



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년12월28일

(11) 등록번호 10-1580644

(24) 등록일자 2015년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/02 (2006.01) A61B 8/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/02028 (2013.01)

A61B 5/02035 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0016950

(22) 출원일자 2015년02월03일

심사청구일자 2015년02월03일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020110039823 A

KR1020130141916 A

(73) 특허권자

포항공과대학교 산학협력단

경상북도 포항시 남구 청암로 77 (지곡동)

(72) 발명자

이상준

경상북도 포항시 남구 지곡로 155, 6동 1005호
(지곡동, 교수아파트)

염은섭

경상남도 양산시 대운5길 7, 102동 402호 (명동,
웅상신도시화성파크트립)

강양준

광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 최석규

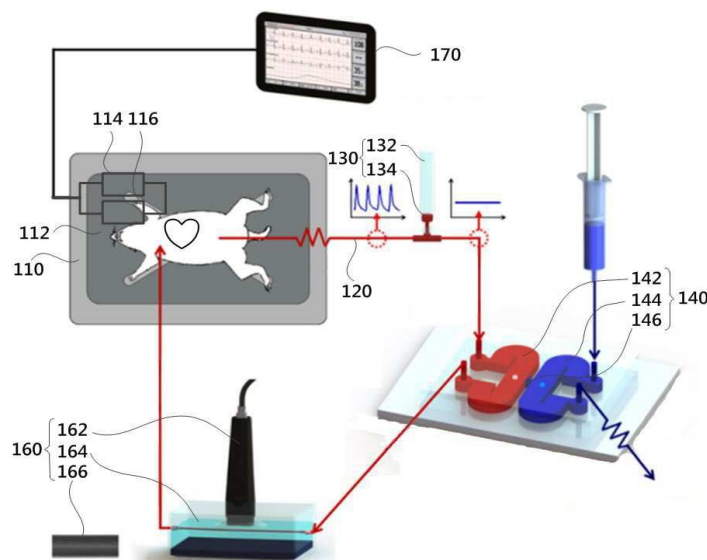
(54) 발명의 명칭 유동 혈액 측정 장치

(57) 요약

본 기재의 유동 혈액 측정 장치는, 유동 상태의 혈액으로부터 점도 및 상기 혈액 내에 존재하는 적혈구의 응집 특성을 측정할 수 있으며, 생명체의 신체가 배치되는 플레이트, 상기 생명체의 동맥으로부터 배출되는 상기 혈액을 유입시키는 혈액 유입부, 상기 혈액 유입부에 연결되며, 상기 혈액에 존재하는 맥동을 제거하여 상기 혈액을

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



배출시키는 맥동 제거부, 상기 맥동 제거부에 연결되어, 상기 맥동 제거부로부터 배출되는 상기 혈액의 점도를 측정하는 미세유체 칩, 상기 미세유체 칩에 연결되며, 상기 유동 혈액 측정 장치 내에 유입된 상기 혈액을 상기 생명체의 정맥에 전달하는 혈액 이동부 및 상기 혈액 이동부의 일부에 배치되며, 상기 혈액 이동부에서 이동되는 상기 혈액에 초음파를 가하여 상기 적혈구에 의해 산란되는 초음파를 시각 정보로 변환하는 초음파 영상부를 포함하며, 혈액이 흐르는 조건에서 점도와 적혈구 응집 특성과 같은 다양한 혈유변학적 특성들을 한번에 측정할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61B 8/06 (2013.01)

A61B 8/5207 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2013003475

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 재단법인한국연구재단

연구사업명 리더연구자지원사업(창의연구)

연구과제명 생체유동현상 규명 및 생체모방 연구

기 여 율 1/1

주관기관 포항공과대학교 산학협력단

연구기간 2013.03.01~2014.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

유동 상태의 혈액으로부터 점도 및 상기 혈액 내에 존재하는 적혈구의 응집 특성을 측정할 수 있는 유동 혈액 측정 장치로,

생명체의 신체가 배치되는 플레이트;

상기 생명체의 동맥으로부터 배출되는 상기 혈액을 유입시키는 혈액 유입부;

상기 혈액 유입부에 연결되며, 상기 혈액에 존재하는 맥동을 제거하여 상기 혈액을 배출시키는 맥동 제거부;

상기 맥동 제거부에 연결되어, 상기 맥동 제거부로부터 배출되는 상기 혈액의 점도를 측정하는 미세유체 칩;

상기 미세유체 칩에 연결되며, 상기 유동 혈액 측정 장치 내에 유입된 상기 혈액을 상기 생명체의 정맥에 전달하는 혈액 이동부; 및

상기 혈액 이동부의 일부에 배치되며, 상기 혈액 이동부에서 이동되는 상기 혈액에 초음파를 가하여 상기 적혈구에 의해 산란되는 초음파를 시각 정보로 변환하는 초음파 영상부를 포함하는, 유동 혈액 측정 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 미세유체 칩은,

상기 혈액이 유입되어 통과하는 제1 채널;

완충액이 유입되어 통과하는 제2 채널; 및

상기 제1 채널 및 상기 제2 채널을 연결하는 브릿지 채널을 포함하는, 유동 혈액 측정 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 초음파 영상부는,

상기 혈액에 가하기 위한 초음파를 발생시키는 초음파 트랜스듀서(transducer);

상기 적혈구에 의해 산란되는 초음파 신호를 수집하는 초음파 신호 수집기; 및

수집된 상기 초음파 신호를 시각 정보로 변환하는 초음파 이미지 표시부를 포함하는, 유동 혈액 측정 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 플레이트는,

상기 플레이트를 가열하는 가열 패드; 및

상기 생명체의 체온을 측정하기 위해 온도 측정부를 포함하는, 유동 혈액 측정 장치.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 플레이트는,

상기 생명체의 심전도를 측정하는 심전도 측정부를 더 포함하는, 유동 혈액 측정 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 혈액의 유속을 조절하는 보조펌프를 더 포함하는, 유동 혈액 측정 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유동 상태의 혈액으로부터 적혈구의 응집이나 혈액의 점도와 같은 혈유변학 정보를 측정할 수 있는 유동 혈액 측정 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전세계적으로 심혈관계 질환에 의한 사망률은 매우 높으며, 임상적 측면에서 주요 발병 원인으로 고혈압, 스트레스, 비만, 흡연 등이 보고되고 있다. 그러나 이러한 발병 원인에 대한 정보만으로는 심혈관계 질환의 발생기전을 충분하게 설명하지 못하며, 이를 보다 자세하게 규명하기 위해서는 혈액흐름에 대한 정보 이외에도 혈액의 유변학적인 정보가 필요하다.

[0003] 순환기질환의 종류에 따라, 적혈구의 응집이나 혈액의 점도 그리고 점탄성과 같은 혈액의 유변학적 특성이 달라지며, 이러한 유변학적 특성들과 순환기질환 사이의 연관성에 대한 연구가 지속적으로 수행되고 있다.

[0004] 혈유변학적 정보를 측정하기 위해 사용되는 기존의 장치들은 대부분 쿠테트 흐름(couette flow) 조건에서 계측되고 있다. 그러나 실제의 혈액은 혈관 내부를 흐르기 때문에 쿠테트 흐름에서 측정된 특성과는 다를 수 있다. 그리고 혈유변학적 정보측정을 위해 혈액에 응고 방지 처리를 한 혈액도 시간이 경과함에 따라 적혈구들이 유극적혈구로 변하게 된다. 이에 따라 적혈구의 응집과 혈액의 점도와 같은 유변학적 특성이 변하게 된다. 이로 인해 유동 조건에 따라 생물리학적 특성도 변화하므로, 채혈된 혈액을 이용한 기존의 계측방식에는 한계를 지닐 수 밖에 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 심혈관계 질환을 진단하거나 진행 상황을 모니터링 하기 위하여, 유동 상태인 혈액의 동점성과 적혈구 응집특성을 동시에 측정하기 위해 제안된 유동 혈액 측정 장치에 관한 것이다.

[0006] 또한, 본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 기술적 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 일 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치는, 유동 상태의 혈액으로부터 점도 및 상기 혈액 내에 존재하는 적혈구의 응집 특성을 측정할 수 있으며, 생명체의 신체가 배치되는 플레이트, 상기 생명체의 동맥으로부터 배출되는 상기 혈액을 유입시키는 혈액 유입부, 상기 혈액 유입부에 연결되며, 상기 혈액에 존재하는 맥동을 제거하여 상기 혈액을 배출시키는 맥동 제거부, 상기 맥동 제거부에 연결되어, 상기 맥동 제거부로부터 배출되는 상기 혈액의 점도를 측정하는 미세유체 칩, 상기 미세유체 칩에 연결되며, 상기 유동 혈액 측정 장치 내에 유입된 상기 혈액을 상기 생명체의 정맥에 전달하는 혈액 이동부 및 상기 혈액 이동부의 일부에 배치되며, 상기 혈액 이동부에서 이동되는 상기 혈액에 초음파를 가하여 상기 적혈구에 의해 산란되는 초음파를 시각 정보로 변환하는 초음파 영상부를 포함한다.

[0008] 상기 미세유체 칩은, 상기 혈액이 유입되어 통과하는 제1 채널, 완충액이 유입되어 통과하는 제2 채널 및 상기 제1 채널 및 상기 제2 채널을 연결하는 브릿지 채널을 포함할 수 있다.

[0009] 상기 초음파 영상부는, 상기 혈액에 가하기 위한 초음파를 발생시키는 초음파 트랜스듀서(transducer), 상기 적혈구에 의해 산란되는 초음파 신호를 수집하는 초음파 신호 수집기 및 수집된 상기 초음파 신호를 시각 정보로 변환하는 초음파 이미지 표시부를 포함할 수 있다.

[0010] 한편, 본 실시예의 플레이트는 상기 플레이트를 가열하는 가열 패드, 상기 생명체의 체온을 측정하기 위해 상기 플레이트에 마련되는 온도 측정부를 포함할 수 있으며, 상기 생명체의 심전도를 측정하기 위해 상기 플레이트에 마련되는 심전도 측정부를 더 포함할 수 있다.

[0011] 또한, 본 실시예의 유동 혈액 측정 장치는 상기 혈액의 유속을 조절하는 보조펌프를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 의하면, 혈액이 흐르는 조건에서 점도와 적혈구 응집 특성을 동시에 측정하면 다양한 혈유변학적 특성들을 측정할 수 있는 유동 혈액 측정 장치를 제공한다. 이때, 혈액의 유동 조건을 다양하게 조절하면, 전이되는 암세포, 당뇨병나 말라리아 검진 등 다양한 지표에 대한 정보를 취득 하는 것이 가능하다.

[0013] 보다 구체적으로는, 첫째, 본 발명에 의하면 흐르는 실제 혈액으로부터 혈유변학적 특성들을 측정하기 때문에, 유량 또는 채널의 크기 조절을 통해 전단변형률 (Γ)변화에 따른 점도와 적혈구 응집 특성들의 변화를 동시에 측정할 수 있다.

[0014] 둘째, 쥐나 동물 또는 사람의 정맥과 동맥을 연결하여 외부로 순환시키는 체외 순환 도관에 본 발명을 적용하는 경우, 혈액의 변성 없이, 혈유변학적 특성들을 직접 측정할 수 있다.

[0015] 셋째, 본 발명에 따른 유동 혈액 측정 장치에 보조펌프를 설치하면 보다 다양한 유동 조건에서의 혈유변학적 특성 변화를 측정할 수 있다.

[0016] 넷째, 본 발명의 유동 혈액 측정 장치는 혈액의 점도와 혈구의 응집특성 외에도 바이오칩을 이용하여 혈당을 측정할 수 있으며, 추가적인 미세 채널을 부가하는 경우, 혈구의 침전도나 변형성을 함께 측정할 수 있다. 측정된 물성치 중에서도 혈액의 점도, 적혈구의 응집특성, 혈당과 혈구의 변형성은 순환기 질환이나 당뇨병 검진에 사용되며, 말라리아 검진에는 혈구의 침전도나 변형성 정보가 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치를 도시한 도면이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 미세유체 칩이 도시된 도면이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 제1 채널, 제2 채널 및 브릿지 채널을 포함하는 미세유체 칩에 의해 혈액의 점도를 측정하는 모습을 도시한 도면이다.

도 4는 적혈구들이 응집되어 응집체를 형성한 모습을 도시한 도면이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파 영상부에 의해 촬영되는 이미지가 도시된 도면이다.

도 6은 시간의 경과에 따라 혈액의 유변학적 인자들이 변화될 수 있음을 도시한 그래프이다.

도 7은 전단변형률에 따른 점도와 적혈구의 응집 정도의 변화를 도시한 도면이다.

도 8은 혈액의 동점성과 적혈구의 응집 정도의 상관성을 도시한 도면이다.

도 9는 적혈구의 응집체 분리에 대한 개념도와 전단 변형률에 따른 응집체 분리 정도의 변화에 대해 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세하게 설명하면 다음과 같다. 다만, 본 발명을 설명함에 있어서, 이미 공지된 기능 혹은 구성에 대한 설명은, 본 발명의 요지를 명료하게 하기 위하여 생략하기로 한다.

[0019] 도 1에는 본 발명의 일 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)가 도시되어 있다. 도 1에 도시된 본 발명의 일 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)는 유동 상태의 혈액으로부터 혈액의 점도 및 혈액 내에 존재하는 적혈구의 응집 특성을 측정할 수 있는 장치이다.

[0020] 도 1에 도시된 것과 같이, 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)는 플레이트(110), 혈액 유입부(120), 맥동 제거부(130), 미세유체 칩(140), 혈액 이동부(150) 및 초음파 영상부(160)를 포함한다.

- [0021] 본 실시예에 따른 플레이트(110)에는 유동 혈액 측정 장치(100)에 의해 측정될 혈액을 공급하는 생명체의 신체가 배치된다.
- [0022] 본 실시예에 따른 생명체는 도 1에 도시된 것과 같이, 쥐와 같은 동물일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 인간을 포함한 포유류, 파충류, 양서류와 같이 동맥과 정맥을 가지고 혈액에 의한 체순환이 이루어지는 다양한 동물일 수 있다.
- [0023] 그러므로 본 발명의 유동 혈액 측정 장치(100)는 인간을 포함한 살아있는 동물 생명체로부터 공급받는 유동 상태의 혈액으로부터 혈액의 점도 및 적혈구의 응집 특성을 측정한 뒤 다시 생명체에게 혈액을 전달한다.
- [0024] 혈액 유입부(120)는 플레이트(110)에 배치된 생명체의 동맥과 연결되어, 동맥으로부터 배출되는 혈액을 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100) 내로 유입시킨다.
- [0025] 본 실시예에 따른 혈액 유입부(120)는 생명체의 동맥과 직접 연결되어 혈액을 공급받을 수 있도록 주사 바늘 형태의 침과, 생명체로부터 유동 혈액 측정 장치(100)까지 혈액을 이동시키는 혈액 이동 튜브와 같은 구성들을 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 생명체의 동맥으로부터 혈액을 공급받아 본 실시예의 장치 내로 유입시킬 수 있는 통상적인 구성이라면 본 발명의 실시 범위에 포함될 수 있을 것이다.
- [0026] 맥동 제거부(130)는 혈액 유입부(120)와 연결되며 혈액에 존재하는 맥동을 제거한다. 혈액 유입부(120)로부터 유입되는 혈액은 생명체의 심장으로부터 배출되는 동맥혈이기 때문에, 생명체의 심장 박동에 따른 맥동을 가진다. 이에 반해, 본 실시예의 유동 혈액 측정 장치(100)에는 일정한 유량의 혈액이 공급되어야 하기 때문에 맥동 제거부(130)를 통해 혈액에 존재하는 맥동을 제거해야 한다. 맥동 제거부(130)에 의해 혈액에 존재하는 맥동이 제거되면, 맥동 제거부(130)로부터 배출되는 혈액의 유량이 일정해진다.
- [0027] 본 실시예에 따른 맥동 제거부(130)는, 챔버(132) 및 압력 유지 유닛(134)을 포함할 수 있다. 챔버(132)는 내부에 밀폐된 공간을 제공하는 것으로, 유입된 혈액이 일시 저장될 수 있는 공간을 제공한다. 압력 유지 유닛(134)은 부피가 팽창 및 수축될 수 있으며, 맥동에 따라 혈류의 압력이 변할 때, 챔버(132) 내의 공기를 압축시키거나 팽창시켜 챔버(132) 내의 압력을 일정하게 유지시킨다.
- [0028] 압력 유지 유닛(134)에 의해 챔버(132) 내의 압력은 일정하게 유지될 수 있으며, 맥동 제거부(130) 내로 유입된 혈액에 존재하는 맥동이 제거되어 배출되는 혈액의 유량은 일정해진다.
- [0029] 미세유체 칩(140)은 이미 점도를 알고 있는 완충액과 혈액 사이의 유량 비를 측정하여 혈액의 점도를 측정한다. 도 2에는 본 실시예에 따른 미세유체 칩이 도시되어 있다.
- [0030] 도 2에 도시된 것과 같이, 본 실시예에 따른 미세유체 칩(140)은, 완충액과 혈액 사이의 유량 비를 측정하기 위하여 제1 채널(142), 제2 채널(144) 및 브릿지 채널(146)을 포함한다.
- [0031] 제1 채널(142)에는 점도가 측정되기 위한 혈액이 유입되어 통과되며, 제2 채널(144)에는 이미 점도를 알고 있는 완충액이 유입되어 통과된다. 제1 채널(142) 및 제2 채널(144)은 브릿지 채널(146)과 연결되며, 브릿지 채널(146)의 내부에는 제1 채널(142)의 혈액과 제2 채널(144)의 완충액이 유입되거나 배출될 수 있다.
- [0032] 도 3에는 본 실시예에 따라 제1 채널(142), 제2 채널(144) 및 브릿지 채널(146)을 포함하는 미세유체 칩(140)에 의해 혈액의 점도를 측정하는 모습이 도시되어 있다.
- [0033] 도 3에 도시된 것과 같이, 본 실시예에 따른 제1 채널(142) 및 제2 채널(144)은 동일한 형상으로 형성되며, 브릿지 채널(146)을 기준으로 제1 채널(142)과 제2 채널(144)은 대칭 배치될 수 있다. 이때, 본 실시예에 따라 제2 채널(144)을 통과하는 완충액은 인산완충식염수일 수 있다.
- [0034] 동일한 형상으로 형성되어 대칭 배치되는 제1 채널(142)과 제2 채널(144)을 통과하는 혈액과 완충액은 각각 브릿지 채널(146) 내로 유입될 수 있으며, 브릿지 채널(146) 내에서 측정되는 두 액체의 압력 비가 점도 비로 계산될 수 있다.
- [0035] 도 3을 참고하여 보다 구체적으로 설명하자면, 완충액의 유량을 증가시키는 경우(e)에는 브릿지 채널(146)에 유입되는 혈액의 유량이 감소되며, 반대로 완충액의 유량을 감소시키는 경우(a, b, c)에는 브릿지 채널(146)에 유입되는 혈액의 유량이 증가된다. 따라서 완충액의 유량을 제어하면 브릿지 채널(146) 내에 더 이상 완충액과 혈액이 유입되지 않는 평형 상태(d)를 형성할 수 있다. 평형 상태에서의 완충액과 혈액의 유량 비를 측정하면, 이미 점도를 알고 있는 완충액을 이용하여 혈액의 점도를 측정할 수 있다.

[0036] 도 2를 참고하여, 혈액의 점도를 측정하기 위한 수식은 다음과 같다.

[0037] [수학식 1]

$$P_{\text{Blood}} = Q_{\text{Blood}} R_L \quad P_{\text{PBS}} = Q_{\text{PBS}} R_R$$

[0038]

$$R = \frac{128\mu}{\pi} \left(\frac{\Delta L}{D^4} \right)$$

[0039]

$$P_B = Q_{\text{Blood}}^B R_L = Q_{\text{PBS}}^B R_R$$

[0040]

$$\mu_{\text{Blood}} = \mu_{\text{PBS}} \frac{Q_{\text{PBS}}^B}{Q_{\text{Blood}}^B}$$

[0041]

[0042] (P_{Blood} : 혈액이 흐르는 제1 채널(142)에서 빨간색 점의 압력

[0043] Q_{Blood} : 제1 채널(142)에 흐르는 혈액의 유량

[0044] R_L : 제1 채널(142)의 유동 저항

[0045] P_{PBS} : 완충액이 흐르는 제2 채널(144)에서 파란색 점의 압력

[0046] Q_{PBS} : 제2 채널(144)에 흐르는 완충액의 유량 (유동 상황에 따라 변동)

[0047] R_R : 제2 채널(144)의 유동 저항

[0048] P_B : 대칭적인 제1 채널(142) 및 제2 채널(144) 내부에 압력이 동일한 평형상태(balancing state)일 때의 압력

[0049] Q_{Blood}^B : 평형 상태일 때, 혈액이 흐르는 제1 채널(142)에서 빨간색 점의 압력

[0050] Q_{PBS}^B : 평형 상태일 때, 완충액이 흐르는 제2 채널(144)에서 파란색 점의 압력

[0051] μ_{Blood} : 혈액의 점도

[0052] μ_{PBS} : 완충액의 점도)

[0053] 한편, 본 실시예에 따른 미세유체 칩(140)은 실린지 펌프(148)를 더 포함할 수 있다. 본 실시예에 따른 실린지 펌프(148)는 제2 채널(144)의 일 단부에 배치되어 완충액을 공급하며, 완충액의 유량을 제어할 수 있다. 실린지 펌프(148)에 의해 완충액의 유량을 보다 정확하게 제어함으로써 이로부터 측정되는 혈액의 점도 역시 보다 정확하게 측정될 수 있다.

[0054] 혈액 이동부(150)는 미세유체 칩(140) 및 생명체의 정맥에 연결되며, 미세유체 칩(140)으로부터 배출되는 혈액을 생명체의 정맥에 전달한다.

[0055] 본 실시예에 따른 혈액 이동부(150)는, 혈액 유입부(120)와 마찬가지로 생명체의 정맥과 직접 연결되어 정맥에 혈액을 전달할 수 있도록 주사 바늘 형태의 침과, 유동 혈액 측정 장치(100)로부터 정맥으로 혈액을 이동시키는 혈액 이동 튜브와 같은 구성들을 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 혈액을 이동시켜 생명체의 정맥에 전달할 수 있는 통상적인 구성이라면 본 발명의 실시 범위에 포함될 수 있을 것이다.

[0056] 초음파 영상부(160)는 혈액 이동부(150)의 일부에 배치되며, 혈액 이동부(150)에서 이동되는 혈액에 초음파를

가한다. 가해진 초음파는 혈액 내의 적혈구에 의해 산란되며, 본 실시예의 초음파 영상부(160)는 산란되는 초음파를 수집하여 이를 시각 정보로 변환한다.

[0057] 본 실시예에 따른 초음파 영상부(160)는 초음파 트랜스듀서(transducer, 162), 초음파 신호 수집기(164) 및 초음파 이미지 표시부(166)를 포함할 수 있다.

[0058] 초음파 트랜스듀서(162)는 혈액에 가하기 위한 초음파를 발생시키며, 초음파 신호 수집기(164)는 적혈구에 의해 산란되는 초음파 신호들을 받아들인다. 초음파 이미지 표시부(166)는 초음파 신호 수집기(164)에 의해 수집된 초음파 신호들을 시각 정보인 이미지로 변환하여 디스플레이 상에 표시한다.

[0059] 도 4에는 적혈구들이 응집되어 응집체를 형성한 모습이 도시되며, 도 5에는 본 실시예에 따른 초음파 영상부(160)에 의해 촬영되는 이미지가 표시되어 있다.

[0060] 도 4와 같이 적혈구들이 응집체를 형성하게 되면, 가해진 초음파는 응집체들에 의해 산란된다. 적혈구 응집체의 수가 증가될수록 산란되는 초음파 신호의 양이 증가된다.

[0061] 따라서 도 5에 도시된 것과 같이, 초음파 이미지 표시부(166)에 표시되는 화면의 밝기 역시, 적혈구 응집체에 의해 산란되는 초음파 신호의 양이 많아질수록 어둡게 나타난다. 그러므로, 초음파 이미지 표시부(166)에 나타나는 화면의 밝기를 통해 적혈구의 응집 정도를 측정할 수 있다. 이에 관해서는 이하에서 도 7 내지 도 9를 참고하여 보다 상세히 설명하기로 한다.

[0062] 표 1에는 혈액을 채취한 이후, 시간의 경과에 따라 혈액의 점도 및 적혈구 응집과 응집체 분리 정도와 같은 혈액의 유변학적 인자들의 변화가 기재되어 있다.

표 1

	0 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h
점도 (cP)	6.4 ± 0.2	7.4 ± 0.2	8.2 ± 0.1	11.0 ± 0.3	11.8 ± 0.1
적혈구응집 (dB)	20.09 ± 0.15	20.28 ± 0.13	20.42 ± 0.13	20.94 ± 0.23	21.14 ± 0.11
응집체분리 _s	0.0644 ± 0.006	0.0551 ± 0.005	0.0503 ± 0.003	0.0481 ± 0.005	0.04423 ± 0.004

[0064] 도 6에는, 시간의 경과에 따라 혈액의 유변학적 인자들이 변화될 수 있음이 도시되어 있다. 보다 구체적으로, 도 6에서, Q_{PBS} 는 브릿지 채널(146) 내부가 평형상태일 때의 완충액의 유량이며, Q_{Blood} 는 마찬가지로 브릿지 채널(146) 내부가 평형상태일 때의 혈액의 유량으로, 초음파 영상부(160)를 이용하여 측정한 것이다. Dextran injection은 실험 도중 적혈구 응집을 더욱 강하게 만들기 위해 인위적으로 주입한 약물이다.

[0065] T는 본 실시예에 따라 유동 혈액을 제공하는 생명체인 쥐의 체온이며, HR는 쥐의 심박수이다. μ 는 쥐의 혈액의 점도이며, P는 쥐의 복부 대동맥에서의 평균혈압이다. E는 초음파 영상부(160)로 측정한 혈류 중심 부분의 초음파 신호로, 적혈구 응집 정도를 나타내며, D_s 는 응집체의 분리 정도로, 적혈구 응집이 깨지는 정도를 나타낸다.

[0066] 도 6의 (a)는 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)를 개략적으로 도시한 도면이며, 도 6의 (b)는 시간에 따라 미세유체 칩(140)의 내부가 유체역학적으로 평형 상태일 때의 완충액의 유량과 혈액의 유량을 나타낸 그래프이다. 이때, 혈액의 유량은 초음파 측정 기법을 이용하여 측정하여 추가적인 혈액의 채취 없이 측정된 것이며, 급작스러운 혈유변학적 변화를 주기 위해 50분에 약물(Dextran)을 주입하여 점도와 적혈구 응집을 증가시켜 측정한 것이다. 도 6의 (c)는 시간에 따른 쥐의 체온과 심박수의 변화를 도시한 그래프이며, 도 6의 (d)는 시간에 따른 쥐의 혈액의 점도 및 복부 대동맥에서의 평균 혈압의 변화를 도시한 그래프이다. 도 6의 (e)는 시간에 따른 적혈구 응집정도를 나타내는 초음파 신호의 변화 및 응집체의 분리 정도의 변화를 도시한 그래프이다.

[0067] 표 1과 도 6을 참고하면, 혈액의 유변학적 정보를 측정하기 위하여 혈액을 채취하게 되면, 시간이 흐를수록 혈액의 유변학적 인자들이 변화되어 정확한 측정에 어려움이 발생됨을 알 수 있다.

[0068] 그러나 본 실시예에 따른 초음파 영상부(160)는 혈액 이동부(150)의 일부에 배치되어 이동되는 혈액에 초음파를 가해 적혈구의 응집 특성을 측정한다. 그러므로, 혈액을 별도로 추출할 필요도 없으며, 따라서 측정에 소요되는 시간의 경과도 없이, 유동 상태의 혈액으로부터 적혈구의 응집 특성을 측정할 수 있기 때문에 보다 정확한 측정이 가능하다. 게다가 상대적으로 높은 전단 변형률을 가지는 미세유체 칩(140)에서 점도를 측정하고, 낮은 전단

변형률에서 적혈구 응집을 측정하여 혈유변학적 특성의 변화를 쉽게 파악할 수 있다.

[0069] 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)를 통해 측정된 결과를 통해 혈유변학적 정보를 어떻게 산출할 수 있는지와 관련하여, 적혈구의 응집 정도 및 혈액의 점도, 적혈구의 응집체 분리의 상관관계에 대해 도 7 내지 도 9를 참고하여 이하에서 상세히 설명하기로 한다.

[0070] 도 7에는 전단변형률에 따른 점도와 적혈구의 응집 정도의 변화가 도시되어 있으며, 도 8에는 혈액의 동점성과 적혈구의 응집 정도의 상관성이 도시되어 있다. 또한, 도 9에는 적혈구의 응집체 분리에 대한 개념도와 전단 변형률에 따른 응집체 분리 정도의 변화에 대해 도시되어 있다.

[0071] 보다 구체적으로 살펴보면, 도 7은 전단변형률 (Γ) 변화에 따른 점도(μ)와 관 내부 평균 초음파 신호값 (E)의 변화를 보여주고 있다. 전술한 것과 같이, 혈액으로부터 산란된 초음파 신호는 적혈구 응집이 증가할수록 강해지기 때문에, 초음파 신호를 이용하여 적혈구 응집 정도를 추정할 수 있다.

[0072] 도 7의 그래프는, 본 발명의 일 실시예에 따라 쥐의 혈액을 이용하여 측정하였으며, 다양한 혈유변학적 조건에서 점도와 응집특성 변화를 관찰하기 위해 적혈구 응집이 발생하지 않게 인산완충식염수에 혈액을 넣은 샘플(PBS), 적혈구 응집이 촉진되는 Dextran을 처리한 샘플, 그리고 적혈구 응집이 억제되는 DIDS를 처리한 샘플에 대한 결과를 보여주고 있다.

[0073] 도 8은 다양한 조건에서 점도와 초음파 신호의 연관성을 보여주고 있다. 두 인자 사이의 상관계수(R)를 구한 결과 상당히 높은 연관성을 가지고 있음을 확인할 수 있다. 실험 결과를 피팅(fitting)하여 실선으로 삽입하였으며, 파선과 점선은 95% 신뢰, 예측 구간들을 나타낸다. 다양한 조건에서 점도와 적혈구 응집이 선형적인 관계를 보이고 있음을 확인할 수 있다.

[0074] 도 9는 적혈구 응집체 분리에 대한 개념도와 전단 변형률에 따른 응집체 분리 정도의 변화를 도시한다. 도 9의 개념도에 도시된 것과 같이, 유동 혈액의 적혈구 응집체는 전단응력에 의해 작은 응집체나 개개의 적혈구로 분리된다. 이러한 응집체의 분리 정도(dissociation of blood speckle; D_s)를 혈액으로부터 산란된 초음파 신호로부터 다음 식을 이용하여 추정할 수 있다.

[0075] [수학식 2]

$$D_s = 1 - \frac{(2m_{t1}m_{t2} + C_1)(2\sigma_{t1t2} + C_2)}{(m_{t1}^2 + m_{t2}^2 + C_1)(\sigma_{t1}^2 + \sigma_{t2}^2 + C_2)^2}$$

[0076] 여기서 m_{t1} , m_{t2} 는 tile 1 또는 2의 영상 밝기의 평균값이며 σ_{t1} , σ_{t2} 는 각 tile의 표준편차, σ_{t1t2} 는 두 타일의 공분산이다. Tile 1은 특정 순간(t)에 취득한 초음파영상의 일 부분이며, tile 2은 일정 시간(Δt)이 지났을 때 취득한 초음파영상의 일 부분이다. 혈액의 이동거리를 유추하여 그 만큼 tile 2를 이동 시켜준다. 도 9에 따르면, 전단변형률이 증가함에 따라 응집체의 분산 정도가 급격히 증가됨을 알 수 있다. 측정된 유속과 적혈구 응집 정보를 이용하면, 응집체의 분리 현상이라는 다른 유변학적 인자를 측정할 수 있다. 이때, 혈액의 점도는 높은 전단변형률 조건에서 측정되며, 적혈구 응집 특성은 낮은 전단변형률에서 측정된다.

[0078] 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)는 이와 같이 높은 전단변형률(적혈구 응집체의 분리 현상) 및 낮은 전단변형률(적혈구의 응집 특성)과 같이 상이한 전단변형률 조건에서 측정되어야 하는 혈액의 유변학적 정보를 유동 상태의 혈액으로부터 한번에 측정이 가능하다.

[0079] 한편, 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)는, 플레이트(110)에 배치된 생명체의 체온이 일정하게 유지될 수 있도록 플레이트(110)를 가열하는 가열 패드(112)가 더 포함될 수 있다.

[0080] 생명체의 체온이 일정 범위 내에서 벗어나지 않도록 유지되는 경우, 혈액의 혈유변학적 특성들이 온도에 영향을 받지 않고 보다 정확하게 혈액의 혈유변학적 특성들을 측정할 수 있다. 그러므로, 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)는 혈액이 생명체의 체외로 순환하면서 발생하는 체온의 감소를 보정하기 위해 가열 패드(112)를 더 포함하여 생명체의 체온을 일정하게 유지시킬 수 있다.

[0081] 또한, 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)는, 생명체의 체온이 일정하게 유지되는지를 확인하기 위하여, 생명체의 체온을 측정하는 온도 측정부(114)를 더 포함할 수 있다. 본 실시예에 따른 온도 측정부(11

4)는 플레이트(110)에 배치되는 생명체의 체온을 측정할 수 있도록, 플레이트(110)에 마련될 수 있다.

- [0082] 마찬가지로, 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)는 생명체의 심전도를 측정하기 위한 심전도 측정부(116)를 더 포함할 수 있다. 본 실시예에 따른 심전도 측정부(116) 역시 생명체의 심전도를 측정하기 위한 것이기 때문에, 생명체가 배치되는 플레이트(110)에 마련될 수 있다.
- [0083] 이때, 본 실시예에 따라 온도 측정부(114) 또는 심전도 측정부(116)를 포함하는 유동 혈액 측정 장치(100)는 체온 또는 심전도에 관한 정보를 시각화하여 표시할 수 있는 표시부(170)를 더 포함할 수 있다.
- [0084] 표시부(170)는 온도 측정부(114) 또는 심전도 측정부(116)에 의해 측정되는 생명체의 체온 또는 심전도에 관한 전기적 신호를 시각 정보로 변환하여, 외부에서 확인 가능하도록 표시한다.
- [0085] 또한 본 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)는 혈액의 유속을 보다 정확하고 다양하게 변화시킬 수 있는 보조펌프(미도시)를 더 포함한다.
- [0086] 보조펌프(미도시)는 혈액의 유속 혹은 이에 따른 전단변형률을 변화시킬 수 있으므로, 이에 따른 다양한 혈유변학적 특성을 측정할 수 있다. 이 밖에도 유동 상태의 혈액으로부터 측정되는 혈구의 변형성, 침전도, 혈당 등과 같은 다양한 특성들을 생물리학적 지표에 대한 연구에 적용할 수 있다.
- [0087] 이상에서는 본 발명의 일 실시예에 따른 유동 혈액 측정 장치(100)에 대하여 설명하였다. 본 발명에 따르면, 혈액의 점도와 적혈구 응집 특성을 혈액의 유동 조건에서 측정 가능하다. 즉, 별도로 혈액을 추출하지 않고도 혈유변학적 정보를 측정할 수 있다.
- [0088] 본 발명의 유동 혈액 측정 장치(100)에 의하면, 본 발명의 유동 혈액 측정 장치(100)는 생체 내부로부터 유동되는 혈액을 대상으로 혈액의 동점성 계수와 적혈구의 응집특성을 유동 상태의 혈액으로부터 한번에 측정할 수 있다. 따라서 혈액의 추출 및 추출로 인한 시간 경과에 따른 변성이 발생되지 않은 유동 상태의 혈액으로부터 혈액의 점도와, 적혈구의 응집 정도와 같은 혈유변학적 특성들의 변화를 실시간으로 측정할 수 있다. 측정된 혈유변학적 특성들은 생명체의 순환기질환이나 혈구성 질환의 진단에 활용할 수 있다.
- [0089] 앞에서, 본 발명의 특정한 실시예가 설명되고 도시되었지만 본 발명은 기재된 실시예에 한정되는 것이 아니고, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양하게 수정 및 변형할 수 있음은 이 기술의 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 일이다. 따라서, 그러한 수정예 또는 변형예들은 본 발명의 기술적 사상이나 관점으로부터 개별적으로 이해되어서는 안되며, 변형된 실시예들은 본 발명의 특허청구범위에 속한다 하여야 할 것이다.

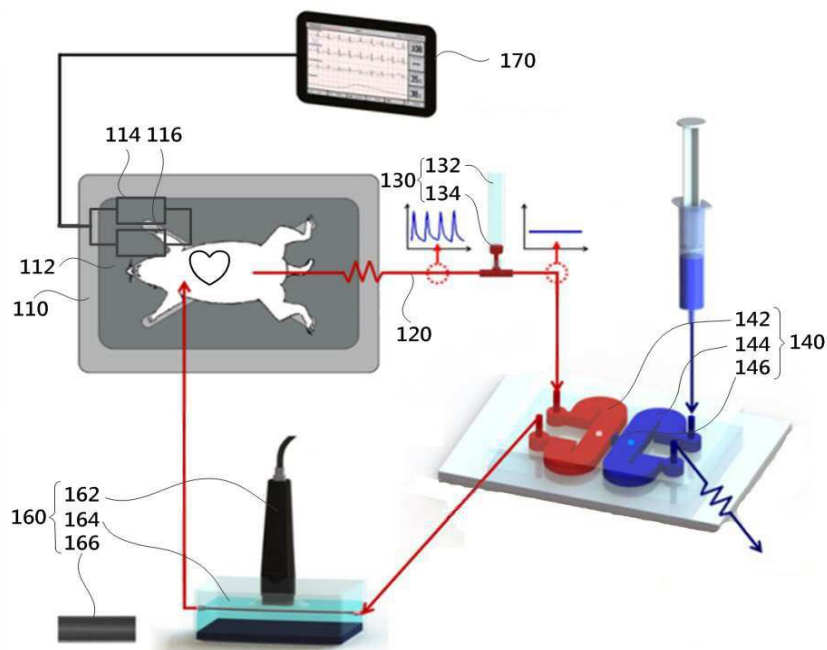
부호의 설명

- [0090] 100: 유동 혈액 측정 장치
- 110: 플레이트
- 112: 가열 패드
- 114: 온도 측정부
- 116: 심전도 측정부
- 120: 혈액 유입부
- 130: 맥동 제거부
- 132: 챔버
- 134: 압력 유지 유닛
- 140: 미세유체 칩
- 142: 제1 채널
- 144: 제2 채널
- 146: 브릿지 채널
- 148: 실린지 펌프

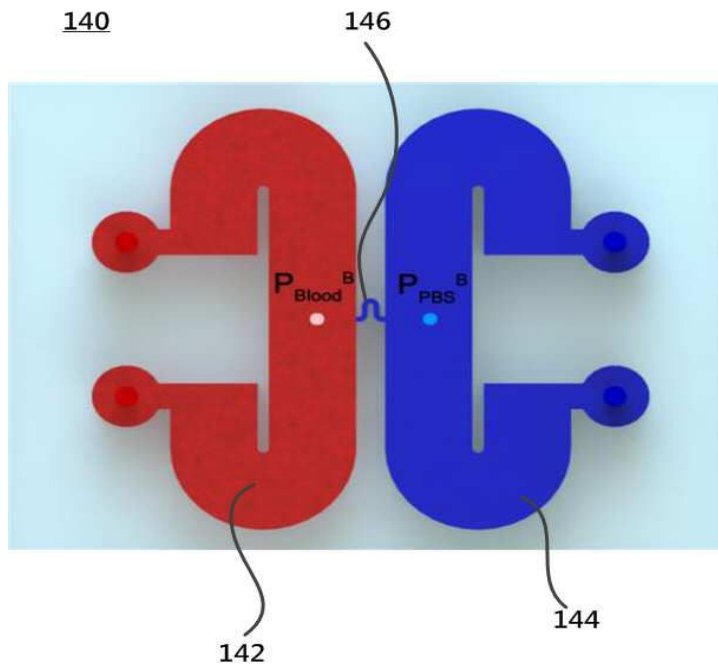
- 150: 혈액 이동부
- 160: 초음파 영상부
- 162: 초음파 트랜스듀서
- 164: 초음파 신호 수집기
- 166: 초음파 이미지 표시부
- 170: 표시부

도면

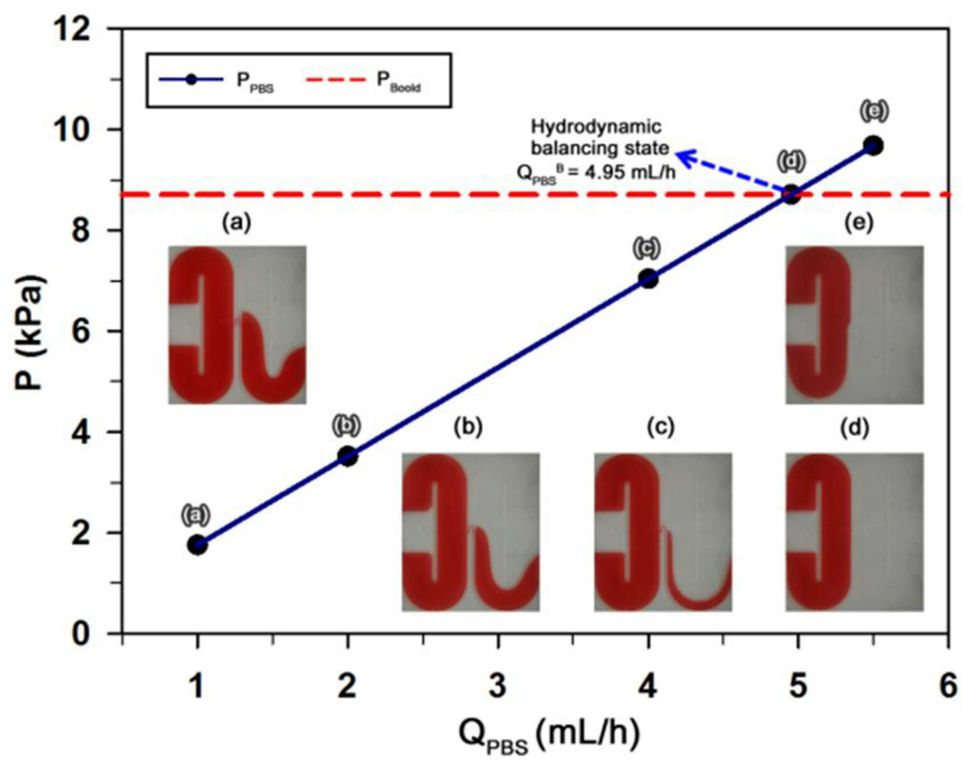
도면1



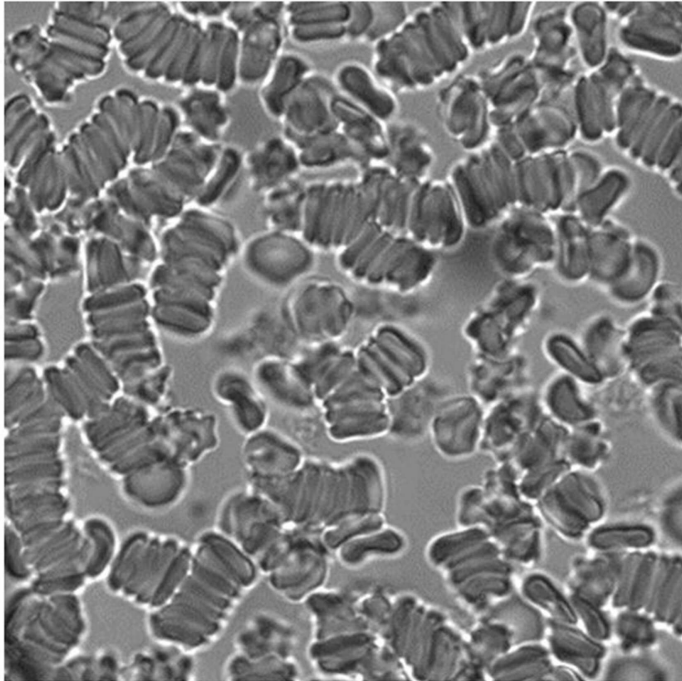
도면2



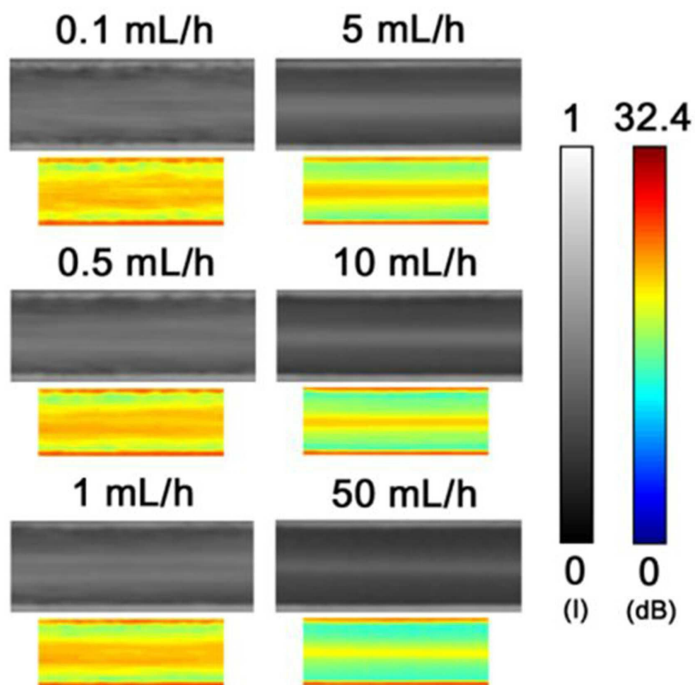
도면3



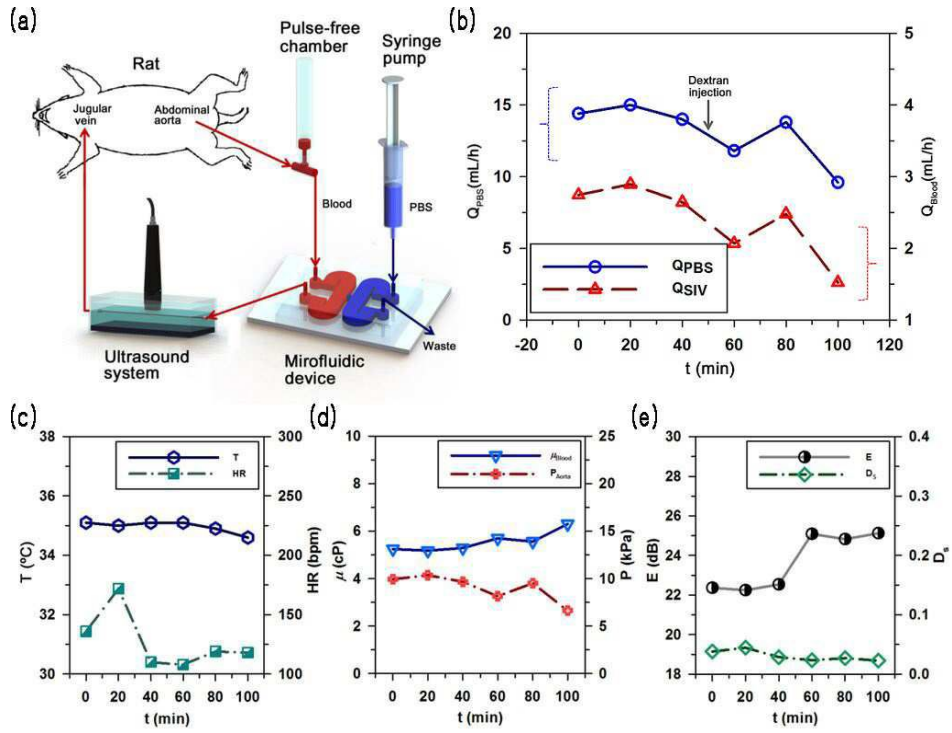
도면4



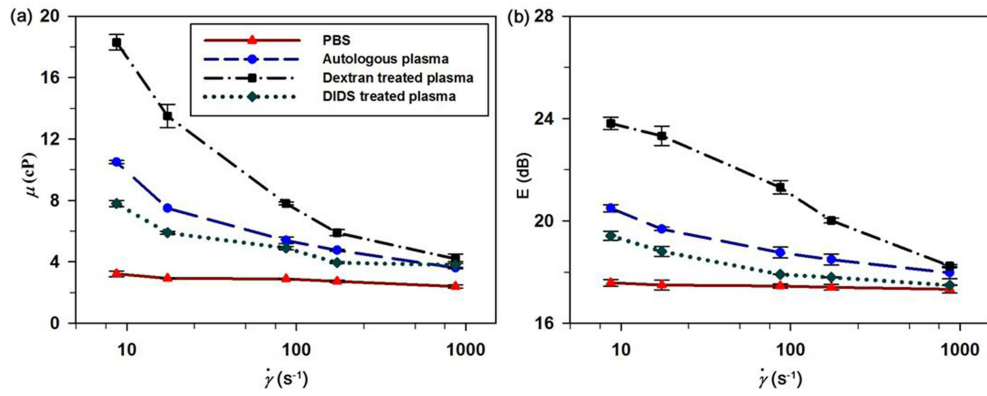
도면5



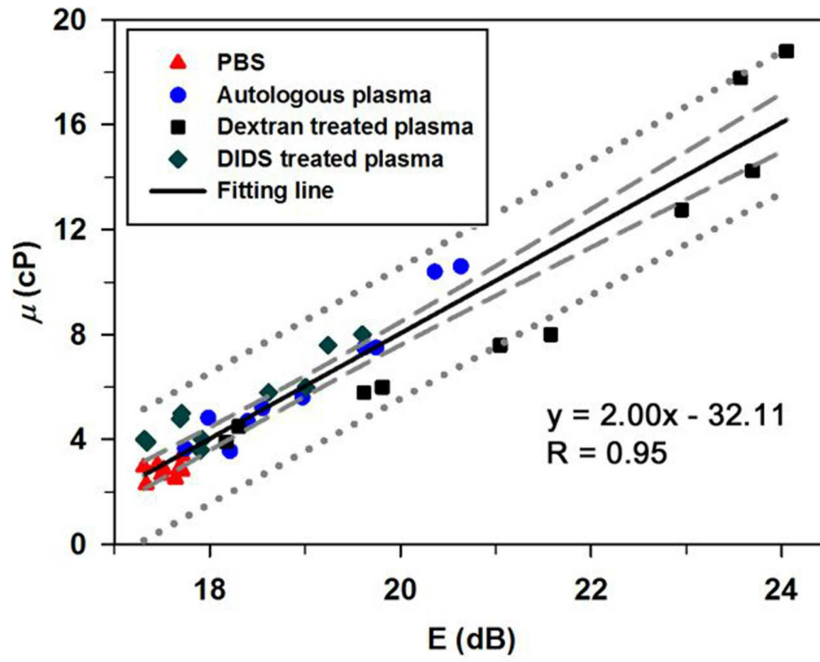
도면6



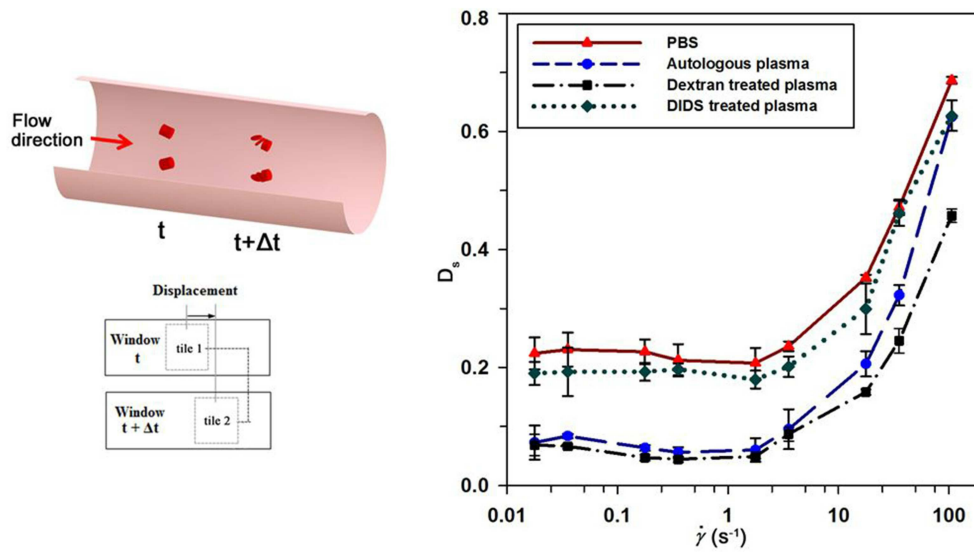
도면7



도면8



도면9



专利名称(译)	发明描述		
公开(公告)号	KR101580644B1	公开(公告)日	2015-12-28
申请号	KR1020150016950	申请日	2015-02-03
[标]申请(专利权)人(译)	浦项工科大学校产学协力团		
申请(专利权)人(译)	科学浦项科技大学的学术合作		
当前申请(专利权)人(译)	科学浦项科技大学的学术合作		
[标]发明人	LEE SANG JOON 이상준 YEOM EUNSEOP 염은섭 KANG YANG JUN 강양준		
发明人	이상준 염은섭 강양준		
IPC分类号	A61B5/02 A61B8/08		
CPC分类号	A61B5/02035 A61B8/06 A61B8/5207		
代理人(译)	您是我的专利和法律公司		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

从血液的流动条件流动血液测量装置的本发明是测量粘度，红细胞聚集本的属性在血液中，并且流从生物体板的血液，排出的血液，其特征在于所述生物体被布置血流入口连接到血液入口并连接到脉动消除器，用于通过去除血液中的脉动来排出血液，连接到微流体芯片的血液移动部件，用于将引入流动血液测量装置的血液传送到生物体的静脉和血液移动部分的一部分，由红细胞散射的超声波被用作时间信息并且包括环的超声图像，并且在流动的测量各种血液的流变性质，例如在同一时间的粘度和红细胞聚集属性血液的条件。

