

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61B 8/00

A61B 5/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01810342.1

[43] 公开日 2003 年 7 月 23 日

[11] 公开号 CN 1431886A

[22] 申请日 2001.4.20 [21] 申请号 01810342.1

[30] 优先权

[32] 2000. 4. 20 [33] AU [31] PQ7040

[32] 2001. 4. 10 [33] AU [31] PR4333

[86] 国际申请 PCT/AU01/00465 2001. 4. 20

[87] 国际公布 WO01/80741 英 2001. 11. 1

[85] 进入国家阶段日期 2002. 11. 28

[71] 申请人 帕默索里克私营有限公司

地址 澳大利亚维多利亚市

[72] 发明人 马尔科姆·霍华德·威尔金森

克莱夫·安德鲁·拉姆斯登

菲利普·约翰·伯杰

[74] 专利代理机构 上海市华诚律师事务所

代理人 傅强国

权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 5 页

[54] 发明名称 测定生物组织状况的方法和仪器

[57] 摘要

本发明是关于测定人和动物生物组织特性的一种方法。尤其是通过引入一种声音到组织中，然后记录该声音来测定肺和气道等组织的特性。本发明还包括能进行这种测量的仪器。本发明的第一个方面是提供了一种原位测定生物组织特性的方法，它包括：在第一个位置引入一个声音到该组织中；测定它穿过组织后，到达与第一个位置空间上隔开的另一个位置时的该声音，计算声音从第一个位置，穿过该组织传到第二个位置时的速度和衰减，分析该所测声音的速度和衰减跟生物组织特性的关系。

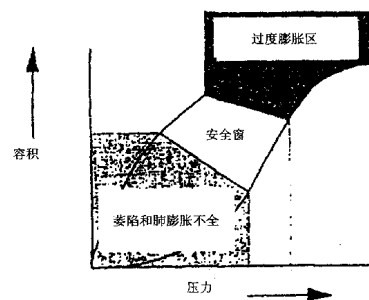


图 1 是一个有中度疾病的肺的压力-容积曲线，说明肺容积的两个危险区以及中间的最佳安全窗（自 Froese, 1997 年）。

ISSN 1008-4274

1. 一种原位测量生物组织性状的方法，该方法包括：
 - 在组织的第一个位置引入一个声音；
 - 在该声音在组织中传播，在空间上与第一个位置隔开的另一个位置进行测量该声音；和
 - 计算测定该声音从第一个位置到另一个位置穿过该组织时声音的速度和衰减；
 - 分析所测声音的速度和衰减跟该生物组织性状的关系。
2. 按照权利要求 1 所述的方法，所测的组织性状包括组织的组成、容积、状况或在身体中的位置中任一种。
3. 按照权利要求 1 或 2 的所述的方法，这里的该生物组织包括一个器官、或身体的一个部分或区域。
4. 按照权利要求 3 所述的方法，这里的该生物组织包括均一的细胞材料或复合结构。
5. 按照权利要求 4 的所述的方法，所说的复合结构是多孔的。
6. 按照权利要求 5 的所述的方法，所说的组织是呼吸系统，包括肺组织或上部气道组织。
7. 按照权利要求 1 到 6 中所述的任一个的一种方法，所说的声音是区别于环境噪音的伪随机声音。
8. 按照权利要求 7 所述的方法，所产生的伪随机声音频率在 20Hz 到 25kHz 范围内。
9. 按照权利要求 8 所述的方法，所产生的声音声压在 1 到 100 帕斯卡范围内。
10. 按照权利要求 1 到 9 中所述的任一个的方法，该声音通过一个声音检测器进行测量，该检测器包括在可听见的区域有平坦的频率反应的麦克风或振动检测器。
11. 按照权利要求 10 所述的方法，该频率反应在 20Hz 到 25kHz，其在可听见的频率区域是平坦的。
12. 按照权利要求 1 到 11 中所述的任一个一种原位测定病人呼吸道上部气道状态的方法，所说的方法包括：
 - 在上呼吸道的第一个位置引入一个声音；
 - 在跟第一个位置空间上隔开的另一个位置测定穿过上呼吸道后的该声音；
 - 计算该声音从第一个位置，穿过上呼吸道，到达另一个位置时的速度和衰减；并且
 - 分析该上呼吸道的状态和该声音速度和衰减的关系。
13. 按照权利要求 12 所述的方法，所说的上呼吸道的状态是在阻塞或开放气道状态被测定的。
14. 按照权利要求 12 或 13 所述的方法，其中用测定该上呼吸道的状态来监测阻塞性睡眠型

呼吸暂停，该声音速度和衰减的变化表明上呼吸道的变化。

15. 按照权利要求 12 到 14 中所述的任一个方法，上部气道的第一个位置在鼻区，另一个位置跟第一个位置空间上隔开，在颈部以下，肺部以上的上胸部区。

16. 按照权利要求 1 到 11 所述的任一个的一种原位监测肺的状况的方法，所说的方法包括：
经胸廓引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；
测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；
分析该衰减和声音速度和速度的散布跟肺的状况的关系。

17. 按照权利要求 16 的所述的一种方法，所测的肺的下组状况包括下组状况：

- (a) 肺组织的密度；
- (b) 肺部气体容积
- (c) 部分塌陷（膨胀不全）
- (d) 局部血液容积，间质水肿；和
- (e) 包括肿瘤等局部性肺部疾病和整体性肺病。

18. 按照权利要求 1 到 11 中所述的任一个的一种测量肺充气的方法，所说的方法包括：
在胸部引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；
测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；
分析该声音速度和衰减变化跟肺的容积和充气的关系。

19. 按照权利要求 1 到 11 中所述的任一个的一种预测婴儿慢性肺病的方法，所说的方法包括：

经胸廓引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；
测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；
把测得的声音速度和衰减跟没有慢性肺病的正常肺的声音速度和衰减进行比较。

20. 按照权利要求 1 到 11 中所述的任一个的一种诊断肺病的方法，所说的测量肺的密度的方法包括：

经胸廓引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；
测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；
分析声音的速度和衰减和肺的密度的关系，把要诊断的肺和正常的肺密度进行比较，测定被诊断的肺是否有病。

21. 按照权利要求 20 的所示的方法，该肺的疾病是选自肺气肿、哮喘、局部塌陷（膨胀不全）、间质水肿、局部肺病或整体性肺病。

22. 按照权利要求 1 到 11 中所述的任何一个的一种预防肺损伤的方法，所说的方法通过下面的方式监测肺的状况：

经胸廓引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；

测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；

分析声音的速度和衰减与肺容积的关系；并且

维持肺的容积在最佳的容积，从而大大阻止肺膨胀不全和过度充气（容积性创伤）的发生。

23. 一种测定生物组织特性的仪器，该仪器包括：

一种可以发出声音的发声装置，

一种记录装置，记下从该生物组织的一个位置，穿过该组织到达该组织的另一个位置的该声音；

一种分析装置，计算该声音穿过该组织的速度和衰减。

24. 一种监测肺的状况的仪器，所说的仪器包括：

一种发声装置经胸廓产生一个声音，使该声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；

一种记录装置，记下从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音；

一种分析装置计算该声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的速度和衰减。

25. 按照权利要求 23 或 24 所述的仪器，其中的分析装置能进一步对所记录的数据进行波谱分析。

26. 按照权利要求 1 的所述的方法，大致如上文所描述的，在此独为例子；列为参考。

测定生物组织状况的方法和仪器

技术领域

本发明涉及测定人和动物组织特性的一种方法，尤其是通过在组织中引入声波，然后记录声波的方法测定诸如肺和气道等组织的特性。本发明还包括能进行这种测定的仪器。

背景技术

非侵入性测定生物组织的特性是很有用的，尤其是因病人不能配合或组织不能接近，为便于进行监测的时候很有用。

现在在用的测定生物组织特性的技术包括 X-射线，磁共振成像（MRI）和放射性同位素成像。这些技术一般价格高，还常常涉及到与用 X-射线，放射性物质或 γ -射线辐射相关的，一定程度的危险性。而且这些技术常很复杂，需要装备大型和昂贵的仪器，在大多数情况下不能被移动到床边对因病情不允许被移动的病人的生物组织检测。本发明提供了一种能够减轻这些困难的方法，它是一种非侵入的，花费适当的，可移动的测定和监测人和动物等生物组织状况的方法。

声波，尤其是在超声波范围的声波已被用来监测和观察病人或诸如胎盘或胎儿等这种被选择出的组织的状况。但是这个过程需要复杂、有时昂贵的技术，不能用在诸如肺等有大量气体的组织。

每年在澳大利亚有约 5000 个新生儿需要一段时间的强化监护（intensive care）（ANZNN Annual Report, 1996—1997）。呼吸衰竭是最常见需要援助的问题，常常用一段时间的机械通气进行治疗。在过去的十年内因呼吸衰竭而引起的婴儿死亡率已有明显下降，至少部分应归因于机械通气方面技术的改进和表面活性剂（surfactant）替代疗法的引入（Jobe, 1993）。现在大部分婴儿能度过最初的急性呼吸道疾病而活下来，但伴随机械通气的肺损伤会引起许多婴儿产生“慢性肺病”。慢性肺病的特征是持续的炎症和纤维化改变，导致妊娠不足 28 周的出生后存活婴儿的 90% 以上和妊娠为 28—31 周出生婴儿的 30% 在 28 天龄内需要补充氧气。这些婴儿中，过半数在达到 36 周孕期（停经后年龄）仍需要补充氧气（ANZNN Annual report, 1996—1997）。还常常需要用持续气道正压通气或人工通气进行协助。

历史上气压性创伤和氧的毒性在慢性肺病的病因中被认为是主要原因。（Northway et al, 1967; Taghizadeh & Reynolds, 1976）。但尝试预期能减小气压性损伤和/或对氧气暴露

的机械通气的新战略,令人失望地经常发现这对慢性肺疾病的发病率仅有非常小的影响(HIFI Study Group, 1989; Bernstein et al, 1996; Baumer, 2000)。对动物中常规机械通气的战略比较表明高的肺体积可能比高的肺内压造成更大的损害,这导致引入了这样一个概念:因为肺过度充气引起的“容积性创伤”(volutrauma)。在此同时高频振荡通气(HFOV)的经验表明避免充气不足(under-inflation)也是同等重要的。HFOV 具有以很高的频率提供特殊的小的潮气量来减少肺损伤的能力。但是当平均肺体积低时这个技术并不能带来好处(HIFI Study Group, 1989),然而当能维持正常的肺体积时它是成功的(McCulloch et al, 1988; Gersmann et al, 1996)。这突出地显示保持该膨胀不全的易于出事故的张开的重要性(Froese, 1989)。这类证据导致了这样一个概念:存在一个肺体积的“安全窗”,其内肺损伤的可能性能被降低。阻止肺损伤的关键可能是保持肺体积在安全窗内,从而避免反复的过度充气或持续膨胀不全(见图1)。

在临床中试图维持肺的最佳体积是困难的,因为缺乏合适的方法监测肺的充气程度。在现今的实践中,主要应用的技术是评估肺对氧的需求和肺的X线检查。可是氧的需求除了肺的体积外可能受别的因子的影响(如心内或心外右到左的分流术),暴露于放射性的危险使得放射性测定不能象需要的那样经常做。

在过去十年中对婴儿机械通气的监测已大大得到改善,这是由于把呼吸速度描记器(poemotachograph)和热导线气流计(hot-wire anemometer)引入到许多新生儿通气机的设计中。虽然这提供了一个有价值的工具来监测潮气量和顺应性(compliance),但它仅从压力-体积曲线的形状给出的是非常间接的指标,说明潮气量的被输送是设置在充气不足、最佳充气还是过度充气状态。而且,虽然肺气体的绝对体积可以用氮气冲洗或氮气稀释的金标准技术来测量,但他们作为常规的临床应用是不现实的。

甚至当肺的体积维持在安全窗的范围内,可由于肺的一般的损伤或发育不全的肺导致肺的状况的改变也可以是明显的。液体和血可能在肺中积累,对病人构成了额外的威胁。用听诊器评价来源于肺内的可听的见的声音(呼吸音)或被引入到肺中的可听的见的声音(通过扣诊或语音)的形式是任何常规医疗检查的一个必需部分。但是,在有病的新生儿,由于婴儿个头小,不能配合和存在背景噪音大大限制了这些技术的价值。

测定和监测新生儿肺的状况是困难的,测定成年人肺的状况同样是挑战性的,尤其是病人失去知觉或不能配合时。这是对现时可用的监测肺的状况的技术提出的另一个限制。因此临床中显然需要一种简单的、非侵入的、方便的方法来密切监测肺的状况。同样地需要一种简单、非侵入性、方便的方法来检测其他的生物组织的状况,这些组织由于病理或类似原因

易于在他们的性状发生改变。

相应地，本发明克服或至少减少了上面技术中的一些问题。

发明概要

本发明的第一个方面是提供了一种原位测定生物组织性状的方法，所说的方法包括：

在第一个位置引入组织一个声波；

声波在组织中穿行后，在空间上与第一个位置相隔的另一个位置，检测这个声波；

计算从第一个位置穿过组织到达第二个位置的声波的速度和衰减；

分析该被检测的声音速度和衰减与生物组织性状的关系。

本发明的另一个方面是提供了一种测定生物组织性状的仪器，本仪器包括：

一个发声装置产生一个声波；

一个记录装置，记录下从生物组织的一个位置，穿过组织到达组织的另一个位置的声波；

一个分析装置，计算声音穿过组织的速度和衰减，最好能对记录的数据进行波谱分析。

本发明的一个优先方面是提供了一种原位测定病人呼吸道上气道的状态的方法，所说的方法包括：

在上呼吸道的第一个位置引入一个声音；

声音在上呼吸道中传播，到达跟第一个位置空间上隔开的另一个位置，测定这个位置的声波；

计算声音从上呼吸道第一个位置到达另一个位置的速度和衰减；并且

分析声音的速度和衰减和上呼吸道的状态的关系。

这种方法对监测睡眠型呼吸暂停特别有用。

本发明的另一个优先方面是提供了一种原位监测肺的性状的方法，所说的方法包括：

在胸部引入一种声波，使声音从胸腔的一边，穿过肺，到达胸腔的另一边；

测定声音从胸腔的一边，穿过肺，到达胸腔的另一边时的速度和衰减；并且

分析该衰减、声音速度和速度的传播（dispersion）与肺的状况的关系。

以前的工作表明单单测定声音的速度可以用来价估测肺的密度技术和了解肺充气的程度。但是还没有尝试评价用测定声音的速度和衰减作为临床工具的潜力。

本发明的再一个优先方面是提供了一种测定肺的充气的方法，所说的方法包括：

经胸廓引入一个声音，声音从胸腔的一边，穿过肺达到胸腔的另一边；

测定声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的速度和衰减；并且

找出肺的体积和充气与声音速度和衰减的关系。

本发明的还有一个优先方面是提供了一种预测婴儿慢性肺病的方法，所说的方法包括：
经胸廓引入一个的声音，使声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；
测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的声音速度和衰减；并且
把所测的声音速度和衰减跟没有慢性肺病的正常肺测得的情况进行比较。

本发明的又一个优先方面是提供了一种诊断肺病的方法，所说的方法用如下方式测定肺的容积：

经胸廓引入一个的声波，使声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；
测定声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的速度和衰减；
找出声音的速度和衰减和肺的密度的关系，把诊断的肺的密度和正常的肺的密度进行比较，以判定被诊断的肺是否有病。

本发明的又有一个优先方面是提供了一种防止肺损伤的方法，所说的方法通过以下方式监测肺的性状：

经胸廓引入一个声波，使声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；
测定声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的速度和衰减；
找出声音的速度和衰减与肺的容积的关系；并且
维持肺的容积在最佳容积，这样使肺大大减少膨胀不全和过度充气（容积性创伤）的危险。

本发明的另一个优先方面是提供了一种监测肺的状况的仪器，所说的仪器包括：
一种发声方式，能经胸廓产生声波，使声波从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；
一种记录方式，能记录从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的声音；
一种分析装置，能计算声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边时的速度和衰减，最好能对所记录的数据进行波谱分析。

附图的简要说明

图 1 是一个有中度疾病的肺的压力—容积曲线，说明肺容积的两个危险区以及中间的最佳安全窗（自 Froese, 1997 年）。

图 2 显示 (A)：从 5 个成年个体得到的屏住呼吸时残留气量 (RV)、机能余气量 (FRC) 和全肺气量 (TLC) 的声音压力水平 (dB, 分贝)、声音速度 (m/s) 对声音频率的曲线。(B)：孕期 26 周具有健康肺的婴儿的结果，每个数据点代表收集的 5 次测量的平均值± 标准差。

这些结果是用转换器（transducer）在成人的前胸第二右肋间和新生儿的右上胸的参考点获得的。在成人和婴儿，麦克风放置在跟转换器成直线的对面胸壁上。

图 3 表明声音的速度、组织的容积分数 h 、肺的平均密度间的关系。

图 4（a）是一个模拟胸腔声音特性的电路，图 4(b)说明用模拟电路模型测定的声波丧失大、中、小时的情况，它们代表当输入的声波压力水平是 105 分贝时，在胸部的麦克风被测得的声音输出压力水平。

图 5（a）说明在胸部的麦克风测得的声音压力值，在三个早产儿应用表面活性剂之前（pre）和之后(post)测定，此时转换器产生的声波值是 105 分贝(Sheridan 2000)。图 5（b）是图 5（a）的电路模拟图，表明在胸腔壁测得的声音压力值改变对肺的顺应性成三倍增加，这里变转换产生的声波值仍是分贝。

图 6 表明频率和衰减系数 α 间的关系，以组织分数 h 作为参数所绘的图。

详细描述

本发明的第一个方面提供了一种原位测定生物组织性状的方法；包括：

在第一个位置引入一个声波到组织；

声音在组织中穿行，测定与第一个位置空间隔开的另一个位置的该声音；

计算声音从第一个位置到另一个位置的穿过该组织的声音的速度和衰减；并且

找出该被测定的声音的速度和衰减跟生物组织性状的关系。

可以通过测定在组织中传播的声音的速度和衰减来检测生物组织的性状。这可以通过引入一个声波到组织特定的局部或位置，让声波透过组织传播，检测其从声源到目的地速度和衰减来实现，目的地有一个与声源空间上分离的接受器。

生物组织的性状指组织的某一特征，这些特征包括但不限于组织的组成、体积、状况或在身体中的位置。

生物组织包括任何单一组织或组成一个器官、身体一部分或区域的或组织群。组织可以由同一的细胞材料组成，也可以是复合的结构，如那些包括象胸腔（以胸腔为例它包括肺组织、气体、骨骼组织和肌肉组织）等身体区域中发现的结构。但是，优先指多孔的组织，该组织是由组织和气体组成的复合结构，或象骨组织一样有高密度和低密度区域。

组织优先指呼吸系统、尤其是肺组织或那些从呼吸系统的上呼吸道来源的组织。上呼吸道优先指从口腔部延伸到进肺前的气管。

在本说明书的整个描述和权利要求中，词语“包含”（comprise）和它的变化形式，如

“comprising”和“comprises”并没有意图排除别的附加物、成分、整体或步骤。

为了更好地利用本发明获得的生物—声学数据，对声波在组织中传递的理论方面的理解是必需的。

声音在肺软组织中传播的一个特征是声音的速度比组织（ 1500ms^{-1} ）或空气中（ 343ms^{-1} ）预期的低。这可以部分通过考察声音的速度 v 和声音在其中传播的肺组织的物理特性之间的基本关系来解析。关系式如下：

$$v = \frac{1}{\sqrt{\rho C}} \quad (1)$$

这里 ρ 是密度， C 是容积顺应性或或每单位容积的容积强度的倒数。测定声音在空气中的速度时，把空气的密度 1.2 Kg m^{-3} 和空气的顺应性 $7.14 \times 10^{-6} \text{ Pa}^{-1}$ 代入，得到声音在空气中的速度 342 ms^{-1} 。

Rice(1983)表明对于像肺一样具有紧密小室结构的多孔复合物质，本关系式也是成立的，但 ρ 和 C 由组织的平均或复合值代替。如用组织的容积分数 h 和气体的容积分数 $(1-h)$ 、各组成成分的密度和顺应性表达这些值，可得到组织密度的表达式：

$$\rho = (1-h)\rho_g + h\rho_t \quad (2)$$

和容积顺应性的表达式

$$C = (1-h)C_g + hC_t \quad (3)$$

这里 ρ 、 ρ_g 、 ρ_t 分别表示复合的、气体和组织的密度， C 、 C_g 、 C_t 分别表示复合的、气体和组织的顺应性。

把等式（2）和（3）代入等式（1），得到一个表达式，把经过该复合组织中声音的速率和组成该物质的组织和气体的容积分数以及物理性质联系起来：

$$v = \frac{1}{\sqrt{((1-h)\rho_g + h\rho_t)((1-h)C_g + hC_t)}} \quad (4)$$

必需注意的是空气的密度比大多数组织的密度小三个数量级，空气的容积顺应性比大多数组织的大约 4 个数量级。这可以用来测定肺中有可能见到的容积分数范围内（从 TLC 时的 0.05，到完全不张/塌陷的 0.5-0.9）声音在肺中的传播速度。这些速度可以用简化的等式（4）如下测定：

$$v = \frac{1}{\sqrt{h(1-h)}} \frac{1}{\sqrt{\rho_t C_g}} \quad (5)$$

等式 5 跟图 3 联合说明声音的速率依赖组织的容积分数、空气的容积分数、组织的密度和气体的顺应性。组织的顺应性和气体的密度对速度测定基本上没有作用。

在复合材料中声音的速度部分是由组织的密度和气体的顺应性决定的。从这得出的结果是就考虑声音的传播来说，肺软组织如同均匀质量负载的空气，因此声音在组织中传播的速率明显比空气中的慢。把组织密度 ρ_t 和气体顺应性 C_g 的已知值代入等式 (5)，得：

$$v = \frac{11.82}{\sqrt{h(1-h)}} \quad (6)$$

等式 (6) 中 v 对 h 的微分决定了在 $h=0.5$ 时速度有最小值，此时 $v=23.6 \text{ ms}^{-1}$ 。 $h<0.5$ 时速率随肺的密度降低而增加，相反，当 $h>0.5$ 速度随肺的密度降低而降低。这可由图 3 清楚地说明。

等式 (6) 是一个二次方程，表明对任一个测定的速度特值存在两个 h 值，这些值是：

$$h = 0.5 \pm \sqrt{0.25 - 139.56/v^2} \quad (7)$$

因此，要断定 h 是高于或低于 0.5，须以生理基础进行或在不同的测量中 h 改变时，进行成对的速率测定。关联的速度变化的方向（增加或降低）可以用来指示 h 高于或低于 0.5。因此，肺中组织和气体的容积分数以及肺的密度能直接通过测量声音在组织中传播的速率来测定。

声波可以通过任何非侵入的方式来引入，如扣诊，或用任何能产生可听见的声波的机械的、电子的或别的变频器。最好的是，被引入到组织中的声音具有很容易与环境中可能存在的噪音分辨开来的特性。例子如单音信号或正弦波。本发明较佳的一个具体例子是用一个电声变频器产生一种伪随机噪音（pseudo-random noise），并把它引入到组织中。此变频器最好接到所测生物组织的表面通过它声音的速度可被测量。此所用的伪随机噪音信号最好跟白噪音（white noise）信号有相似的特征，但又有这样的数学特性，使它的振幅能在该时间段的任何时刻及时定义。而且，较佳的是，引入到组织的伪随机噪音最好突然产生，较佳地为 0.1-20 秒的持续期，和所产生的音的频率最好在 20 赫兹—25 千赫兹，压力在 1 到 100 帕斯卡范围内。接着在一个空间上跟声音引入的位置隔开的另一位置记录下声音，最好在空间上与变频器位置不同的生物组织表面用声音检测手段（如麦克风）或振动探测器（如加速计）（它的频率反应在可听见的声波区是平的，尤其在 20 赫兹—25 千赫兹）测定。提倡用至少两个探测器来测量声音，一个放置在产生声音的声波变频器旁边，另一个放在所测组织上一个与第一个位置空间隔开的地方。这使得可听见声音变频器产生的信号（输入信号）的声压、相位和频率情况可以在被第二个空间上隔开的检测器检测前精确地定义。第二个检测器最好放在跟声音变频器和第一个检测器大致呈直线的位置。

检测器，特别是麦克风的输出可以用低噪音分离放大器和带通（band-pass）滤波器（其截断频率（cut off frequencies）和滑移性质（roll-off）依赖于所测组织的声音特性）放大。

例如对新生儿肺的测定，带通最好在 50 赫兹到 5 千赫兹，滑移则相当于一个 4 级线性相位滤波器。这些滤波器除去了任何很低频率环境噪音（如低于 10 赫兹），它们可能对滤过信号输入的自适应放大器（auto-scaling amplifiers）产生不利影响。

接着对检测器或麦克风的已放大的输出信号用任何必要的程序进行加工，对输入和输出信号进行交叉关系分析。

交叉关系函数可以用靠近声音变频器的麦克风的输出作为输入信号 $x(t)$ ，在组织的另一面第二个麦克风的输出作为输出信号 $y(t)$ 计算函数如下：

$$R_{xy}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T x(t)y(t+\tau)dt$$

这里 T 是测定时间， τ 是在计算 $R_{xy}(\tau)$ 时 $x(t)$ 、 $y(t)$ 间的延迟时间。

也可以测定系统在此时间区的脉冲反应。最好对脉冲反应进行快速傅里叶变换，把信号转换成频率区间，这样可以测定组织的转移函数。此转移函数对组织的性状提供了一个定量的指标，其中：

- (a) 转化的大小提供了跟在组织中传播的声音传递（它是频率的函数）相关联的数据（Rife and Vanderkooy, 1989）；
- (b) 转化的相位能用来计算声音变频器引入组织中的伪随机声音信号每个频率的相差、时间延迟和声音的速度。

可以用现在商业上提供的声音硬件和软件包来产生伪随机声音信号和进行原始数据加工。不被引入组织的外部信号，虽是伪随机声音信号的一部分，但被交叉关系加工强烈地抑制掉，因此改善了所作测量的质量。

声音通过组织的相对传递分隔的分析，可以用来辨别所测定组织的共振和抗共振频率。这些频率的改变可以用来评估组织局部解剖的区域性变化，这些变化可能跟病理有关。

尽管有许多把声源放到嘴中，对穿过肺的声音传递的实验观察，（Kraman 1983，Goncharoff 等 1989，Wodicka 和 Shannon 1990）但还没有理论模型来描述声音通过胸腔的传递。本发明以建筑声学上的双墙壁传递模型为基础（Fahy 1985），利用一个简单的模型来描述由一个可顺从的空气层隔开的双墙壁的声音衰减效应，这种情况存在于肺中。

这个模型的一个基本特征是涉及可以用等价电路来代替胸膛，以描述声音通过胸腔传递的相关特征。它的示意图如图 4 (a)。分析声音穿过胸腔传递的这个方法有利于用复杂的电路仿真软件如 SPICE 来探寻改变模型参数的效果。在等价电路模型中：

R_{cw} 是跟胸腔壁和实质有关的损失部分

M_{cw}, M_p 分别是胸腔壁和实质的表面质量;

C_{gl} 是肺的气体顺应性

P_{in}, P_o 分别是输入和输出声波的压力

R_0 是自由空间声音的阻抗 (414 MKS Rayls)

如图 4(b)所示, 这个模型可以用来模拟改变 R_{cw} 对胸腔的等价电路转移函数的效应。这个转移函数可以用数学表达式 $P_o(f)/P_{in}(f)$ 描述, 其中 f 是频率, $P_{in}(f)$ $P_o(f)$ 、分别是输入 (变频器)、输出 (胸部麦克风) 的声音压力 (SPL)。当 R_{cw} 降低时, 如图 4 (b) 曲线 1 和 3 所示, 转移函数逐渐变得更尖或共振。

在足够高的频率时, 全部三条曲线中声音的输出压力近于以 60 分贝每 10 个单位的速率渐近地下降。当频率高于上述共振频率时, 效应主要由近和远端胸腔壁的惯性质量 (inertial mass) 以及肺的分流气体顺应性决定。它们一起作用产生了每 10 个单位 60 分贝的下降, 因此胸腔在效果上相当于一个三级低通量电子滤波器。忽略损失, 对等价电路的分析表明, 胸腔的共振频率 f_0 可以用下式测定:

$$f_0 = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{2}{C_{gl}(M_{cw}+M_p)}} \quad (8)$$

而且, 如果测定了在 f_0 和在另一个高于 f_0 , 比如 $3 f_0$ 频率# (frequency well) 的转移函数, 用等价电路进行分析, 可以推导出肺的气体顺应性 C_{gl} 的表达式:

$$C_{gl} = \frac{4.18 \times 10^{-2} G}{f_0} \quad (9)$$

这里 $G = |P_o(f)/P_{in}(f)|$, 是在 $3 f_0$ 时测得的胸腔转移函数的数量。这个等式已经用 SPICE 模拟得到了证明。

接下来气体容积可以用等式 9 如下计算:

$$V_{gl} = \gamma P_0 C_{gl} \quad (10)$$

这里 γ 是绝热气体常数, P_0 是大气压力。

这个模型的另一个重要的应用如图 5 (a), 5(b)所示。图 5 (a) 说明在一个早产儿中实验测得的应用表面活性剂之前(pre)和刚刚应用之后(post)的胸腔转移函数(Sheridan 2000)。应用表面活性剂前对频率高于 1000 赫兹的声波传递速率有一个急速下降, 应用表面活性剂后下降向左方偏移, 同时衰减增加了 10 分贝。相似的 10 分贝的改变可以通过增加 C_{gl} 三个因数, 但维持别的参数恒定, 用本模型来模拟, 如图 5(b)所示。虽然在这些实验中没有测定肺的气体顺应性, 这用现在可用的技术也是不可能实现的, 但可以预测应用表面活性剂后顺应性会增加 (同时气体容积增加)。

可用本等价电路模拟的声音传播的另一个重要成分是图 4(a)所示的损失分量 R_{cw} ，它包括声音在胸腔壁和实质的损失。因为胸腔壁对声音来说很薄，在其上的耗散性损失可以忽略，但在实质的损失（包括众多由组成实质结构的气体和组织形成的一系列质量—顺应性界面）可以相当明显。曾提出一个模型来计算声音在实质的损失，它由水中的气泡组成，已有对它的分析。在这个模型中，因为需要声音来交替对这些气泡进行压缩和膨胀，产生了吸收。

研究表明（Wodicka, 1989）由 N 个气泡在距离 x 产生的平面波衰减由下面等式给出：

$$P(x) = P_0 e^{-\left(\frac{\alpha x}{2}\right)} \quad (11)$$

其中

$$\sigma = 16\pi^2 r_0^4 \rho_i c_i R / \{R^2 + (\omega M - 1/\omega C)^2\}$$

$P(x)$ 是 x 的声波压力(SPL)

P_0 是 $x=0$ 时的声波压力 (SPL)

r_0 是气泡半径

c_i 是组织中的声速

R, M, C 分别是气泡的有效机械阻抗、质量和顺应性。

衰减（单位为 dB/cm） $\alpha = \frac{P(x)}{P_0}$ ，可以写成以下式：

$$\alpha = 4.35 N \sigma \quad (12)$$

这是 R, M, C 的复合函数，但认识到气泡（alveoli）的声波振动主要由远远低于共振的频率（对实际气泡尺度 < 10 kHz）时气泡的顺应性 C 决定，可以推导出一个简化的表达式来描述衰减。衰减的简化表达式如下所示：

$$\alpha = 2.36 \times 10^{-2} r_0^6 f^3 N \quad (13)$$

每单位体积气泡的数量跟气体分数 $(1-h)$ 的关系式大致如下：

$$N = \frac{3(1-h)}{4\pi r_0^3} \quad (14)$$

因此等式 13 可写成

$$\alpha = 1.35 \times 10^{-3} \frac{f^3 (1-h)^2}{N} \quad (15)$$

从这些等式中可以看出：

(a) 吸收跟气体分数 $(1-h)$ 的平方有关，组织分数 h 少量的增加，能引起高频率时的衰减明显降低（图 6）。这可以用来解析临床中观察到的肺的肺实变（pneumonic consolidation）后高频声波穿过胸腔壁的速度增加的现象。

衰减明显降低(图6)。这可以用来解析临床中观察到的肺的肺实变(pneumonic consolidation)后高频声波穿过胸腔壁的速度增加的现象。

(b) 衰减是频率 f 和气泡直径 r_0 两者的函数。这可以部分解析高频时传递的声音在成人和新生儿都快速下降。对气泡直径的依赖可以解析在肺气肿时声音通过胸腔的传递速度下降的现象。

而且, 这些等式表明:

(a) 吸收跟气体分数 $(1-h)$ 的平方有关;

(b) 声音传播的衰减是频率和气泡半径的函数。

利用声音在组织中的传播速度和组织自身特性间的这些关系, 有可能找出声音的度量和肺的病理或别的生物组织的病理、性状等的可使用的关系。

这个方法利用分析某给定的声波通过组织传播的速度和衰减, 提供了一个对组织性状进行连续实时地测定方法。它成年人、婴儿, 人和动物都可以用。特别是本发明可用来测定婴儿呼吸系统状况, 而现在常规的用听诊分析呼吸系统性状的方法, 需要发声配合, 婴儿是不能配合的。本法对于重病、失去意识、不能反应或发声的病人测定肺的状况也是有用的。

本发明的一个优先方面是提供了一种原位测定病人呼吸道上部气道状态的方法, 所说的方法包括:

在上呼吸道的第一个位置引入一个声音;

声波在上呼吸道中传播, 在与第一个位置空间上隔开的另一个位置测定该声波;

计算该声音穿过上呼吸道, 从第一个位置到第二个位置时的速度和衰减; 并且

分析该声音的速度和衰减和上呼吸道状态的关系。

上呼吸道的状态可包括上呼吸道的任何状况, 如气道堵塞或开放。测定该上部气道的关闭或塌陷对诸如在阻塞性睡眠型呼吸暂停(obstructive sleep apnoea, OSA)等状况中特别有用。

呼吸暂停, 尤其是阻塞性睡眠型呼吸暂停(OOSA)跟睡觉时上呼吸道的关闭和呼吸暂停(lapses in respiration)紧密关联。本发明用声音变频器往气管中引入一个伪随机噪音, 最好经一个硅橡胶鼻状接头从上部气管某一个位置导入。在正常呼吸时, 气道是开放的, 该声音经气道由气管传递到肺, 接着经肺软组织和胸腔传到胸部表面。在胸部连上一个声音检测器, 如麦克风。在胸部区域测得的声音变化可以用来模拟上呼吸道的开放程度。胸部区域可包括从口腔下面延伸到肺的下面的区域。

麦克风最好放在胸的上部, 一般低于颈部, 刚刚高于肺部。

当气道关闭时, 声音通过组织的传播而降低, 以致用放在胸部的麦克风不能检测到。因

此，当声音下降低于一定值时，可能表示气道已经关闭。如果放在胸部的麦克风测定器检测到的信号低于某一预设的值，就产生报警信号，提示气道受阻。警报可叫醒病人，这常常会使该气道接着重新开放；或者提醒在对 OSA 或其他的气道机能障碍进行监测的病人的护理人员。用本方法检测气管阻塞或关闭有几个益处，它包括：

(a) 本技术是非侵入的；

(b) 本技术可同样用在新生儿和成人，人或动物；

(c) 用本技术监测气道的开放，没有别的呼吸暂停检测装置中发生的氧气消耗和运动缺乏。因此，病人对氧气损耗的敏感性是在氧气损耗发生之前检测，减少了因规律呼吸过长停止或暂停和氧气缺乏引起不适和组织损伤的可能性。本方法可用来设定病人为了保持气道开放需要的最佳持续气道正压，(CPAP)。

本发明的另一个优先方面是提供了一种原位监测肺的状况的方法，所说的方法包括：

在胸部引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；

测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的声音的速度和衰减；并且

分析声音的衰减、速度和速度的分布和肺的状况的关系

以前的工作表明单单测定声音的速度可以用来估测肺的密度和充气程度。但是还没有尝试评价用测定声音的速度和衰减作为临床工具的潜力。

肺的状况可以从下面一组中选择，它包括但并不限于：

(a) 肺组织的密度；

(b) 肺的气体容积；

(c) 部分塌陷（膨胀不全）；

(d) 区域血液容积，间质性水肿；以及

(e) 肿瘤等局部性肺病，肺气肿等整体性肺病。

随后，这些肺的状况可以跟正常、健康的肺进行比较。

为了测定肺的状况，本发明的方法是优选在胸腔的一边优选地用声音变频器引入一个声波到胸腔，随后到肺，在胸腔的另一边放一个检测器或麦克风测定传来的声音，计算声音的速度和衰减。以前测定肺的状况和容积是经气管引入声波到肺组织中。这个方法对肺有一些问题，因为不知道气管和胸腔壁的距离，不能够选择性辨别气管和肺软组织对引入声音速度的影响。在别的测量技术中，声音是由个体呼吸、咳嗽、说话产生或通过叩诊导入的。但是，其中一个重要限制是这些声音的特性是个体依赖性的，无法控制，尤其是新生儿，它们不能按吩咐可靠地产生需要的声音。

本发明通过引入一个已知、精确定义波谱内容的声音作为研究工具，提供了一种测定上呼吸道、胸腔等生物组织声波特性的新型方法。对肺来说，在胸腔壁直接引入声音，记录穿过胸腔的声音，消除了从气管引入声音的不确定性。并不限于此理论的是，研究表明在声音通过胸腔传播时，对速度改变起主要作用的是肺软组织，气道对声波速度和衰减的改变的作用是不重要的。

许多肺病具有特性，它们能用胸部的听诊来测定 (Low and Robinson, 1970)。在正常的肺，频率超过 300—400Hz 的声波被胸腔组织重度衰减，听诊时呼吸音柔和，语音低沉、听不到耳语音。相反的是，肺实变大大降低了高频声波的衰减，导致特征性的呼吸音“支气管呼吸音”和耳语音（高频）强的传播（叫做耳语胸语音 *whispering pectoriloquy*）。另一方面，胸腔积液，一般增加低频音的衰减，引起口音有强的鼻音，叫做咩音 (*aegophony*)。

已有考察肺的状况对健康肺中声音衰减的影响的研究结果发表。但是，这些研究没能测定肺的充气对声音衰减的效应。本发明利用胸部引入的声波，测量声音的速度和衰减来测定肺的状况。用本发明评测的肺的状况可以包括肺的密度和容积。但是，通过把某些已知肺的状况有关的声音的速度和衰减的变化跟用一个正常、健康的肺所测的声音速度和衰减关联起来，别的肺的状况就可能测定。

组织的密度可以单用声音速度来测量。但是，声音衰减也可以用来作为测定组织密度的参数。组织密度是该组织中液体或血液量的衡量。在肺中，通过跟正常、健康的肺进行对比，它也可以作为气体容积、局部塌陷（膨胀不全）、局部血液容积、间质性水肿、如肿瘤等灶性疾病和如肺气肿等整体性疾病的指标。

本发明另一个优先方面是提供了一种测定肺的充气的方法，所说的方法包括：

在胸部引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；

测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；并且

分析声音速度和衰减的变化跟肺的容积和充气的关系

肺的气体容积跟肺的密度成反比，可以用声音的速度、尤其是声音的衰减来测定[#]。而且，对声音从胸腔的一边，穿过肺组织，到达胸腔的另一边的速度的测定可以跟肺容积的变化（充气）关联起来。这可以分开作，或在临床干预改变肺的充气程度期间或之后作。所作的测定包括：

(a) 在用表面活性剂处理之前和之后不时地做

(b) 存在肺透明膜病和（或）肺膨胀不全时，开始持续正压通气（Continuous Positive Airway Pressure, CPAP）恢复肺的容积之前或之后不时地做；

(c) 在开始机械通气之前或之后不时地做；和

(d) 在支气管内插管之前或刚做完后。

声音速度尤其是声音衰减的变化程度可一起提供了一个表示肺充气程度的更决定性指标。肺充气可以单个测定，也可以连续测定，因此能够监测肺病以及其治疗的进展情况。这对于在一段时间内治疗和监测早产儿的肺功能障碍特别有用。

本发明的另一个优先方面是提供了一个预测婴儿慢性肺病的方法，所说的方法包括：

经胸廓引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；

测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；并且

跟没有慢性病的正常肺进行所测的声音速度和衰减的比较。

由于肺过高或过低充气引起的不正常的肺密度，可能跟婴儿中增高的肺损伤和发展慢性肺病的趋势相关。因此测量早产儿中声音速度和衰减（它们跟肺的密度有关），可以使肺的充气最优化，减少犯慢性肺病的危险。

声音的速度和衰减可以在第 1、2、3、5、7、10 和 14 天或任何时间间隔测量，以后以周为间隔测量，直到约 36 周。作为一种比较，和对本发明中测量的补充，可以在测量声音的同时用金标准或早期建立的氦稀释法测量肺的绝对体积。从那些逐渐发展慢性肺病（由 28 天龄或绝经后 36 周龄依赖氧气来确定）的婴儿得来的结果跟那些不得病的婴儿得来的结果进行比较。

本发明还有一个优先方面是提供了一种诊断肺病的方法，所说的测肺的密度方法包括：

经胸廓引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；

测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；并且

分析声音的速度和衰减跟肺的密度的关系，比较别诊断的肺的密度跟正常肺的密度以确定被诊断的肺是否有病。

有一种相似的技术，能用来帮助诊断肺的疾病，同样地，在胸部引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边。测得的声音速度和更好为声音的衰减，跟正常的、健康的肺进行比较。因为得肺病时常常表现肺的容积下降，这种对比可以用来指示一个人的肺是否有生肺病的趋势。一般的肺病包括肺气肿、哮喘、局部萎陷（肺膨胀不全）、间质水肿和灶性疾病（如肿瘤）以及整体性疾病（如肺气肿）两者。这些病中的每一种都可以将测量穿过发病的肺的声音的传播速度和衰减和正常状况下的肺时的传播速度和衰减的对比来确定。

本发明再有一个优先方面是提供了一种预防肺损伤的方法，所说的方法包括用如下方式

监测肺的状况：

经胸廓引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；

测定从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度和衰减；

分析声音的速度和衰减和肺的容积的关系；并且

保持肺的容积在一个最佳的容积，从而大大地避免减少肺膨胀不全和过度充气（体积性创伤）的发生。

本发明提供了一种可靠的方法来原位监测肺的密度和容积。但是也可以作为预防肺损伤的方法，同样通过经胸廓引入一个声波，使它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边。

测量从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的该声音的速度。它可以作为肺的容积的指标，以此用法维持最佳肺的容积，从而大大地避免肺膨胀不全和过度充气（容积性创伤）的危险。这些最佳的肺容积值如图 1 所示，存在一个安全窗能减少引起肺损伤的可能性。这个窗以过低充气 and 过度充气时的肺体积为边界。如果肺的体积维持在这个窗口内，能减少肺损伤的可能性。但是，为了确保肺的容积不要过度增高或降到肺膨胀不全的水平，必需经常监测肺的容积。

本发明的还有一个方面是提供了一种测量生物组织性状的仪器，本仪器包括：

一种产生声音的装置，能产生声音；

一种记录装置，记录从生物组织的一个位置，穿过组织，到达该组织的另一个位置后的该声音。

一种分析装置，用此计算该声音穿过该组织的速度和衰减，最好能对记录的数据进行波谱分析。

本发明的再有一个方面是提供了一种监测肺组织的性状的仪器，本仪器包括：

一种产生声音的装置，能经胸廓产生声音，使该声音从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边；

一种记录装置，记录从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边后的该声音。

一种分析装置，用其计算该声音它从胸腔的一边，穿过肺到达胸腔的另一边的速度和衰减，最好能对记录的数据进行波谱分析。

本发明可以用来提供一种测量声音的速度的监测系统，为了测定患者肺的充气程度，最好把声音速度的数据跟声音衰减的测量结合起来。脉冲反应的波谱分析能够显示声音信号中较其它占更重要位置的频率成分，它们可用来作为组织病态或不正常的指标。

测量和应用生物组织的声音信号的益处并不限于肺、气道和别的跟呼吸有关的组织。本

发明可以用来检测别的多孔结构和具高、低密度成分的复合生物组织的密度，其中实体对多孔组织的比率引起所测声音的速度和衰减的改变。

本发明将进一步用例子和图详细描述。可以理解下面的叙述仅是示例性的，并不限于此，或作为对以前描述的本发明应用通用性的限制。

参考文献

澳大利亚和新西兰新网络, 年报, 1996-1997 年度报告(Australian and New Zealand Neonatal Network. Annual Report, 1996-1997.)

波美·JH., 病人的国际随机控制试验引发新生儿呼吸困难综合症的供氧, Arch Dis Child 82:F5-F10, 2000 年。(Baumer JH., International randomised controlled trial of patient triggered ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. Arch Dis Child 82:F5-F10, 2000)

波恩斯坦·G、曼尼罗·FL、赫尔德·GP、卡拉翰·JD、布尔·DH、索拉·A、阿里格洛·RL、霍夫曼·GL、弗兰茨·ID 3rd、乔奇·BI、罗伯茨·JL、德拉·克鲁兹·TV 和科斯塔·E, 随机同步比较多心试验和新生儿常见间歇性强制供氧, J Pediatr 128: 453-63, 1996 年。(Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, Callahan JD, Bull DH, Sola A, Ariagno RL, Hoffman GL, Frantz ID 3rd, Troche BI, Roberts JL, Dela Cruz TV, and Costa E., Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates, J Pediatr 128: 453-63, 1996)

德莱弗斯·D、, 巴赛特·G, 索勒·P 和索蒙·G, 高膨胀压力下的间歇性正压换气过度引起肺的微细血管损伤速率, Am Rev Resp Dis 132: 880-884, 1985 年。(Dreyfuss D, Basset G, Soler P and Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. Am Rev Resp Dis 132: 880-884, 1985.)

费哈·F, 声音和结构振动、辐射、传输和响应, 伦敦, 学术出版社。(Fahy, F.(1985) Sound and Strutral Vibration. Radiation, Transmission and Response. London: Academic Press.)

Froese AB, 在肺损伤中肺容量的作用: HFO 在易于肺膨胀不全的时候(Froese AB.Role of lung volume in lung injury: HFO in the atelectasis-prone lung. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 90:126-130, 1989)

福勒斯·AB, 对于成人呼吸困难综合症的高频振动供氧: 这一次让我们做正确, Crit Cae Med 25: 906-908,1997 年。(Froese AB. High frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome: Let's get in right this time! Crit Cae Med 25: 906-908,1997)

格斯特曼·DR、密顿·SD、斯托达德·RA、梅瑞荻斯·KS、摩纳哥·F、伯特兰·JM、巴蒂斯迪·O、拉亨吉斯·JP, 弗兰克斯·A 和克拉克·RH, 普洛沃对新早期高频振动供氧试验: 改善了在儿科呼吸困难综合症肺和临床的成果, 98: 1044-1057, 1996 年。(Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, Battisti O, Langhendries JP, Francois A and Clark RH. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome Pediatrics. 98: 1044-1057, 1996.)

冈查洛夫·V、雅各布·JE 和库格尔·DW, 人类肺的多频声学传播, Med. Biol. Eng. Comp.27:513-519, 1989 年。(Goncharoff, V., Jacobs, JE, and Cugell, DW Wideband acoustic transmission of human lungs. Med. Biol. Eng. Comp.27:513-519, 1989.)

HIFI 学习研讨会, 高频振动供氧与常见的机械的供氧, 在处理早产婴儿呼吸困难的比较, N Engl J Med 320: 88-93, 1989 年。(HIFI Study Group. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical in the management of respiratory failure in preterm infants. N Engl J Med 320: 88-93, 1989.)

约比·A, 肺的表面活性剂的治疗, N Engl J Med 328: 861-864, 1993 年。(Jobe A. Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med 328: 861-864, 1993.)

克雷曼·S.S, 低频声音通过普通人肺的速度, J. Appl. Physiol. 55: 1862-1867, 1983 年。(Kraman, S.S. Speed of low-frequency sound through lungs of normal men. J. Appl. Physiol. 55: 1862-1867, 1983.)

洛·RD 和鲁宾逊·BF, 对于临床方法的一个生理学手段, 邱吉尔, 伦敦, 1970 年。(Lowe RD and Robinson BF. A physiological approach to clinical methods. Churchill, London, 1970.)

麦克卡洛·PR、菲克·PG 和福勒斯·AB, 缺少表面活性剂的兔子在高频振动供氧过程中, 肺容量的保持避免了肺损伤, Am Rev Respir Dis 137: 1185-1192, 1988 年。(McCulloch, PR, Forkert PG and Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high-frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. Am Rev Respir Dis 137: 1185-1192, 1988.)

诺斯威·HQ、罗森·RC 和波特·DY, 肺的疾病跟随透明膜的呼吸疗法, N Engl J Med 276: 357-368, 1967 年。(Northway HQ, Rosen RC and Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. N Engl J Med 276: 357-368, 1967.)

莱斯·D.A., 肺部软组织中的声音速率, J. Appl. Physiol. 54: 304-308 (Rice, D.A. (1983) Sound speed in pulmonary parenchyma. J. Appl. Physiol. 54: 304-308)

莱福·DD 和范德克伊·J, 转换测量功能与最大长度结果, *J Audio Eng Soc* 37: 419-444, 1989 年。(Rife DD & Vanderkooy J. Transfer function measurement with maximum length sequences. *J Audio Eng Soc* 37: 419-444, 1989.)

谢里丹·B, 关于早产婴儿肺膨胀的声学评价, B. Med. 学术论文, RCBHR、默纳什大学 (Sheridan, B (2000) Acoustic evaluation of lung inflation in the preterm infant. B. Med. Sci. Thesis, RCBHR, Monash University.)

塔西乍德·A 和雷诺兹·EOR, 支气管发育不良所到的透明膜病的发病机理, *Am J Pathol* 82: 241-264, 1976 年。(Taghizadeh A & Reynolds EOR. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 82: 241-264, 1976.)

瓦迪克·G.R 和斯诺·D.C., 声音在近喉门的人的呼吸系统的低频传输的传递功能, *J. Appl. Physiol.* 69(6):2126-2130, 1990 年。(Wodicka, G.R. and Shannon, D.C. Transfer function of sound transmission in subglottal human respiratory system at low frequencies. *J. Appl. Physiol.* 69(6):2126-2130, 1990.)

瓦迪克·GR、史蒂文斯·KN、格拉·HL、克拉弗·EG 和斯诺·D.C., 在呼吸系统中声音传输的模型, *EEE 生态群系论文集, 英语*, 36:925-934, 1989 年。(Wodicka GR, Stevens, KN, Golub, HL, Cravalho, EG and Shannon, D.C. A model of acoustic transmission in the respiratory system. *IEEE Trans Biomed. Eng.* 36:925-934, 1989.)

具体实施方式

例 1: 成人肺容积的测定

在五个健康的成年人胸部的许多不同位置, 测定了声音从胸腔一边传到另一边的速度和衰减, 声音的频率在 50—1000Hz 范围。它们是肺的容积在残余气量 (RV) 和全肺气量 (TLC) 间变化时测定的。在胸的右上区选一个参考点。在这个位置, 发现了一个频率区 (100—125Hz), 声音的衰减大大降低, 衰减的程度和肺的充气直接相关 (见图 2A 上栏)。在 RV 和 TLC 间衰减的差别大约为 7.5dB, 统计以上差别有明显意义 ($P=0.028$)。并且发现声音的速度低, 平均约 30 米/秒 (m/sec), 对肺的充气程度有明显、强烈的敏感, 在 TLC 时比 RV 时明显快 (图 2A 下栏)。本研究中发现证据表明充气对声音速度和衰减的效应在胸腔的不同位置不同, 尤其在较低的部位。这可能部分归因于心脏和肝 (在 RV 时) 在声音通路中的位置。

本分析方法可以测定相位偏移和作为频率函数的速度。本工作表明在所研究的频率整个

范围内声音在肺软组织中的速度是发散的，或者频率依赖的。这是相当重要的，因为理论上声音速度和频率间的关系依赖于肺的局部顺应性和惯性（inertial）特性（即是质量依赖的）。这些特性可以提供有关该肺有价值的信息，因为它们部分由肺泡隔的状况、肺软组织液体浸润的程度以及肺膨胀不全的范围来决定。

原始试验数据是从对新生儿重症监护室中的新生儿中收集的。图 2B 是一个有健康肺的孕期 26 周的婴儿得来的样本结果，说明可以用本发明来测量那些不能配合、但又处于充满噪音的重症监护环境中的特别必须研究关注的个体。有趣的是，新生儿中声音衰减最低的频率区（约 300 Hz）比成人的高。另外，虽然声音的速度和频率间的关系相对成人的 125Hz 来说，在约 300 Hz 有一个最低点，但跟成人一样，婴儿中也存在声音速度的发散现象的证据。

例 2：测定兔子肺的密度

实验是使用 1—2 Kg 的新西兰白兔做的。之所以选择这些动物是因为它们大小跟人类新生儿相似，他们广泛用作新生儿表面活性剂缺乏的模型。在进行气管切开术（其中在气道中插入一根 3mm 的气管内导管，以使用常规新生儿呼吸器供氧换气）之前，动物静脉注射硫喷妥钠麻醉（Bournes BP200C）。静注芬太尼维持麻醉。胸部剃去毛，在多个预先定下的点（包括右上胸整个部的参考点）固定好麦克风和变频器。接着把动物放到一个整身体积描记器中，在整个实验中，一定间隔监测肺的绝对气体容积。潮气量则用一个接到气管切开术中的导管上的呼吸素队描记器（pneumotachograph）连续测定。在麦克风放置的每个位置测量声音的速度和衰减，每个观察值是 10 次重复测量的平均值。

肺病引起肺的密度改变，考察其对声音速度和衰减的效应是通过比较三组肺状况不同的兔子实现的：

第一组 — 正常肺（n=10）；

第二组 — 用盐水灌洗使肺表面活性剂缺乏(n=10)；

第三组 — 用一个左心房气囊导管充气使肺水肿（n=10）。

在每组动物中，考察肺的充气程度改变引起肺的密度改变的效应是通过动态和静态条件下的测量实现的：

（1）在机械通气中的动态测量。在机械通气中声音的速度和衰减可在终末正压（PEEP）各种水平呼气（包括 0、5、10、15、20 cmH₂O）时测定。在末段呼气时的绝对肺容积和潮气量可以在各种 PEEP 水平进行测量。PEEP 范围宽可以确保在整个大范围肺容积内进行观察，从过低充气到过度充气，包括最佳充气。

(2) 在呼吸暂停时的静态测量。简短换气过度抑制自发的呼吸，使肺的体积瞬时保持恒定，测量声音的速度和衰减。可以用在-10 到 30 cmH₂O 间改变气道的压力，达到在低于机能性余气量 (FRC) 到 TLC 间改变肺容积。研究静态条件下的肺，可以在极端肺容积下进行观察。这些结果直接可与成人屏住呼吸的情况相比，证明本发明的相互关联技术能增加该系统的可靠性，抗呼吸音的干扰。

(1) 死局的静态测定，在完成上面的 (2) 后，应用致死剂量的麻醉，在同样的肺容积范围内象 (2) 一样重新测量声音的速度和衰减。然后在解剖肺之前夹住气管，使其的充气压力为 10 cm H₂O，这样使它们从胸游离，可以测量它们的重量和密度。为了说明成人研究中观察到的声音速度和衰减的区域差异性，最后跟肺在完整的胸腔中被研究一样，在相同的水平对切下的肺的声音特性进行了测量。这种分析的一个重要方面是可以对比死亡前后所得的结果，从而证明是否所用的相互关联技术能抗心音的干扰。

例 3: 测量婴儿肺的充气

要作为一个有价值的临床工具，声音的速度和衰减的测量一定要对肺的充气变化敏感，它们是一个临床很重要的数值。为了验证临床上施加一种能可信地改变肺的充气程度干预，声音的速度和衰减是否有可测的改变，曾作过一个测试。发现临床干预引起肺的充气程度明显变化后，声音的传递和速度相应地改变，并且它们可以用本发明测量。

例 4: 预测慢性肺病

也必须测定对不正常肺的密度的声音测量是否有证据能作为肺的过低充气或过高充气的指标，因而和作为结局的慢性肺病的发展相关。据发现以后逐渐发展慢性肺病的婴儿比从无慢性肺病的婴儿在生命的开始几天更常有不正常的肺密度。对一群 (n=30) 早产儿 (因为孕期少于 30 周，有高度产生慢性肺病的危险) 作了一系列声音速度和衰减的测量。在这群婴儿中，用本发明估计约 65% 的婴儿在 28 天龄仍然要依赖氧气，约 30% 婴儿在绝经后 36 周龄仍然需要依赖氧气。

最后需要理解的是在不偏离上述发明的精神的情况，可以做各种别的修饰和/或改变。

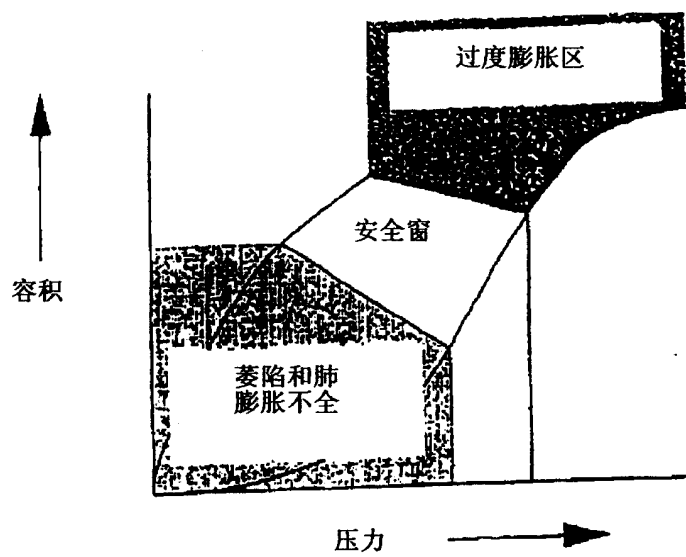


图 1

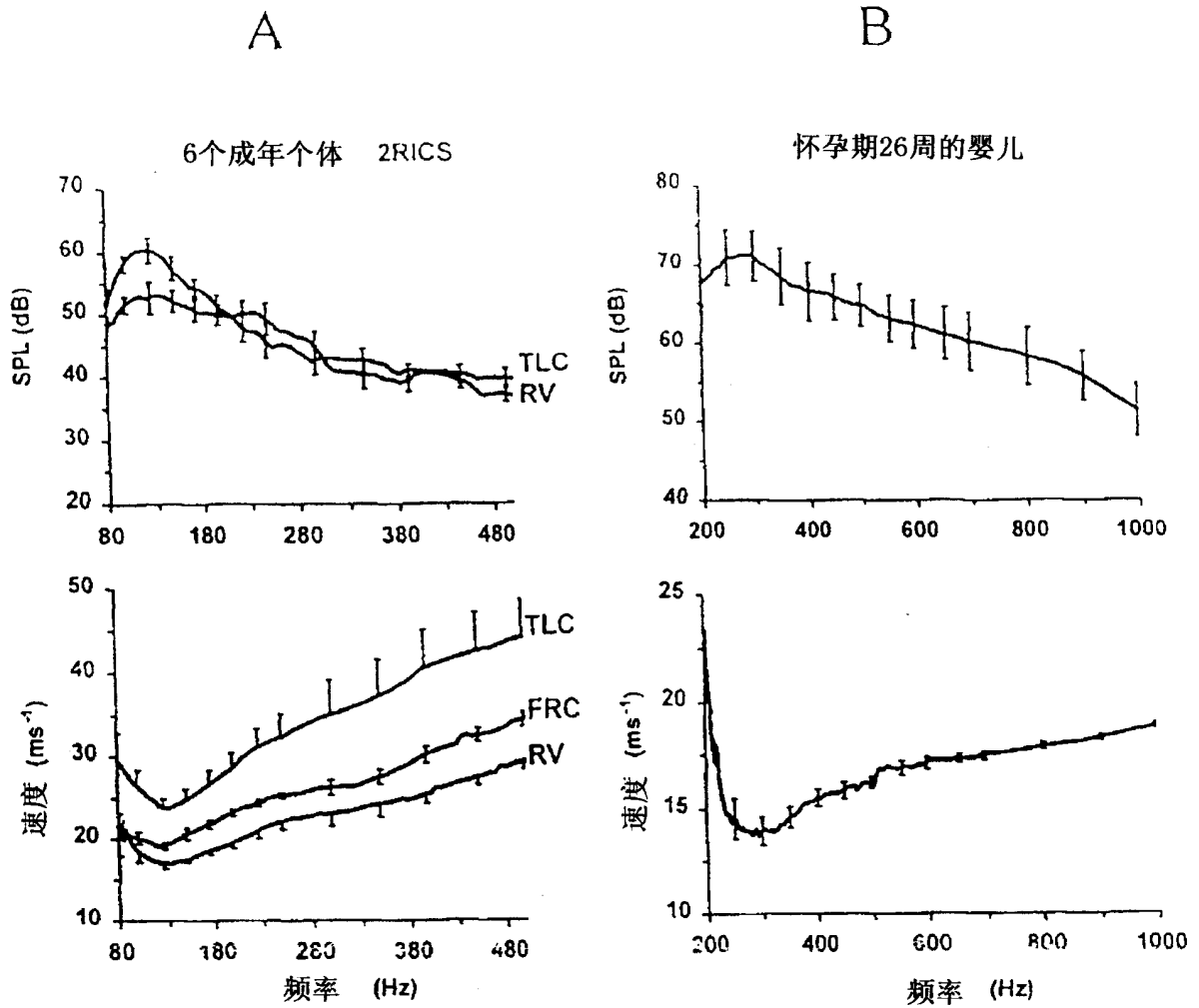


图 2

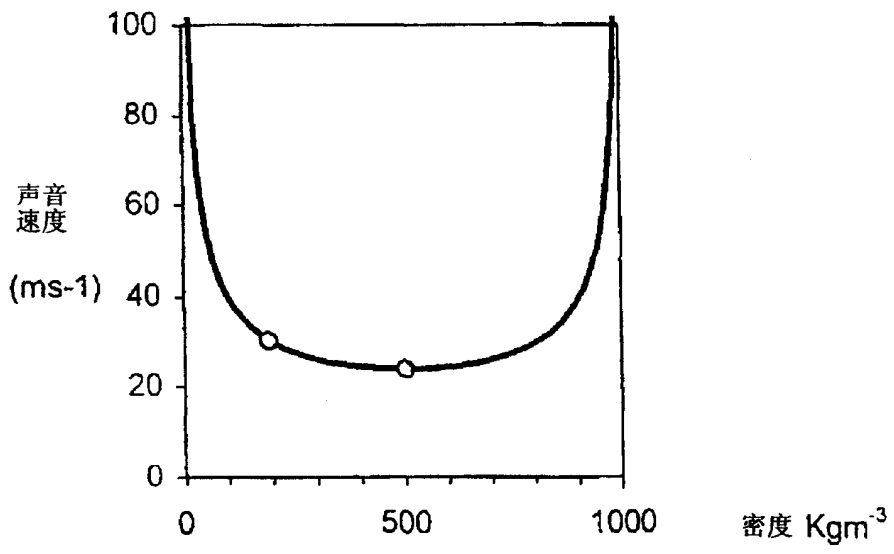


图 3

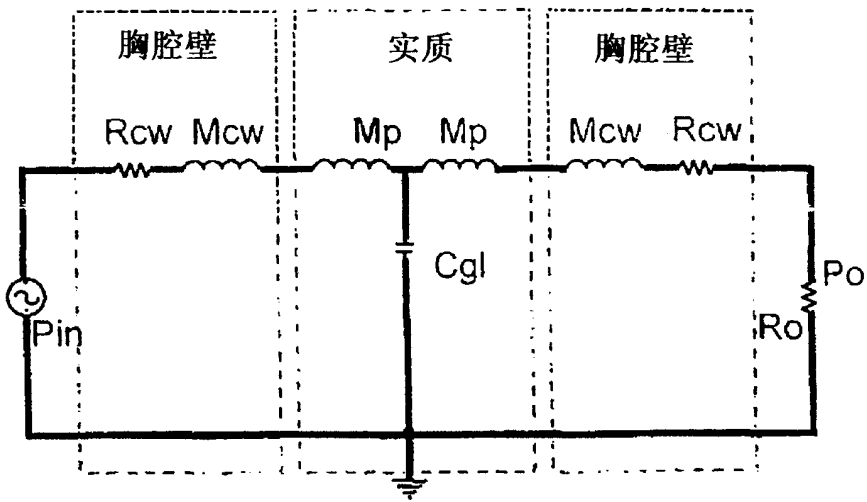


图 4a

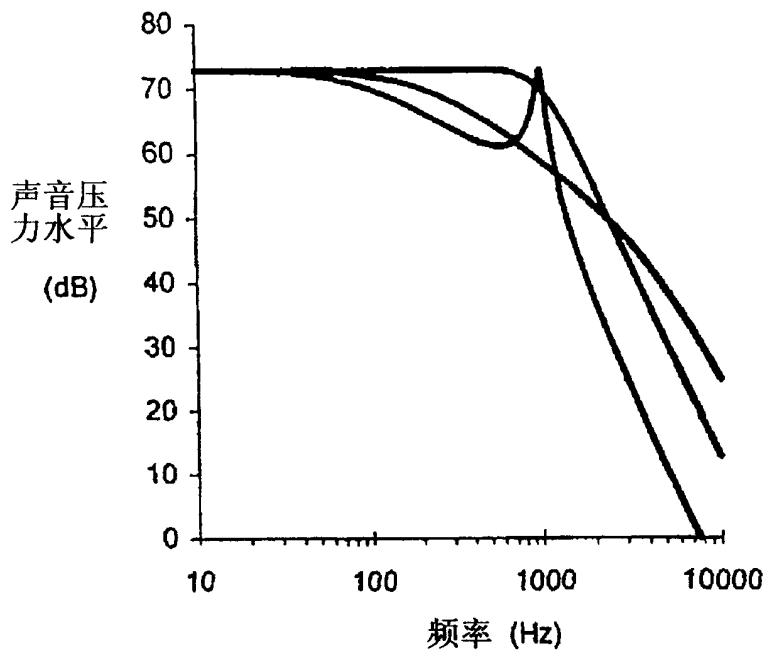


图 4b

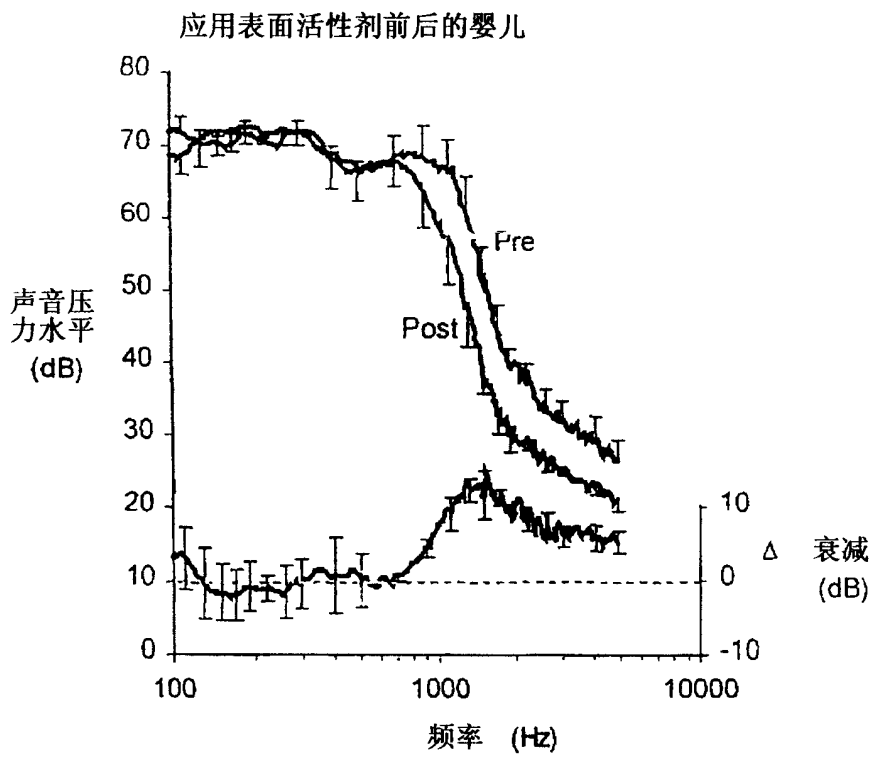


图 5a

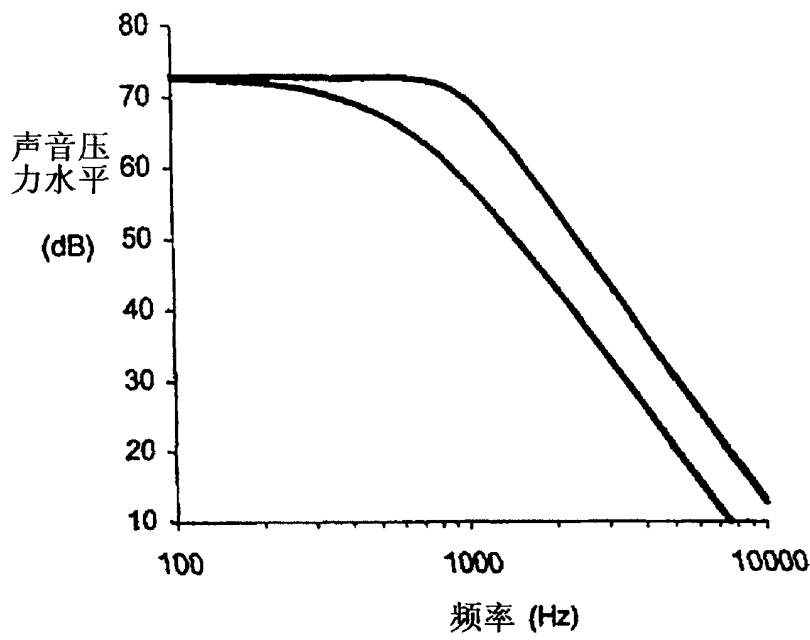


图 5b

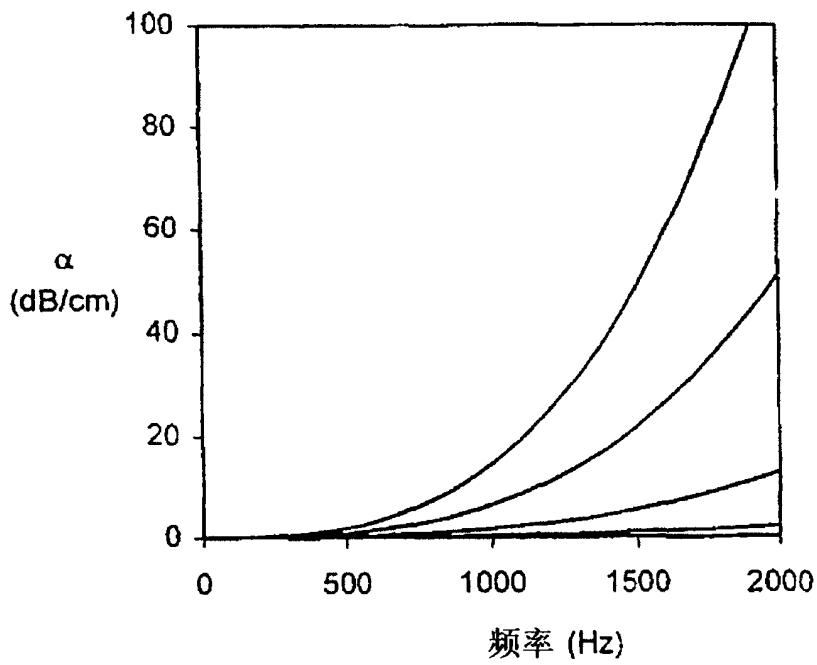


图 6