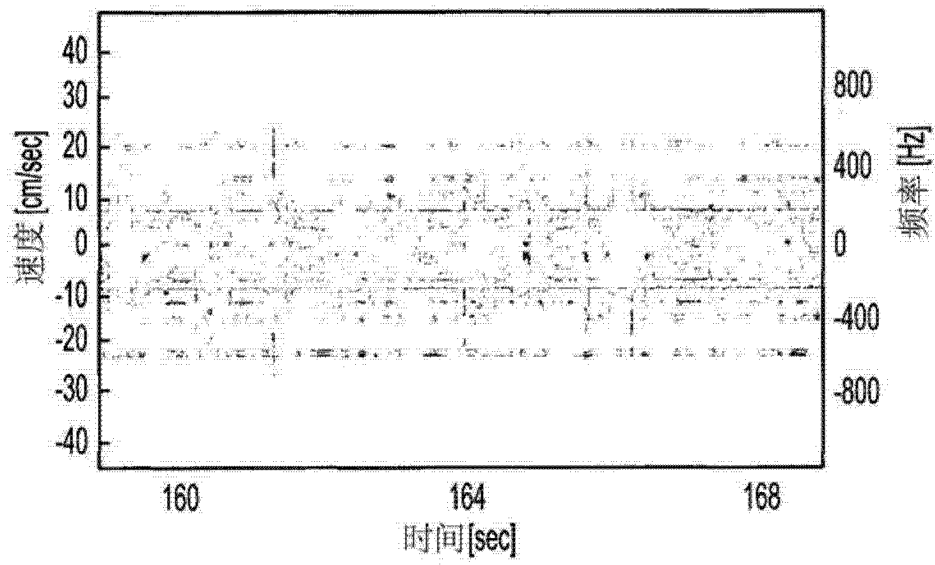


图 12A

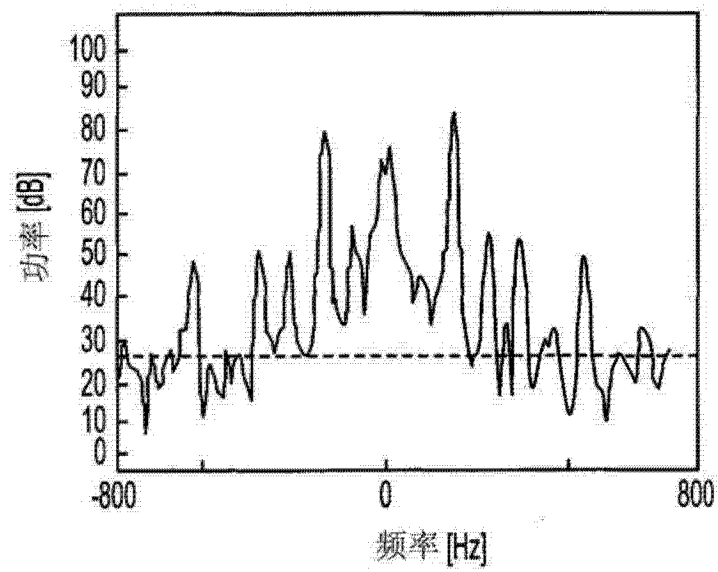


图 12B

专利名称(译)	在肺振动时用经胸肺多普勒超声诊断肺疾病		
公开(公告)号	CN104254283A	公开(公告)日	2014-12-31
申请号	CN201380006937.3	申请日	2013-01-25
[标]申请(专利权)人(译)	尤伦·帕提		
申请(专利权)人(译)	尤伦·帕提		
当前申请(专利权)人(译)	尤伦·帕提		
[标]发明人	尤伦·帕提		
发明人	尤伦·帕提		
IPC分类号	A61B7/00 A61B8/08 A61B5/0402		
CPC分类号	A61B5/0402 A61B7/003 A61B8/0825 A61B8/488 A61B8/5207 A61B8/5223		
代理人(译)	郑立		
优先权	61/591026 2012-01-26 US		
其他公开文献	CN104254283B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

在肺部被诱导产生振动时，通过将超声能量传递到患者的肺内，以获取功率和速度的多普勒数据来分析患者肺部的运作情况。至少一部分与基本谐波相关的功率和速度数据可以被识别。在一些具体实施方式中，部分与高阶谐波相关的功率和速度数据也能被识别。在基本谐波和所选的高阶谐波中观察到的功率可以被进一步用来确定肺的状态。

