



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101208044 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200680020658.2

A61B 7/00(2006.01)

(22) 申请日 2006.06.09

A61B 5/08(2006.01)

G01H 15/00(2006.01)

(30) 优先权数据

2005903034 2005.06.10 AU

(56) 对比文件

WO 93/11703 A1, 1993.06.24, 说明书第2页  
第1行-第30行, 附图1.

US 4326416, 1982.04.27, 说明书第2栏第  
59-64行, 第3栏第49-65行, 附图1-11.

CN 1559344 A, 全文.

, BRUNO LOUIS. etc. Dual assessment  
of airway area profile and respiratory  
input impedance from a single transient  
wave. J Appl Physiol 90. 2001, 902001-12-31.

审查员 杨德智

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.12.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/AU2006/000797 2006.06.09

(87) PCT申请的公布数据

W02006/130922 EN 2006.12.14

(73) 专利权人 泰来松儿童健康研究院

地址 澳大利亚西澳大利亚州

(72) 发明人 彼得·斯莱 佐尔坦·洪托什

辛迪·坦林

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限

公司 11127

代理人 李辉

(51) Int. Cl.

A61B 8/12(2006.01)

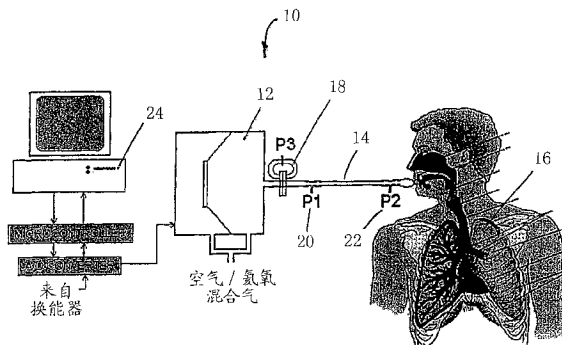
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 2 页

(54) 发明名称

测量呼吸系统的声阻抗的方法

(57) 摘要

本发明提供了测量呼吸系统的声阻抗的方法以及呼吸道疾病或紊乱的诊断或监测治疗的方法。测量呼吸系统的声阻抗的方法包括以下步骤：选择声波的频率范围，将所述声波引入呼吸系统，并从呼吸系统接收声波。该方法还包括以下步骤：针对呼吸系统的多个容量或多个容量范围来确定声阻抗。每个容量或者每个容量范围内的容量都大于RV或FRC而小于TLC，从而所确定的声阻抗对于各个容量或容量范围是特有的。此外，该方法还包括以下步骤：确定所述呼吸系统的声阻抗的容量依赖性或者容量范围依赖性，以及通过对所述声阻抗对容量或容量范围的依赖性进行分析来表征所述呼吸系统。



1. 一种测量呼吸系统的声阻抗的方法,该方法包括以下步骤:  
选择声波的频率范围,  
将所述声波引入所述呼吸系统,  
从所述呼吸系统接收声波,  
针对所述呼吸系统的多个容量或多个容量范围来确定声阻抗,每个容量或者每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC,从而所确定的声阻抗对于各个容量或容量范围是特有的,  
确定所述呼吸系统的声阻抗的容量依赖性 or 容量范围依赖性,以及  
通过对声阻抗对于容量或容量范围的依赖性进行分析来表征所述呼吸系统。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述声阻抗是在共振或反共振条件下或接近共振或反共振条件下确定的。
3. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中,所述声波的频率被选择为,使得所述呼吸系统的声阻抗主要由人体呼吸系统的预定内部区域来决定。
4. 根据权利要求 3 所述的方法,其中,所述预定内部区域包括气管,但不包括肺的外围。
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所选择的频率大于 40Hz。
6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所选择的频率大于 60Hz。
7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所选择的频率大于 100Hz。
8. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述声波引入所述呼吸系统,并在所述呼吸系统的容量变化期间从所述呼吸系统接收。
9. 根据权利要求 1 所述的方法,该方法包括以下步骤:  
针对所述呼吸系统的多个容量来确定声阻抗,每个容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC,从而所确定的声阻抗对于各个容量是特有的。
10. 根据权利要求 1 所述的方法,该方法包括以下步骤:  
针对所述呼吸系统的多个容量范围来确定声阻抗,每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC,从而所确定的声阻抗对于各个容量范围是特有的。
11. 根据权利要求 9 或 10 所述的方法,其中,所述声波的频率被选择为,使得可以在共振或反共振时或接近共振或反共振时确定出声阻抗。
12. 根据权利要求 9 或 10 所述的方法,该方法包括以下步骤:  
针对所述呼吸系统的多个容量来确定声阻抗,每个容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC,从而所确定的声阻抗对于各个容量是特有的。
13. 根据权利要求 9 或 10 所述的方法,该方法包括以下步骤:  
针对所述呼吸系统的多个容量范围来确定声阻抗,每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC,从而所确定的声阻抗对于各个容量范围是特有的。

## 测量呼吸系统的声阻抗的方法

### 技术领域

[0001] 本发明总体上涉及测量呼吸系统的声阻抗的方法。

[0002] 背景技术

[0003] 特征为炎症反应的呼吸道疾病（包括囊肿性纤维化、哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管炎和其他呼吸道疾病）是一种特别难以早期诊断和 / 或在治疗期间进行监测的疾病。

[0004] 通常对人体呼吸系统的声阻抗进行测量来获得与气管和组织的电阻和弹性特征有关的信息。例如，肺气肿会影响气管和组织的弹性特征，因此可以根据声阻抗测量的结果来诊断肺气肿。

[0005] 通常是利用将声波引入呼吸系统并检测响应的受迫振荡技术来对人体呼吸系统的声阻抗进行测量。声波的频率被选为相对较低（例如几赫兹），这是因为可以采用便于对测量数据进行分析的低频数学模型。患者在进行声阻抗测量期间进行呼吸，所获得的数据是一个或更多个呼吸周期的特性。

[0006] 由于这种测量提供了与呼吸系统有关的有价值信息因此是有用的。然而为了进行更全面的诊断，需要额外的信息，因此需要技术改进。

[0007] 发明内容

[0008] 本发明第一方面提供了一种测量呼吸系统的声阻抗的方法，该方法包括以下步骤：

[0009] 选择声波的频率范围，

[0010] 将所述声波引入呼吸系统，

[0011] 从呼吸系统接收声波，

[0012] 针对呼吸系统的多个容量或多个容量范围来确定声阻抗，每个容量或者每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC，从而所确定的声阻抗对于各个容量或容量范围是特有的，

[0013] 确定呼吸系统的声阻抗的容量依赖性 or 容量范围依赖性，以及

[0014] 通过对声阻抗对于容量或容量范围的依赖性进行分析来表征呼吸系统。

[0015] 在说明书中通篇将缩写 FRC、RC、TLC 分别用于机能性残气量、残气量和肺总量。

[0016] 容量范围可以是连续的容量范围，并且可以对应于潮气量的变化。

[0017] 例如，可以根据对声阻抗的容量依赖性 or 容量范围依赖性的分析，来表征呼吸系统的气管和组织的弹性和 / 或电阻率是否以及如何依赖于呼吸系统的容量。

[0018] 一般来讲，声阻抗是在声阻抗通常分别具有最小值和最大值的共振条件或反共振条件下或接近共振条件或反共振条件的条件下确定的。

[0019] 一般来讲，所述呼吸系统是人体呼吸系统。

[0020] 一般来讲，声波的频率被选择为，使得呼吸系统的声阻抗主要由人体呼吸系统的预定内部区域来决定。所选的频率可以低至几 Hz，但一般大于 40、60、80、100 或 200Hz。在相对较高的频率下，阻抗测量主要探测呼吸系统的气管，而不是肺的外围（即组织和胸壁）。

[0021] 一般来讲，将声波引入呼吸系统，并在呼吸系统的容量从第一容量变为第二容量

期间从呼吸系统接收声波。

[0022] 选择声波频率的步骤一般包括选择声信号的多个分量频率, 而将声波引入呼吸系统的步骤一般包括将所述声信号引入呼吸系统。例如, 所述声信号可以包括几 Hz 到几百 Hz 范围内的分量频率。

[0023] 从呼吸系统接收声波的步骤一般包括从呼吸系统接收与被引入呼吸系统的各个声信号相关联的声信号。

[0024] 确定声阻抗的步骤一般包括通过对被引入呼吸系统并从呼吸系统接收的声信号进行分析来确定声阻抗。

[0025] 本发明的第二方面提供了一种诊断研究对象的呼吸道疾病或呼吸道紊乱的方法, 该方法包括以下步骤:

[0026] 选择声波的频率范围,

[0027] 将所述声波引入呼吸系统,

[0028] 从呼吸系统接收声波,

[0029] 针对呼吸系统的多个容量或多个容量范围来确定声阻抗, 每个容量或者每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC, 从而所确定的声阻抗对于各个容量或容量范围是特有的,

[0030] 确定呼吸系统的声阻抗的容量依赖性 or 容量范围依赖性, 以及

[0031] 将所述声阻抗与从没有呼吸道疾病或呼吸道紊乱的研究对象获得的基准声阻抗进行比较。

[0032] 本发明的第三方面提供了一种对以研究对象的呼吸道疾病或呼吸道紊乱为目标的治疗过程进行监测的方法, 该方法包括以下步骤:

[0033] a) 选择声波的频率范围,

[0034] b) 将所述声波引入研究对象的呼吸系统,

[0035] c) 从呼吸系统接收声波,

[0036] d) 针对呼吸系统的多个容量或多个容量范围来确定声阻抗, 每个容量或者每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC, 从而所确定的声阻抗对于各个容量或容量范围是特有的,

[0037] e) 确定呼吸系统的声阻抗的容量依赖性 or 容量范围依赖性,

[0038] f) 对所述研究对象进行治疗,

[0039] g) 利用方法的步骤 a) 至步骤 e) 来重新评价研究对象,

[0040] 其中, 治疗期间或治疗之后的声阻抗变化监测了治疗的进展。

[0041] 本发明的第四方面提供了一种确定研究对象对呼吸道疾病或呼吸道紊乱的特定治疗形式的可能响应 (responsiveness) 的方法, 该方法包括以下步骤:

[0042] a) 选择声波的频率范围,

[0043] b) 将所述声波引入研究对象的呼吸系统,

[0044] c) 从呼吸系统接收声波,

[0045] d) 针对呼吸系统的多个容量或多个容量范围来确定声阻抗, 每个容量或者每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC, 从而所确定的声阻抗对于各个容量或容量范围是特有的,

- [0046] e) 确定呼吸系统的声阻抗的容量依赖性 or 容量范围依赖性, 以及
- [0047] f) 将所述声阻抗与从没有呼吸道疾病或呼吸道紊乱的研究对象获得的基准声阻抗进行比较, 从而预测该研究对象对特定治疗形式的可能响应。
- [0048] 阻抗的变化一般是相对于治疗前的声阻抗减小。
- [0049] 本发明的第五方面提供了一种对研究对象发展成严重和 / 或迁延性呼吸道疾病或呼吸道紊乱的风险进行预测的方法, 该方法包括以下步骤:
- [0050] a) 选择声波的频率范围,
- [0051] b) 将所述声波引入研究对象的呼吸系统,
- [0052] c) 从呼吸系统接收声波,
- [0053] d) 针对呼吸系统的多个容量或多个容量范围来确定声阻抗, 每个容量或者每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC, 从而所确定的声阻抗对于各个容量或容量范围是特有的,
- [0054] e) 确定呼吸系统的声阻抗的容量依赖性 or 容量范围依赖性, 以及
- [0055] f) 将所述声阻抗与从没有呼吸道疾病或呼吸道紊乱的研究对象获得的基准声阻抗进行比较,
- [0056] 其中, 大于所述基准的阻抗水平与发展成严重和 / 或迁延性呼吸道疾病或呼吸道紊乱的风险增大相关联。
- [0057] 根据本发明的第二至第五方面中任一方面的方法中的声波频率一般被选择为, 使得可以在或接近于共振或反共振时确定出声阻抗。
- [0058] 根据本发明的第二至第五方面中任一方面的方法一般包括针对呼吸系统的多个容量来确定声阻抗, 每个容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC, 从而所确定的声阻抗对于各个容量是特有的。另选的是, 所述方法可以包括针对呼吸系统的多个容量范围来确定声阻抗, 每个容量范围内的容量都大于 RV 或 FRC 而小于 TLC, 从而所确定的声阻抗对于各个容量范围是特有的。

#### 附图说明

- [0059] 图 1 示出了根据本发明实施方式的用于测量人体呼吸系统的声阻抗的测量设备的示意图,
- [0060] 图 2(a) 和 (b) 示出了声阻抗的实分量 ( $R_{rs}$ ) 作为容量的函数和频率的函数的典型曲线, 而
- [0061] 图 3 示出了反共振频率作为容量的函数的曲线 ((a) 和 (c)) 和反共振频率下声阻抗的实分量 ( $R_{rs}$ ) 作为容量的函数的曲线 ((b) 和 (d))。

#### 具体实施方式

[0062] 在对本方法进行描述之前, 应该理解, 本发明并不限于所述的具体材料和方法, 而是可以改变。还应该理解, 此处所用的术语仅是出于描述具体实施方式的目的, 而并不旨在限定本发明的范围, 本发明的范围仅由所附权利要求来限定。必须指出的是, 此处和所附权利要求中使用未加数量限定的形式和“该”包括对复数的引用, 除非上下文清楚地表明了相反的含义。因此, 例如, 对“紊乱”的引用包括多个这种紊乱, 对“声波”的引用是对一个或

更多个声波的引用,等等。除非定义了相反的含义,否则此处使用的所有技术和科学术语都具有本发明所属技术领域的普通技术人员通常所理解的含义。虽然可以采用与此处所描述的材料和方法类似或等同的任何材料和方法来实施或测试本发明,但下面描述了一般的材料和方法。

[0063] 此处提到的所有出版物都是出于描述并公开该出版物中所报道的方案、试剂和装置的目的而引用的,并且可以结合本发明来使用这些方案、试剂和装置。这里所述的任何内容都不能被看作是承认了本发明于在先发明之后公开。

[0064] 本发明涉及对“呼吸道疾病或呼吸道紊乱”的诊断方法或治疗呼吸道疾病或呼吸道紊乱的治疗效果进行监测的方法。可以由本发明的方法和装置来诊断和监测的呼吸道疾病或呼吸道紊乱的例子包括囊肿性纤维化、哮喘、肺气肿、慢性阻塞性肺病、支气管炎和特征为炎症反应的其他呼吸道疾病。

[0065] 此处使用的“研究对象”一词是指可能患上呼吸道疾病或呼吸道紊乱的任何脊椎动物物种。本发明的方法对于诊断温血脊椎动物的呼吸道疾病或呼吸道紊乱尤其有用。因此,在具体实施方式中,本发明关注于哺乳动物和鸟类。

[0066] 在一个具体实施方式中,本发明主要关注于对任何年龄的人类研究对象的呼吸道疾病或呼吸道紊乱进行诊断,但是还可以出于兽医的目的用于对其他哺乳动物(例如狗、猫、牲畜、灵长类动物和马)进行诊断。

[0067] 此处使用的“诊断”一词是指将患有呼吸道疾病或呼吸道紊乱的研究对象与未患有呼吸道疾病或呼吸道紊乱的研究对象区分开的方法,其中未患有呼吸道疾病或呼吸道紊乱的研究对象被认为是“正常的”。研究对象可能表现出呼吸道疾病或呼吸道紊乱的早期症状或者可能没有表现出症状。

[0068] 本发明还涉及一种预测呼吸道疾病或呼吸道紊乱的发展的方法。当针对呼吸道疾病或呼吸道紊乱而使用时,“预测发展”一词表示研究对象未患有呼吸道疾病或呼吸道紊乱,或者没有表现出呼吸道疾病或呼吸道紊乱的临床症状,但是其有发展成呼吸道疾病或呼吸道紊乱的倾向。

[0069] 在一个实施方式中,“预测发展”一词还包括患有呼吸道疾病或呼吸道紊乱的研究对象,并且此处公开的方法用于更精确地确定疾病或紊乱的严重性或者预测其演变。

[0070] 下面参照图 1 来描述根据本发明实施方式的测量呼吸系统的声阻抗的方法。

[0071] 在该实施方式中,利用测量装置 10 进行的声阻抗测量使用了受迫振荡技术(FOT)。声信号由信号发生器 12 生成并经由波管 14 被引入人体呼吸系统 16。该声信号是由多个具有各自频率的声波形成的。在该示例中,与声信号相关联的大多数频率被选择为可以在反共振下测量出声阻抗。较高频率(例如 40Hz 或更高)下的声阻抗主要探测气管而不是肺的外围(即,组织或胸壁)。还将大多数频率选择为足够高以便主要探测气管。在该示例中,声信号是由各自的频率在 5Hz 到 302.5Hz 之间的 39 个波形成的。

[0072] 在该示例中,波管 14 的内径为 12.7mm,长度为 245mm。换能器 20 和 22 用于测量波管 14 端部的声阻抗,呼吸流速计 18 用于确定气流。通过对呼吸流速计 18 检测到的气流进行积分来估计肺容量。利用计算机系统 24 来确定声阻抗,计算机系统 24 还对声信号发生器 12 进行控制并从呼吸流速计 18 以及换能器 20 和 22 接收数据。使用适当的软件例程来控制测量、确定阻抗以及显示数据。

[0073] 在测量期间,研究对象在 20 秒的时段内做出各种呼吸调整 (manoeuvre)。在呼吸调整期间进行多次声阻抗测量,每次声阻抗测量都是在短于呼吸周期所需时间的时段内进行的。本示例中的软件例程被设置为,在研究对象的肺容量发生变化的同时确定每个短时间段内的声阻抗。例如,测量声阻抗所针对的连续容量范围可以对应于潮气量变化。该软件确定针对容量变化 (例如 0.4 秒时段内的容量变化) 的每个短时段的平均声阻抗,而不是代表整个呼吸周期的平均声阻抗值。因此,每个测得的声阻抗都表征了特定的容量范围。

[0074] 开始测量时,研究对象或者被指示开始进行从 RFC 到 TLC 的吸气并随后进行到 RV 的呼气,或者开始进行从 FRC 到 RV 的呼气并随后进行到 TLC 的吸气。对于患有肺气肿的研究对象,测量方案简化为潮气呼吸并随后进行从 FRC 到 TLC 的吸气。

[0075] 针对 16 个健康的成年研究对象和 12 个患有肺气肿的成年研究对象来确定声阻抗。表 I 中总结了这两组的一般特征和肺机能参数。

[0076] 表 I

[0077]

	健康研究对象	患有肺气肿的研究对象
性别	8 男 8 女	10 男 2 女
年龄 (中值,范围)	41 岁,24 ~ 69 岁	68 岁,51 ~ 78 岁
身高 (中值,范围)	171cm,151 ~ 183cm	166cm,156 ~ 177cm
体重 (中值,范围)	73.7kg,45.0 ~ 103.4kg	69.3kg,51.0 ~ 84.8kg
预测的 FEV1% (均值,SD)	98.98 ± 7.95%	51.40 ± 22.51%
预测的 TLC% (均值,SD)	96.92 ± 11.97%	125.13 ± 8.34%
DLCO (均值,标准差)	N/A	45.67 ± 16.54%
针对 Valv 校正了的 DLCO (均值,SD)	N/A	56.18 ± 15.29%

[0078] 表 I. 健康研究对象和患有肺气肿的研究对象的一般特征和肺机能参数

[0079] 缩写“FEV1”表示在标准受迫呼气调整期间从总肺容量中呼出的空气容量。缩写“DLCO”表示一氧化碳的弥散量。DLCO 用于确定在肺循环中肺泡气与血液之间的气体运输效率 (由于 DLCO 针对 Valv 进行了校正,所以通过针对肺泡中的气体量 (即气体容量) 进行校正而在研究对象之间对 DLCO 进行了归一化)。

[0080] 图 2(a) 和 (b) 示出了健康研究对象的声阻抗的实分量 (Rrs) 作为频率的函数的典型曲线和作为从 FRC 到 TLC 再到 RV 变化的容量的函数的典型曲线。对于每个容量,图 2(a) 中所示的曲线都在特定频率处具有最大值。该最大值表明反共振 (far,1),并且这些曲线示出了当容量变化时发生反共振处的频率如何变化。图 2(b) 示出了角度稍有不同的的相同曲线,用以显现 Rrs 的幅度对于呼吸系统的容量的依赖性。这些曲线表明,(far,1) 随着容量从 FRC 变为 TLC 而减小,然后随着容量降低到 RV 而增大。

[0081] 对于所有的健康研究对象,与在 FRC 以下或在呼气期间的肺容量处获得的数据相比,我们发现,对于从 FRC 到 TLC 的容量变化,Rrs 的吸气段相对来讲与人为现象无关。因此数据分析集中在 Rrs 对于 FRC 与 TLC 之间的容量的依赖性。

[0082] 结果表明,反共振参数与容量之间的关系是线性的。

[0083] 图 3 示出了以下曲线:(a) 对于健康研究对象,作为容量的函数的 far,1;(b) 对于健康研究对象,作为容量的函数的 Rrs(far,1);(c) 对于患有肺气肿的研究对象,作为容量

的函数的  $\text{far}, 1$ ; 以及 (d) 对于患有肺气肿的研究对象, 作为容量的函数的  $\text{Rrs}(\text{far}, 1)$ 。这些曲线示出了  $\text{far}, 1$  和  $\text{Rrs}$  对于容量的线性依赖性, 还示出了从所进行的所有测量的平均斜率和交点导出的线性拟合。

[0084] 我们发现, 与健康研究对象的数据相比, 患有肺气肿的研究对象的数据具有更陡的负斜率 (对于  $\text{far}, 1$  和对于  $\text{Rrs}(\text{far}, 1)$  二者而言)。对作为容量的函数的  $\text{far}, 1$  和  $\text{Rrs}(\text{far}, 1)$  的曲线的斜率之间关系的研究表明, 对于  $\text{far}, 1$  ( $r = -0.439$ ) 存在适度但显著的相关性, 而对于过度充气程度的  $\text{Rrs}(\text{far}, 1)$  ( $r = -0.589$ ), 存在更强的关系。

[0085] 如上所述, 较高频率 (例如 40Hz 或更高) 下的声阻抗主要探测气管而不是肺的外围 (即, 组织或胸壁)。对于与人体呼吸系统相关联的气管树, 考虑并联共振顺应管 (parallel resonant compliant tube) 网的简单模型,  $\text{far}, 1$  随容量增大的减小 (见图 2) 与随着肺扩张而在气管树内传播波的预期增大平均路径长度相一致。假设管的长度相等 (利用大气中的声速  $c = 340\text{m/s}$ ),  $\text{far}, 1$  的中值对应于静态 FRC 下的 40.6cm 的有效路径长度和 TLC 下的 44.8cm 的有效路径长度。这表明从 FRC 到 TLC 路径长度增大了 4.2cm。然而, 通过将波传播的每条可能路径都视为声传输线, 另选地可以根据气管中的增大的有效顺应性来解释  $\text{far}, 1$  的特性。随着肺的扩张, 预计在膨胀的气管内随着体内气体容量的增加会出现更大的气体可压缩性, 而气管壁变得不太顺应扩张。仅前者对观察到的  $\text{far}, 1$  向较低频率的移动有所贡献。

[0086] 虽然参照具体示例描述了本发明, 但本领域技术人员应该理解, 可以用许多其他方式来实施本发明。例如, 可以不在呼吸系统的容量变化时测量声阻抗。在所述实施方式的一个变型例中, 容量可能在短时间段内不发生变化, 在该短时间段内可以测量容量特有的声阻抗。这样, 就可以对容量特有的声阻抗测量值的范围进行管理, 其中每个声阻抗测量值都是呼吸系统的不同特定容量所特有的。此外, 还应该理解, 声阻抗测量不一定非要在反共振条件下进行, 而是可以另选地在共振条件或任何其他适当条件下进行。此外, 呼吸系统不一定是人体呼吸系统。



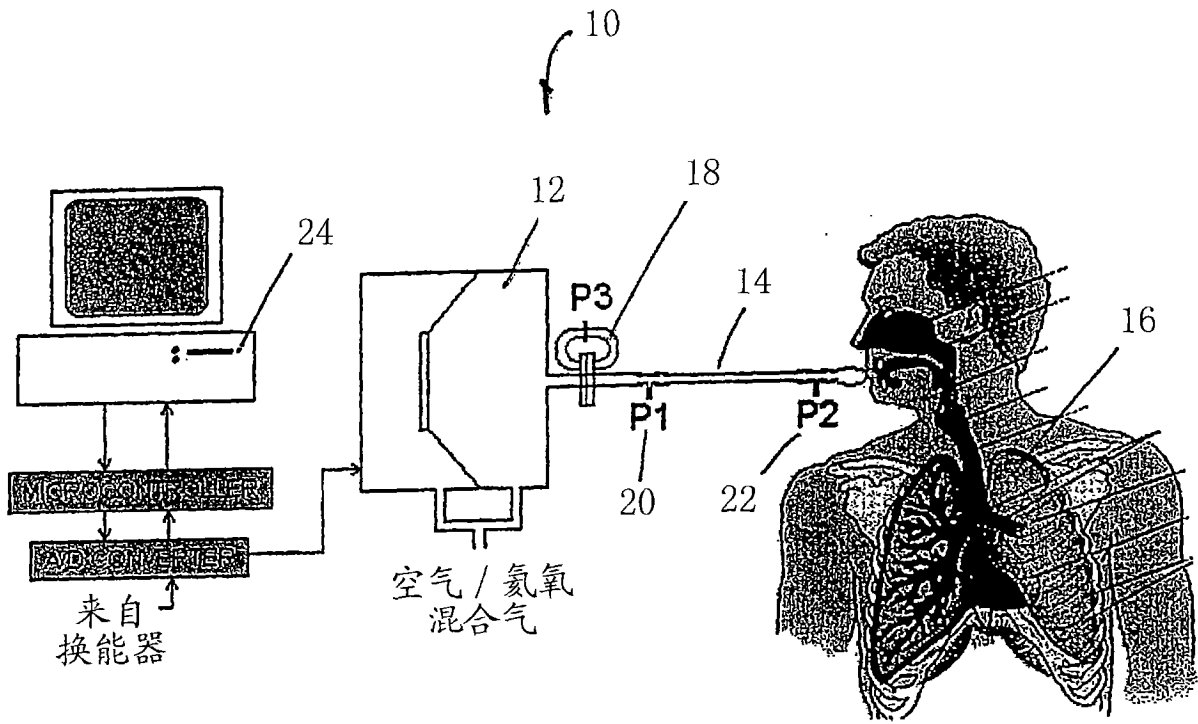


图 1

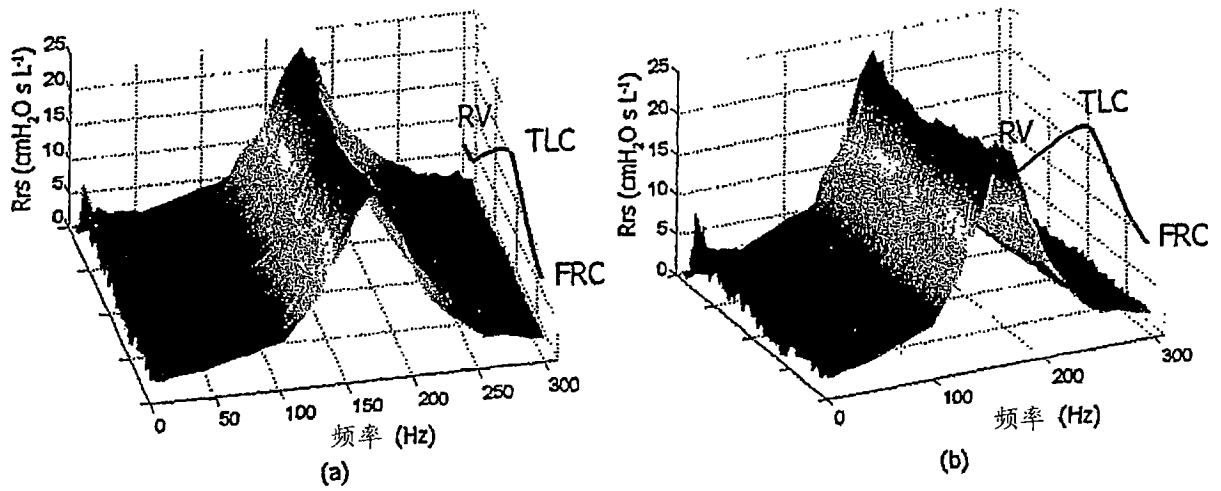


图 2

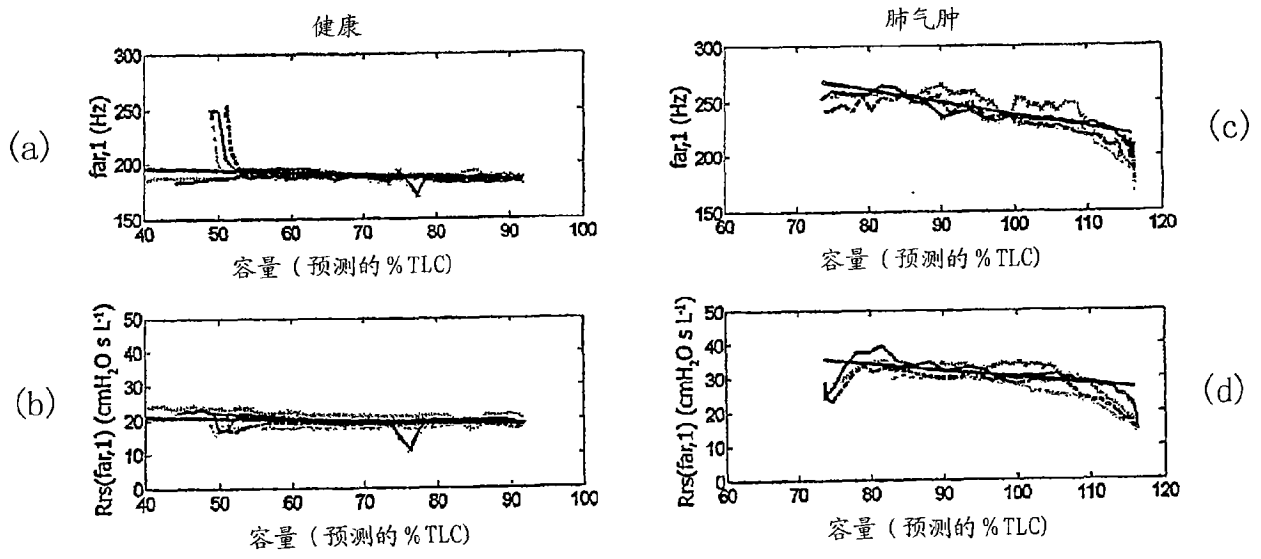


图 3