



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101188968 B

(45) 授权公告日 2010. 09. 29

(21) 申请号 200580049614. 8

US 5795305 A, 1998. 08. 18, 全文.

(22) 申请日 2005. 03. 09

US 6522903 B1, 2003. 02. 18, 全文.

US 5924996 A, 1999. 07. 20, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日  
2007. 10. 26

审查员 李晓静

(86) PCT申请的申请数据  
PCT/RU2005/000039 2005. 03. 09

(87) PCT申请的公布数据  
W02006/096080 RU 2006. 09. 14

(73) 专利权人 拉米尔·法里托维奇·穆辛  
地址 俄罗斯联邦莫斯科

(72) 发明人 拉米尔·法里托维奇·穆辛

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.  
A61B 5/01 (2006. 01)  
A61H 9/00 (2006. 01)

(56) 对比文件  
US 6517482 B1, 2003. 02. 11, 全文.

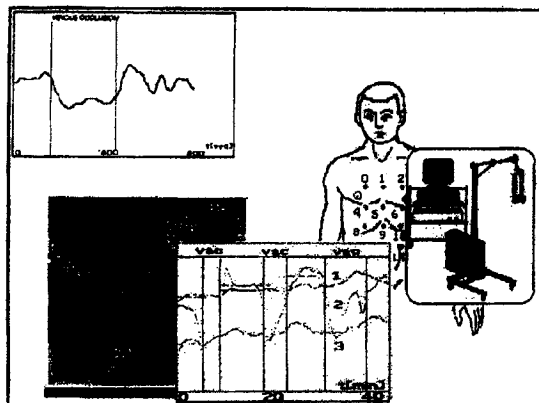
权利要求书 2 页 说明书 34 页 附图 37 页

(54) 发明名称

微量热学测定组织局部代谢率、细胞间质水含量、血液生化成分的浓度和心血管系统张力的方法和装置

(57) 摘要

本发明涉及药物,特别是测定活体组织的热效应和局部代谢率、细胞间质水含量以及血液生化成分的浓度,特别是血糖水平和心血管系统血压的方法。



1. 用于测量局部位点组织代谢强度的装置,其特征在于该装置配备有:
  - (i) 测定在非知觉性出汗过程中从限定的皮肤位点表面蒸发的水的蒸气流密度的传感器;
  - (ii) 热流传感器;和
  - (iii) 测量单元。
2. 根据权利要求 1 的装置,其特征在于它还配备具有用于测定在非知觉性出汗过程中从皮肤表面蒸发的水的总量的传感器的测定舱和温度传感器。
3. 根据权利要求 2 的装置,其特征在于它包括在皮肤表面产生预定压力的装置,所述测定舱包括密封腔,且其与皮肤接触的工作表面制备成水半渗透性的硬膜形式。
4. 根据权利要求 2 的装置,其特征在于所述测定舱包括与皮肤表面扩散性接触但与皮肤表面无机械性接触的腔。
5. 根据权利要求 2 的装置,其特征在于它配备有用产生预定压力的装置应用于皮肤角质层表面的水不可渗透性治疗器和用于测定位于治疗器下的组织容量中的水量的传感器。
6. 根据权利要求 5 的装置,其特征在于用于测定水量的传感器是用于测定皮肤表皮角质层的水量的传感器。
7. 根据权利要求 6 的装置,其特征在于用于测定角质层水量的传感器是测定角质层的电性质的电传感器。
8. 根据权利要求 7 的装置,其特征在于它还包括基础和测量电极、在皮肤表面上产生电极的预定压力的装置且至少一个所述电极被制造成干燥的水不可渗透性电极的形式。
9. 根据权利要求 5 的装置,其特征在于用于测定位于治疗器下的组织容量中的水量的传感器基于测定选自以下的组织参数:组织压力、微循环系统中的静水压、弹性压、温度和光谱特性。
10. 根据权利要求 1 的装置,其特征在于它还另外包括选自以下的传感器的任一种:大气压传感器、皮肤表面温度传感器或它包括空气湿度计。
11. 根据权利要求 3 或 8 的装置,其特征在于用呼吸、机械、压电、电磁、真空或静水压性原理制造产生预定压力的装置。
12. 根据权利要求 1 的装置,其特征在于它包括校准的热力源。
13. 根据权利要求 12 的装置,其特征在于所述校准的热力源被制备成使用选自下列任一种的元件的装置的形式:电阻、基于 Peltier's 效应操作的元件。
14. 根据权利要求 1 的装置,其特征在于它被设计成用来测定选自下列任一种的组织参数:血糖水平、细胞间质的弹性压力、细胞间质中的水量、毛细血管流、细胞间质的渗透压、所得到的跨毛细血管压、血压。
15. 根据权利要求 14 的装置,其特征在于它还另外包括用物理因素在组织位点上施加预定作用的装置。
16. 根据权利要求 6 的装置,其特征在于它还包括用于测定表皮角质层中的葡萄糖浓度的传感器。
17. 根据权利要求 6 的装置,其特征在于所述装置配备有用产生预定压力的装置应用于皮肤角质层的表面的水不可渗透性治疗器、温度传感器和测定表皮角质层中生化成分的血浆浓度的传感器。

18. 根据权利要求 15 的装置,其特征还在于它还包括在组织位点产生局部预定物理作用的装置和表征组织位点状态的参数的传感器。

19. 根据权利要求 18 的装置,其特征还在于它还包括控制要接受作用的组织位点的状态的反馈传感器。

20. 根据权利要求 1 的装置,其特征还在于它还包括空气温度传感器和表征心血管系统状态的参数的传感器。

21. 根据权利要求 20 的装置,其特征还在于所述表征心血管系统的参数的传感器选自:测定心率、心输出量、要接受作用的组织位点的血流速度、血压、微循环系统中的压力、毛细血管压、所产生的跨-毛细血管流的值、细胞间质的组织压、细胞间质的弹性压或弹性应变、毛细血管的静水压或细胞间质中的水量的传感器或所述传感器的组合。

22. 根据权利要求 14 或 20 的装置,其特征还在于它包括影响对组织位点物理效果的装置。

23. 根据权利要求 22 的装置,其特征还在于它包括用于影响预定热效应、外部压力、局部减压、电流、磁场的装置。

24. 根据权利要求 20 的装置,其特征还在于它包括空气温度传感器、血糖水平传感器和用于测定至少一种表征心血管系统状态的参数的传感器。

25. 根据权利要求 24 的装置,其特征还在于它还包括选自以下的传感器:测定心率、心输出量、血压、微循环系统中的压力、所产生的跨-毛细血管流的值、细胞间质的水量或细胞间质的渗透压的传感器或所述传感器的组合。

## 微量热学测定组织局部代谢率、细胞间质水含量、血液生化成分的浓度和心血管系统张力的方法和装置

[0001] 本发明涉及医学,特别是测定活体组织的热效应和局部代谢率、细胞间质水含量、血液生化成分浓度,特别是血糖水平和心血管系统压力的方法。

[0002] 现有技术的描述

[0003] 根据美国糖尿病协会的报告,大约 6% 的美国人,即约 1600 万人患有糖尿病。根据该协会的报告,在美国糖尿病是导致致命性结果的第七大主要的疾病。糖尿病导致的死亡数量达每年约 200,000。糖尿病是一种慢性疾病,其治疗方法现在仍处于发展阶段。糖尿病经常会导致产生并发症,例如失明、肾病、神经疾病和心血管疾病。糖尿病是导致 20 到 74 岁年龄段失明的主要疾病。由于糖尿病,每年约 12,000 到 24,000 人失明。在约 40% 的新病例中糖尿病是肾病的主要原因。约 40 到 60% 的糖尿病患者会发生不同形式的神经疾病,而神经疾病可以导致四肢的截断。糖尿病患者发生心脏疾病,特别是心肌梗塞的几率要高约 2 到 4 倍。

[0004] 糖尿病是一种与身体的细胞产生胰岛素不足或无法利用胰岛素有关的疾病。尽管还没有完全了解该疾病的原因,但是已经鉴定出了一些因素例如遗传、环境、病毒。

[0005] 有两种类型的糖尿病:1 型和 2 型。

[0006] 1 型糖尿病(又称胰岛素依赖型糖尿病)是一种自身免疫性疾病,其完全不能产生胰岛素;它主要发生在儿童和年轻人中。1 型糖尿病患者需要每日注射胰岛素。

[0007] 2 型糖尿病是一种由于身体不能产生足够量的胰岛素或不能有效地利用胰岛素而导致的代谢性疾病。2 型糖尿病患者占糖尿病患者总量的高达约 90 到 95%。在美国,2 型糖尿病患者的发病率接近流行病学阈值,主要是由于老年美国人的数量增加和缺乏动力的生活方式和肥胖的显著流行。

[0008] 胰岛素促进葡萄糖渗透进入细胞中然后分解,得到用于所有代谢过程的能量。在糖尿病中,葡萄糖不能渗透进入细胞中,它在血液中蓄积,细胞急切需要能量。

[0009] 1 型糖尿病患者用特殊的注射器和药筒来给自己注射胰岛素。也可以通过植入泵连续皮下注射胰岛素。典型地,胰岛素是由猪的胰腺制备的或者是化学合成的。

[0010] 主治医师一直劝告,服用胰岛素的患者应当自我监测血糖水平。如果知道了血糖水平,患者就能够在随后的注射中调节胰岛素的剂量。由于不同的原因,血糖水平在一天中和在各天中会有起伏,因此,调节都是必要的。尽管这些监测是重要的,但仍有一些已进行的研究表明,至少每日一次进行检测的部分患者会随着年龄的增大而减少。发生这种下降主要是由于当前使用的监测方法与侵入性地从手指中吸取血样有关。很多患者认为,从手指中吸取血样是比注射胰岛素更为痛苦的过程。

[0011] 测定血糖水平的方法和设备是已知的:[19-24]。

[0012] 具体实施它的建议的方法和设备可以通过用热效应(生热)的量热法和局部组织代谢率测定来确定血糖水平。在 [2,8,9] 的工作中表明了组织细胞的糖吸收率和血液水平之间存在的功能关系。

[0013] 下面的方法:直接测热法和间接测热法是生理测热的已知方法 [16]。

[0014] 直接测热的方法关注的是使用用于活体对象的测热室立即测定辐射热的总量。

[0015] 间接测热的方法则是以用呼吸室和不同的系统计算的呼吸气体交换的力学为基础,以间接的方法确定辐射热的总量。间接测热法的两种可能的改变是可以区别的:一种是完全的气体分析法(计算吸入的  $O_2$  和呼出的  $CO_2$ ),一种是不完全的气体分析法(计算吸入的  $O_2$ )。

[0016] 化学本质和可完成的结果最接近于所要求目的的是用在 [26] 中描述的整个身体测热的测定的人体基础代谢率的方法(一种直接测热法)。(Determination of the basal metabolic rate of humans with a whole body calorimeter. US4,386,604)。通过改变空气温度和从整个身体的表面蒸发的总水量,确定总的整个身体的热辐射并计算基础代谢率。

[0017] 另一个化学本质和可完成的结果最接近于所要求目的的是在 [25] 中描述的测定方法(Whole body calorimeter., US5,040,541)。

[0018] 包括其实施方案的所述方法的主要缺点在于,需要累赘的、固定的和昂贵的整个身体的测热室。此外,直接测热法的特征在于精确度较低。

## 发明内容

[0019] 本发明的目的在于增强测量的精确度。

[0020] 达到所设定的目标,包括测定局部组织代谢的热效应和确定血糖水平。确定热效应的值,包括在非知觉性出汗期间测定从皮肤表面蒸发的水的总量和测定环境温度。

[0021] 附图简述:

[0022] 附图 1 显示的是细胞间质的渗透压和毛细血管液体压和无量纲参数  $\alpha = P_0/P$  之间的关系图。

[0023] 附图 2 显示的是细胞间质的弹性应变(弹性压)和毛细血管内液体压之间的关系图。

[0024] 附图 3 显示的是不同血糖浓度值的细胞间质的渗透压和毛细血管液体压和无量纲参数“ $\alpha$ ”之间的关系图。

[0025] 附图 4 显示的是不同血糖浓度值的细胞间质的弹性应变(弹性压)和无量纲参数“ $\alpha$ ”之间的关系图。

[0026] 附图 5 显示的是毛细血管液体压和血糖浓度之间的关系图。纵坐标是相对于大气压的 mm Hg 的毛细血管液体压。横坐标是每 1 升的 mM 单位的血糖值。

[0027] 附图 6 显示的是用电测法测定细胞间质中的水量的装置的等效图。

[0028] 附图 7 显示的是非侵入性测定血糖水平和局部组织代谢率的实验装置的全视图的照片。

[0029] 附图 8 显示的是细胞间质的肿胀过程导致的表皮角质层(ECL)的横向导电性的特征时程。

[0030] 附图 9 显示的是标准血糖计在一个实际上健康的受试人中进行 15 个实验的指示结果与实验性装置的指示结果之间的相关性。用血糖计“Accu Chek Active”作为对照测定。在 15 个实验中对照测定的血样的总数是 38 个测定值。用一次校准来完成所有的测定。在与从手指中吸取血样的对照测定的时间点对应的时间点时,实验装置的指示与标准

的血糖计的指示相同,血糖计的精确度为 1-2%,由其指标误差确定。在一天内以及各天的不同时间点进行的这些实验的典型结果如附图 10-14 所示。

[0031] 附图 10 显示的是比较测定的典型结果:在监测方法中实验装置(红色曲线,测定频率 6 秒)和 Roche Diagnosis GmbH(灰色矩形)公司制造的标准血糖计“Accu Chek Active”进行的血糖水平的时程。通过光度法(从手指中吸取血样)测定血糖水平的血糖计“Accu Chek Active”的精确度是 1-2%。该图表明了在一天的中在实际上健康的患者中测定血糖水平的两个实验的结果:第一个曲线(从 12:00 到 13.30)表明了进餐时在摄取食物后约 30-40 分钟血糖水平的时程。在这些实验中血样的测定总数是 7 次测定(在第一个实验中,在时间点 13:20 进行一个样品的三次测定)。

[0032] 附图 11 显示的是实际健康的患者的葡萄糖耐受试验的结果(“糖曲线”)(附图 10 的第一个图)。红色曲线表示的是在使用实验装置的监测法中记录的血糖水平的时程;用“Accu Chek Active”装置进行的测定的结果如灰色矩形所示。载入糖的时间点如箭头所示。

[0033] 附图 12 显示的是在进餐后 30 分钟实际健康的患者的血糖水平的时程(附图 10 的第二个图)。

[0034] 附图 13 显示的图是在实际健康的患者中测定血糖水平的两个实验(晚餐前和后)的结果:第一个曲线(从 20:30 到 21:00)-晚餐前血糖水平的改变;第二个曲线(从 22:00 到 22:30)-晚餐后约 20-30 分钟血糖水平的时程。

[0035] 附图 14 显示的是实际健康的患者的葡萄糖耐受试验的结果(“糖曲线”)。载入糖的时间点如箭头所示。

[0036] 附图 15 显示的是在一名 1 型糖尿病患者 D1(一个 55 岁的妇女)中进行的 4 个实验的结果得到的实验装置的指示和对照血糖计的指示之间的相关性图。“Accu Chek Active”血糖计用于对照测定。在 4 个实验中血样的对照测定总数是 21。使用 1 次校准完成所有的测定。在与从手指中吸取的血样的对照测定的时间点对应的时间点时,实验装置的指示与标准的血糖计的指示相同,血糖计的精确度为 1-2%,由其指标误差确定。在各天进行的这些实验的典型结果如附图 16-17 所示。

[0037] 附图 16 显示的是在晚餐后 1.5 小时患者 D1 的血糖水平的时程。

[0038] 附图 17 显示的是在晚餐前 1.5 小时患者 D1 的血糖水平的时程。

[0039] 附图 18 显示的是在一名 2 型糖尿病患者 D2(一个 76 岁的男子)中进行的 4 个实验的结果得到的实验装置的指示和对照血糖计的指示之间的相关性图。“Accu Chek Active”血糖计用于对照测定。在 4 个实验中血样的对照测定总数是 21。使用 1 次校准完成所有的测定。在与从手指中吸取的血样的对照测定的时间点对应的时间点时,实验装置的指示与标准的血糖计的指示相同,血糖计的精确度为 1-2%,由其指标误差确定。在各天进行的这些实验的典型结果如附图 19-20 所示。

[0040] 附图 19 显示的是在晚餐后立即测定的患者 D2 的血糖水平的时程。

[0041] 附图 20 显示的是在晚餐后患者 D2 的血糖水平的时程

[0042] 附图 21 显示的是肌肉锻炼期间在细胞间质中水含量的典型时程。

[0043] 附图 22 显示的是在细胞间质中的水含量和外部压力之间的关系。

[0044] 附图 23 显示的是在细胞间质中的水含量(和通过 ECL 的水流密度)和外部热流

之间的关系。

[0045] 附图 24 显示的是在对于热流的表面的局部作用中细胞间质的水含量的典型时程。横坐标是以秒为单位的时间,纵坐标表示的是以相对单位为单位的表皮角质层的水含量。作用的开始 (a) 和结束 (b) 用箭头来标记。“1”表示使用“+”10mWt/cm<sup>2</sup> 热流的局部加热;2 和 3 表示使用热流“-”10mWt/cm<sup>2</sup> 的局部冷却。

[0046] 附图 25 显示的是在细胞间质中的水含量和血糖水平之间的关系。

[0047] 附图 26 显示的是心血管系统疾病的典型例子。

[0048] 附图 27 显示的是局部减压装置的全视图的照片。

[0049] 附图 28 显示的是在体表暴露于局部减压期间在细胞间质中的水含量的时程。局部减压导致装置下的细胞间质体积收缩。

[0050] 附图 29 显示的是在葡萄糖耐受试验中组织的糖吸收率和热产生的时程。红色和蓝色图是用实验装置-双道微测热器得到的监测曲线。口腔摄入糖的时间点用箭头表示。测量传感器之间的距离是 12cm。从曲线的分析出发,我们可以看到,互相邻近排列的两个组织位点的热产生的时间变化是基本上同步的。检测曲线之间的时间延迟不超过 100 秒。

[0051] 附图 30 显示的图,说明的是用传感器的多道矩阵 (16 个通道,4×4) 获得的局部代谢率的二维空间-时间分布的记录法。

[0052] 附图 31 显示的是使用传感器的多道矩阵 (16 个通道,4×4) 获得的局部代谢率的二维空间-时间分布。其列出的结果说明了局部组织代谢率的动态图法。

[0053] 附图 32 显示的是用实时多道记录时治疗效果的图像。

[0054] 附图 33 显示的是用动态作图法时治疗效果的图像。

[0055] 附图 34 显示的是胃溃疡疾病中在细胞间质中的水含量的空间-时间分布。

[0056] 发明详述

[0057] 活体组织与环境热交换的物理基础

[0058] 热交换是由温度梯度导致的热传递的自发和不可逆过程。可以分为下列形式的热交换:热传导、对流、辐射热交换、相位转换中的热交换。

[0059] 热传递是体表和与之接触的介质(液体、气体)之间的热交换。

[0060] 蒸发冷却是由于从深组织层传递到表皮的水的蒸发导致的组织和环境之间的热交换。热流密度是通过从表面蒸发的水流密度产生的蒸发热(蒸发产生的热)决定的。

[0061] 辐射热交换(放射热交换、辐射传递)是由电磁辐射的辐射、传播、散射和吸收过程导致的一个物体向另一个物体的能量传递。这些过程都具有确定的规律性。

[0062] 这样,在热辐射平衡的条件下,散射和吸收遵循辐射的 Plank's 定律、Stephan-Boltzman 定律和辐射的 Kirgoff 定律。

[0063] 辐射热交换的本质不同形成不同形式的热交换(对流、热传导),它可以在不存在热交换的分离表面的物质介质时发生,如电磁辐射也可以在真空下传播。

[0064] 辐射的 Plank's 定律确定了辐射强度、谱分布和黑体的温度之间的关系。在温度升高时,辐射能增加。辐射能取决于波长。黑体辐射的和无接点红外线温度计可测量的总能量是所有波长辐射的总能量。它与波长积分的 Plank's 等式是成比例的,在物理学的 Stephan-Boltzman's 定律中进行了描述。

[0065] Stephan-Boltzman's 辐射定律断言,绝对温度 T 的 4 次方与平衡辐射的完全体积

密度  $\rho$  成比例： $\rho = \alpha * T^4$ ，其中“ $\alpha$ ”是常数，

[0066] 与其有关的完全发射能  $W$ ：

[0067]  $W = \beta * T^4$ ，其中“ $\beta$ ”是 Stephan-Boltzman's 常数。

[0068] 组织表面和环境之间的辐射热交换由下列的比率确定：

[0069]  $\Delta W = \beta * (T_{\text{组织}}^4 - T_{\text{空气}}^4) = W_0 * (4 \Delta T / T) = W_0 * [4(T_{\text{组织}} - T_{\text{空气}}) / T_{\text{组织}}]$

[0070]  $\Delta T \ll T_{\text{组织}}$

[0071]  $T_{\text{组织}}$  是皮肤表面的温度，

[0072]  $T_{\text{空气}}$  是周围环境温度。

[0073]  $W_0 = \beta * T_{\text{组织}}^4$ 。

[0074]  $\Delta W$  是组织表面到环境的热辐射。

[0075] 热传导是较热部分向较冷部分热传递的一种形式。热传导导致温度均一。在热传导中，能量传递是具有较高能量的颗粒向具有较低能量的颗粒直接能量传递的结果。如果在颗粒的平均自由节律距离长度上  $T$  的相对变化较小，那么满足主要的热传导定律 (Fourier's 定律)：热流密度  $q$  与温度梯度  $T$  成比例： $Q = -\lambda * \text{grad } T$ ，

[0076] 其中  $\lambda$  是与  $\text{grad } T$  无关的热传导的热传导系数。该  $\lambda$  系数取决于物质的聚集状态、分子结构、温度、压力以及其成分等等。

[0077] 对流是液体和气体通过物质的流动进行的热传递。对流导致了物质的温度均一。在与物质进行稳定的热传递时，会发生稳定的对流流动。对流的强度取决于各层之间温度的差异、热传导和介质的粘性。

[0078] 蒸发冷却是通过胞间隙的水传递从深组织层递送到表皮表面的水蒸发而导致的组织和环境之间的热交换。热流密度是通过从表面蒸发的水的流密度产生的气流热（气流产生的热）决定的。

[0079] 正常条件下在舒适温度带中，已知出汗导致的热传递实际上是不存在的，蒸发冷却过程的主要影响是由于水向体表的传递。在生理学和医学中，该过程又称作非知觉性出汗 [16]。

[0080] 在所谓“舒适条件”下可以观测到水的非知觉性出汗：

[0081] 周围环境温度：18-25°C

[0082] 大气压：740-760mmHg.

[0083] 已知在舒适条件下蒸发冷却过程的强度可以达到 400 到 700mL/日或  $10^{-8}$  到  $10^{-7}$ g/秒 \*  $\text{cm}^2$ 。这与 1 到 10mWt/ $\text{cm}^2$  的热流值相对应。

[0084] 维持局部组织位点的热平衡的向体表的热传递过程的物理机制在“生物物理学原理：“细胞间隙：水通过表皮传递的机制”和“生物物理学原理：从深部向表面的非扩散性热传递的机制”部分中给出。

[0085] 从深部向表面热传递的机制

[0086] 由本发明人进行的实验性研究的结果直接揭示了在细胞代谢期间热产生非扩散性传递到体表的机制。该机制具有下列特点：

[0087] 1. 从毛细血管递送入细胞间质所产生的跨毛细血管水流通过细胞间隙传递到了体表并维持了蒸发冷却过程。

[0088] 2. 在细胞代谢期间产生的热通过在细胞间隙中循环的水的流动吸收（由于其较



高的热容量),它从深层传递到体表,并在水从表面蒸发期间分散在环境中。

[0089] 在“生物物理学原理:从深部向表面的非扩散性热传递的机制”部分将会详细给出从深层到表面的热传递的物理机制。

[0090] 维持活体组织温度的机制

[0091] 维持活体组织的热含量不变是通过所产生的热(热产生)和辐射到环境中的热(热辐射)之间的平衡而提供的:

[0092]  $M+R+C+T+E = Q$ ,

[0093] 其中

[0094] M 是热产生,

[0095] R 是辐射导致的热辐射(辐射热交换),

[0096] C 是对流导致的热辐射,

[0097] T 是热传导导致的热辐射,

[0098] E 是蒸发导致的热辐射(蒸发冷却),

[0099] Q 是热含量。

[0100] 在稳定平衡的条件下,热含量等于 0( $Q = 0$ )和组织温度是常数( $T = \text{常数}$ )。

[0101] 根据所进行的实验性研究,确定了通过表皮角质层(ECL)的水流密度、环境温度和活体组织的热产生之间的关系的主要规律性在于:

[0102] 当环境温度升高时(热产生为一恒定水平),热辐射的降低与不同温度导致的热辐射降低呈线性关系(辐射、热传导和对流)。同时,由于蒸发所产生的热平衡和组织温度保持不变,热辐射的增加与温度的升高呈线性关系。

[0103] 当热产生增加时(在恒定的环境温度下),蒸发冷却的增加与热平衡和组织温度保持不变时的蒸发冷却呈线性关系。

[0104] 保持局部组织位点的热平衡的物理机制将在“生物物理学原理:细胞间质的物理学”和“生物物理学原理:水通过表皮传递的机制”部分中给出。

[0105] 在活体组织中热产生的生理学和生化学原理

[0106] 葡萄糖是身体的主要能量供应体之一,其发生氧化符合下列形式的反应式:

[0107] 葡萄糖 + 氧气 =  $\rightarrow$   $CO_2 + H_2O$ 。

[0108] 在生理条件下该反应中标准自由能的改变等于:

[0109]  $\Delta G = -686,000$  卡路里 / 摩尔。

[0110] 与之相比,重量为 70 千克的男子上楼梯一小时消耗的能量是约 1,000,000 卡路里。而它,则清楚地是 686,000 卡路里。上述是非常大的能量。当然人所作的功要比作为不可逆的过程在该劳动中消耗的能量小的多,不是所有的自由能的改变都转化成了功。该转化的实际效率(下文将会描述)不超过 40%。此外,食物不能在氧中以释放能量的热的形式立即“燃烧”,该释放会逐步发生,其包括很多较为复杂的化学转化,在每个转化中都会释放出一小“部分”的能量。

[0111] 葡萄糖在体内氧化成二氧化碳和水;这是呼吸和消化过程的主要、普遍的过程之一。

[0112] 在分裂时,每个葡萄糖分子都会是放出较低的自由能,释放的能量足以形成由磷酸基连接 ADP 分子而成的 93 ATP 分子。不是所有的 93 分子都是这样形成的。同时,全部的

过程包括大量的酶反应。当分子的碳主链分解并产生  $\text{CO}_2$ , 但没有形成 ATP 时, 营养素 (碳水化合物、脂肪酸和氨基酸) 进入一系列的反应, 形成了 Krebs 循环 (或三羧酸循环)。在接下来的步骤中, 用特异性酶产生了电子的传递 (呼吸链)。在这些步骤中, 合成了 ATP, 在电子传递的较长过程中最后一个步骤包括将其与分子氧结合。一般地, 沿着呼吸链的电子传递过程会导致在 ATP 分子中能量的蓄积, 称作氧化磷酸化。该过程的结果是, 每消耗一个葡萄糖分子就形成了 38 个 ATP 分子。这种转化的效率是  $38/93 = 40\%$ 。

[0113] 可以从下列简单的讨论开始从数量上计算身体的热产生或热力的值。

[0114] 人营养素的能量值是每天约 2,400 千卡路里。在一级近似中, 2,400 千卡路里 =  $10^4 \text{J}$ , 1 天 (24 小时) = 86,400 秒 =  $10^5$  秒。

[0115] 人体每秒消耗的能量是  $10^4/10^5 = 0.1 \text{kJ} \cdot \text{s}^{-1}$  或  $100 \text{J} \cdot \text{s}^{-1}$ , 或 100Wt; 这样人体的热力约等于功率为 100Wt 的电灯泡的能量。

[0116] 在肌肉收缩中, 作为肌肉收缩过程的能量供体的 ATP 在与肌球蛋白反应期间可以得到最多  $50 \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$  的能量。这意味着提起一个重量为 1kg 的负载体至 5 米高时理想的肌肉系统 (即, 效率等于 100%) 需要消耗  $2 \cdot 10^{-3}$  个 ATP 分子。实际上, 肌肉的效率是约 30-40%, 剩余部分以热的形式释放。

[0117] 在人体生命活动的正常条件下, 葡萄糖是主要的能量底物。根据营养条件, 正常的人血浆葡萄糖浓度维持在 50 到 120mg% 的范围内。在吸收期, 门静脉中的餐后葡萄糖浓度可以达到 270mg% 以上。血糖水平的升高总会导致胰岛素分泌增加。

[0118] 在人体休息时, 禁食后葡萄糖代谢率平均是每千克体重 140mg/hr, 50% 的葡萄糖是大脑消耗的, 20% 是肌肉消耗的, 20% 是红细胞和肾消耗的, 只有剩下 10% 的葡萄糖是提供给休息的组织的。

[0119] 在健康人体中葡萄糖利用率 (代谢率) 是血浆葡萄糖浓度的线性函数。葡萄糖利用率和其在正常人体中的血液浓度之间的数学关系可以用下列等式来表示:

$$[0120] \quad R_u = 0.02554C + 0.0785,$$

[0121] 在非 - 酮症性糖尿病患者中:

$$[0122] \quad R_u = 0.004448C + 2.006,$$

[0123] 其中  $R_u$  是单位为每 1kg 体重 mg/ 分钟的葡萄糖利用率, C 是单位为 mg% 的血浆葡萄糖浓度 [Reichard G. A. 等人, 1963; Forbath N., Hetenui C., 1966; Moorhouse J. A., 1973; Moorhouse J. A., 等人, 1978; Hall S. E., 等人, 1979, [2, 8, 9]。

[0124] 在生理学意义上术语葡萄糖“利用率”是指葡萄糖从血液运输进入成为组织葡萄糖的一般性储备和在代谢中从组织葡萄糖中出来的比率。从生化观点出发, 葡萄糖利用率是由通过细胞膜的传递和葡萄糖的细胞内氧化磷酸化决定的。在本文中广泛延伸含义的术语葡萄糖的“周转率”、“同化”和“消耗”是概念葡萄糖“利用率”的同义词, 它们任意之间是值得注意地等效的。

[0125] 在生理条件下, 实际上所有组织葡萄糖从细胞间介质中运输到细胞中是在没有胰岛素的条件下细胞利用葡萄糖的第一限制性反应, 可运输的葡萄糖的流量总是小于葡萄糖的磷酸化率。葡萄糖运输和磷酸化率之间的平衡只有在较高的葡萄糖浓度 (400 到 500mg%) 时才能实现。随着葡萄糖浓度的进一步升高, 磷酸化变成限制性反应 [2]。换句话说, 葡萄糖通过细胞膜从细胞间介质运输到细胞内介质中的运输率是活体组织限制葡萄

糖利用率的一个过程。

[0126] 从上述讨论出发,合乎逻辑地和完全合理地,可以得到下列的结论:热产生以及葡萄糖的利用率是血糖浓度的线性函数,测定局部热产生值可以确定血糖水平。

[0127] 局部代谢热效应的微量热法

[0128] 决定蒸汽冷却强度的水流密度等于组织的热产生和放射性辐射、热传导和对流决定的热交换之间的差:

[0129]  $E = M - R - T - C$

[0130] 热产生可以表达成如下的形式:

[0131]  $M = E + a * (T_{\text{皮肤}} - T)$

[0132] 后一个比率与局部代谢率、蒸发冷却强度和在体表和空气之间的温度差异导致的热交换之间有关,该比率可以通过测定通过表皮角质层的水流密度和周围环境温度来确定热产生值。

[0133]  $M = E_{\text{压力}} + E_{\text{mat.}} + a * (T_{\text{皮肤}} - T_0) + a * (T_0 - T)$

[0134] 在专利 [19, 22] 中,确定了血糖水平和皮肤表面温度之间的关系

[0135]  $B * M = a * (T_{\text{皮肤}} - T_0)$

[0136] 该表达可以变成下列形式:

[0137]  $M - a * (T_{\text{皮肤}} - T_0) = (1 - b) * M = E_{\text{压力}} + E_{\text{mat.}} + a * (T_0 - T)$ .

[0138] 该表达最后可以是下列形式:

[0139]  $(1 - b) * M = E_{\text{压力}} + E_{\text{mat.}} + a * (T_0 - T) = E_{\text{exp.}} + a * (T_0 - T)$

[0140] 其中接受下列的含义:

[0141]  $T_{\text{皮肤}}$  是体表温度

[0142]  $T_0$  是其中蒸发冷却过程的强度等于 0 的空气温度。

[0143]  $T$  是周围环境温度。

[0144]  $E_{\text{压力}}$  是由外部压力导致的水向体表运输的流密度。

[0145]  $E_{\text{mat.}}$  是由非知觉性出汗的自然过程导致的水运输的流密度。

[0146]  $A, b$  是常数。

[0147] 本发明人进行的实验性研究的结果是确定了通过 ECL 的水流密度和环境温度、体表上的外部压力和血糖浓度之间的线性关系。

[0148] 环境温度的升高导致通过 ECL 的水流密度呈线性比例地增加。同时,由于蒸发冷却强度的增加而热交换增加,其正好等于体表和环境之间温度差异导致的热交换的减少。

[0149] 类似地,血糖水平的增加导致通过 ECL 的水流密度呈线性比例地增加,由此,导致蒸发冷却引起的热交换成比例增长。在环境温度不变时,由于血糖水平升高导致的蒸发冷却而产生的热交换增加正好等于细胞组织代谢的热力(组织的热产生)的增加。典型的实验结果如附图 22, 23, 9, 32 所示。

[0150] 所获得的实验结果直接表明了细胞葡萄糖代谢到体表期间所产生的热的扩散运输机制。该机制具有下列典型的特性:

[0151] 1. 通过细胞间隙所产生的跨毛细血管水流传递到体表并保持蒸发冷却过程。所产生的跨毛细血管水流的值与血糖浓度和环境温度成线性比例。

[0152] 2. 由于其较高的热容量细胞间水流吸收了细胞代谢期间产生的热,它从深层传

递到体表,保持了组织与环境之间热交换的平衡。细胞代谢的热力(热产生)的值与血糖浓度成线性比例。

[0153] 3. 所产生的跨毛细血管水流、蒸发冷却强度以及葡萄糖利用和热产生率的值是血糖浓度的线性函数。

[0154] 换句话说,蒸发冷却强度,包括从深部到表面的非扩散性热传递(细胞中产生的热向表面发散)和细胞热产生过程(热产生)的强度可以通过血糖浓度来确定。这两个过程的比率与血糖浓度成线性,由此,蒸发冷却过程的力等于热产生力减去环境温度决定的外部热流的力。该机制支持了活体组织温度的恒定性,提供了稳定性非常高的温度。

[0155] 本发明人获得的结果,直接表明了下列事实:细胞间质实际上是保证组织的局部热平衡的热力的特定天然等温微量热器。

[0156] 蒸发冷却的力等于代谢的热力减去由不同温度差异导致的热交换的热流的力。

[0157] 这样,测定局部代谢的热力(热产生)的值就变成了测定通过表皮角质层的水流密度和环境温度。这些测定方法可以用于明确地确定血糖水平,因为组织糖吸收的比率和接下来的热产生是血糖水平的同义函数。

[0158] 在接下来的节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中,一方面是微循环系统中的压力、所产生的跨毛细血管流、通过表皮的水流密度,另一方面是血糖浓度,讨论的是确定这两方面呈线性比例的物理机制。

[0159] 生物物理学原理:细胞间质的物理学

[0160] 在节段“局部代谢热效应的微量热法”中,讨论了实验结果直接表明了下列事实:细胞间质实际上热力的特定天然等温微量热器,其满足下列比率:蒸发冷却的力=代谢的热力-温度差异导致的热交换的热流的力。

[0161] 蒸发冷却的力、代谢的热力和温度差异导致的热交换的热流的力之间的比率实际上是在组织温度恒定的条件下确定的。

[0162] 考虑到在非知觉性出汗期间通过组织表面的水流的密度是可以根据取决于平均毛细血管压的值的所产生的跨毛细血管水流确定的值以及细胞代谢的强度是血糖浓度的函数,在前一部分讨论的后一个表达式可以转换成下列形式:

[0163]  $P = F(C, T)$ ,

[0164] 其中

[0165] P 是毛细血管压的平均值,

[0166] C 是血糖水平,

[0167] T 是空气温度。

[0168] 根据该比率,毛细血管压是血糖浓度和空气温度的函数。

[0169] 本发明人进行的实验性研究已经证明,后一个比率的均匀度实际上是保证体温恒定性的均化热平衡的直接结果。

[0170] 为了了解物理机制和解释毛细血管压和实验获得的温度和血糖浓度之间的关系,我们在理论上证实了细胞间质的物理性质。

[0171] 考虑到作为长聚合分子链的细胞间质分子结构的特性并考虑到细胞间质作为一个包含大量相互影响的颗粒的系统,我们在物理模型系统的框架内进行了理论性研究。在通过有序的温度确定的稳定性边缘附近研究了该系统的行为,其中在能量单元中,有序值

等于系统颗粒之间相互影响的典型能量。

[0172] 在该模型框架内, 本发明人得到了分子间相互作用的能量的确切解答, 并得到了依赖于细胞间质状态变量即血糖浓度、外部压力和温度的组织压力 (细胞间质的渗透压) 和细胞间质的弹性应变 (弹性压) 之间确切的分析表达式。

[0173] 进一步地, 本发明人进行的研究的结果可以在本文中使用的, 而无需用他们已经获得方法进行解释。特别地, 提供了依赖于所述状态的变量的组织 (渗透) 压和细胞间质的弹性应变的分析函数图, 并且可以不必考虑该函数的分析表达式即可使用。

[0174] 已经进行了取决于下列状态变量的系统行为的研究: 温度 (T), 压力 (P), 血中生化成分的浓度, 葡萄糖浓度 (C)。

[0175] 在附图 1 中, 显示的是细胞间质的渗透压和毛细血管压和无量纲参数  $\alpha = P_0/P$  之间的关系图, 其中 P 是变量 (毛细血管内的压力),  $P_0$  是平均毛细血管压。

[0176] 曲线 1 (蓝色曲线) 是毛细血管压和参数“ $\alpha$ ”之间的关系图。曲线 2 (红色曲线) 是组织压力和参数“ $\alpha$ ”之间的关系图。

[0177] 该图有两个公共点: “a” (毛细血管的动脉端) 是这两个图的接触点; “b” (毛细血管的静脉端) 是这两个图的交点。在点“a”和“b”上的毛细血管内压等于组织压力 (细胞间质的渗透压)。在外部压力的区间内 [a, 1] (高压区), 组织压力达到正值。在该压力范围内, 发生了基础物质溶胀和细胞间质膨胀 (体积增加)。在外部压力的区间内 [1, 3], 组织压力达到了负值。在该外部压力范围内, 发生了细胞间质的脱水和压缩 (体积减小)。

[0178] 在外部压力的区间内 [3, b] (低压区), 组织压力达到正值。在该压力范围内, 发生了基础物质溶胀和细胞间质膨胀 (体积增加)。细胞间质的溶胀程度可以通过细胞间质体积内水的量来确定。其中毛细血管内压等于细胞间质压的特定值确定了在其进口和出口之间的毛细血管内压的范围。点“b”确定了最小的 (出口) 毛细血管内静水压和点“a”是最大压力或进口毛细血管压的值。细胞间质组织压力和外部压力值之间关系的这种性质 (葡萄糖浓度值不变) 导致发生了弹性应变 (弹性压) 沿着血管特别是毛细血管异源性分布的发生。在附图 2 中显示的是在细胞间质的弹性应变和毛细血管内静水压 (hydraulic intra-capillary pressure) 之间的关系。

[0179] 细胞间质的弹性应变和毛细血管内静水压值之间的关系具有下列典型的特征:

[0180] 1. 毛细血管和组织压力之间的差异是通过弹性压 (细胞间质的弹性应变) 来平衡的。从这个意义上讲, 毛细血管不是一种弹性外壳与毛细血管内压平衡的管, 但是它是一种细胞间质的弹性应变和组织压力与毛细血管内压平衡的通道。

[0181] 2. 在点“a”附近 (毛细血管的进口处) 弹性应变的非线性依赖性质导致形成“瓶颈”型狭窄。毛细血管腔在静脉端的方向上增大, 尽管内 - 毛细血管静水压降低。这种狭窄对通过毛细血管的流动发挥了主要的静水压, 它确定了其流量并导致了在初始的毛细血管位点上静水压显著降低。

[0182] 3. 高 (动脉) 压区位于点“a”的左侧。低 (静脉) 压区位于点“b”的右侧。

[0183] 4. 毛细血管外壳 (隧道壁) 的力学平衡是通过内 - 毛细血管静水压和细胞间质的渗透和弹性压之间的平衡确定的。

[0184] 在点“b”上力学平衡的条件具有下列形式:

[0185] 组织压力 (渗透压) = 毛细血管内静水压. 弹性应变 (弹性压) = 0

[0186] 血糖水平的改变导致了力学平衡的紊乱并产生不可通过内 - 毛细血管静水压抵消的弹性应变。

[0187] 同时,发生了细胞间质的溶胀程度的提高在“a”点毛细血管腔(交叉部分)的减少,对血液流动的阻力的增加,结果,在初始的毛细血管部分降低了压力并提高了毛细血管进口压力(在“a”点)。力学平衡是在均化进口组织和毛细血管压后确立的。该过程导致指向静脉毛细血管端的毛细血管内静水压和细胞间质的弹性压的平衡分布改变。在“a”点力学平衡的确立导致建立了沿整个毛细血管长度的平衡。附图 3 显示的是根据用于血糖水平的不同值的“ $\alpha$ ”参数的组织(曲线 1)和毛细血管(曲线 2)压力的平衡分布之间的关系图。

[0188] 所获得的关系的特征性质包括血糖水平的升高,在横坐标上细胞间质的弹性应变等于 0 的点的位置(点“a”和“b”)保持不变。这意味着在从毛细血管进口到出口的长度上,在所有点上毛细血管内压都成比例地增加。进口压力(系统中的最大压力)和出口压力(系统中的最小压力)以及在毛细血管内其他任意点的压力都是血糖水平的线性函数,同时比率  $P_{\max}/P_{\min} = P_a/P_b = 3.72/0.46 = 8.087$  保持不变。

[0189] 附图 4 显示的是在不同血糖值下细胞间质的弹性压和静水压之间的平衡分布图。

[0190] 附图 4 中的图可以用于理解在心血管系统中静水压和血糖水平之间关系的性质和机制:血糖水平升高导致在“a”值 [0.25, 1] 区间内的溶胀增强,和在“a”点毛细血管腔变窄。类似地,在“b”点毛细血管腔减小。确定血液循环系统的静水压的动脉和静脉阻力是血糖水平的线性函数(在其对照的范围内)。

[0191] 随着血糖水平的升高,动脉和静脉压发生线性比例的升高,在毛细血管中压力的降低增大,动脉压升高。同时,通过毛细血管的流量保持不变。

[0192] 该机制也可以用于解释细胞间隙中循环的组织液(微循环流)的流量不变以及将糖递送到组织细胞中以及除去代谢产物。

[0193] 在同等程度上,所考虑的机制可以用于解释从深层将水运输到体表。从毛细血管向细胞间隙中递送水的速率可以通过所产生的跨 - 毛细血管流的值来确定。

[0194] 水从深部向表面流动可以传递在细胞代谢期间产生的热,保持蒸汽冷却过程,并显示出与血糖水平和空气温度之间的线性比例关系。

[0195] 在点“ $\alpha = 1$ ”和“ $\alpha = 0.25$ ”存在的关系具有下列特点:在这些点的弹性压等于无流动时的毛细血管压。在这些点之间的区间中弹性压小于无流动时的毛细血管压,在点“ $\alpha = 0.46$ ”上其等于 0。

[0196] 当葡萄糖浓度等于  $4.5\text{mmol e/L}$  时,静水压值分别等于下列的值:

[0197] 25mm Hg- 点“ $\alpha = 1$ ”(毛细血管压);

[0198] 54.3mm Hg- 点“ $\alpha = 0.46$ ”(毛细血管进口压);

[0199] 100mm Hg- 点“ $\alpha = 0.25$ ”(平均动脉压);

[0200] 6.7mm Hg- 点“ $\alpha = 3.72$ ”(毛细血管出口压)。

[0201] 附图 5 显示的是平均毛细血管压和血糖水平之间的关系图。

[0202] 与无流动的压力对应的毛细血管压在数量上等于血浆的肿胀压力值,因此血糖水平升高,平均毛细血管压升高,发生了无流动点向毛细血管的静脉端移动的情况。这种无流动点的移动导致过滤面积增大,过滤流增加和所产生的跨 - 毛细血管流增加,其中跨 - 毛细

血管流也可以看作血糖水平的线性函数。

[0203] 在所选择的物理模型的框架范围内,本发明人也得到了一方面是毛细血管压和所产生跨-毛细血管流,另一方面是空气温度之间的关系的确切表达式。

[0204] 因此,在简单但同时严格的物理模型的框架内,本发明人得到了一方面是微循环和代谢的主要参数,另一方面是血糖水平之间关系的确切表达式,并解释了在微循环系统中的自身调节现象。

[0205] 生物物理学原理:组织液运输到细胞间隙中的机制

[0206] 上述讨论的细胞间质的物理性质也可以用于解释组织液运输到细胞间隙中的机制。已知相邻细胞表面之间的典型距离的值是微米级的。从毛细血管壁流到细胞的组织液显然是沿着其腔小于典型的细胞间距离的通道运输的。

[0207] 上述讨论的细胞间质的物理性质也可以用于解释液体在细胞间隙中运输的机制。

[0208] 细胞间质的渗透压沿毛细血管的异源性分布(附图4)导致了在组织容量中渗透压和弹性压的异源性分布。压力的异源性容量分布的特异性包括在毛细血管的动脉和静脉端之间的细胞间质中存在的压力(静水压、渗透压和弹性压)下降。在相邻毛细血管和在一个毛细血管中产生了压力梯度。这种压力梯度导致了在沿压力梯度定向的窄通道在细胞间质中的形成,其中所述通道始于毛细血管的动脉区,终于静脉区。细胞间液是通过这些通道运输的,其中所述通道是特异性“微毛细血管”。静水压的差异是组织液容量流动通过该“微毛细血管”的驱动力。同时,依赖于内-通道静水压而沿这些通道的组织压力分布服从与描述毛细血管中压力分布相同的规律。这些规律已经在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中进行了讨论(附图4)。

[0209] 在上述给予讨论的细胞间质性质的典型特性是,在细胞间隙中循环的组织液的容量流动在微循环系统中静水压的起伏中保持恒定。一方面葡萄糖吸收率和热产生和另一方面血糖浓度之间的线性关系是上述特性的结果,这是因为葡萄糖从毛细血管到细胞中的流密度是通过血糖浓度产生的细胞间质流动的容量流量确定的。

[0210] 生物物理学原理:在非知觉性出汗期间水通过表皮传递的机制

[0211] 在自然条件下,细胞间质(渗透)压力的分布是不均匀的。临近毛细血管的细胞间质的渗透压是由血糖水平确定的。在从深层(皮肤乳头层)向表皮浅层(表皮角质层)的推进中,组织压力降低到0。细胞间质压力降低到0是表皮角质层表面的外部压力等于大气压的结果。在附图1-4中显示了细胞间质的渗透压和外部压力之间的关系,其在压力[0.1]的范围内是成线性比例的。随着平均内-毛细血管静水压的值增加,毛细血管周围的细胞间质中的渗透压也成线性比例地增加。已证明等于毛细血管压的平均值和无流动时的压力之间的差异的表皮厚度的渗透压梯度导致了组织液的静水压。静水压梯度是组织液容量流动通过表皮的力,该流动的值等于所产生的跨-毛细血管流。换句话说,通过表皮的水流密度(蒸汽冷却过程的强度),所产生的跨-毛细血管流和内-毛细血管静水压之间的关系如下:

[0212] 
$$P_{\text{过量}} = P_{\text{平均}} - P_{\text{无流动}} = J_{\text{产生}} = J_{\text{ECL}}$$

[0213] 生物物理学原理:从深部到表面的非扩散性热传递的机制

[0214] 在正常生理条件下,内部组织的温度(37°C)是通常高于表面组织的温度(30°C)。温度是细胞间质条件的变量,因此,两个空间上分离的点的温度差异产生了在这些点之间

的细胞间质和组织液的静水压的渗透压梯度。组织液的静水压随着组织温度的升高而升高。深部到表面的温度梯度导致了压力梯度,其中该压力梯度是组织液通过细胞间隙从深部到表面的容量流动的力。作为细胞代谢的结果,该过程可以保证所产生的热从深部向表面传递,同时维持了蒸汽冷却过程(非知觉性出汗)。由于水具有较高的热容量,在细胞代谢期间产生的热是由组织液吸收的,是由细胞间隙运输到体表的,并通过蒸汽冷却分散到环境中。

[0215] 这样,热传递过程的机制是非扩散型的。组织液的静水压之间的差异和温度的无差异是该过程的力。通过细胞间隙在深部到表面之间循环的水(组织液)可以转移细胞组织代谢产生的热。

[0216] 生物物理学原理:心脏和血管自身调节的机制

[0217] 已知心脏的心室收缩的力的改变与平均血压值(BP)是直接成比例的[N. M. Amosov 等人,(1969)]。搏出量和心输出量的恒定性是该关系的基本性质。心脏收缩力和平均主动脉压之间的所述关系是在相当宽但是有限范围的BP改变中观测得到(大约从40-50到130-150mm Hg)。在超出这些范围时,BP对于收缩能量的作用就直接变成相反的作用的。不论静脉压如何,BP都会调节心室收缩力。受BP影响的的心脏产生的力精确到了正好是保证心脏输出所需要的程度。由此,心脏能够在较宽的范围内调节收缩力,保持由血液流入预决定的搏出量。

[0218] Starling 在其经典的研究(1914,1918)中首次证明了心脏收缩力与动脉阻力和静脉流入之间的直接关系。

[0219] 微循环系统中的所述自身调节的生物物理机制确定了一方面是静水压和微循环系统的压力,另一方面是血糖水平、温度和外部压力之间的直接关系,该生物物理机制可以用于解释又称作心脏和血管的自身调节现象的性质。实际上,在血糖水平改变时(环境温度和大气压恒定)发生的毛细血管的静水压改变导致了在毛细血管的进口和出口之间压力降低的改变和血压的改变。接着,血压的改变导致了心脏收缩力改变,其中搏出量和心脏输出量保持在恒定水平。

[0220] 这样,血糖水平的改变导致了血液循环系统中的压力成线性比例地改变,即平均毛细血管压、毛细血管的动脉和静脉端的压力、血压和静脉压都会改变。此外,血液循环系统中静水压的分布是血液生化成分,特别是血糖水平的明确的函数。

[0221] 一种确定细胞间质中的水量和通过表皮的水流密度的方法

[0222] 该方法包括在将水不可渗透性治疗器应用(以确定量的压力)于表皮角质层时除了局部表面的水蒸发以外的细胞间质溶胀过程的时程。

[0223] 在细胞间质中的水含量和所产生的通过表皮的跨-毛细血管水流可以用下列方法来确定,其中该方法实际上包括连续测定位于水不可渗透性治疗器下的组织的细胞间隙中水的量的时程。一个可以确定细胞间质中的水量的实施方法是下面的方法:其可以通过测定在表面表皮角质层(ECL)中水的量的时程来确定细胞间质中的水量。该方法可以通过在ECL中水量(重量)的时程的特征用于在较深的外胚层和皮下组织的细胞间隙中确定水含量的动力学和含量平衡。

[0224] 以确定量的压力应用于ECL表面的水不可渗透性治疗器排除了在非知觉性出汗期间水从ECL表面自然蒸发的可能性。这导致所产生的跨-毛细血管水流、从深层递送到



表皮表面的水流之间的自然平衡被破坏,其中毛细血管网位于该深层中,水流从 ECL 表面蒸发。各水流的自然平衡的破坏导致在治疗器下组织容量的细胞间质发生局部溶胀过程。

[0225] 在正常条件下,细胞间质中的渗透压分布是不均匀的。相邻毛细血管的细胞间质的渗透压是由血糖水平确定的。在从深层(皮肤乳头层)向表皮浅层(表皮角质层)的推进中,组织压力降低到 0。细胞间质压力降低到 0 是表皮角质层表面的外部压力等于大气压的结果。0 水平的组织压力与大气压相对应。

[0226] 当细胞间质的溶胀发展时,在整个表皮厚度上发生了细胞间质的渗透压的均化。渗透压随着时间均化导致了通过表皮的水流密度和跨-毛细血管水流值逐渐减小成 0。

[0227] 附图 8 显示的是在 ECL 表面应用水不可渗透性治疗器以防止水从可控身体位点的表面蒸发后,该可控组织位点的细胞间质溶胀的时程。

[0228] 在细胞间质溶胀的不稳定过程的条件下,通过表皮的水流密度  $J(t)$  和表皮的表面角质层中水的量  $m_{ec1}$  是通过下列的微分方程式表示其关系的:

$$[0229] \quad J(t) = F(m_{ec1} \, dm_{ec1}/dt, d^2m_{ec1}/dt^2),$$

[0230] 其中  $m_{ec1}$  是在时间  $t$  时可控的 ECL 容量中的水的质量。

[0231] 确定通过 ECL 的水流密度的方法是基于下列事实:通过表皮的水流密度等于在其后所产生的跨-毛细血管流,等于(精确度高达一恒定系数)过度的液压性内毛细血管压(这已经在上面的部分中给予讨论):

$$[0232] \quad P_{过度} = P_{平均} - P_{无流动} = J_{产生} = J_{ECL}$$

[0233] 在下列类似的二级微分方程式的帮助下,过度的毛细血管内静水压和组织压力是有关的:

$$[0234] \quad P_{过度}(t) = F(P_{组织} \, dP_{组织}/dt, d^2P_{组织}/dt^2)$$

[0235] 其中  $P_{组织}(t)$  是作为时间的函数的组织(渗透)压力。

[0236] 在皮肤真皮层(皮肤毛细血管位于其中的真皮层)的细胞间质中的水含量的平衡值(ICS)的表达式具有下列形式:

$$[0237] \quad M_{ics}(t) = F(m_{ec1} \, dm_{ec1}/dt, d^2m_{ec1}/dt^2).$$

[0238] 该微分方程确立了真皮层(乳头层)中毛细血管的细胞间质中的水含量和表面的表皮角质层中的水含量之间的关系。

[0239] 确定内-毛细血管静水压、跨-毛细血管流、渗透压、在细胞间质中的水含量和血糖含量之间的功能关系的物理机制已经在上文的“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中给予了讨论。

[0240] 一种测定局部组织代谢率的方法

[0241] 在节段“局部代谢的热效应的微量热法”中描述了通过测定空气温度和通过 ECL 的水运输确定的蒸汽冷却过程的速率来确定局部组织代谢率的方法。

[0242] 在上述部分(“一种确定细胞间质中的水量和通过表皮的水流密度的方法”)中,其描述了确定所产生的跨-毛细血管流和通过 ECL 的水流密度的方法,其中该方法是基于测定细胞间质中的水量。这种方法使得测定通过组织的糖吸收率,通过测定空气温度和细胞间质中的水量确定的组织局部代谢率成为可能。

[0243] 测定血糖水平的方法是基于用上述方法测定组织的局部代谢率。

[0244] 测定局部代谢率(组织的糖吸收率)的方法使得确定组织对胰岛素的敏感性和及

早诊断 2 型糖尿病成为可能。

[0245] 一种确定平均毛细血管压的方法

[0246] 确定内毛细血管静水压的值与组织压力和细胞间质中水含量之间的关系的表达式具有下列形式：

$$[0247] \quad P_{\text{毛细血管}}(t) = F(P_{\text{组织}} \frac{dP_{\text{组织}}}{dt}, d^2P_{\text{组织}}/dt^2) = F(m_{\text{ec1}} \frac{dm_{\text{ec1}}}{dt}, d^2m_{\text{ec1}}/dt^2)$$

[0248] 通过将组织压力（细胞间质中的水含量）作为可控的局部位点表面上的外部压力的函数来进行校准。

[0249] 一种确定平均血压的方法

[0250] 确定平均血压的值与组织压力和细胞间质中水含量之间的关系的表达式具有下列形式：

$$[0251] \quad P_{\text{血液}}(t) = F(P_{\text{组织}} \frac{dP_{\text{组织}}}{dt}, d^2P_{\text{组织}}/dt^2) = F(m_{\text{ec1}} \frac{dm_{\text{ec1}}}{dt}, d^2m_{\text{ec1}}/dt^2)$$

[0252] 通过将  $m_{\text{ics}}$  作为  $P_{\text{外部}}$  的函数来进行校准。

[0253]  $P_{\text{外部}}$  是体表上外部的过度压力。

[0254] 一种通过将表皮角质层中的生化成分均化确定血液水平的方法

[0255] 用连续记录来确定通过将生化成分在 ECL 中均化而将该成分转移的时程并使用时程确定的衍生形。

[0256] 生化成分的流密度和在表皮角质层中该成分的质量的表达式是通过二级微分方程建立联系的，其具有下列形式：

$$[0257] \quad J_{\text{xec1}}(t) = F(m_{\text{xec1}} \frac{dm_{\text{xec1}}}{dt}, d^2m_{\text{xec1}}/dt^2)$$

[0258] 其中  $m_{\text{xec1}}$  是在时间  $t$  时在 ECL 的可控容量内该生化成分的质量。

[0259] 用该方法确定的生化成分的流密度是该成分的血液水平的线性函数。用电化学探针或其他任何可能的方法来确定表皮角质层中该生化成分的水平。

[0260] 生化成分的血液水平和表皮角质层中该生化成分的水平是通过下列的等式建立联系的：

$$[0261] \quad m_{\text{xec1}}(t) = F(m_{\text{xec1}} \frac{dm_{\text{xec1}}}{dt}, d^2m_{\text{xec1}}/dt^2)$$

[0262] 上述测定生化成分的血液水平的方法的一个个例是一种通过均化其在表皮角质层中的水平来测定血糖水平的方法。

[0263] 葡萄糖流密度和在表皮角质层中葡萄糖的质量之间的关系的表达式通过下列等式建立联系，其具有下列形式：

$$[0264] \quad J_g(t) = F(m_{\text{gecl}} \frac{dm_{\text{gecl}}}{dt}, d^2m_{\text{gecl}}/dt^2)$$

[0265] 其中  $m_g$  是在时间  $t$  时在 ECL 的可控容量内葡萄糖的质量。葡萄糖流密度是血糖水平的线性函数。在表皮角质层中葡萄糖的水平可以用标准电化学探针或使用其他任何的探针或使用在角质层中确定葡萄糖水平的方法测定。

[0266] 血糖水平和在表皮角质层中的糖水平通过下列等式建立联系：

$$[0267] \quad M_{\text{ics}}(t) = F(m_{\text{gecl}} \frac{dm_{\text{gecl}}}{dt}, d^2m_{\text{gecl}}/dt^2).$$

[0268] 测定细胞间质中水量的电测法

[0269] 通过均化表皮角质层中的水来测定细胞间质中的水量的方法已经在节段“一种测定细胞间质中水量的方法”中给予了讨论。在本部分中，描述的是测定细胞间质中水含量的电化学法。

[0270] 该方法是基于本发明人所得到的实验性结果：

[0271] 1) ECL 的横向电导率是一种取决于角质层中水含量的参数，测定 ECL 的横向电导率可以用于以较高精确度确定该层中的水量；

[0272] 2) 用干燥、扁平和水不可渗透性电极可测定的 ECL 的横向电导率的时程，是角质层中水量的时程的结果，测定 ECL 的横向电导率的时程可以确定深层的细胞间质中的水含量。

[0273] 通过表皮的水流密度和表皮角质层的横向电导率通过下列的等式建立联系，具有下列形式：

[0274]  $J(t) = F(\delta(t), d\delta/dt, d^2\delta/dt^2)$

[0275] 其中  $\delta(t)$  是 ECL 的横向电导率，

[0276]  $J(t)$  是通过 ECL 的水流密度。

[0277] 在皮肤真皮层的细胞间质中的水量  $m_{ics}(t)$  和表皮角质层的横向电导率通过下列的类似等式建立联系：

[0278]  $m_{ics}(t) = F(\delta(t), d\delta/dt, d^2\delta/dt^2)$ 。

[0279] 毛细血管静水压的值和所产生的跨-毛细血管水流与 ECL 的横向电导率可以通过类似的等式建立联系。

[0280] 这样，对 ECL 的横向电导率的时程的连续测定可以确定在连续测定法中细胞间质中的水量、内-毛细血管静水压的值以及所产生的跨-毛细血管水流和通过表皮的水流密度。

[0281] 用在文献 [6, 7] 中描述的测定表皮角质层的电性质的装置可以了解所提出的方法。

[0282] 该方法的实质包括用干燥的水不可渗透的电极以确定的压力应用于身体的皮肤表面来测定浅表表皮角质层的横向电导率。

[0283] 附图 6 显示的是在实施上述测定的电测法时该装置的等效电路。

[0284] 该装置包括基础电极 1，可以通过传导性物质层 3 应用于皮肤表面 2 上，以将皮肤与电接触（实际上使用的是具有较高导电性的液体、乳剂和糊剂），以及可直接应用于皮肤表面 2 的测量电极 4。该测量电极具有平滑的表面，它是由导电性的、水不可渗透性物质制造的。

[0285] 基础电极 1 经电源 5 与共用杆相连接。测量电极经测量单元 6 与共用杆相连接。

[0286] 该装置可以按下列方法操作。在电路上施加电压后：电流通过基础电极-皮肤-测量电极-测量单元-电源，其中电流取决于测量电极 4 所应用的浅表表皮角质层的横向电导率值。通过使用测量单元 6 测量电流值和其时程，确定表皮角质层的横向电导率值。

[0287] 在给定的测量方案中，由于使用导电性糊剂，电阻  $R_1$  降低到  $100k\Omega/cm^2$ ，变成了与内部组织的电阻  $R_2$  具有相同的级别。结果与电阻  $R_3$  相比电阻  $R_1$  和  $R_2$  的值可以忽略不计，测量电路中的电流仅仅是由电阻  $R_3$  决定的，电阻  $R_3$  通常是  $1g\Omega/cm^2$ 。通过测量电极下的皮肤位点的角质层的电阻来实际上确定可测定的电流。用这种方法测定的电阻抗相对于角质层中的水含量是明确的，通过细胞间质的溶胀时程（通过在细胞间质中的水含量确定细胞间隙的容量）来明确确定其时程。

[0288] 附图 8 显示的是用上述方法测定的角质层的横向电导率的典型时程。

[0289] 在角质层表面上固定的平滑、水不可渗透性测量电极排除了在非知觉性出汗期间水从其表面蒸发的可能性,导致从 ECL 表面蒸发的水的流动和所产生的毛细血管流之间的自然平衡遭到破坏。局部自然平衡的破坏导致细胞间质发生溶胀过程。细胞间质的溶胀时程是通过表皮角质层的横向电阻的时程确定的。细胞间质中水量的增加导致角质层中其量也增加,导致的浅表表皮层的电导性增加。用这种方法可测定的横向电阻的典型时程如附图 8 所示。在体表没有测量电极的自然条件下,这些流动是平衡的,可以将细胞代谢期间产生的热从深部转移到体表。水和热从深部到表面的转移过程的物理机制已经在节段“生物物理学原理:水通过表皮传递的机制”和“生物物理学原理:从深部到表面的非扩散性热转移的机制”进行了描述。

[0290] 因此,用测定横向电导时程来测定溶胀的时程可以用于确定局部组织的下列参数的值:在细胞间质中的水含量,毛细血管压的平均值,毛细血管压的渗透压,所产生的跨-毛细血管流,电极下组织容量中组织热产生的值。

[0291] 一种测定血糖水平的方法

[0292] 在节段“一种局部代谢的微量热法”中描述了基于局部热产生的微量热测定的测定血糖水平的方法。该方法是基于用测定环境温度和由通过表皮的水流密度确定的蒸汽冷却过程的速率来测定组织的局部热产生。在节段“一种测定局部代谢率的方法”中描述了测定局部代谢率的方法。

[0293] 在节段“一种测定在细胞间质中的水含量的方法”和“测定测定细胞间质中的水量的电测法”中描述了一种确定通过表皮的水流密度的方法,它基于测定在细胞间质中的水含量。

[0294] 由于使用操作原理基于上述方法的实验装置(附图 7)进行的实验性研究,确定了血糖水平和细胞间质中水含量之间的明确关系。同时也确定了所产生的跨-毛细血管流、通过表皮的水流密度和组织热产生是血糖水平的明确函数。附图 9 和 25 显示了这些试验结果,证明了在细胞间质中的水含量和血糖水平之间的线性比例关系。在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理机制”中描述了在细胞间质中的水含量和血糖水平之间成线性关系的物理机制。附图 5 显示的是静水压和血糖水平之间的线性比例关系,它是在所研究的理论模型的框架内获得的。在细胞间质中的水含量和血糖水平之间的线性比例关系是附图 5 中所示关系的直接结果。

[0295] 该方法可以高精度地测定血糖水平和组织细胞的糖吸收率。

[0296] 因此,所发展的装置实际上是一种微量热器,其可以用于确定血糖水平和组织的糖吸收率。所述方法的测量精确度要比 FDA 批准的检测血糖水平的其他方法的测量精确度高一级。

[0297] 在节段“实际应用的例子”中,用实验装置(附图 7)进行的血糖水平的对比测定和用血糖水平的标准仪器进行的对照测定的实验结果如所示(附图 9 到 20)。

[0298] 细胞间质中的水含量,毛细血管压,通过表皮的水流密度和所产生的通过表皮的跨-毛细血管流与血糖水平和环境温度之间的关系如下列等式:

$$[0299] \quad J_{ECL} = J_{\text{所产生的 tcf}} = F(C, C_o, T, T_o)$$

$$[0300] \quad P_{\text{毛细血管}} - P_{o.\text{毛细血管}} = F(C, C_o, T, T_o)$$

$$[0301] \quad P_{\text{组织}} - P_{\text{渗透}} = F(C, C_o, T, T_o)$$

[0302]  $m_{ics} - m_{omcs} = F(C, C_o, T, T_o)$

[0303] 这里,

[0304] C 是血糖水平;

[0305]  $C_o$  是其中组织压力等于 0 的血糖水平。

[0306] T 是空气温度。

[0307]  $T_o$  是其中组织压力等于 0 的空气温度。

[0308] 在细胞间质中的水含量的更精确的表达式包括考虑到大气压  $P_{atm}$  的变化时的其他变量,它具有下列形式:

[0309]  $m_{ics} - m_{omcs} = F(C, C_o, T, T_o, P_{atm})$

[0310] 通过表皮的水流密度,所产生的通过表皮的跨-毛细血管流,组织压力和毛细血管压的表达式具有类似的形式。

[0311] 心血管系统的压力和和在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中描述的血液生化成分的物理机制之间的功能关系可以用于使用测量实际上任何表征心血管系统的参数确定血糖水平。这些参数包括下列的参数:动脉和静脉压、静液压性血管阻力<心率和其它参数。

[0312] 在节段“一种通过表皮角质层中的含量测定血液生化组分的水平的方法”中描述的测定血糖水平的方法,其特征在于通过测定表皮角质层中糖含量的时程来确定血糖水平。

[0313] 一种测定微循环系统中静水压的方法

[0314] 在节段“一种测定细胞间质中水含量的方法”中描述的测定组织中水含量的方法可以用于确定这些参数的值,以实时表征在连续测定区的局部组织位点的微循环中细胞间质的状态。特别地,该方法可以用于确定细胞间质中的渗透压值和微循环系统中的静水压。

[0315] 此外,该方法可以用于在数量上确定下列参数:微循环系统中的最大压力(毛细血管动脉端的压力)、微循环系统中的最小压力(毛细血管静脉端的压力)、细胞间质的渗透压、跨-毛细血管流的值(所产生的过滤和吸收流),细胞间质的滤过系数、在细胞间质中的水含量、毛细血管静水压的值。

[0316] 该方法是基于测定表征外部压力到可控位点表面的不同值时局部组织位点的状态的参数。这些表征局部组织位点状态的参数是例如:通过 ECL 的水流密度、组织压力(细胞间质的渗透压)、细胞间质中的水量。

[0317] 一种上述基于测定通过 ECL 的水流密度的测定微循环和细胞间质中的方法,包括下列步骤:

[0318] 1) 测定通过 ECL 的局部位点的水流密度和周围环境温度;

[0319] 2) 测定通过 ECL 的水流密度和施加于可控的组织位点上的外部压力之间的关系;

[0320] 3) 根据该关系的部分 2) 获得的特征和破坏来确定局部组织位点的微循环参数。

[0321] 附图 22 显示的是典型的细胞间质中的水量和外部压力值之间的关系图。其中发现典型的破坏的外部压力值与微循环系统中的最大和最小压力相对应。通过最大和最小压力确定的平均压力值等于毛细血管压的值。在初始和结束部分线性关系的斜率可以用于确定水在细胞间质中的滤过系数。末端线性部分与压力轴的交点对应的是细胞间质的渗透压和血浆溶胀压之间的差。

[0322] 测定局部组织位点的不同微循环参数的可能性,特别是测定 ECL 和皮肤细胞间质中的水量的可能性,以及测定水的组织滤过系数的可能性可以用于在整容学中使用该方法来评价化妆乳膏,以及在皮肤病学中的效力乃至诊断皮肤的病理学情况(非特别的,诊断和检测牛皮癣)。

#### [0323] 一种测定细胞间质的渗透压的方法

[0324] 附图 22 显示的是细胞间质中的水量和外部压力之间的关系。该关系线的初始部分与横坐标(以 mm Hg 为单位的组织表面的外部压力值)的交点确定了过度的静水压(通过表皮的容量水流的动力)的值。附图 22 所显示的关系也可以用于确定细胞间质的渗透压的绝对值。

[0325] 附图 23 显示的是细胞间质中的水量和外部热流值之间的关系。该关系线的初始部分与横坐标(以  $MWt/cm^2$  为单位的在动力单元中指向体表的外部热流密度)的交点确定了通过 ECL 的水流密度或蒸汽冷却过程的动力值。附图 23 所示的关系也可以用于确定过量的水量  $M-M_0$ (其中  $M_0$  是当渗透压的值等于 0 时细胞间质中的水量)的绝对值或决定细胞间质溶胀的水量。

[0326] 从附图 23 所示的图可以确定的通过表皮的水流密度的绝对值和从附图 22 所示的图可以确定的容量水流的动力的绝对值可以确定水灾细胞间质中的滤过系数的值。

[0327] 所述的测定方法允许人不仅可以确定细胞间质中水含量的绝对值,而且可以通过空气温度和血糖水平将该参数标准化。这种标准化的可能性可以用于确定与表征细胞间质状态的所测定参数的标准值的偏差。

[0328] 测定过量水含量(决定其溶胀的细胞间质中的水量)的方法要求有下列步骤:

[0329] 1) 用上述的方法测定细胞间质中的水量;

[0330] 2) 测定细胞间质中的水量和外部热流(和/或外部压力)之间的关系,确定过量的水量的值(决定细胞间质溶胀的水量);

[0331] 3) 测定血糖水平和空气温度;

[0332] 4) 将所得到的细胞间质中的水量的值标准化为室温( $20^{\circ}C$ )和血糖水平的标准值( $5mM/L$ )。

[0333] 5) 确定细胞间质中的水量与在正常量的偏差。

[0334] 所述方法可以用于通过测定细胞间质中的水量和比较所获得的值与正常值来确定细胞间质状态的改变。

#### [0335] 生理学标准值的确定

[0336] 在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中,由于细胞间质的特殊物理性质,已经完成了对微循环和局部组织位点的细胞代谢的同步化和相互调节功能。

[0337] 在节段“细胞间质的渗透压”中,已经讨论了表征细胞间质的物理状态的参数的实际测量方法。这些表征细胞间质状态的参数是渗透压和决定细胞间质溶胀的过量水量。

[0338] 实际上,测定过量的细胞间质中的水量的绝对值可以用于确定细胞间质的物理状态,从而确定局部组织位点的生理功能。细胞间质的物理状态与标准值之间的偏差导致了物理状态与标准值的偏差。

[0339] 可以通过下列方法确定生理学标准值。如果细胞间质的物理状态对应特征在于没有容量效应的状态,换句话说,如果细胞间质的渗透压(组织压力)等于 0,那么局部组织位

点的功能状态就对应生理学标准值。在空气温度等于(约)20℃和血糖水平等于(约)5mM/L时实现了组织压力等于0。在这些条件下,水容量流的动力、细胞间质的溶胀系数、通过表皮的水流密度以及决定细胞间质溶胀的过量水量的值等于0。所产生的跨-毛细血管水流等于0,并且过滤流等于吸收流。0水平的组织压力对应于大气压。

[0340] 决定细胞间质溶胀的过量的水量和容量流的动力是一种指示,它们对于不同的外部作用和疾病是敏感的。所述方法可以用于定量地以高精度确定局部组织位点的细胞间质的物理状态与标准值之间的偏差,这样直接导致了可以确定与可控的局部组织位点功能(生理学)状态的标准值之间的偏差。

[0341] 测定组织液容量流的动力、细胞间质的渗透压和过量的细胞间质中的水量(水的量,其决定细胞间质溶胀)的方法可以用于诊断不同的疾病。基于测定细胞间质中的水含量的方法的诊断局部组织位点的功能状态的方法已经在节段“一种局部组织位点的功能诊断的方法”中进行了讨论。

[0342] 一种诊断心血管疾病的方法

[0343] 在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中,已经详细地讨论了细胞间质的物理性质、确定血液生化成分空气温度和血液循环系统中静水压分布之间的明确关系的机制。

[0344] 特别地,在固定的外部温度值下血管内静水压的分布明确地是由血糖浓度决定的。

[0345] 在一般情况下血液循环系统中的静水压是与血糖水平和空气温度成线性比例的。实际上,通过测定血糖水平和空气温度,我们可以通过计算明确地确定循环系统的不同部分的静水压。

[0346] 例如,当血糖浓度等于4.5mM/L时,循环系统中压力分布的特征在于下列的值(单位mm Hg):平均血压是100,毛细血管动脉端的压力是54,平均毛细血管压是25,毛细血管静脉端的压力是7。

[0347] 该方法可以用于通过测定空气温度和血糖水平确定心血管系统的下列参数:循环系统中典型的静水压值;动脉、静脉和毛细血管静水压;跨-毛细血管流(所产生的过滤和吸收性毛细血管流)的值;心率和心脏收缩力。在空气温度不变时在正常条件下,血糖水平的改变导致血液循环系统压力成线性比例地改变。表征心血管系统状态的附加参数也是血糖水平的函数。

[0348] 诊断心血管疾病的方法具有下列步骤:

[0349] 1) 测定空气温度和血糖水平;

[0350] 2) 用在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学中”所述的技术,通过空气温度和血糖水平的值,经计算确定表征心血管系统的可控参数的值。在这些参数中,例如可以选择循环系统中的静水压;

[0351] 3) 通过测量确定表征心血管系统的可控参数的值;

[0352] 4) 确定测量获得的可控参数的值与通过测量血糖水平和空气温度而计算确定值的偏差,并确定该参数与标准值的偏差的特性和原因。

[0353] 该技术可以用于通过温度和血糖水平的已知值确定心血管系统的参数。在很多参数中包括下列的参数:平均毛细血管压;毛细血管静脉和动脉端的压力;动脉,静脉和毛细

血管静水压 ;所产生的跨 - 毛细血管流。

[0354] 直接测量获得的参数值与通过测量温度和血糖水平 (“标准值”) 确定的参数的偏差是心血管系统中病理学疾病的直接标志。特别地,所述的诊断方法可以用于诊断心血管系统的病理学情况,所述病理学情况的特征在于血压升高(高血压)和疾病,和血压降低(低血压)。

[0355] 附图 24 以及附图 1-5 所示的图说明了上述的诊断方法。

[0356] 附图 24 显示的是根据在对应于输入预 - 毛细血管压值的点附近的无量纲参数 “ $\alpha$ ”, 细胞间质的渗透压和内 - 毛细血管静水压的图。作为不同疾病的结果,细胞间质的性质的改变导致渗透压平衡分布的典型偏差形成了附图 1 和附图 24(该图是“标准值”) 所示的类型。由于这种偏差,在系统“细胞间质 - 毛细血管”中的力学平衡事在较高(图“提高压力”)或降低(图“减小压力”)内 - 毛细血管静水压值时实现的。这样,心血管系统中的压力值与通过血糖水平和温度的值计算确定的压力之间的偏差可以用于诊断心血管系统的疾病,特别是提高或减小压力时的状态。

[0357] 一种诊断心血管疾病的方法:在糖尿病患者中监测心血管系统的

[0358] 情况

[0359] 在前一节段“一种诊断心血管疾病的方法”中所述的诊断方法可以用于进行糖尿病患者的血液循环系统情况的诊断性监测。已知糖尿病会伴发心血管系统的疾病。在糖尿病中,已知周围和中枢血液循环系统都会发生病理变化。

[0360] 血糖水平升高是在血液循环系统中发生病理变化的一个原因。血糖水平升高导致了血液循环系统中压力的值升高。该决定微循环系统的压力和血糖水平之间关系的生物物理机制已经在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中进行了详细的讨论。

[0361] 由于这种原因,监测糖尿病患者的循环情况是当前现实和迫切需要的工作。这种检测可以使糖尿病患者及时进行正确的治疗并避免慢性心血管疾病的发生,慢性心血管疾病是当前糖尿病患者出现致命性结果的主要原因。特别地,所属方法可以用于早期诊断和监测,又称“糖尿病足”的疾病。

[0362] 一种诊断局部活体组织位点的功能(生理学)状态的方法

[0363] 在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中,已经表明了微循环系统中静水压的分布和在毛细血管的组织容量中细胞间质的渗透压的分布是由细胞间质的物理(相位)状态决定的。另一方面,细胞间质的物理状态是血液生化成分、空气温度和内 - 毛细血管静水压的明确函数。由于细胞间质的特殊物理特性,其可以影响物质的容量流和热(包括毛细血管系统的血液循环、细胞间质中的组织液循环以及糖和细胞代谢产物的循环)的同步化。物质的和热流例如组织液流、葡萄糖和其他溶解物以及向体表的热转移流的强度是细胞间质相位状态的模糊函数。

[0364] 由不同性质的病理学疾病的发生而导致的组织局部位点的细胞间质的物理特性改变会导致系统:毛细血管 - 细胞间质 - 组织细胞的自身调节(同步性)功能发生紊乱和偏差。

[0365] 在节段“一种测定细胞间质的渗透压的方法”所述的测定表征细胞间质的物理状态的参数的方法主要开创了新的诊断局部活体组织位点的功能(生理学)状态的可能性。

[0366] 该诊断方法包括下列步骤:



[0367] 1) 测定表征细胞间质状态,例如细胞间质中的水量、渗透压或所产生的跨-毛细血管流的参数的值;

[0368] 2) 测定空气温度和血糖水平;

[0369] 3) 确定表征细胞间质状态的参数的计算值;

[0370] 4) 确定测量所获得的参数与通过测量空气温度和血糖水平计算确定的值之间的偏差;

[0371] 5) 通过偏差值(部分4)确定偏差的特征和局部位点细胞间质的病理学状态的程度。

[0372] 另一种诊断局部组织水平的功能状态的方法是基于在线记录对弱的外部作用响应的表征细胞间质状态的参数的动态反应。然后在动态反应中,就形成了对外部作用响应的表征组织状态的参数改变的时程。不同性质(物理、生理或化学)的作用属于导致细胞间质的状态改变的作用。例如外部热流、外部压力等等属于外部物理作用。由不同性质的作用导致的细胞间质中水量改变的动态反应的典型例子如附图 22, 23, 26, 32, 33 所示。

[0373] 通过改变外部温度或加热(冷却)体表,我们可以改变细胞间质的溶胀程度或细胞间隙中的水量。通过相对于大气压改变外部压力可以实现类似的作用,局部减压(真空)导致细胞间质压缩,反之,过度的压力则会导致其溶胀。在附图 22, 23, 26, 32 中,研究各种因素的作用的试验结果是建立在局部组织位点之上的。

[0374] 上述的作用是细胞间质的物理特性的结果。由此,通过表征细胞间质状态的参数的值和动态反应的特性,我们可以确定细胞间质的性质与标准值之间可能的偏差,并诊断局部组织位点的生理学状态。例如,体表上的电磁辐射(红外线或光)的局部热效应会导致局部可控位点的表征细胞间质状态的参数实时发生典型的局部反应。在这种作用中,发生了导致微循环系统中静水压升高的细胞间质的渗透压改变,结果,通过 ECL 的局部位点的所产生的跨-毛细血管流和水流密度升高。对应于对外部热效应响应的生理学标准值的反应的典型特殊性是由通过 ECL 的水流密度改变决定的蒸汽冷却力的改变,显然正好等于热效应力。 $1\text{MWt}/\text{cm}^2$  的热效应导致所产生的跨-毛细血管流值和通过 ECL 的水流密度(决定蒸汽冷却过程的强度)升高,该升高等于蒸汽冷却强度升高了  $1\text{MWt}/\text{cm}^2$ 。形成这种反应的典型时间常数是数秒钟。作为疾病和不同性质的病理的结果,细胞间质性质的改变导致了对物理性质弱的作用响应的典型反应的改变。研究热流对于细胞间质的状态的作用的典型试验结果如附图 22 和 32 所示。

[0375] 该诊断方法包括下列步骤:

[0376] 1) 实时测定表征细胞间质状态的参数(例如,细胞间质中的水量)的值;

[0377] 2) 用强度较弱的物理因素(物理因素的例子:外部热效应、外部压力、直流电流和恒定磁场)局部作用于组织上;

[0378] 3) 实时测定所记录的参数对外部作用(例如,热流)响应的动态反应并确定通过表皮的水流密度值;

[0379] 4) 确定局部组织位点与标准值的生理学状态偏差,并经由通过表皮的水流密度值和动态反应的特性(反应的强度、时间延迟、时程特性)来诊断其功能状态。

[0380] 局部组织位点的功能诊断的另一种可能是在节段“一种测定细胞间质的渗透压的方法”中所述的方法,它基于测定细胞间质中的水量和外部作用之间的关系。

[0381] 5) 根据外部热效应测定细胞间质中的水量(附图 23)可以用于确定决定细胞间质溶胀的水的量。所述方法不仅可以用于确定细胞间质中的水量,而且可以通过空气温度和血糖水平将该参数标准化。这种标准化的可能性可以用于确定与表征细胞间质的状态的测量参数的标准值之间的偏差。

[0382] 以类似方法,可以用不同性质的作用(物理和生理)诊断细胞间质的状态。这些物理作用的数量也涉及外部压力、局部减压、直流电流、恒定的磁场及其他。生理作用的例子是糖试验和对细胞间质性质发挥作用的的不同药物。

[0383] 该测定决定细胞间质溶胀的细胞间质中的水量的方法包括下列步骤:

[0384] 6) 用上述方法测定细胞间质中的水量;

[0385] 7) 测定细胞间质中的水量和外部热流(或外部压力)之间的关系并测定决定细胞间质溶胀的水量;

[0386] 8) 测定血糖水平和空气温度;

[0387] 9) 将所获得的细胞间质的水量值标准化至室温(20℃)和正常血糖水平(5mM/L);

[0388] 10) 确定细胞间质的水量值与其正常量之间的偏差。

[0389] 所述方法可以用于通过测定细胞间质中的水量并比较所获得的值和正常值确定细胞间质的改变。

[0390] 该测定过量的水量(或决定细胞间质溶胀的水量)的方法确认了一种通过细胞间质物理状态的概念简单定量确定局部组织位点的生理学状态的方法。

[0391] 在节段“确定生理学标准值”中讨论了生理学标准值的确定。

[0392] 如果细胞间质物理状态对应特征在于缺乏容量效应,或换句话说细胞间质的渗透压(组织呼吸)等于 0 的状态时,局部组织位点的功能状态对于生理学标准值。在空气温度等于 20℃和血糖水平等于 5mM/L 时组织呼吸等于 0。在这些条件下,容量水流的动力的值、细胞间质的溶胀系数以及决定细胞间质溶胀的过量水量等于 0。

[0393] 决定细胞间质溶胀的过量水量和容量流动力的值是对外部作用和疾病敏感的指示器。所述方法可以用于以较高精确度在数量上确定标准值与局部组织位点的细胞间质状态的偏差。

[0394] 上述诊断方法可以用于早期诊断与伴发细胞间质性质改变的不同疾病。这些疾病涉及下列疾病:

[0395] 伴发局部组织位点的典型改变的恶性肿瘤;

[0396] 伴发皮肤和皮下细胞组织的典型改变的疾病,又称“橙色皮肤”;

[0397] 不同阶段的肥胖;

[0398] 伴发细胞间质性质(例如,对胰岛素的组织敏感性)和微循环典型改变的 1 和 2 型糖尿病和;

[0399] 伴发细胞间质的典型改变的一些心血管疾病的发展和许多其他的疾病。

[0400] 此外,所述诊断细胞间质的病理学状态的方法可以用于评价皮肤的功能状态的整容和美容医学,以及可以观测和评价不同的化妆乳膏和药物对皮肤的作用。

[0401] 在上述部分中描述的“一种诊断局部组织位点的功能(生理学)状态的方法”的一个实施方案中,使用的是测定细胞间质中的水量的装置。精确度超过 1% 的测定细胞间质

中的水量的装置在节段“一种测定细胞间质中的水量的方法”中进行了描述。该方法可以分别在实际中使用,例如从测量皮肤组织的局部水分含量到评价化妆乳膏的作用。

#### [0402] 一种确定组织对胰岛素敏感性的方法。诊断糖尿病状态

[0403] 在节段“一种测定局部组织代谢率的方法”中描述的测定血糖水平的方法可以用于通过测定局部组织位点的细胞间质中的水量和空气温度来确定血糖水平。在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中描述了确定细胞间质性质和糖浓度之间关系的物理机制。

[0404] 该给定方法可以用于以连续检测(每5到10秒检测一次)的方法记录血糖水平。附图14显示的是在进行标准葡萄糖耐受试验的条件下连续检测血糖水平的结果(“连续的糖曲线”)。作为比较,当前的手册是以约30分钟的测量间隔从手指吸取血样进行数次测定(通常,3到4次)确定的“糖曲线”。附图14所示的试验结果是用如附图6所示的视图的实验装置得到的。该实验装置的操作原理在节段“测定细胞间质中的水量的电测法”中进行了描述。

[0405] 根据连续测定表征局部位点的细胞间质状态的局部参数的时间动态,记录糖曲线的方法主要开启了新的诊断前-糖尿病状态和确定局部组织对胰岛素的敏感性的可能性。

#### [0406] 葡萄糖耐受的障碍

[0407] 现有手册关于药物测定葡萄糖耐受的障碍(DGT)是在口服葡萄糖耐受试验期间,血糖浓度处于正常和达到糖尿病值的之间(在施用75g葡萄糖后2小时-从7.8到11.0mM/L)确定的。认为可能是前-糖尿病状态时可以进行DGT,但并不是所有的DGT患者都会发生糖尿病。在美国,有十分之一的成人具有DGT,该比例随着年龄而增加在65到74岁的人中达到了四分之一。在不同国家进行的流行病学研究表明,DGT和肥胖具有密切的联系。例如,在美国进行的研究已经发现,平均EBW(体重过重)过高的人,发生DGT的比例显著高于正常EBW的个体。在以色列进行的研究证实,在过去10年中高EBW病史的患者伴发DGT的频率升高。

[0408] 上述记录糖曲线的方法可以用于以连续检测法和较高精确度确定DGT。特别地,该方法可以有效用于确定2型前-糖尿病状态。

#### [0409] 一种确定组织对胰岛素的敏感性的方法

[0410] 在节段“一种测定局部代谢率的方法”中描述的连续记录局部组织代谢(局部组织位点的糖吸收率)的时程的方法可以用于通过组织的糖吸收率的时程确定组织对胰岛素的敏感性。该确定组织对胰岛素的敏感性的方法是基于连续记录组织糖吸收率的时程。测定局部组织位点的细胞间质中的水量,并记录导致组织对胰岛素的敏感性的典型改变的外部作用产生的时间动态的改变。已知一些外部生理和物理因素对组织的作用会导致组织对胰岛素的敏感性发生可逆变化。在这些因素中特别是包括肌肉负载和温度效应[2]。导致组织对胰岛素的敏感性发生可逆变化的外部作用属于导致细胞间质的相位状态发生可逆变化的作用。决定细胞间质的相位状态的外部物理参数已经在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中进行了讨论。在这些外部物理因素中包括下列因素:外部压力;局部减压;外部温度;导致组织的容量热的电磁辐射;弱直流电流;恒定的磁场;组织的局部肌肉负载及其他。

[0411] 确定组织对胰岛素的敏感性的方法包括下列步骤:

[0412] 1) 通过测定细胞间质中的水量和空气温度,以连续检测法在标准糖负载(口服 75g 葡萄糖)期间测定局部组织代谢(组织的糖吸收率);

[0413] 2) 在可控的局部组织位点施加导致组织对胰岛素的敏感性产生可逆变化的外部物理作用;

[0414] 3) 通过局部代谢时程的特性确定组织对胰岛素的敏感性。

[0415] 该方法的一个实际实施方案的例子如附图 21 所示。

[0416] 在该实施方案(附图 21),实时记录肌肉负载导致的细胞间质中的水含量的时程,肌肉负载导致时程发生典型的变化:所记录的参数减小,在典型的时间间隔等于 1 到 2 分钟时起开始升高。细胞间质中水含量改变的这种特性与在肌肉负载条件下典型的血糖水平的改变有关。在开始负载后细胞间质水含量的降低是由局部血糖和细胞间液含量的降低有关。在时间动态的开始部分细胞间液糖水平的降低与局部组织对肌肉负载的响应升高有关。导致 ECL 中水含量增加的细胞间质水含量随后的增加是由肌肉细胞中包含的糖元分解引起的组织液糖含量升高导致的。

[0417] 一种维持组织液运输和淋巴引流的方法

[0418] 在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”和“生物物理学原理:组织液的微循环机制”中,讨论了细胞间质的物理机制以及维持毛细血管系统中血液循环和细胞间隙中组织液运输的物理机制。特别地,在这些部分中,表明了细胞间质的渗透压,弹性压(细胞间质的弹性应变)和微循环系统中的静水压明确地是由作为细胞间质状态变量的参数决定的。细胞间质状态的变量是外部压力、温度和血浆葡萄糖浓度。

[0419] 维持组织液运输的方法是基于用物理和化学性质的弱作用影响细胞间质而导致细胞间隙中的组织液循环的容量流改变的可能性。外部压力、热流、恒定的磁场、直流电流和其他都是用于使维持组织液运输成为可能的外部物理作用。

[0420] 在附图 22, 23, 24, 25 中显示了不同物理因素对局部组织位点的作用的实验研究结果。这些附图中的实验结果证明了用强度较弱的物理作用改变细胞间质中的局部水含量的可能性,因此它们证明了用外部物理和化学作用有效维持组织液运输的可能性。

[0421] 通过改变外部压力(附图 22),我们可以改变细胞间质的溶胀程度(细胞间质中的水含量),结果,组织液容量流入到了细胞间质和毛细血管系统中。在局部体表施加过度的外部压力导致细胞间质溶胀,相反,局部减压(真空)导致细胞间质压缩。在压缩细胞间质的方法中,发生了毛细血管腔扩大和组织液循环通过的通道腔扩大。这种局部作用导致通过毛细血管的容量流速率和在细胞间质中循环的组织液的容量流增加。

[0422] 附图 28 显示的是研究局部减压对细胞间质状态所具有的作用的实验结果。可以看到,相对于大气压较低的局部压力通过细胞间质压缩作用,产生了降低细胞间质中的水含量的作用。在这些实验中,用局部减压装置 Alodec-4ak 来产生局部减压,该装置如附图 27 所示。用特殊的真空治疗器(特殊的“杯子”)局部作用于体表,其中在该治疗器中维持预定的减压法。

[0423] 这种局部脉冲作用于组织的方法导致了在该真空治疗器中渗透和细胞间质的弹性压以及组织容量的毛细血管系统中静水压的周期性脉冲。这种作用导致了细胞间质的容量脉冲,其特征在于系统“血液循环化毛细血管-细胞间隙-淋巴引流系统”中循环的液流发生脉冲。这种使用外部作用的方法可以用于维持组织液运输和局部组织位点的淋巴引流。

[0424] 如果我们考虑到组织液的容量流可以用于递送营养素和氧到组织细胞并递送细胞代谢的排泄产物进入血液循环系统和淋巴系统中,这种作用就会变得清楚。由外部作用引发的该过程导致了糖、营养素和氧开始有效地供应到组织中。一个自然的结果是,加速了细胞代谢和一般代谢的过程;组织细胞的代谢率即细胞的刺激生长因子和组织的再生升高。

[0425] 治疗器中真空度的平滑调整可以用于调节和确定组织层深度,其中导致了外部作用刺激的引流作用。引流作用“X”与负压“P”有关,具有下列等式:

$$[0426] \quad P = F(P_0, X, L_0)$$

[0427] 其中  $P_0$  是组织压力,

[0428]  $L_0$  是治疗器下组织容量的厚度(深度)。

[0429] 组织压力  $P_0$  的值可以通过测定细胞间质中的水量或血压来确定。治疗器下组织容量的厚度(深度)可以通过测定可控身体位点的圆周长来确定。

[0430] 呼吸脉冲的速率和孔隙率的平滑调节可以用于调节和确定组织液和淋巴引流的容量流的值。

[0431] 通过改变外部温度或冷却(加热)可以实现类似的作用。体表的局部冷却导致细胞间质收缩,加热组织导致其溶胀。附图 23 和 24 显示的是研究外部热流对细胞间质状态的作用的实验结果。可以看到,热流对体表的局部作用会导致由细胞间质溶胀产生的局部位点的细胞间质中的水含量增加。相反地,局部冷却体表会导致由细胞间质收缩产生的细胞间质中的水含量降低。

[0432] 也可以用弱直流电流和恒定的磁场刺激组织的收缩和溶胀效应。决定细胞间质中的水含量的系统“细胞间质-毛细血管”的力学平衡证明了对弱的恒定电和磁场的敏感性。如果我们考虑直流电流导致组织容量中组织液的电离子的平衡分布改变,进而导致力学平衡系统的紊乱和细胞间质中水含量改变,这种敏感性的机制就会变得清楚。从内部指向皮肤表面里面的电流导致了细胞间质的溶胀效应。相反,电流方向的改变导致了细胞间质的收缩效应。

[0433] 对恒定磁场的敏感性的机制是基于下列事实,组织容量中带电离子的转移受到细胞间液流动的影响,恒定磁场导致这些流动的重新分布并使该系统的力学平衡紊乱。

[0434] 因此,维持组织液运输和淋巴引流的方法是基于用不同物理因素对组织的作用,它们会导致细胞间隙的水含量发生可逆变化。在用于维持组织液运输的物理因素中,可能涉及下列因素:局部浅表冷却(加热)或热电磁辐射;局部减压和过度的压力;直流电流和恒定磁场;声学波动(有规律的频率振动、超声等等)和其他因素。

[0435] 较低强度的局部作用通常导致上述的效应。典型的物理作用的力和值如下:电磁辐射  $0-20\text{MWt}/\text{cm}^2$ ;局部减压值  $0-100\text{mm Hg}$ ;直流电流值  $0-100\text{nA}$ ;恒定的磁场强度的值  $0-50\text{MT}$ 。

[0436] 上述维持组织液运输的方法可以用于治疗不同的疾病。不同的疾病可以导致细胞间质状态的不同的典型改变。

[0437] 可以用导致细胞间质局部收缩的作用(局部减压、冷却)来治疗和预防超出正常值的伴发细胞间质溶胀状态(“组织水肿”状态)的疾病。

[0438] 可以用导致细胞间质的溶胀程度局部增加的作用(局部压缩、加热)来治疗和预

防伴发细胞间质中的水含量降低的疾病。

[0439] 维持组织液运输的方法包括下列步骤：

[0440] 1) 测定局部组织位点的细胞间质中的水含量；

[0441] 2) 通过细胞间质中的水含量确定细胞间质状态；

[0442] 3) 确定一种影响细胞间质的状态的外部作用和用法的方法；

[0443] 4) 外部作用；

[0444] 5) 通过测定细胞间质中的水含量控制暴露的效力。

[0445] 在用该方法可以有效治疗的疾病中,包括：

[0446] 脊髓疾病,特别是骨软骨病；

[0447] 性功能障碍,特别是勃起机能障碍；关节病；

[0448] 又称“橙色皮肤病”的疾病和其他疾病；

[0449] 内脏器官的疾病。

[0450] 该方法可以用于刺激乳腺组织的细胞生长,它导致脸部组织和身体的其他部分的弹性增加。

[0451] 上述讨论的维持组织液运输的方法也可以用于治疗和预防 2 型糖尿病。

[0452] 一种诊断内脏器官的病理状态的方法

[0453] 该诊断方法包括实时记录表征局部浅表位点的细胞间质状态的参数的空间-时间分布。表征局部浅表位点的细胞间质状态的参数是例如细胞间质的渗透压、在细胞间质中的水含量、所产生的跨-毛细血管水流的值。

[0454] 用多通道系统记录该空间-时间分布,其中该系统的传感器位于可控身体位点表面上,或者使用扫描系统。附图 28 概略地阐述了记录表征细胞间质状态的参数的空间-时间分布(动态图)。用多通道系统(传感器的矩阵:4×4)获得的局部代谢率的空间-时间分布的典型例子如附图 28-32 所示。

[0455] 通过测定身体表面层的细胞间质中的水含量来诊断内脏器官的状态的可能性是基于细胞间质的性质和从深部到表面的非扩散性热传递的特殊机制。在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”、“生物物理学原理:在细胞间隙中组织液的运输的机制”、“生物物理学原理:从深部到表面的非扩散性热传递机制”中讨论了细胞间质的性质和热传递的机制。

[0456] 在正常生理条件下,内脏器官的温度(37℃)通常比表面组织的温度(30℃)高。这种温度差异导致了细胞间质的渗透压值与运输组织液的细胞间质“通道”中的静水压之间有差异。由于静水压的差异,组织液从深部运输到了表面。这种过程可以用于由细胞代谢产生的从深部到表面的热传递,同时维持蒸汽冷却过程(非知觉性出汗)。

[0457] 内脏器官病理状态的发展伴随着该器官的细胞间质状态的改变。例如当内脏器官的慢性疾病在于器官代谢的水平降低时,细胞间质的渗透压和微循环系统的压力也降低。组织液向表面的循环速率也因此降低。最终,该过程导致细胞间质中的水含量和通过 ECL 的水流密度呈空间上的非均匀性。

[0458] 因此,细胞间质的水含量的空间-时间图可以用于诊断内脏器官的病理状态和确定器官代谢与标准值的偏差。

[0459] 该诊断方法包括下列步骤：

- [0460] 1) 记录细胞间质中的水含量的空间 - 时间分布；
- [0461] 2) 通过空间 - 时间分布不均匀性的特征, 定位一个问题位点；
- [0462] 3) 通过测量体表的下面两个点 (位点, 区) 的细胞间质中的水含量确定差值: 一个直接与空间非均匀区相同, 另一个在该区以外；
- [0463] 4) 通过这两个表面点的可控参数值的差值诊断。
- [0464] 一种诊断的方法也可以基于直接测量获得参数与测量血糖水平和空气温度得到的值比较。这种诊断包括下列的另外的步骤：
- [0465] 5) 测定空气温度和血糖水平；
- [0466] 6) 确定表征细胞间质状态的参数的计算值；
- [0467] 7) 确定测量获得的参数值与通过计算 (通过空气温度和血糖水平的值) 获得的参数值的偏差；
- [0468] 8) 通过可控参数的偏差值 (部分 7) 确定内脏器官的病理状态的特性和程度。
- [0469] 在节段“一种确定微循环系统中细胞间质的渗透压的方法”中描述的测定方法可以用于通过不同方法实施完成上述的“诊断内脏器官的病理状态的方法”。这种方法包括下列步骤：
- [0470] 1) 实时记录细胞间质中的水含量的空间 - 时间分布；
- [0471] 2) 通过在随时间的空间 - 时间分布的特性和细胞间质中的水含量的性质, 定位问题位点；
- [0472] 3) 测定空气温度和血糖水平；
- [0473] 4) 使用温度和血糖水平的测量值、微循环参数的值和细胞间质, 通过计算确定；
- [0474] 5) 用在节段“一种确定微循环系统中细胞间质的渗透压的方法”中描述的方法测定表征局部组织位点的状态的参数。
- [0475] 6) 通过测量获得的参数值与计算获得的参数值的偏差, 诊断内脏器官的状态。
- [0476] 用生理试验和外部作用的诊断是上述讨论的诊断方法的变体。使用外部作用和生理负载的诊断方法基本上与在节段“一种确定微循环系统中细胞间质的渗透压的方法”中描述的方法没有什么不同。
- [0477] 生理试验可以是局部的和全身性的。生理试验包括热效应、外部压力、局部减压、电流、局部肌肉负载。全身性生理负载的例子是例如在进行葡萄糖耐受试验时使用的标准糖负载。
- [0478] 在上述生理效应的条件下, 表面组织位点的局部代谢的典型反应一般是器官代谢紊乱中的非均匀性。生理负载可以用于特征在于组织代谢紊乱的内部身体区域的具体化。
- [0479] 附图 32 显示的是用细胞间质中的水含量的空间 - 时间图诊断内脏器官的方法的实际使用的结果。
- [0480] 上述的诊断方法可以用于诊断内脏器官的病理状态以及诊断伴有组织性质改变的局部区域的形成的疾病。这些疾病包括恶性肿瘤或癌瘤。特别地, 该方法可以用于在发生的早期, 实际上以任意深度检测乳腺癌。
- [0481] 一种诊断乳腺癌的方法
- [0482] 已知乳腺癌形成和生长的过程会伴发癌症所在区组织的典型病理学改变, 以及由于癌症区向表面的投射而发生的表面区组织的改变。

[0483] 下列典型的改变可以包括在癌症肿瘤所在区发生的病理学变化：

[0484] 葡萄糖代谢的水平升高,特征在于用正电子发射 X 射线成像术记录的癌症组织的糖吸收率升高；

[0485] 对于正常组织不是典型的癌症细胞的高增殖率；

[0486] 通过 X- 射线法记录的典型的组织凝聚；

[0487] 通过光学方法记录的微循环的典型改变。

[0488] 典型的生理学改变也发生在肿瘤区投射到表面确定的表面组织区。这些改变包括微循环的改变,特征在于,用红外线电视法记录的表面温度改变。

[0489] 当肿瘤生长时,位于乳腺内的肿瘤区的表面组织逐渐牵涉其中。

[0490] 恶性肿瘤具有较高水平的葡萄糖代谢和增强的组织糖消耗,结果热产生水平升高。

[0491] 在诊断乳腺癌的已知方法中,“金标准”是 X 射线透视法,其可以用于检测和确定较高可能的癌瘤区。但是,这种放射照相方法不能用于鉴定癌瘤并从恶性肿瘤中区分出癌瘤。在临床实践中,为了达到上述目的,使用的是昂贵和令人痛苦的活组织检查法。

[0492] 正电子发射 X 射线成像术是一种方法,可以用于检测和鉴定恶性肿瘤。

[0493] 特征在于糖吸收率升高的癌症组织区可以用正电子发射 X 射线成像术 (PET) 以较高的空间分辨率检测出来。但是 PET 在早期诊断和筛查乳腺癌的实际应用是很有限的,因为该装置非常昂贵。

[0494] 基于对在节段“生物物理学原理:细胞间质的物理学”中讨论的细胞间质的物理机制的理解,分析和判断在癌瘤发展发生的生理学改变的特征可以解释癌症影响的乳腺组织发生的主要改变的机制。

[0495] 在癌症影响的乳腺组织中,在肿瘤区发生了局部组织压力降低和细胞间质收缩。该过程导致肿瘤区的组织逐渐的聚集。细胞间质的收缩导致毛细血管腔和细胞间隙中的通道扩大,其中组织液沿着该通道在细胞间隙中循环,以及组织液的容量流增加。结果,糖向癌症细胞中递送的速率增加。细胞的糖吸收和局部组织的代谢率增加。这种改变可以维持癌症细胞的增殖过程。

[0496] 组织的典型改变也发生在癌症区和其投射的表面之间的组织容量中。降低肿瘤区的细胞间质的渗透压导致方向为肿瘤到表面的细胞间质的渗透压梯度降低(或均化)。结果,通过表皮的水运输和表面层特别是皮肤和 ECL 的细胞间质中的水含量显著减少。蒸汽冷却的强度减小,而同时葡萄糖代谢率和热产生增加,导致肿瘤区的组织温度升高,以及肿瘤区投射到表面决定的表面区温度升高。肿瘤的发展和生长伴随着肿瘤到其投射的表面之间的区域细胞间质逐渐收缩。这种过程导致在体表到肿瘤区的方向上产生了弹性应变,从而导致当其生长时,肿瘤逐渐向内牵拉。

[0497] 在节段“一种的方法测定局部代谢率”、“一种测定细胞间质中的水量的方法”和“一种确定微循环系统中细胞间质的渗透压的方法”中所述的测定方法主要开启了新的早期诊断乳腺癌的可能。该早期诊断乳腺癌的方法也是基于在节段“一种诊断细胞间质的病理状态的方法”和“一种诊断内脏器官的病理状态的方法”中所述的方法。这些方法可以用于在两种可能的实际改变中进行诊断：

[0498] 1) 附加的诊断。在该变形中,该方法作为一种附加方法用于标准 X- 射线法；



- [0499] 2) 主要诊断。在该变形中,该方法是不依赖于其他方法,作为诊断的个体方法。
- [0500] 根据变形“附加诊断”的早期诊断乳腺癌的方法包括下列步骤:
- [0501] 1) 用 X-射线法检测和定位肿瘤;
- [0502] 2) 测定表征细胞间质状态的参数例如,细胞间质中的水量、渗透压或所产生的跨-毛细血管流的值。在体表的两个点(位点、区)进行测定,一个直接与表面的肿瘤投射区相同,另一个在该区以外;
- [0503] 3) 通过这两个表面点的参数的差值进行诊断。
- [0504] 该诊断方法也可以基于测量获得的参数值与计算获得的值的比较。这种诊断包括下列的附加步骤:
- [0505] 4) 测定空气温度和血糖水平;
- [0506] 5) 确定表征细胞间质状态的参数的计算值;
- [0507] 6) 确定测量获得的参数值与通过空气温度和血糖水平的值计算的参数值的偏差值;
- [0508] 7) 通过参数值的典型的偏差确定局部位点的细胞间质的病理状态的特性和程度。
- [0509] 在癌瘤的发展期间在组织中发生的病理学改变也导致了对不同生理作用响应的动态反应的特性改变。特别地,改变了细胞间质对于外部热流和外部压力的作用的作用的反应。也改变了对糖负载响应的局部组织反应。这些特征开启了诊断乳腺癌的附加可能性。这种诊断是基于在不同生理作用的条件下记录表征细胞间质状态的参数的时程,它包括下列的附加或独立步骤:
- [0510] 5) 实时测定表征细胞间质状态的参数(例如,细胞间质中的水量)的值;
- [0511] 6) 用强度较弱的物理因素(物理因素的例子是外部热效应、外部压力、直流电流和恒定磁场、糖负载)对组织产生局部剂量效应;
- [0512] 7) 实时测定所记录的参数对外部作用(例如,热流作用)响应的动态反应;
- [0513] 8) 通过动态反应的特性诊断病理状态(反应的强度、时间延迟、时程特性)。
- [0514] 根据变形“主要诊断”的早期诊断乳腺癌的方法,与变形“附加诊断”不同,不是步骤 1),而是包括下列步骤:
- [0515] 1) 实时记录表征细胞间质状态的参数的空间-时间分布。在节段“一种诊断内脏器官的病理状态的方法”中描述了动态图的方法。
- [0516] 实时记录表征细胞间质状态的参数可以用于定位组织性质改变的区域(在第一步)。接着按照空间定位的问题表面区,用上述的后续步骤诊断乳腺癌。
- [0517] 该方法的实施方案的例子如附图 27-29 所示。附图 25 所示的图解释了实时记录表征两个空间上分离的局部组织位点状态的参数的原理。在该情况中,所记录的参数是组织局部代谢率(热产生)。
- [0518] 血糖水平的暂时改变和其结果-组织糖消耗速率和热产生都是通过进行葡萄糖耐受试验导致的。红色和蓝色图是用双-通道微量热器的变形制造的实验装置监测的曲线图。箭头标记是口服糖负载的时间点。
- [0519] 测量传感器之间的距离是 1.2cm。从曲线的分析出发,可以看到两个邻近的组织位点的热产生的暂时改变实际上是同步的。监测曲线的时间延迟不超过 100 秒。
- [0520] 该实验令人信服地证明了,信噪比和微量热器的精确度允许在两个不同但相邻的

组织位点中检测代谢率的细小差别。

[0521] 用实验性双通道微量热器进行该测定,其操作原理在节段“一种测定局部组织代谢的方法”中进行了描述。所发展的微量热器可以用于以较高的精确度进行组织热产生的测定。该微量热器可允许以 0.002 毫卡 / 秒 · cm<sup>2</sup> 的灵敏度记录热产生的微弱改变。附图 28-29 显示的是解释表征细胞间质状态的参数的动态图的原理的实验结果。

[0522] 该微量热器提供的较高的精确度和空间检测,允许用它来检测恶性肿瘤和乳腺癌的早期医学诊断。

[0523] 一种目测治疗效果的方法

[0524] 测定组织局部代谢率和局部组织位点的微循环参数的方法主要开启了新的目测治疗效果以及实时确定治疗方法的效力的可能性。

[0525] 目测治疗效果的方法包括下列步骤:

[0526] 治疗效果是在连续监测表征局部组织位点的状态的参数(微循环和代谢率)的方案中显现出来的,并进行可控参数的反应的实时记录。治疗效果的效力是通过所记录的参数(对该效果的反应或响应)的时程的典型性质确定的。所述方法可以用于目测实际上所有类型的治疗效果,包括药物效果和下列效果例如物理治疗效果,针灸法、顺势治疗及其他的效果。该方法可以用于目测对整个身体的全身性效果和身体组织的不同区域的局部效果。

[0527] 特别地,该方法可以用于目测传统的物理疗法的效果,其中包括局部减压、恒定磁场、电流、超声、光和红外线范围的电磁辐射及其他的物理治疗效果。

[0528] 所述方法不仅提供了目测治疗效果的可能性,而且可以优化治疗效果的方法和量以便以实时反馈法优化治疗效果。

[0529] 附图 30-31 表示的是解释上述目测治疗效果的方法的实验结果。

[0530] 实际应用的例子

[0531] 在节段“一种用电测法测定细胞间质中的水量的方法”中描述了操作原理的实验装置的外观,如附图 7 所示。附图 6 显示的是解释它们测量原理的等效电路。

[0532] 所发展的技术可以用于减少装置中的电子元件至整体上微小的程度,由此将装置的大小减小至其不超过手表的大小以利于实际应用。实际应用的例子。临床实验的结果

[0533] 在 4 个患者中进行比较测量:一个实际健康的患者和三个糖尿病患者(两个 1 型糖尿病患者和一个 2 型糖尿病患者)。

[0534] 在 30 到 150 分钟的实验持续时间里,用实验装置以连续检测法(每 5-10 秒测定一次)进行该测定。

[0535] 通过从手指吸取血样进行 4 次测定来给每个患者分别进行实验的校准。在每次实验中从手指吸取血样进行对照测定的数目是 2 到 9 次测定。用血糖计 Accu-Chek Active (Roche Diagnostics GmbH, Roche Group) 进行从手指吸取血样的对照测定。总共进行 26 次实验,以使对照测定的总数达到 101 个。对照实验的结果如附图 9-14(“在实际健康的患者上的研究结果”)和附图 15-20(“在糖尿病患者上的研究结果”)所示。

[0536] 实际应用的例子。

[0537] 在实际健康的患者上的研究结果

[0538] 附图 9 显示的是通过在一个实际健康的患者上进行 15 次实验的结果,实验装置的

读数与侵入性血糖计的读数的相关图。用血糖计“Accu-Chek Active”进行对照测定。在 15 个实验中血样对照测定的总数是 38 次测定。用一次校准完成所有测定。在与从手指中吸取的血样的对照测定的时间点对应的时间点时,实验装置的读数与标准的血糖计的读数相同,后者的精确度为 1-2%,由指标误差确定。在一天内以及各天的不同时间进行的这些实验的典型结果如附图 10-14 所示。

[0539] 附图 10 显示的是对照测定的典型结果:在监测方案中实验装置(红色曲线,测定率 5-10 秒)和 Roche Diagnosis GmbH(greyrectangles)公司制造的标准血糖计“Accu Chek Active”测定血糖水平的时程。通过光度法(从手指中吸取血样)测定血糖水平的血糖计“Accu Chek Active”的精确度是 1-2%。该图表明了在一整天中在实际上健康的患者中测定血糖水平的两个实验的结果:第一个曲线(从 12:00 到 13.30)是糖负载导致的血糖水平改变(糖曲线);第二个曲线(从 15:10 到 16:15)是进餐期间食物摄取约 30-40 分钟后血糖水平的时程。在这些实验中血样的测定总数是 7 次测定(在第一个实验中,在时间点 13:20 进行一个样品的三次测定)。

[0540] 附图 11 显示的是标准糖负载后导致的血糖水平的时程(葡萄糖耐受试验或“糖曲线”)(附图 10 呈现的两个图的第一个)。红色曲线是在使用实验装置的监测方案中记录的血糖水平的时程;用“Accu ChekActive”装置进行的对照测定的结果如灰色矩形所示。施用糖负载的时间点如箭头所示。

[0541] 附图 12 显示的是在进餐后 30 分钟血糖水平的时程的记录结果(附图 10 两个图的第二个图)。

[0542] 附图 13 显示的图是在实际健康的患者中测定血糖水平的两个实验(晚餐前和后)的结果:第一个曲线(从 20:30 到 21:00)-晚餐前血糖水平的改变;第二个曲线(从 22:00 到 22:30)-晚餐后约 20-30 分钟血糖水平的改变。

[0543] 附图 14 显示的是标准葡萄糖耐受试验期间血糖水平时程的记录结果(“糖曲线”)。载入糖的时间点如箭头所示。

[0544] 实际应用的例子。糖尿病患者的研究结果

[0545] 在三个糖尿病患者(男性和女性)中根据临床情况进行了研究:两个 1 型糖尿病患者和一个 2 型糖尿病患者。

[0546] 在 30 到 60 分钟的实验持续时间里以连续检测法用实验装置进行测定。每次实验中从手指吸取血样的对照测定的数目是 4 到 9 次测定。

[0547] 用血糖计 Accu-Chek Active(Roche Diagnostics GmbH,RocheGroup)进行从手指吸取的血样的对照测定。在总共 11 次实验中共进行 63 次对照测定。典型的实验结果如附图 15-20 所示。

[0548] 实际应用的例子。对糖尿病患者的初步研究的结果。1 型糖尿病

[0549] 患者 (D1)

[0550] 附图 15 显示的是在一名 1 型糖尿病患者 D1(一个 55 岁的妇女)中进行的 4 个实验的结果的实验装置读数之间的相关图。用血糖计“AccuChek Active”进行对照测定。在 4 个实验中血样的对照测定总数是 21 次测定。用一次校准完成所有测定。在与从手指中吸取血样的对照测定的时间点对应的时间点时,实验装置的读数与标准的血糖计的读数相同,后者的精确度为 (1-2%),由指标误差确定。在各天进行的这些实验的典型结果如附图

16-17 所示。

[0551] 2 型糖尿病患者

[0552] 附图 18 显示的是在一名 2 型糖尿病患者 D2(一个 76 岁的男子)中进行的 4 个实验的结果得到的实验装置的读数和侵入性血糖计的读数之间的相关图。用血糖计“Accu Chek Active”进行对照测定。在 4 个实验中血样的对照测定总数是 21 次测定。用一次校准完成所有测定。在与从手指中吸取血样的对照测定的时间点对应的时间点时,实验装置的读数与标准的血糖计的指示读数,后者的精确度为(1-2%),由指标误差确定。在每天进行的这些实验的典型结果如附图 19-20 所示。

[0553] 参考文献

[0554] 1.Edsall J. T., Cutfreind H. BIOTHERMODYNAMICS. The Study of Biochemical Processes at Equilibrium. JOHN WILLEY & SONS, 1983.

[0555] 2. Kendysh I. N. Regulyatsiya uglevodnogo obmena. Izdatel'stvo“Meditsina”, Moskva(俄罗斯)。

[0556] 3. Peisner Leonardo. Concepts in Bioenergetics. Peusner Biomedical Associates, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1974.

[0557] 4. Lehninger A. L. BIOCHEMISTRY. The John Hopkins University, School of Medicine. Worth Publishers, Inc., New York, 1972.

[0558] 5. Atkins P. W. The second law. Scientific American Library, New York, 1984.

[0559] 6. Musin R. F. PATENT RF No 2087128 na izobreteniyey “Ustrojstvodylya izmereniya electrichekikh svojstv rogovogo sloyaepidermisa”. (俄罗斯)。

[0560] 7. Musin R. F., Morozov V. A., Gogik E. E., Gulyaev Yu. V. (1986). Electrichekiske svojstva rogovogo sloya epidermisa chelovekaI transport vody v nyom. -Biophysika, t. 31, vyp. 3, s. 478-480. (俄罗斯)。

[0561] 8. Forbath N., Hetenyi C. Glucose dynamics in normal subjects and diabetic patients before 和 after a Glucose load. -Diabetes, 1966, vol. 15, #11, p. 778-789.

[0562] 9. Hall S. E. H., Saunders J., Sonksen P. H. Glucose and free acid turnover in normal subjects and diabetic patients before 和 after insulin treatment. Diabetologia, 1979, vol. 16, #5, p. 297-306.

[0563] 10. Musin R. F., Godik E. E., Gulyaev Y. V., Moroziov V. A. Natural water diffusion through the stratum corneum of the human body epidermis 和 its electrical properties/-3 International conference on water 和 ions in biological systems. Bucharest, Romania, 1984, p. 34.

[0564] 11. Musin R. F., Ivanova N. Yu., Martynov V. A., Morozov V. A., Godik E. E., Gulyaev Yu. V. (1986). O chuvstvitel'nosti kozhichelioveka k infrakrasnym teplovym potokam. Doklady akademii nauk SSSR, tom 289, No 3, s. 718-720. (俄罗斯)。

[0565] 12. Gulyaev Yu. V., Godik E. E., Musin R. F., Morozov V. A., Martynov V. A., Valiev I. V. (1989). Porogi teplovoychuvstvitel'nosti kozhi k electromagnitnym izluchenijam. 传感器系统, tom 3, No 2, s. 209-212. (俄罗斯)。

[0566] 13. Godik E. E., Morozov V. A., Musin R. F. (1985). Odinamikerelaksatsii

tribozaryada na poverkhnosti rogovogo sloyaepidermisa kozhi. Biophysika, tom 30, vyp. 2, s. 309-312. (俄罗斯).

[0567] 14. Musin R. F., Godik E. E., Gulyaev Yu. V., Morozov V. A., Sudarev A. M. Membrane mechanisms of water transport in epidermis. 4th International conference on water and ions in biological systems. Bucharest, Romania, 1988, pp. 167-172.

[0568] 15. Musin R. F., Morozov V. A., Sudarev A. M. (1990). Omekhanizmakh transporta vody v epidermise. Biophysika, tom 35, vyp. 4, s. 653-656. (俄罗斯).

[0569] 16. Yas Kuno. (1959). Human Perspiration. Charles & Thomas Publ., Springfield, Illinois, USA.

[0570] 17. A. V. Korobkov, S. A. Chesnokova. (1986). Atlas po normal' noyphysiologii. M.: Vysshaya shkola, 351 s. (俄罗斯).

[0571] 18. Gomeostaz. Pod red. P. D. Gorizontova. M., "Meditasina", 1976, 464 s., il. (俄罗斯).

[0572] 19. USP#5, 795, 305, 1998年8月18日, Cho等人, Process and device for non-invasive determination of Glucose concentration in parts of human body.

[0573] 20. USP#5, 823, 966, 1998年10月, Buchet. Non-invasive continuous blood Glucose monitoring.

[0574] 21. USP#5, 890, 489, 1999年4月6日, Elden. Method for non-invasive determination of Glucose in body fluids.

[0575] 22. USP#5, 924, 996, 1999年7月20日, Cho等人, Process and device for detecting the exchange of heat between the human body and the invented device and its correlation to the Glucose concentration in human body.

[0576] 23. USP#6, 522, 903, 2003年2月18日, Berman等人, Glucose measurement assessment utilizing non-invasive assessment methods.

[0577] 24. USP#6, 517, 482, 2003年2月11日, Elden等人, Method and apparatus for non-invasive determination of Glucose in body fluids.

[0578] 25. USP#5, 040, 541, 1991年8月20日, Poppendiek. Whole body calorimeter.

[0579] 26. USP#4, 386, 604, 1993年6月7日, Herchey. Determination of the basal metabolic rate of humans with a whole body calorimeter.

组织和毛细血管压

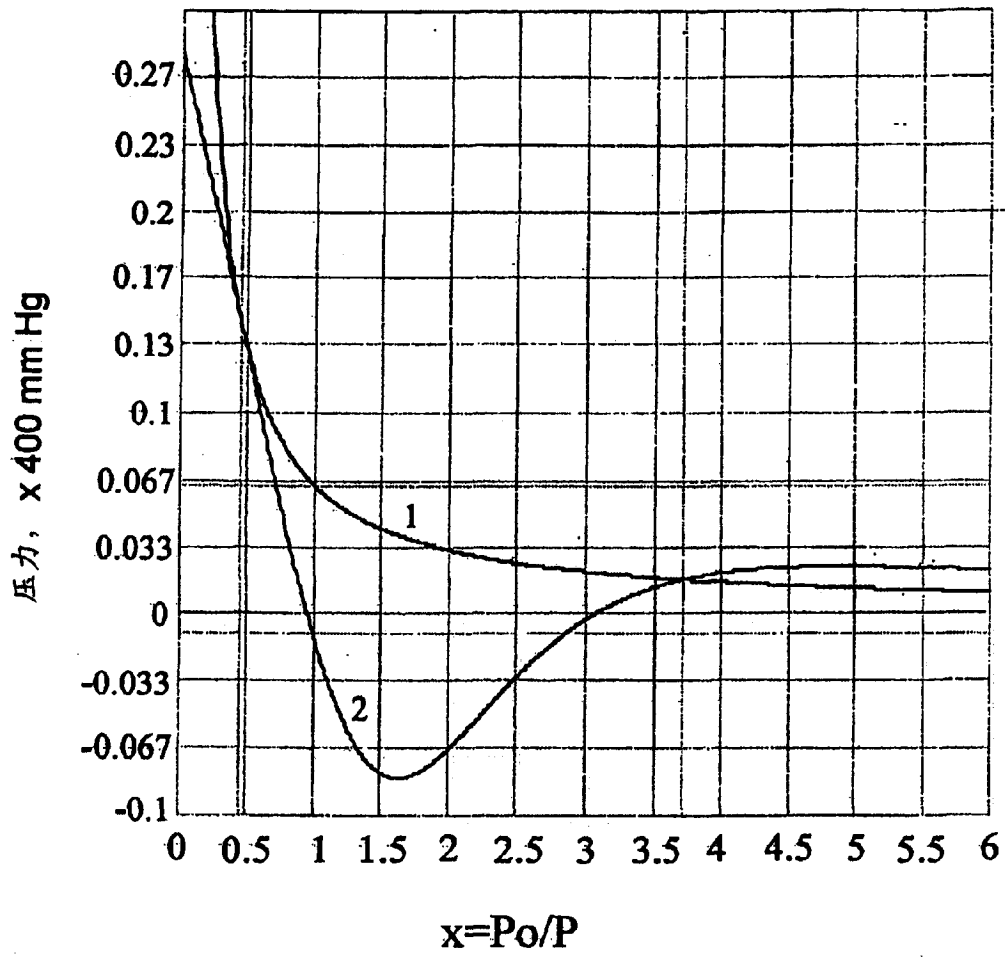


图 1

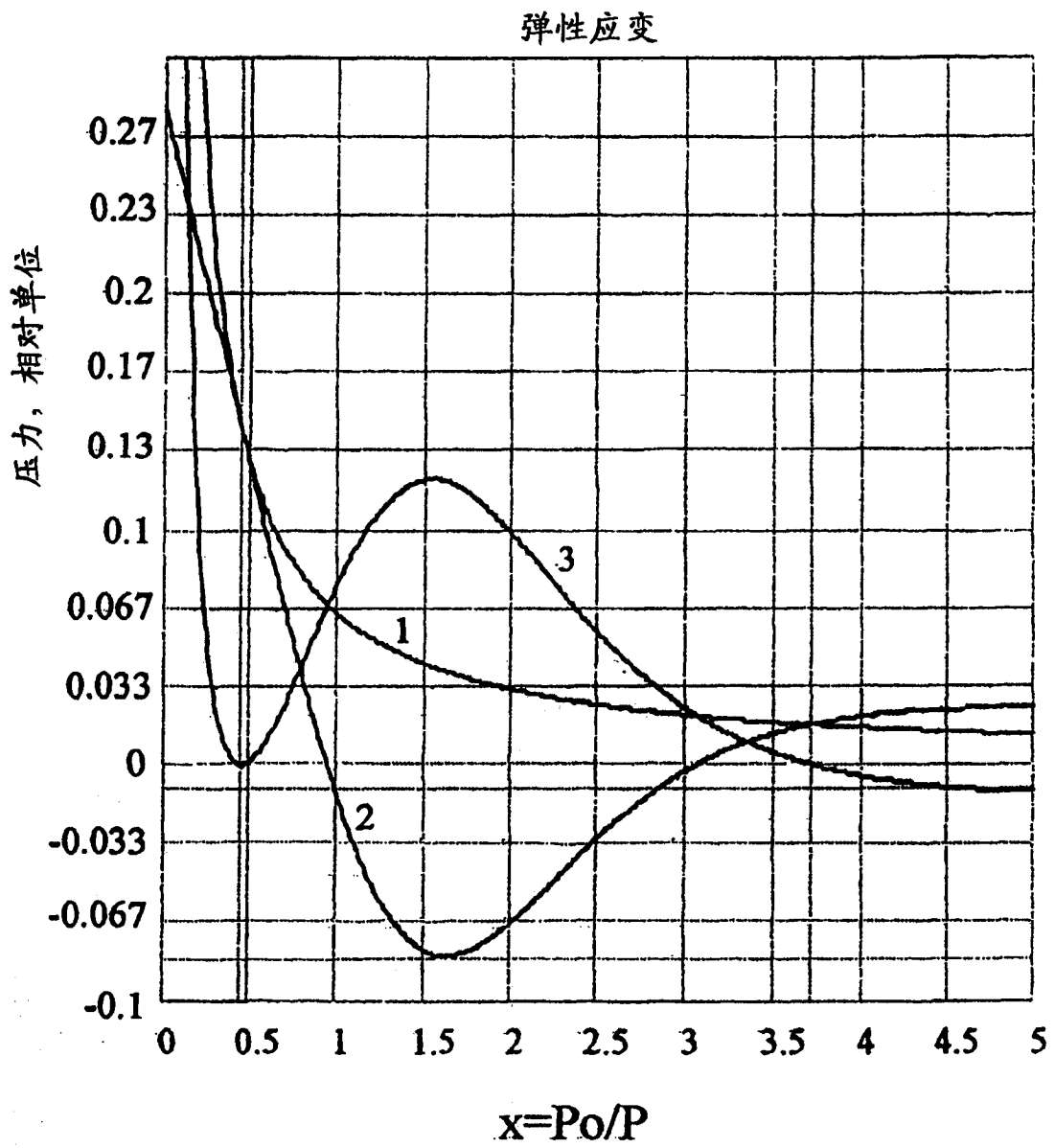


图 2

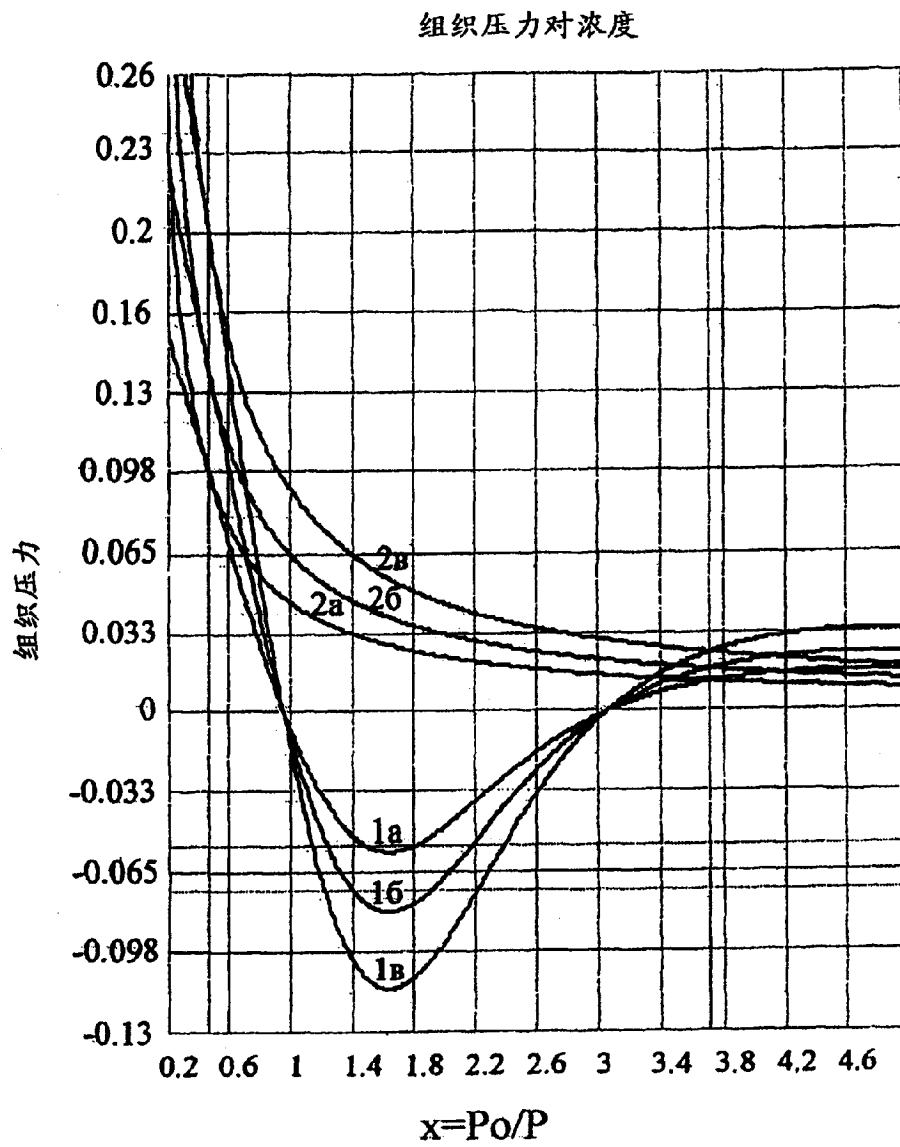


图 3



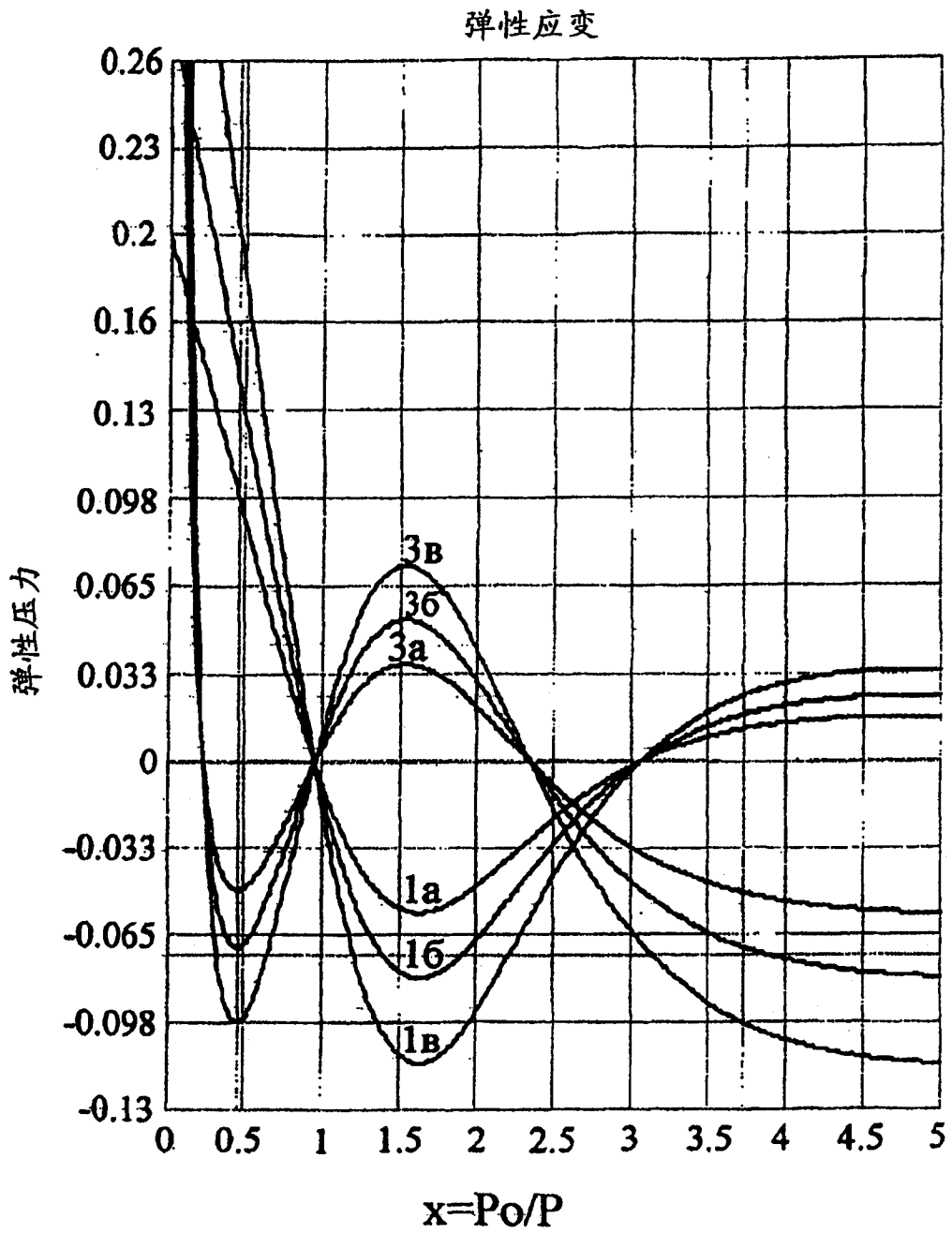


图 4

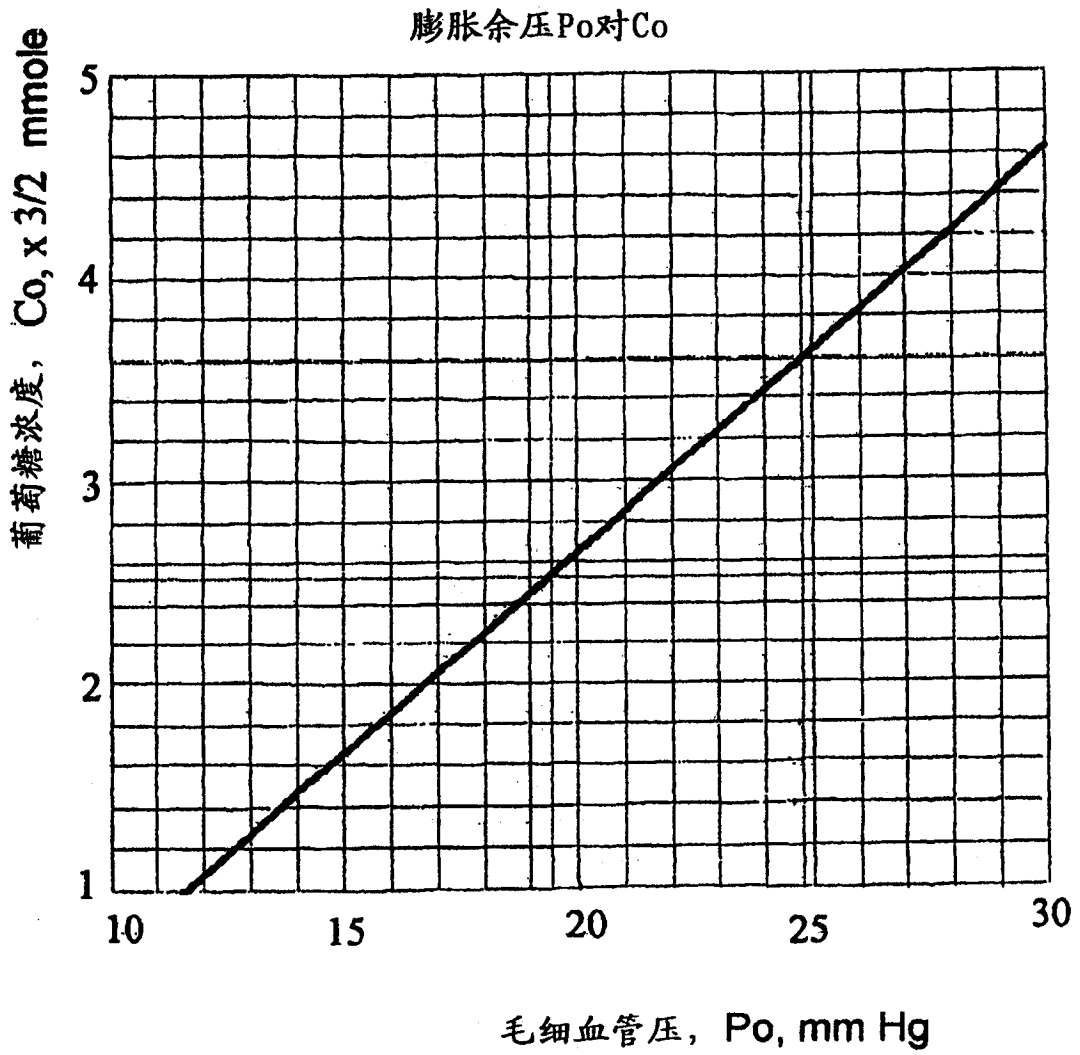


图 5

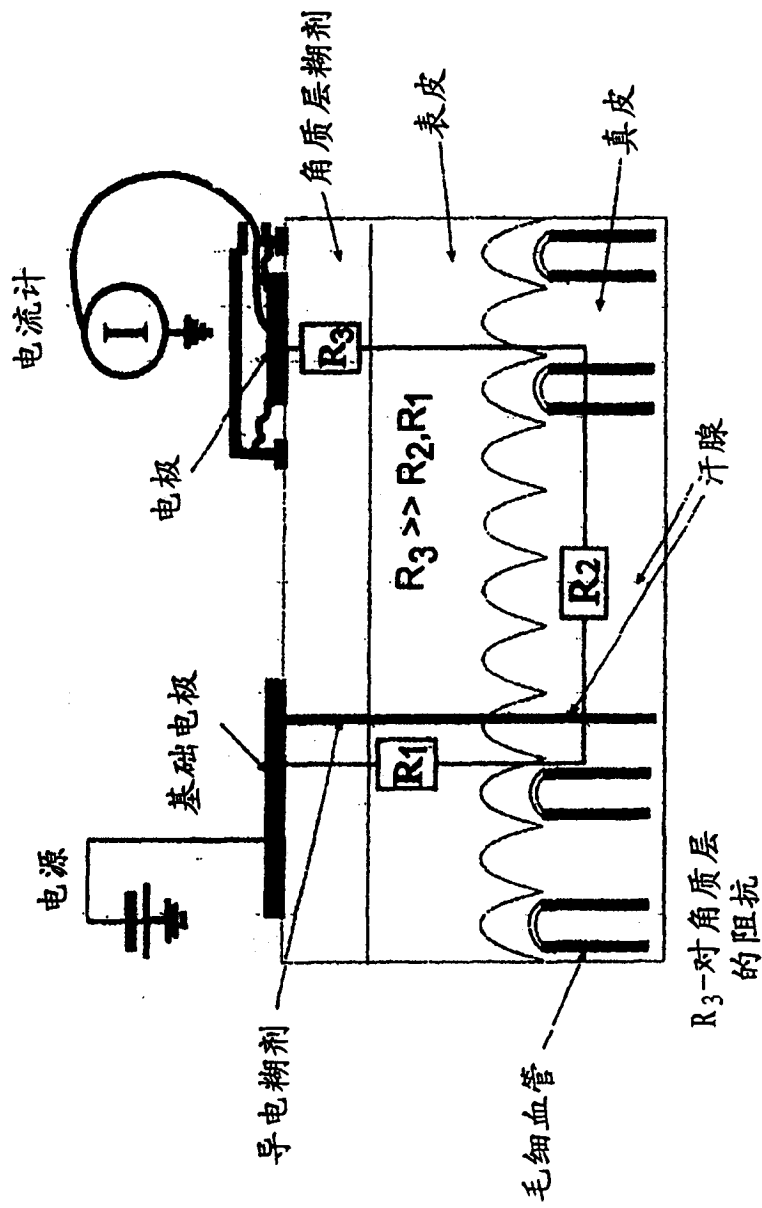


图6

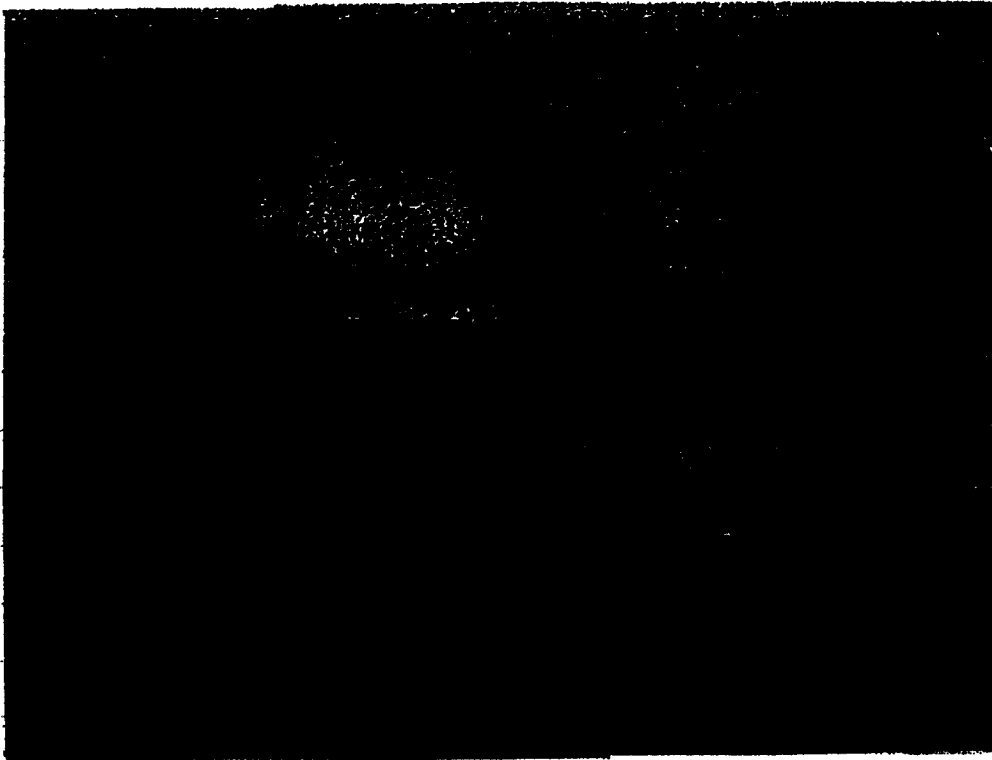


图 7

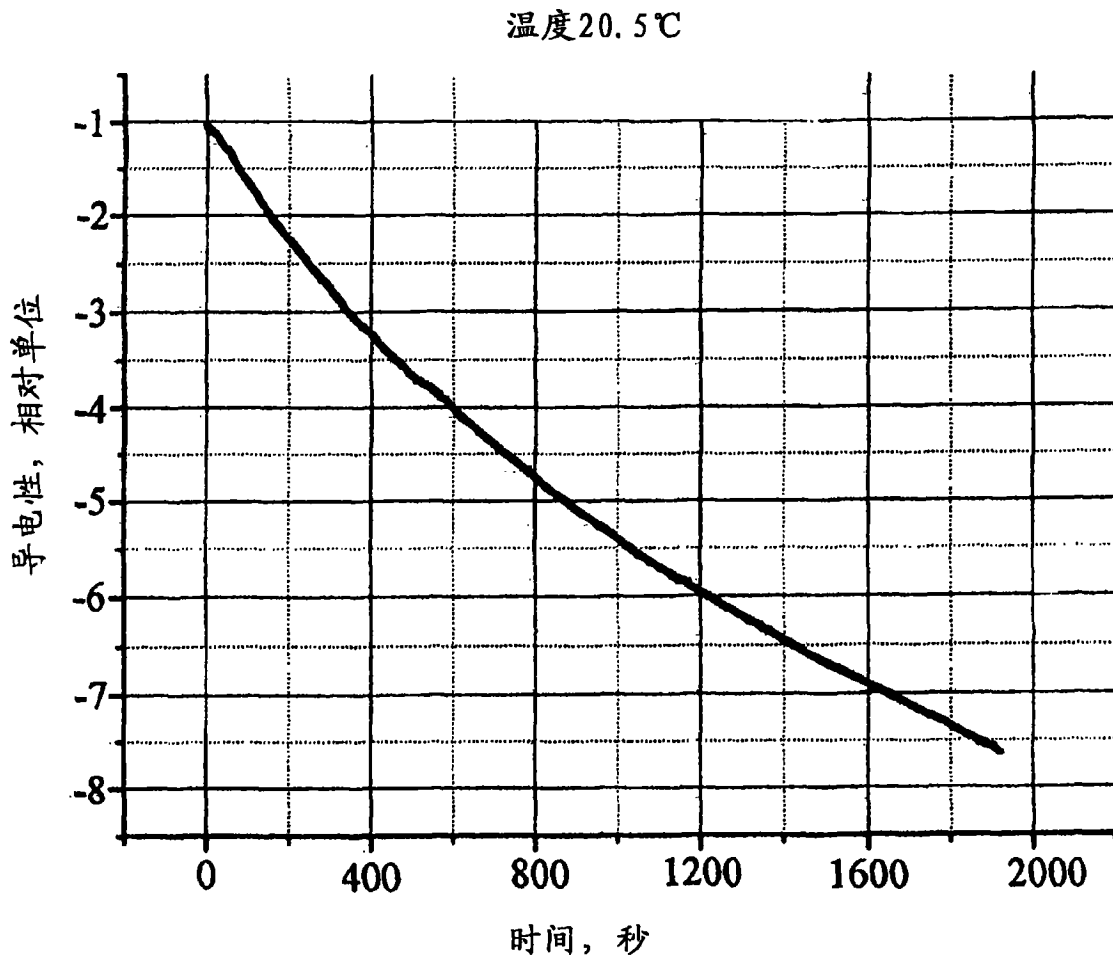


图 8

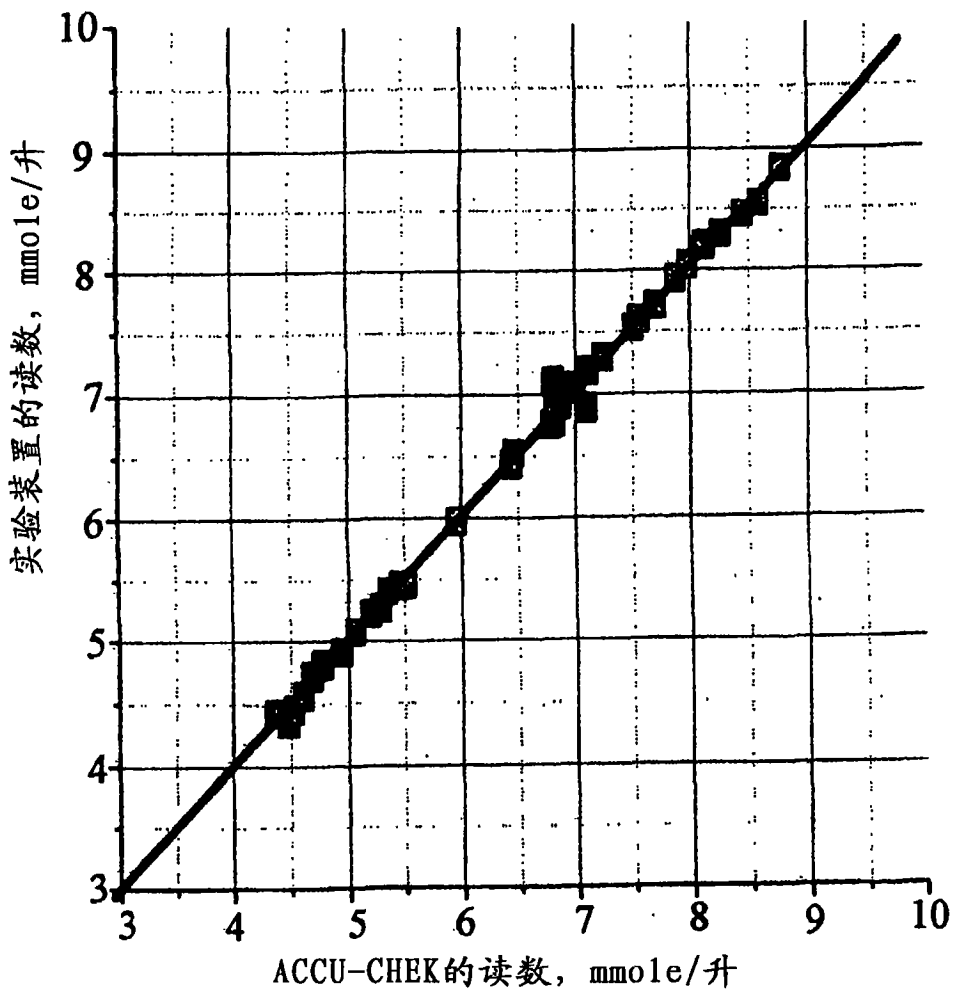


图9

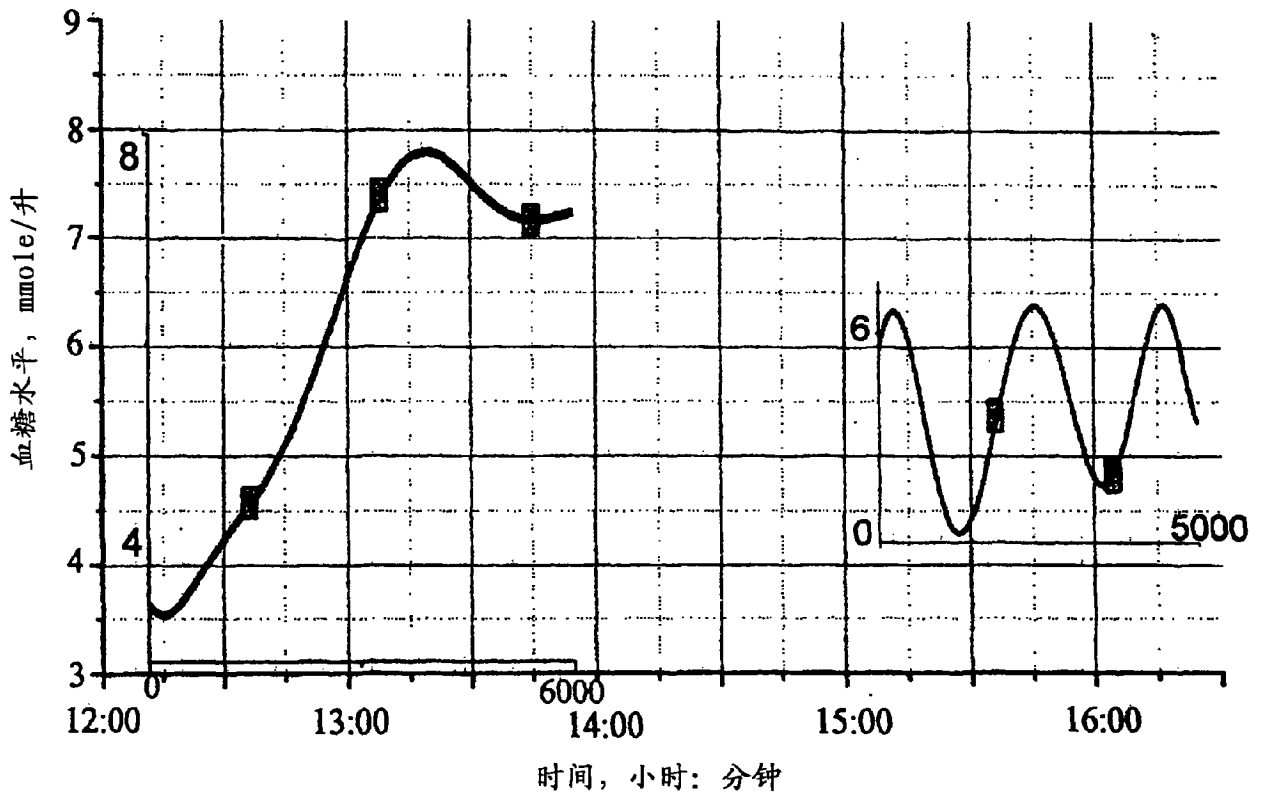


图10

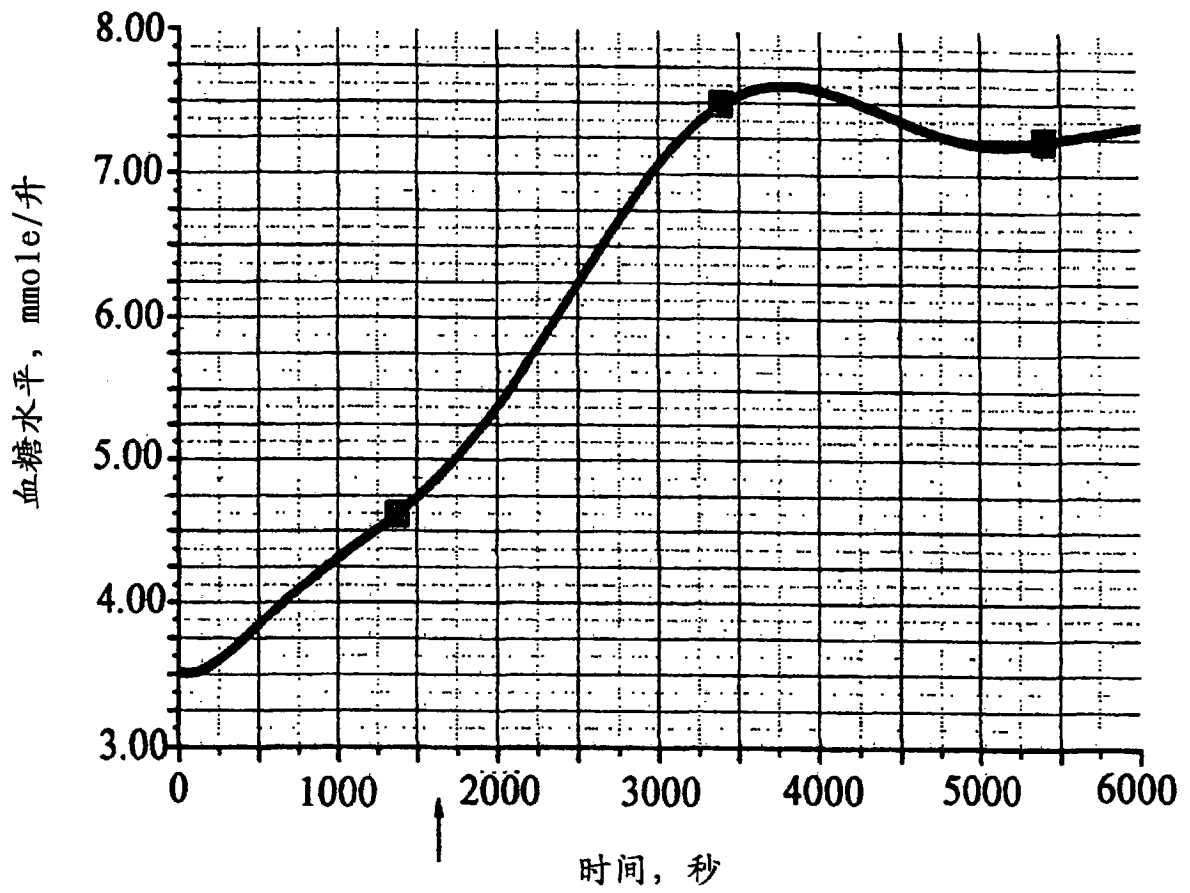


图 11



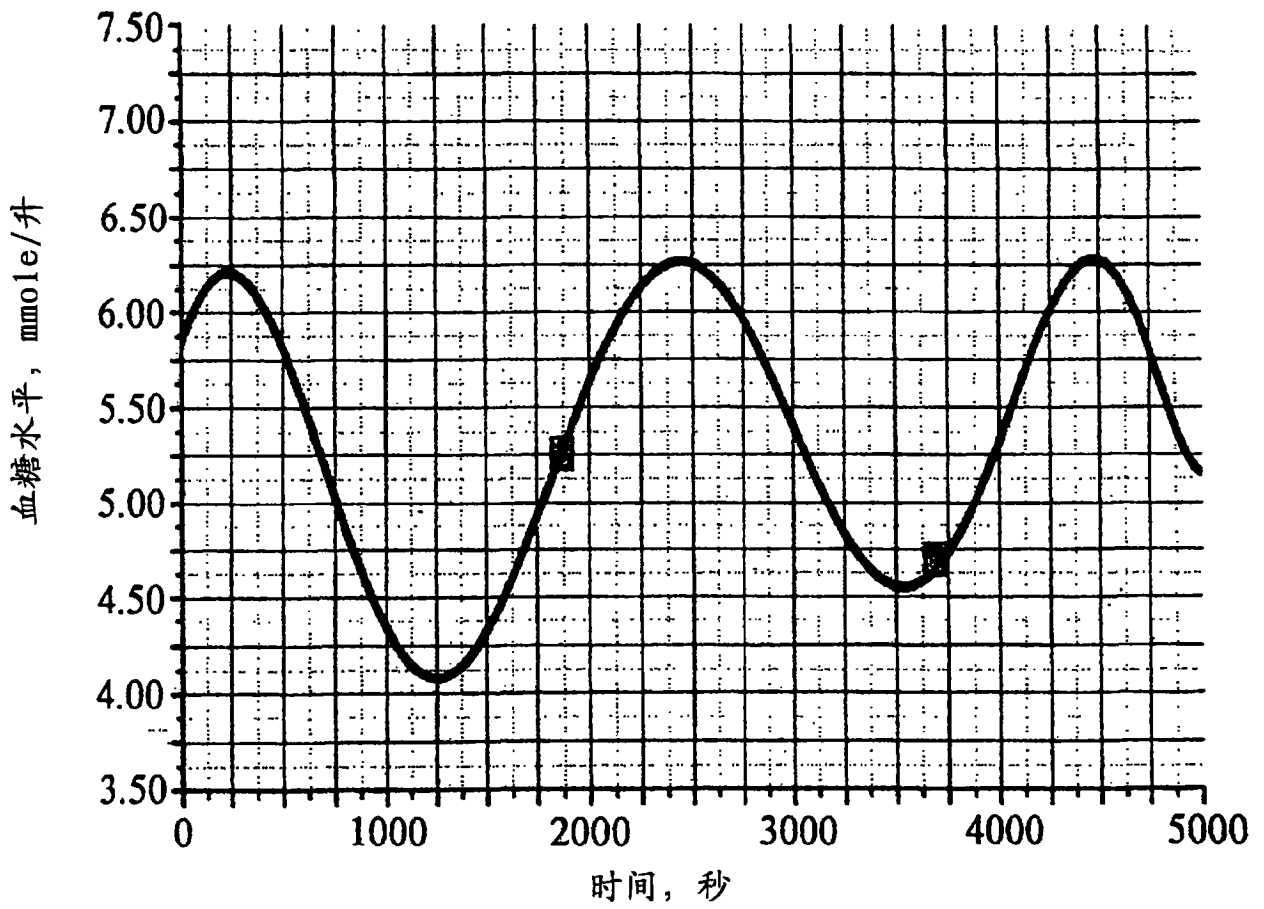


图 12

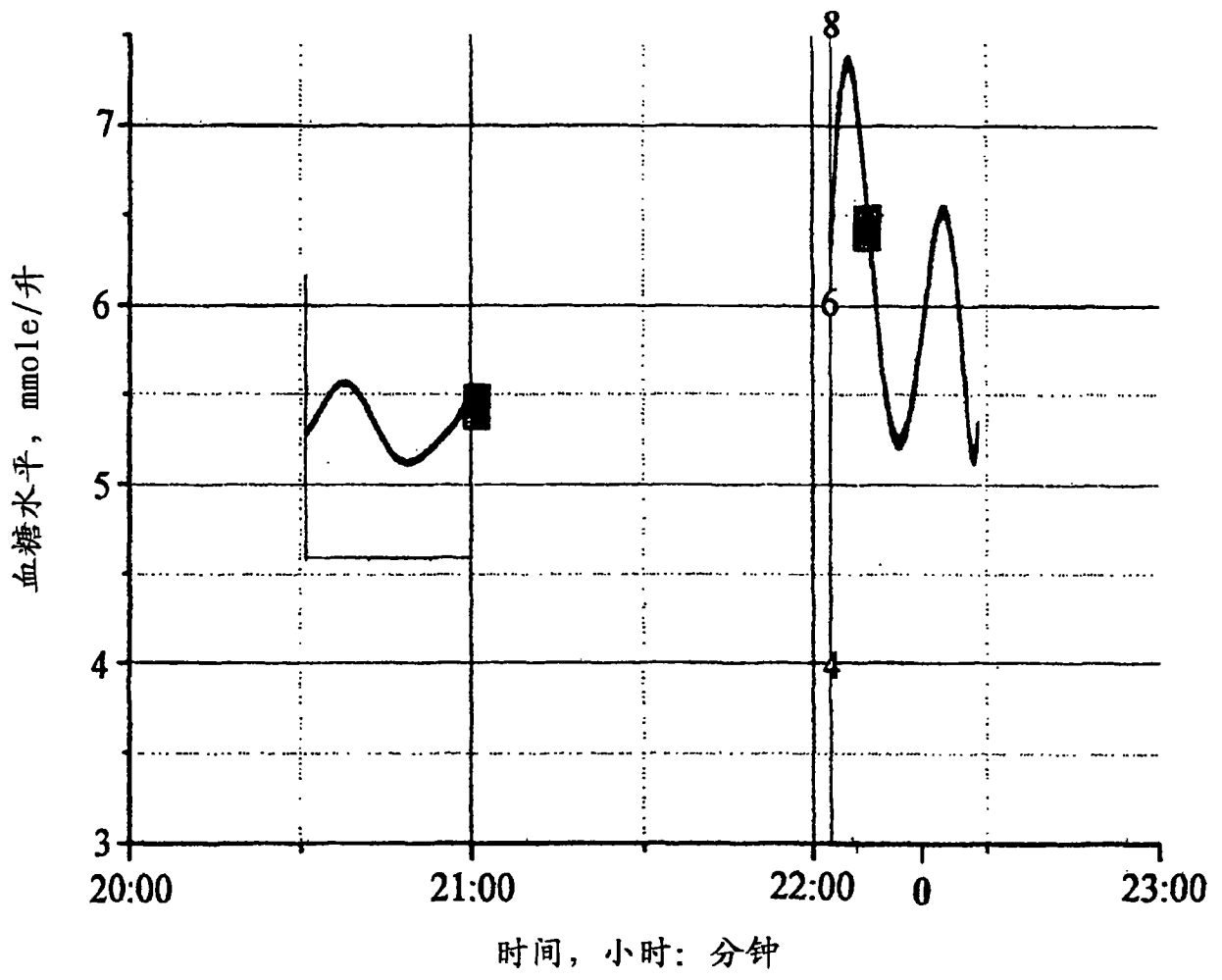


图13

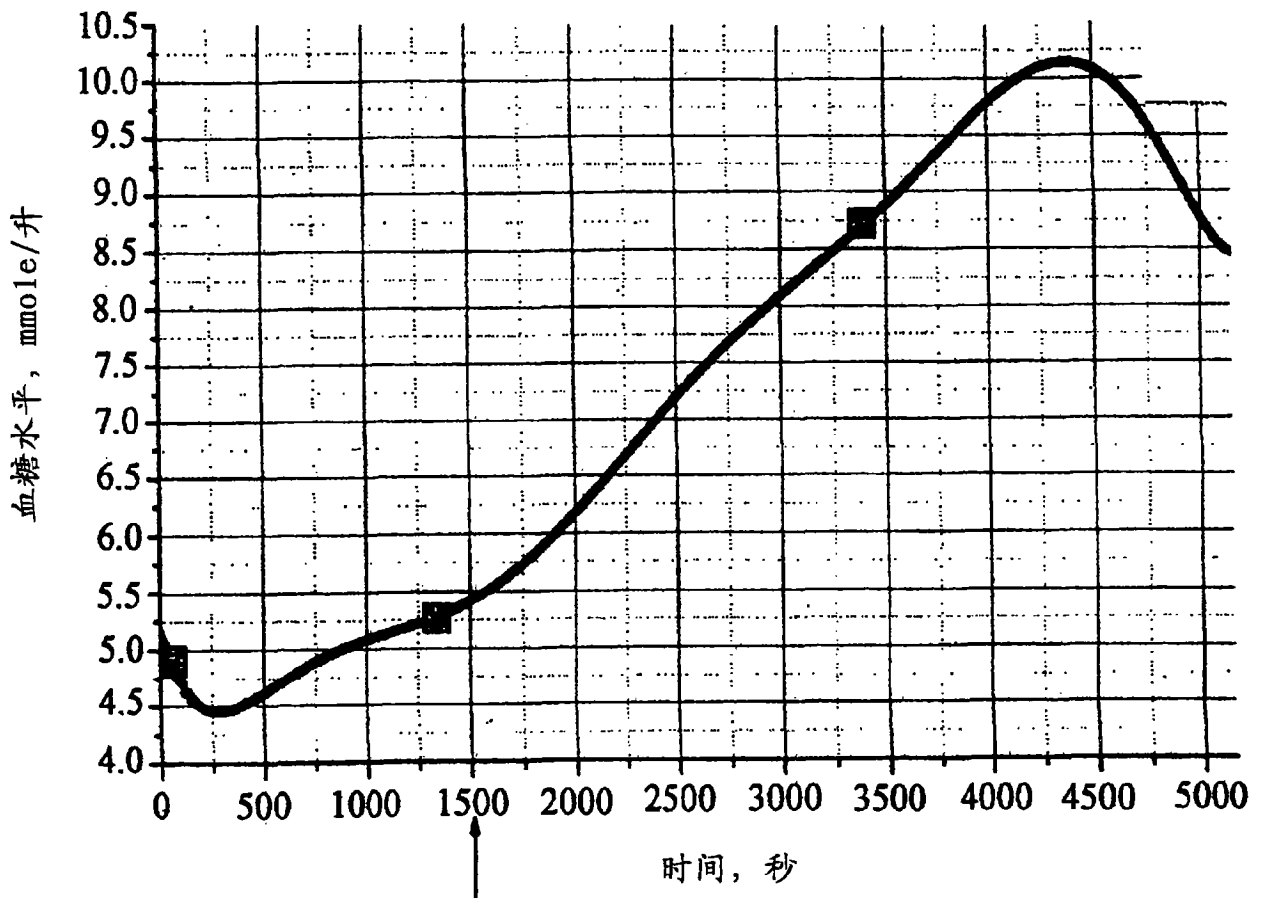


图14

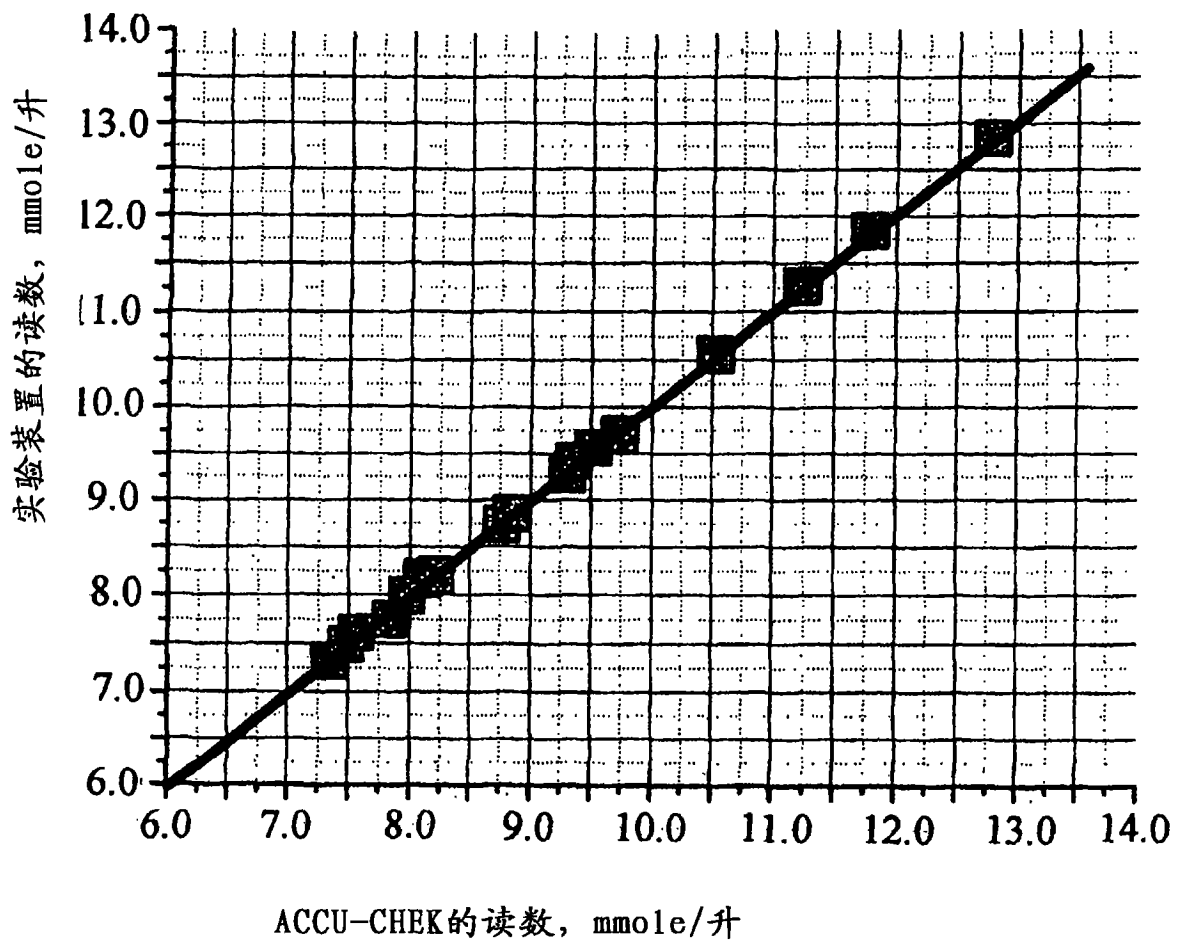


图15

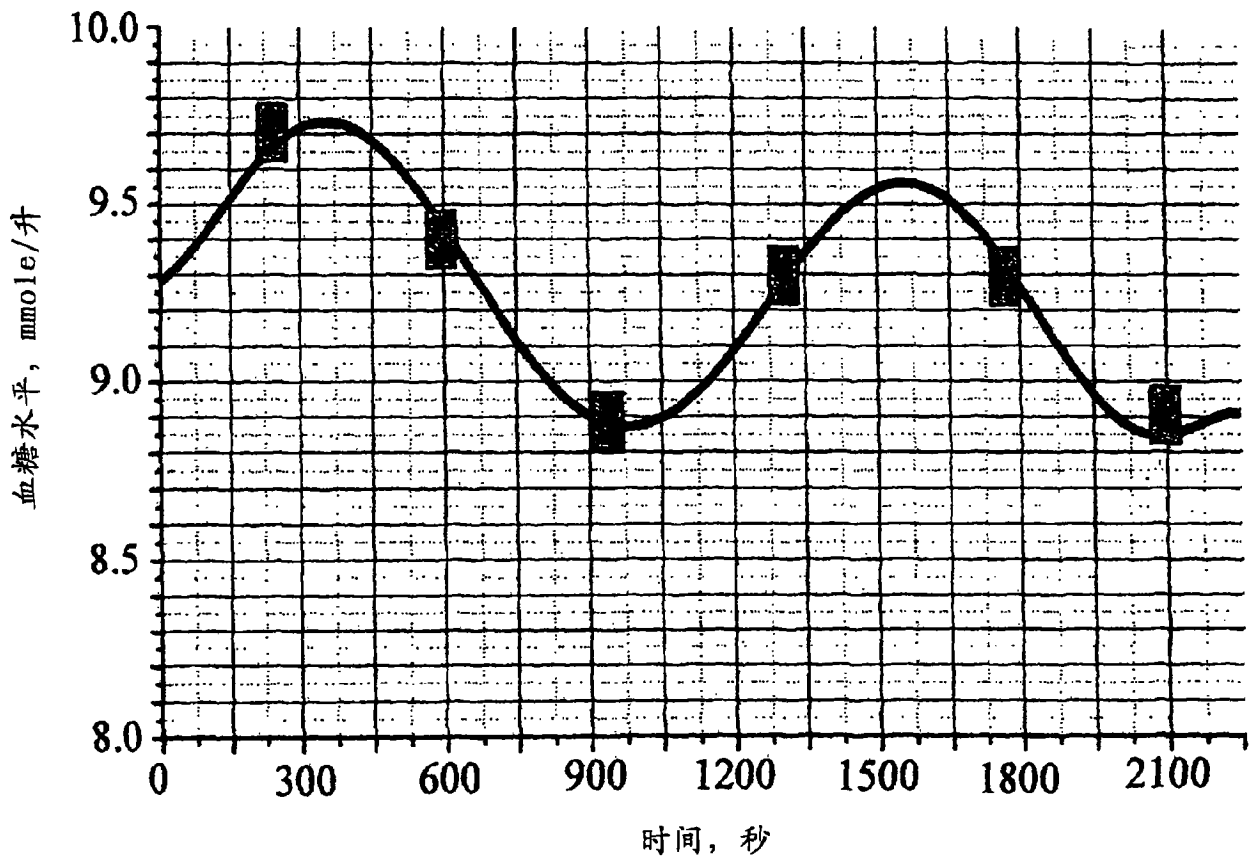


图 16

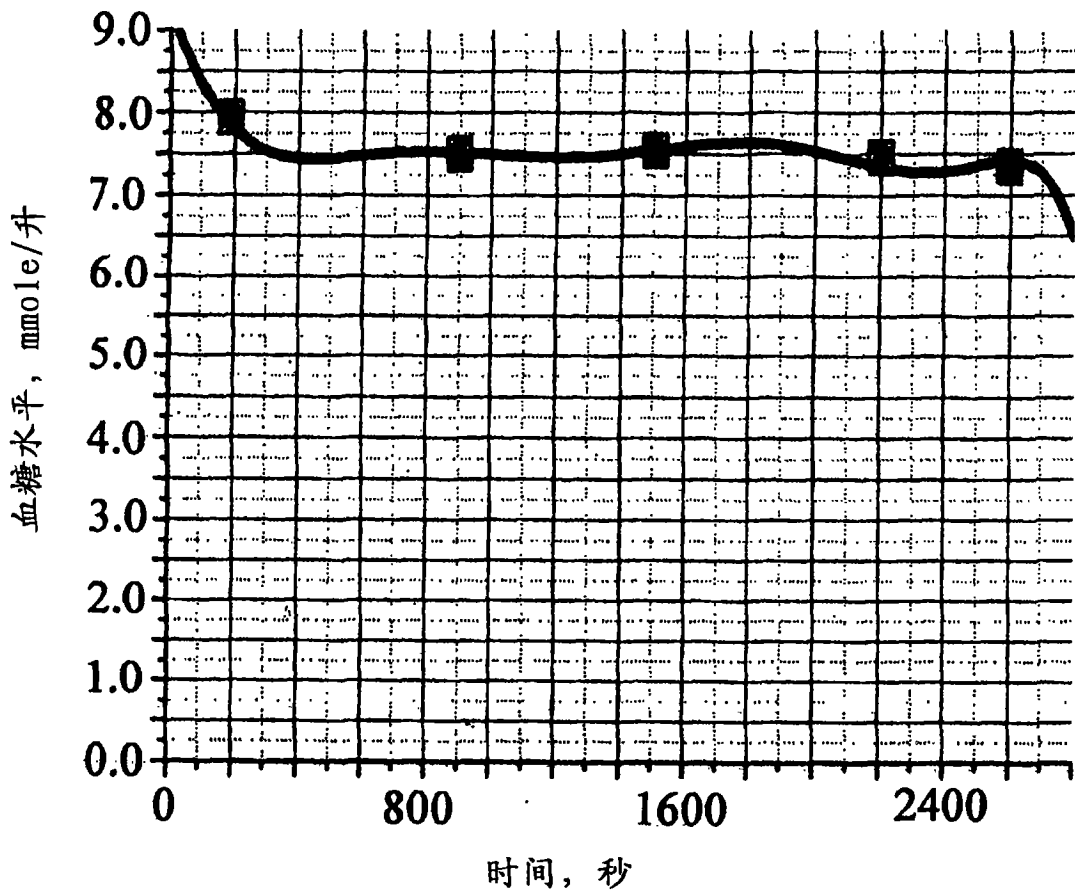


图 17a

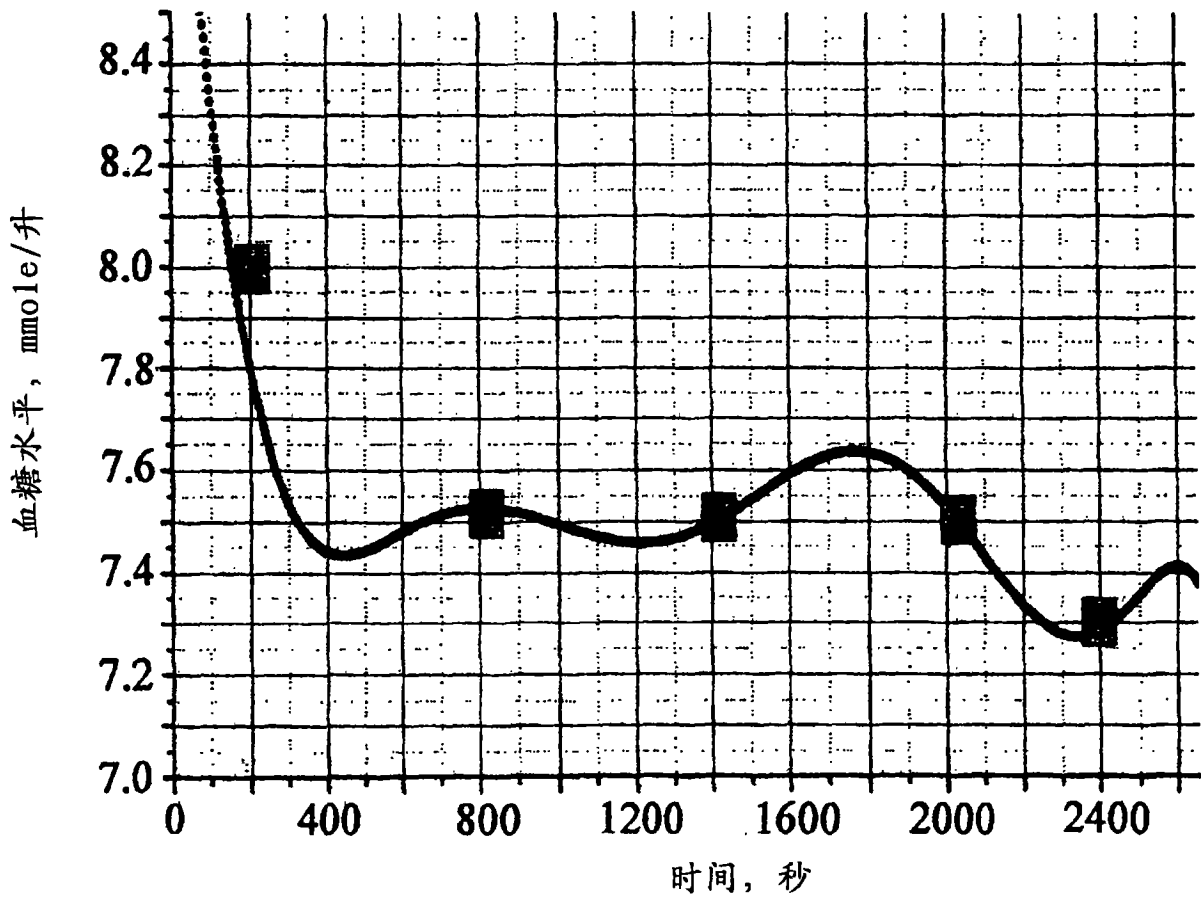


图17b

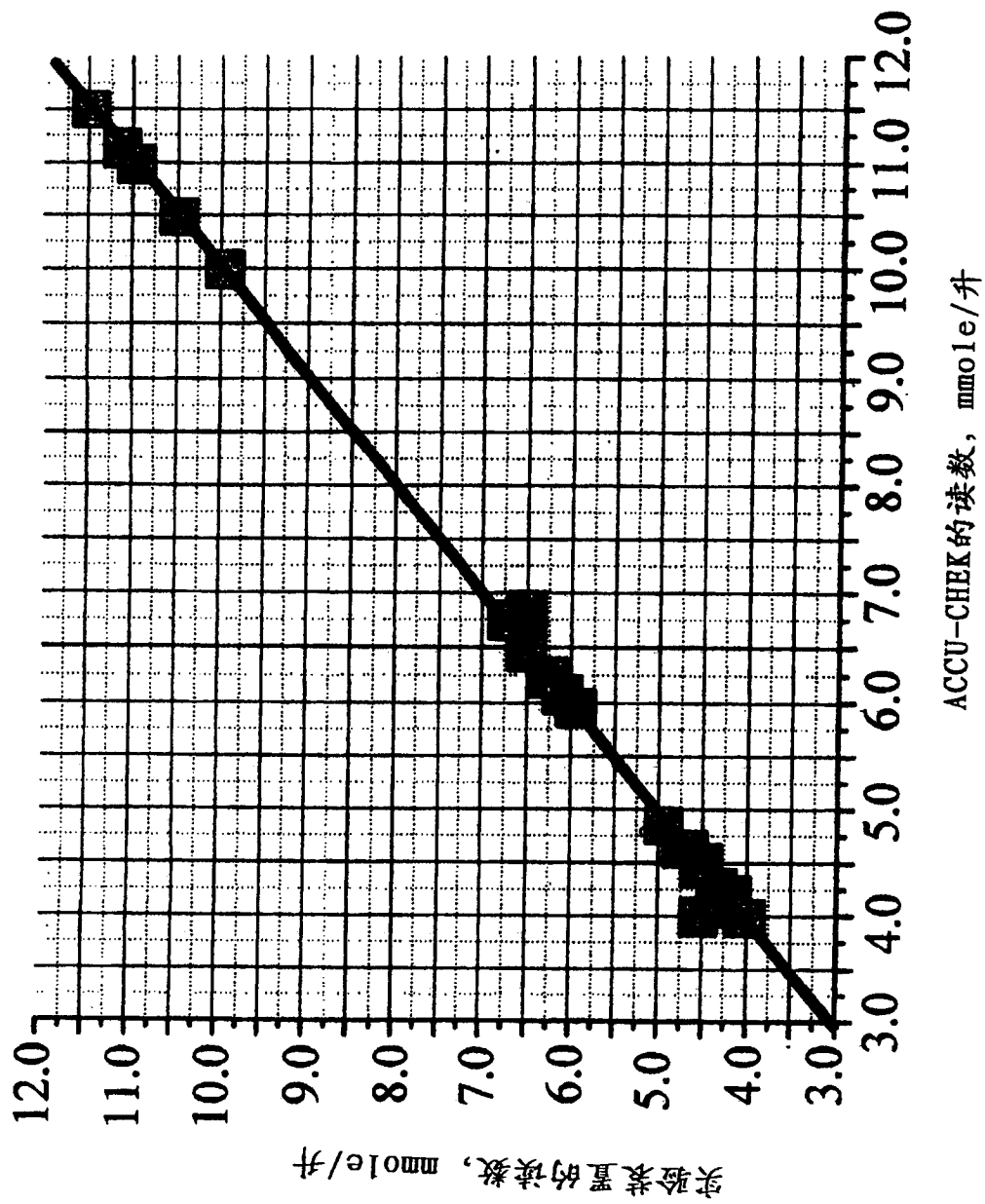


图18



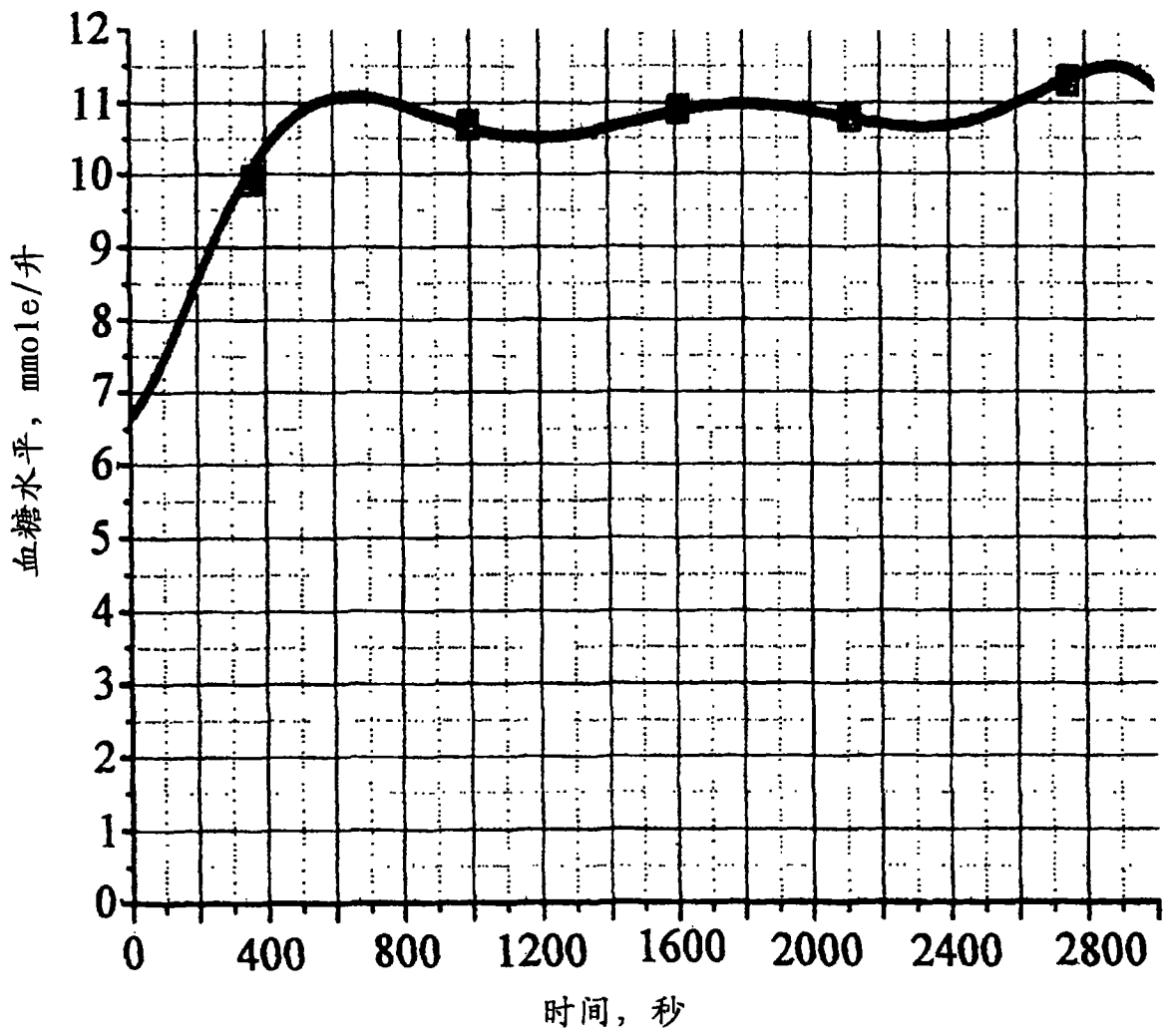


图19

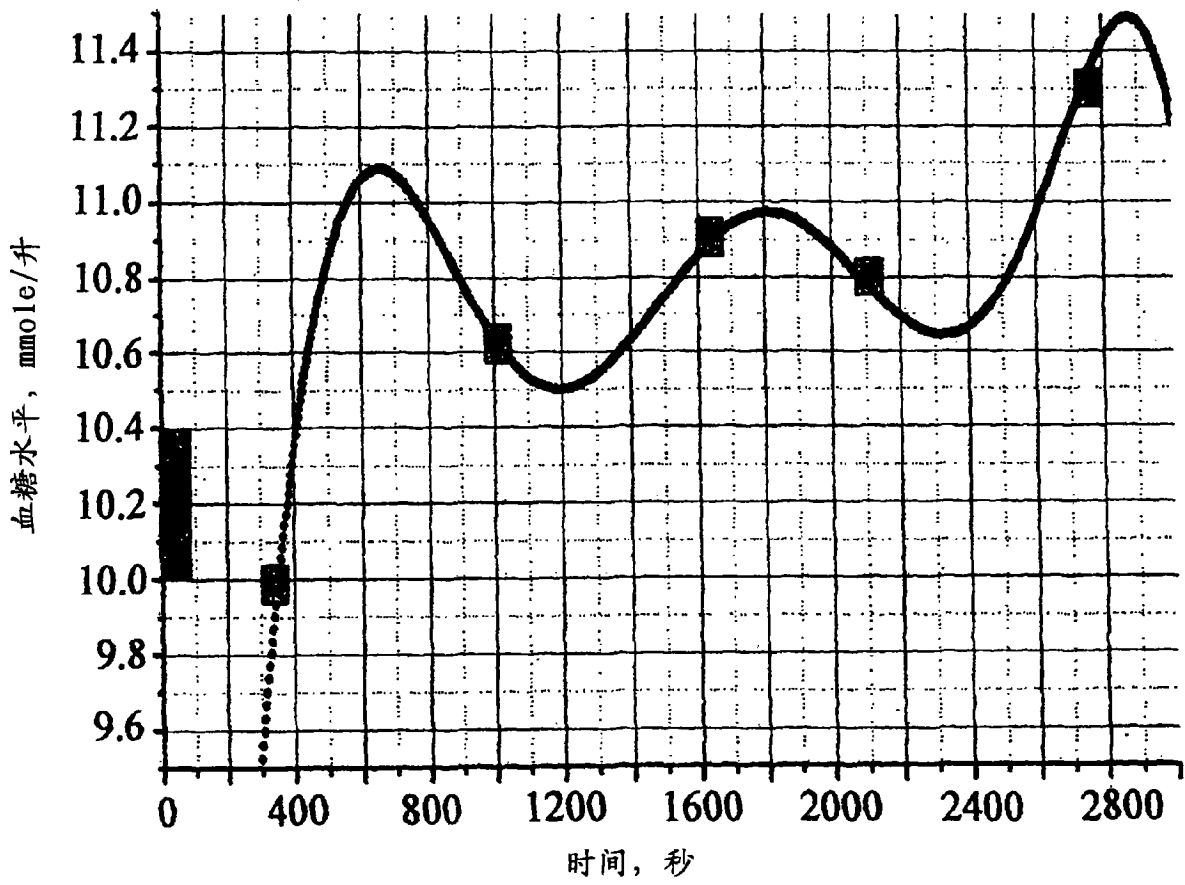


图20

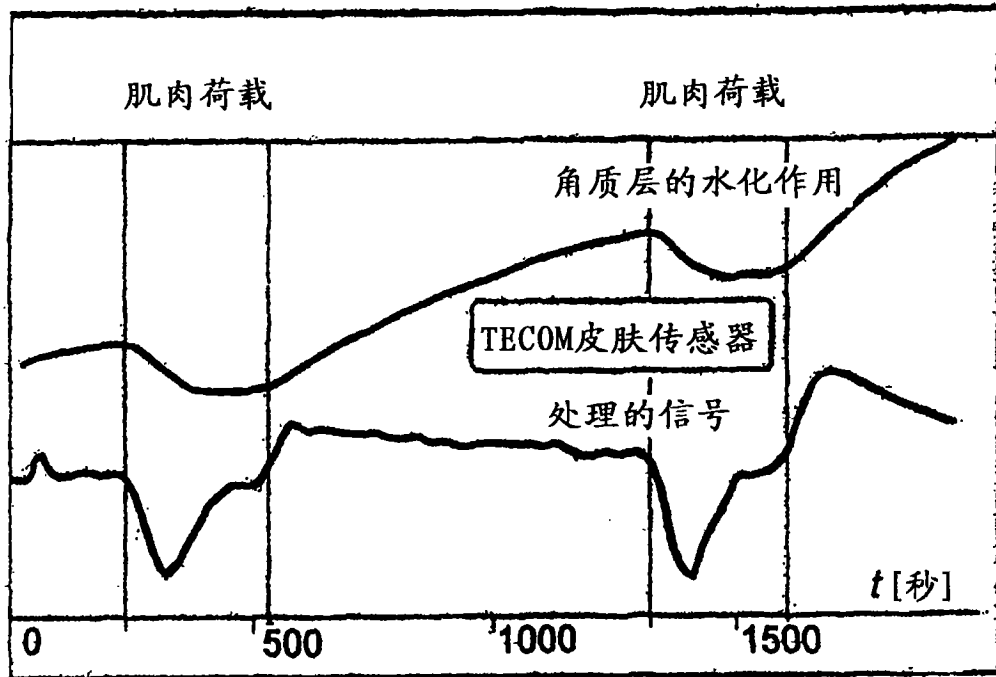


图 21

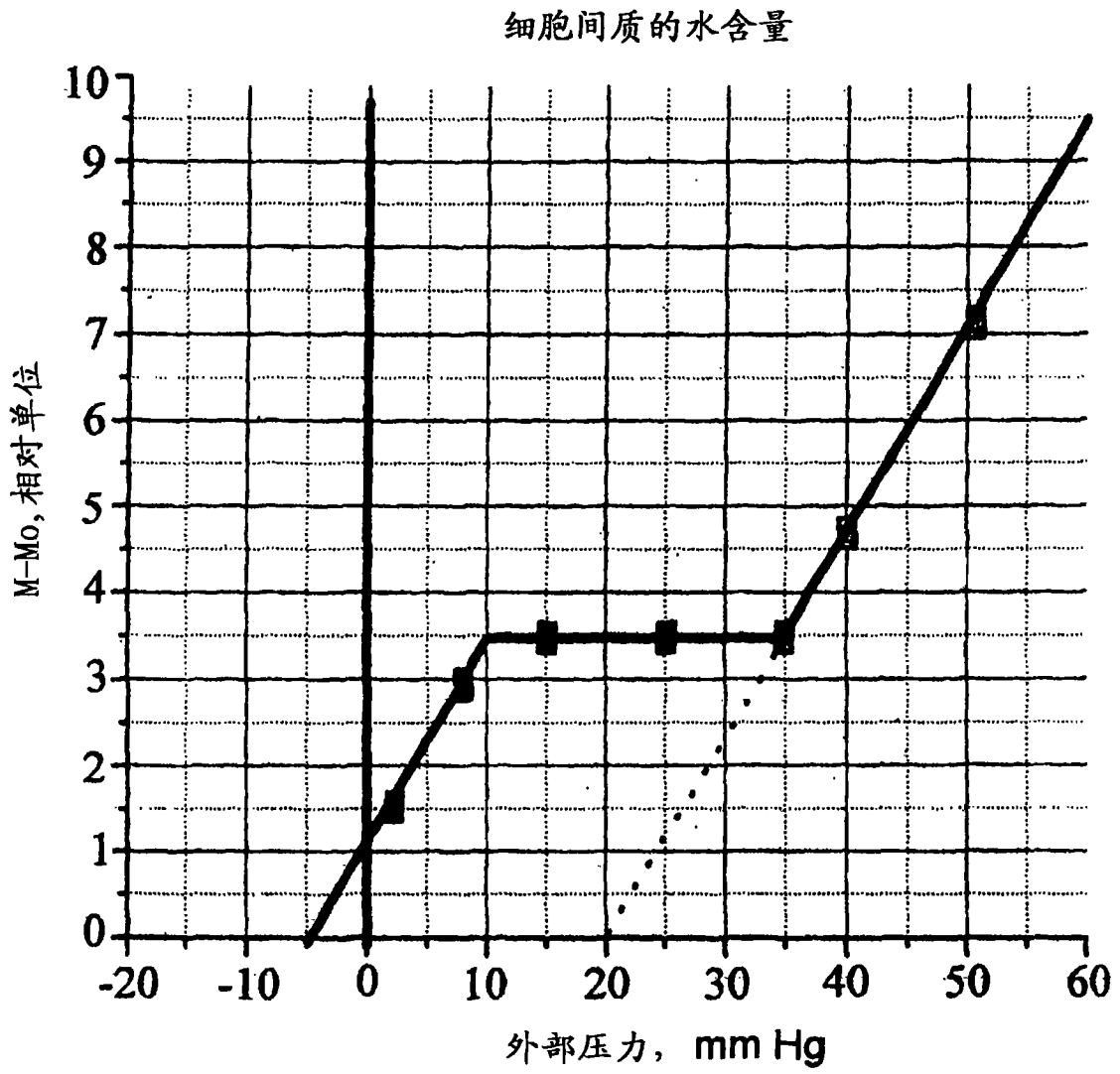


图 22

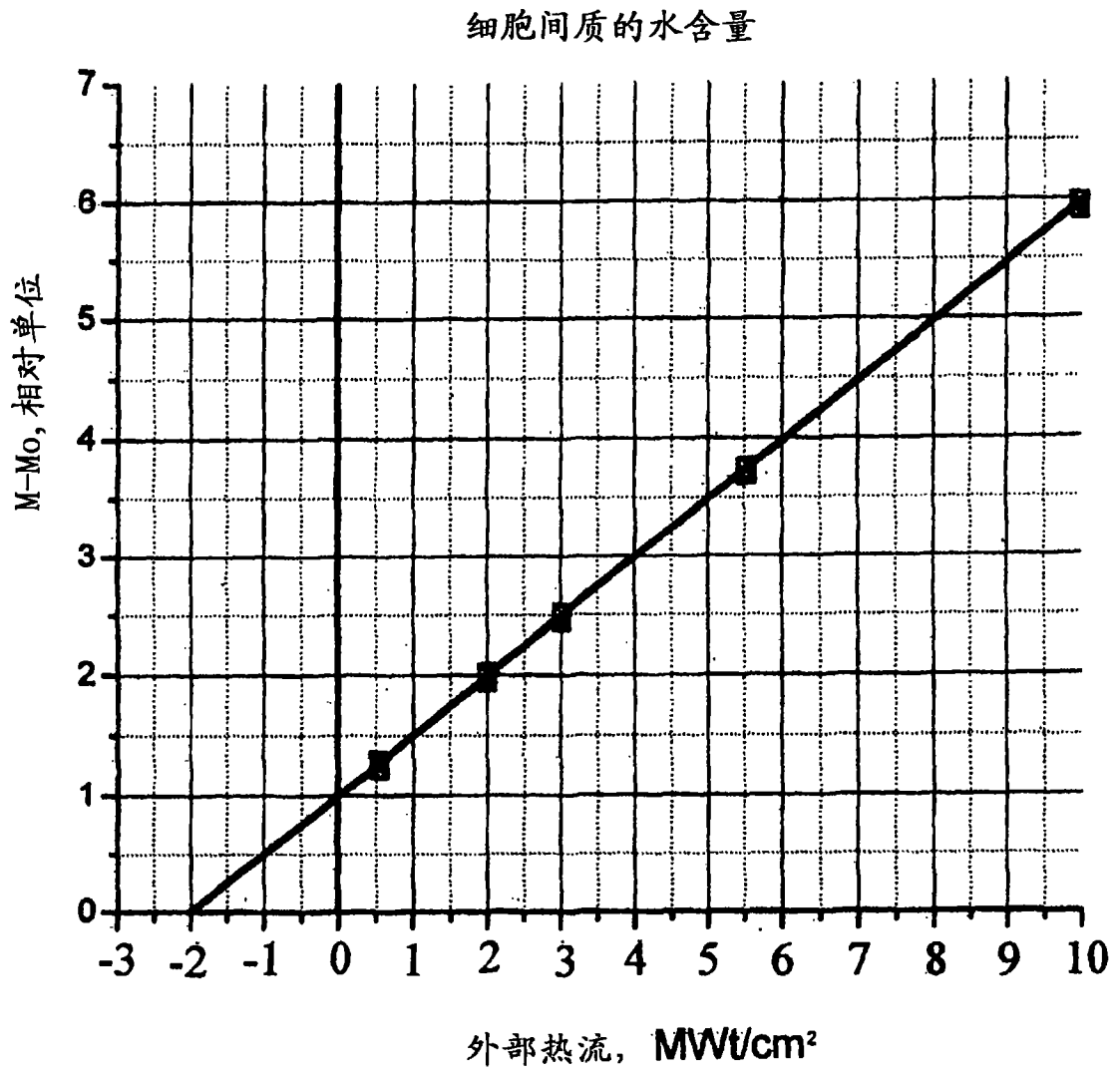


图 23

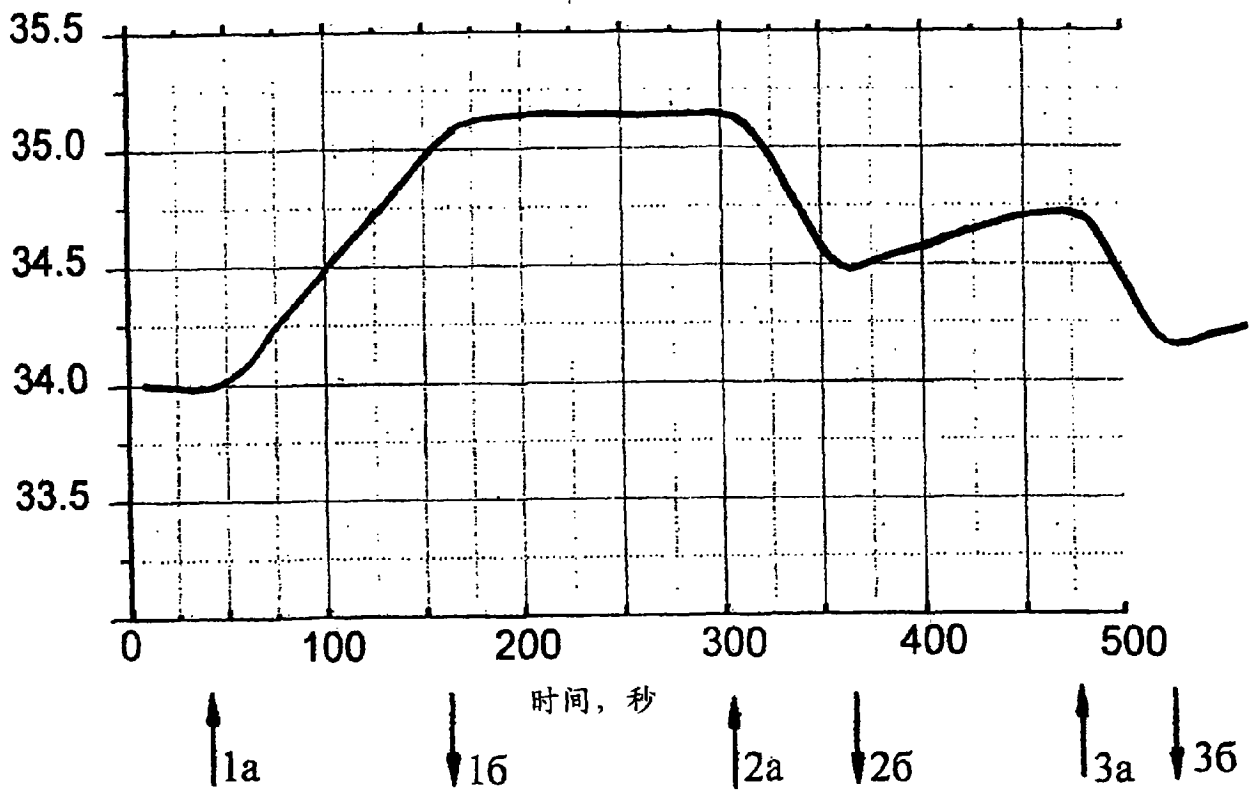


图 24

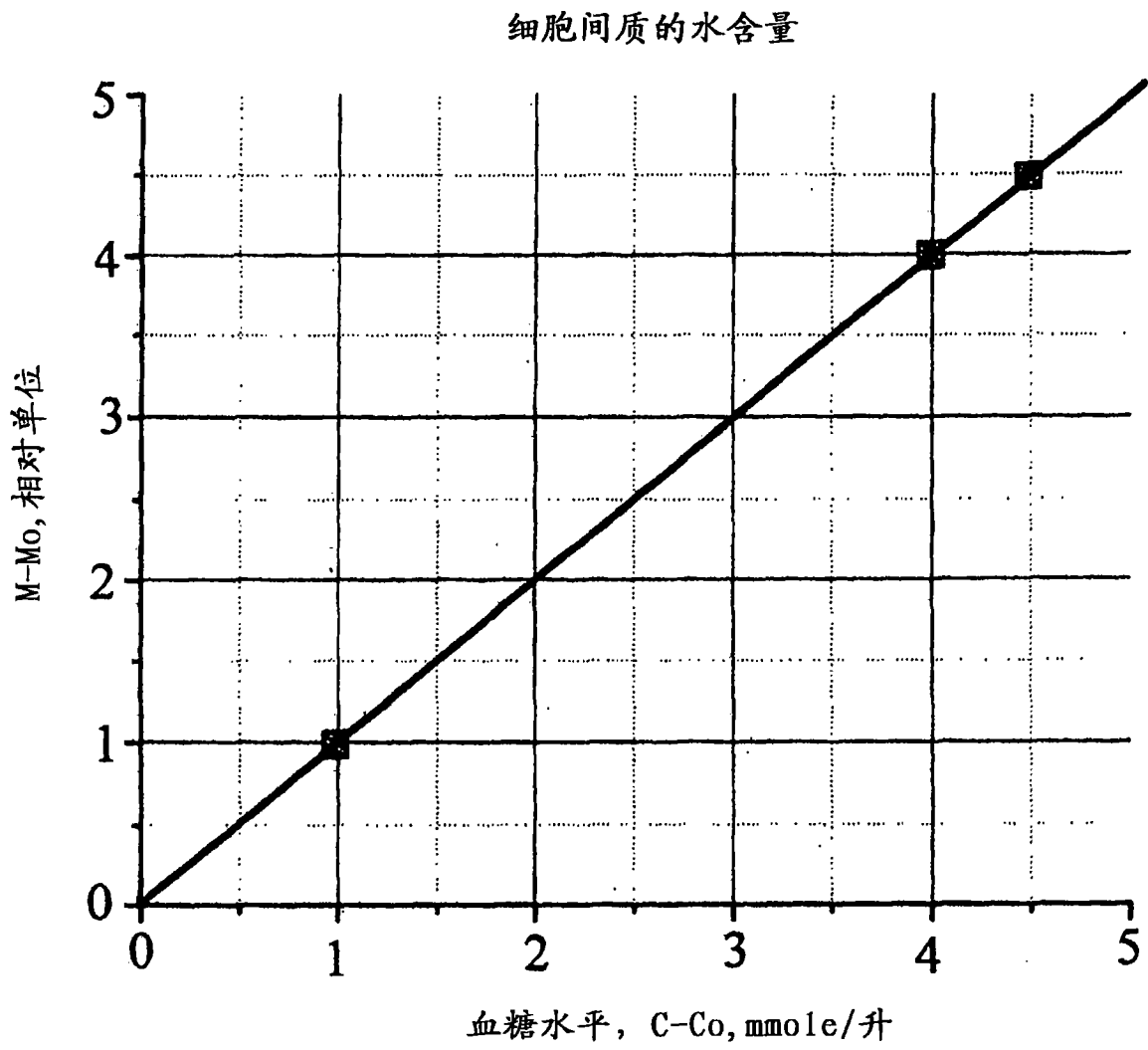


图25a

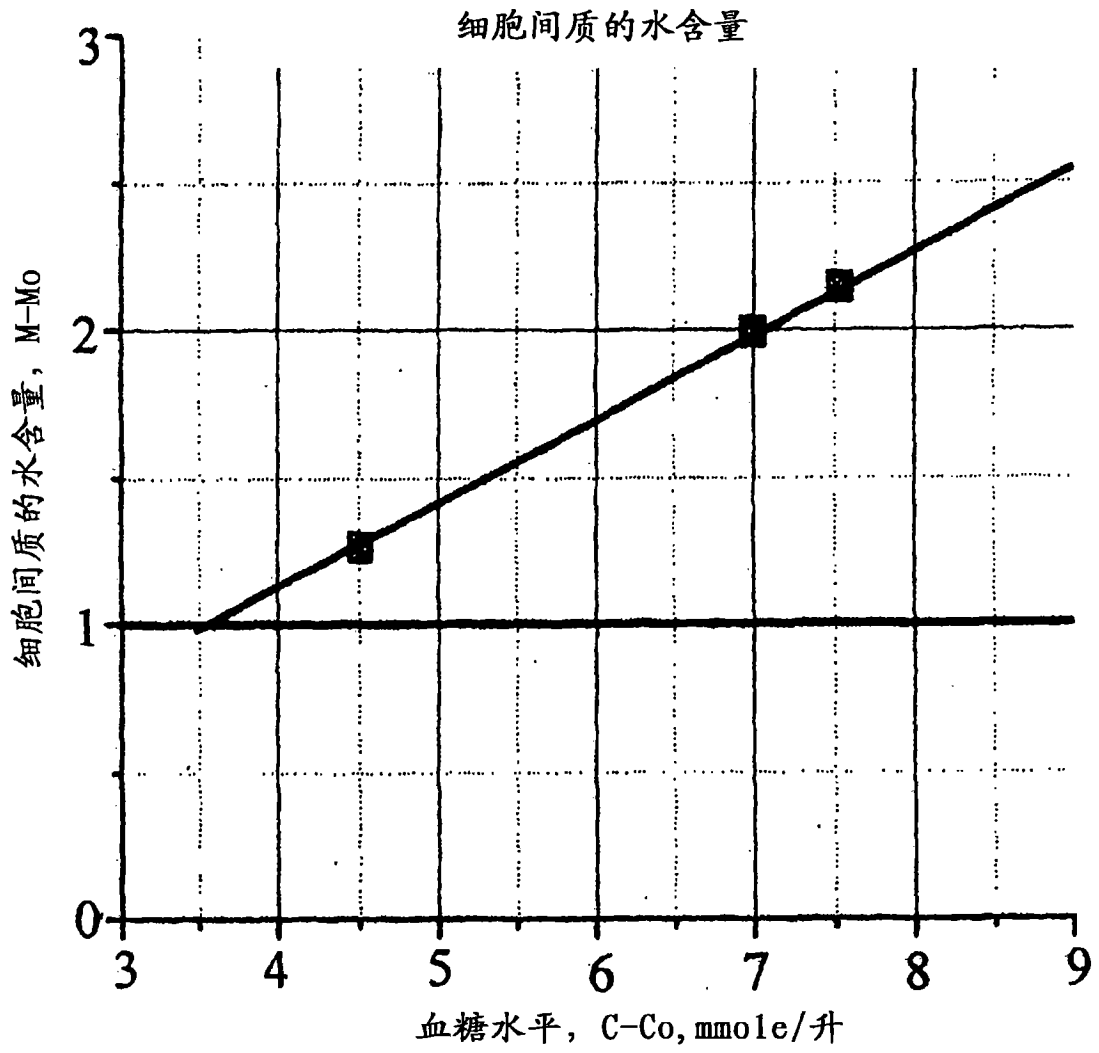


图25b



常压(正常值)

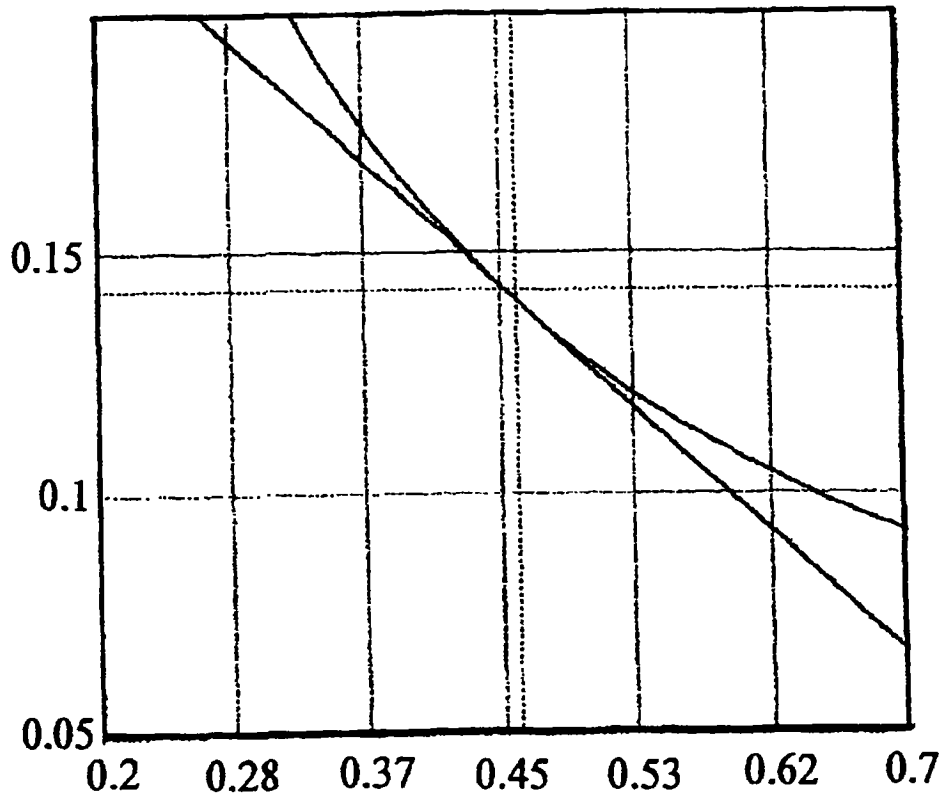


图26a

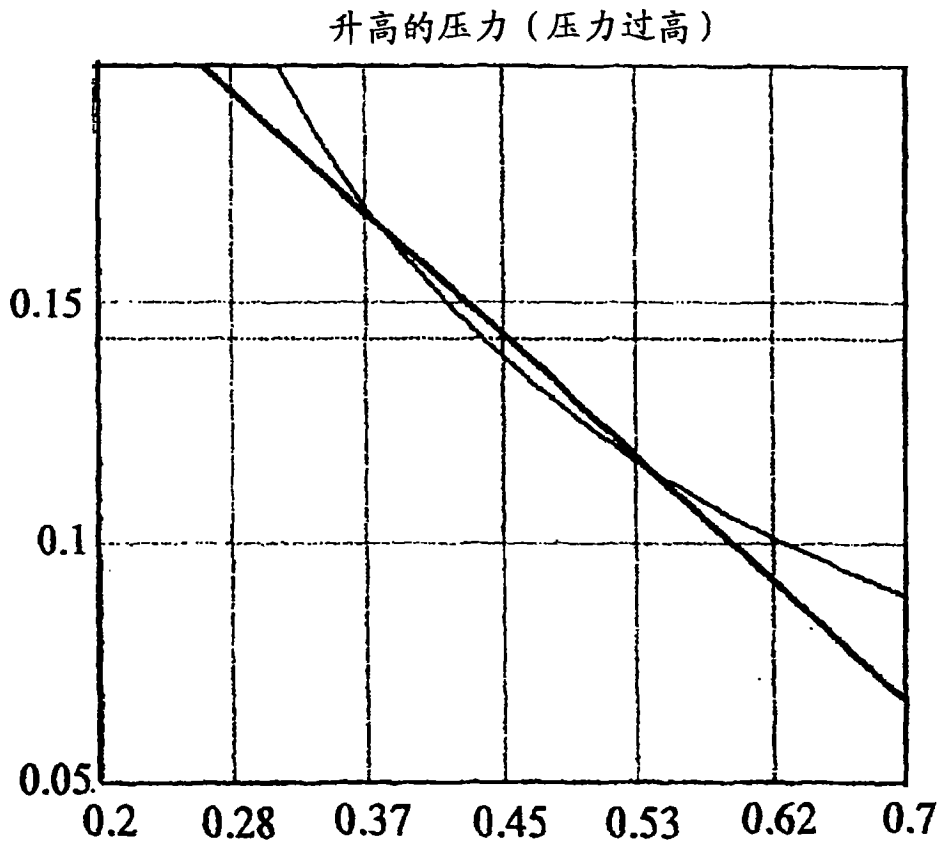


图 26b

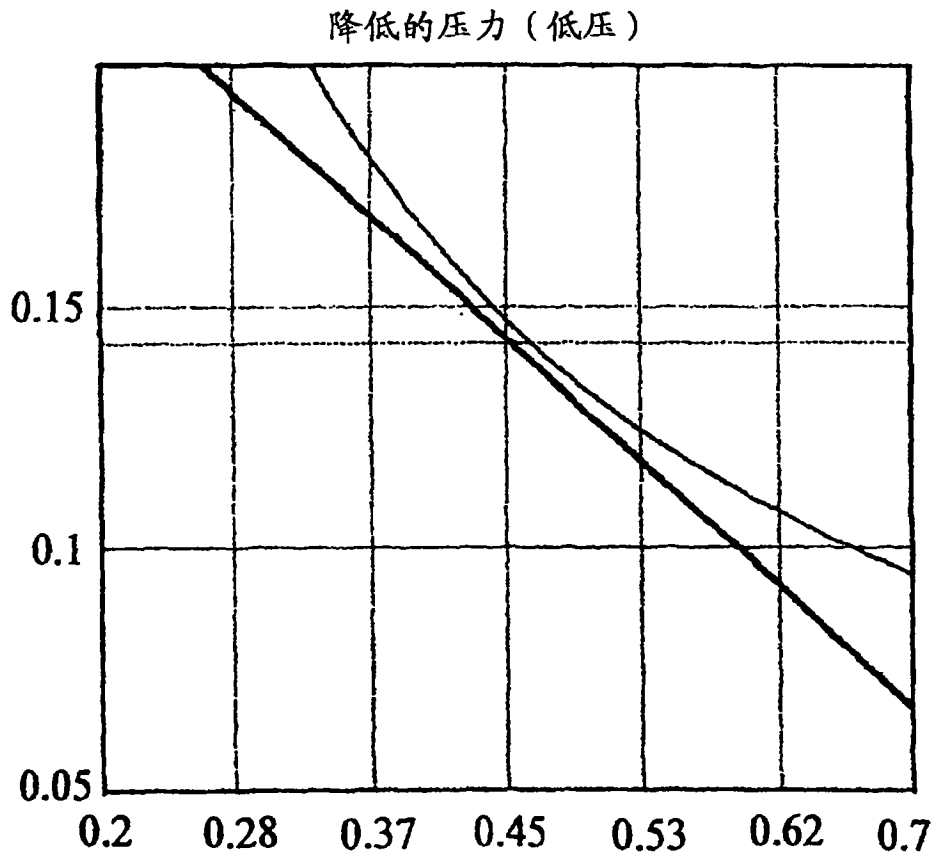


图26c

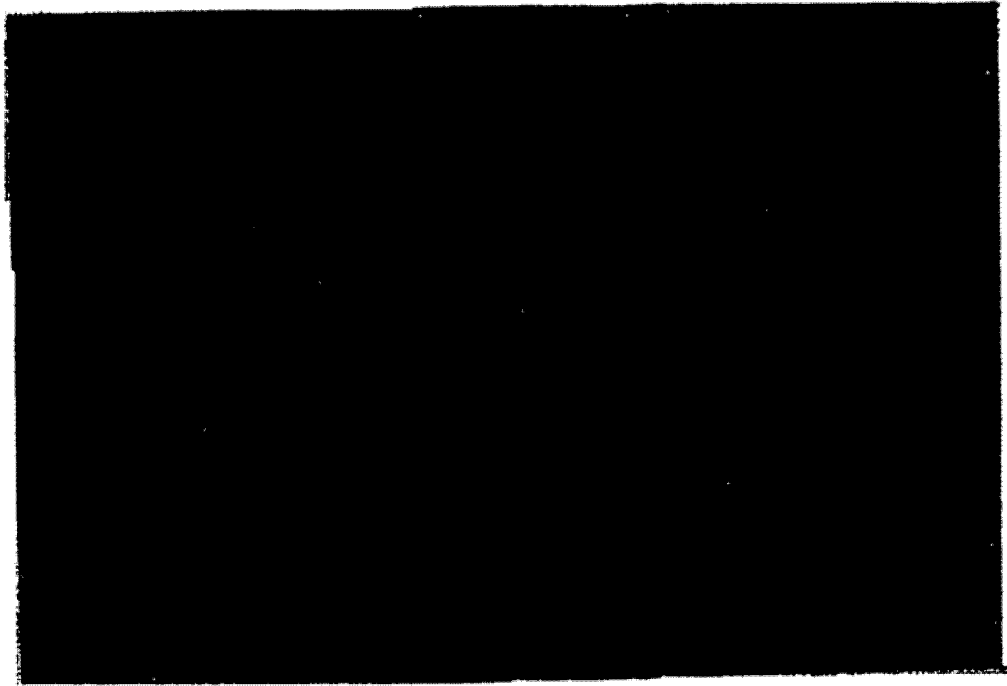


图 27

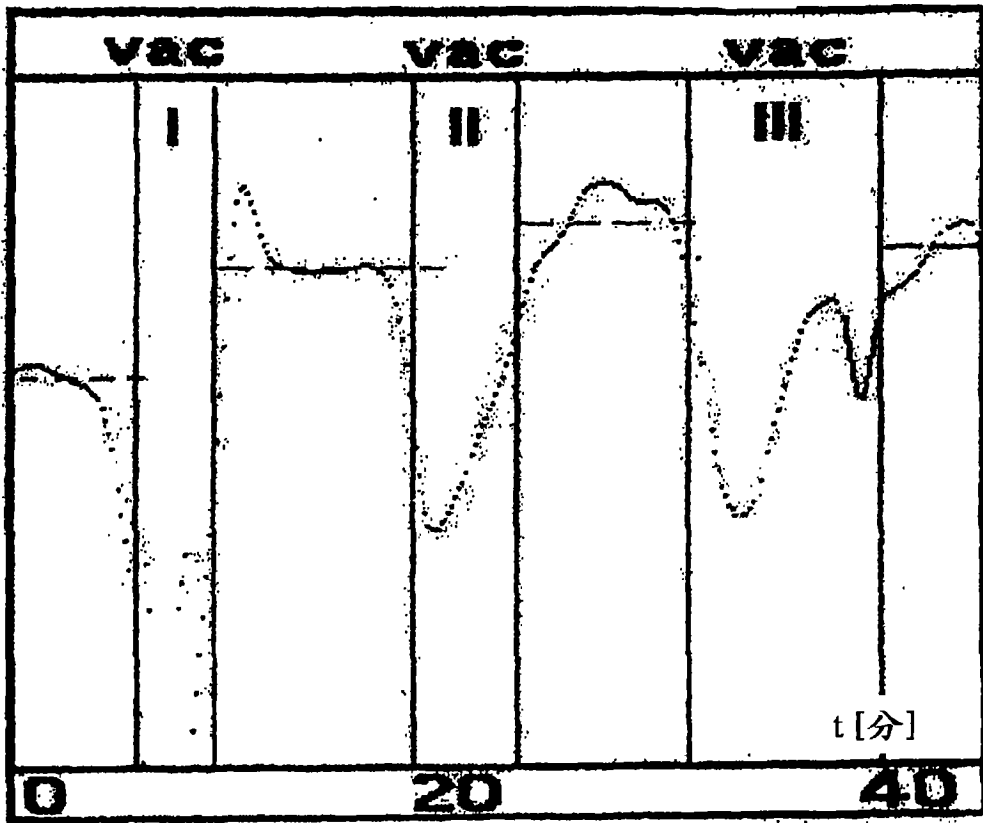


图28

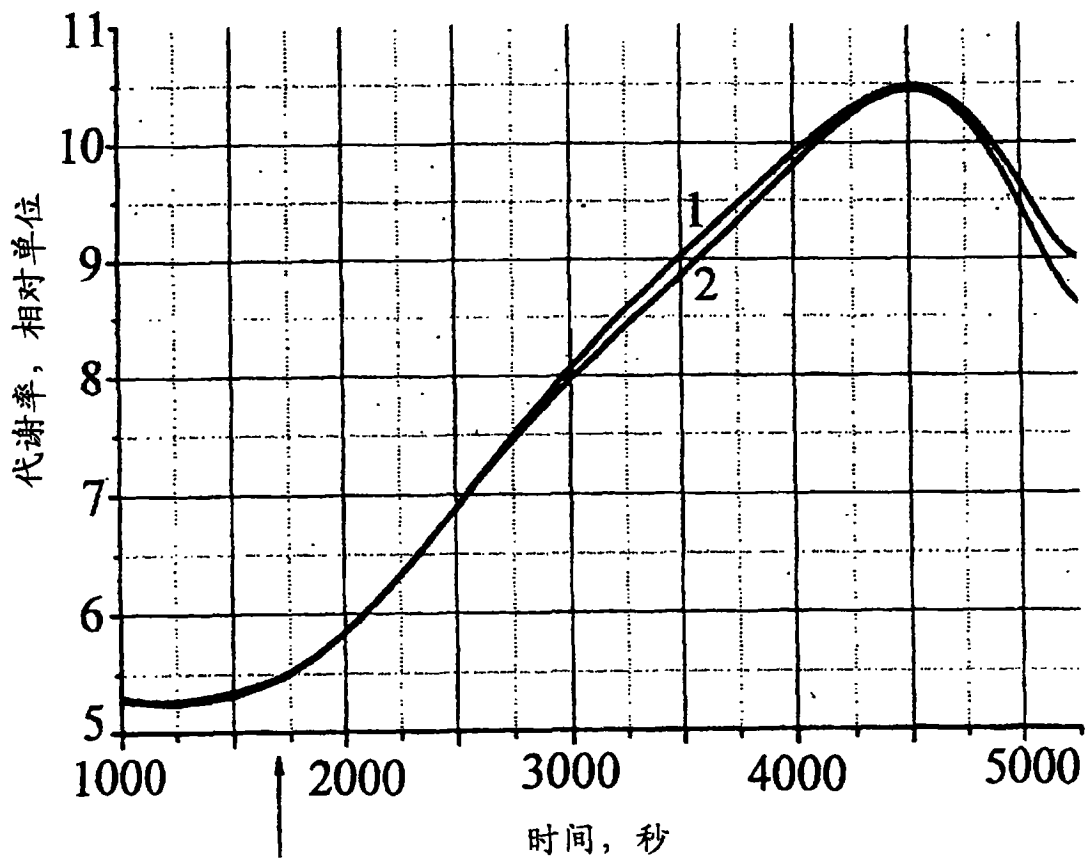


图 29

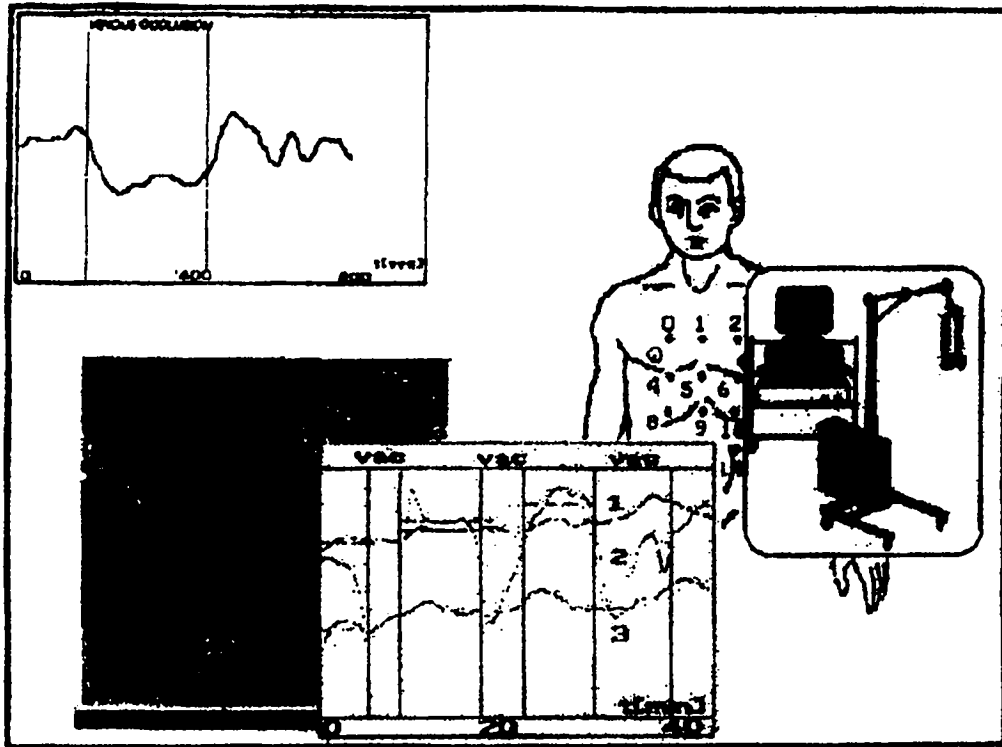


图 30

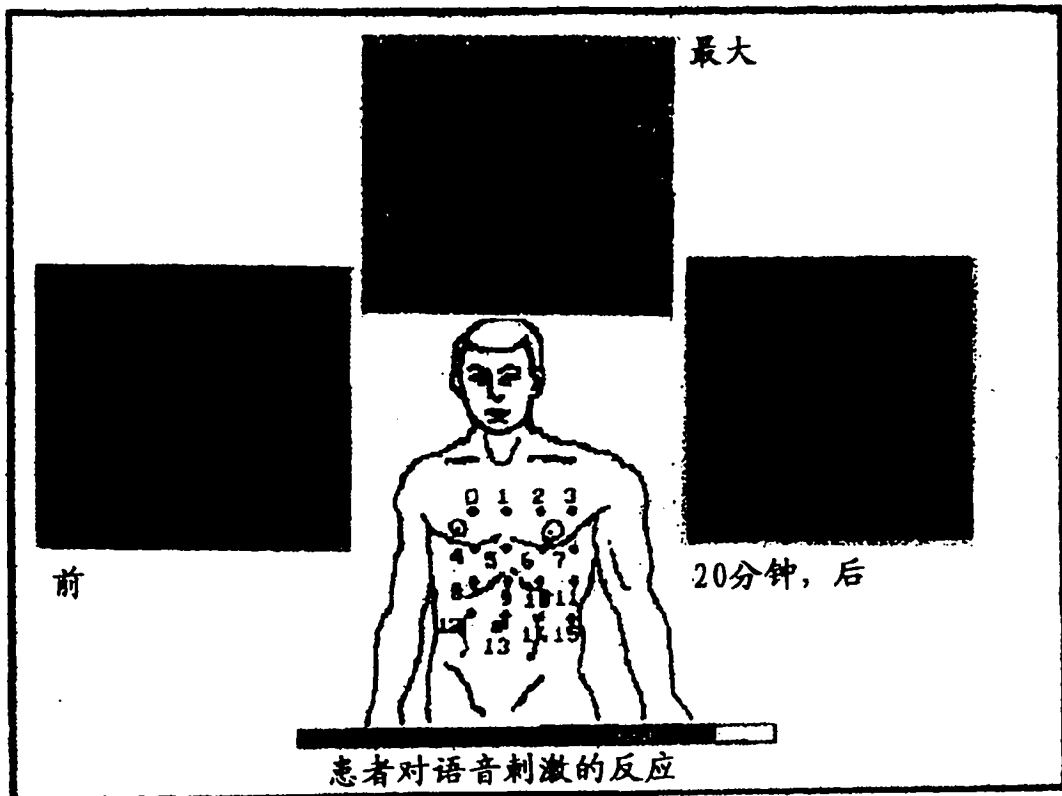


图 31



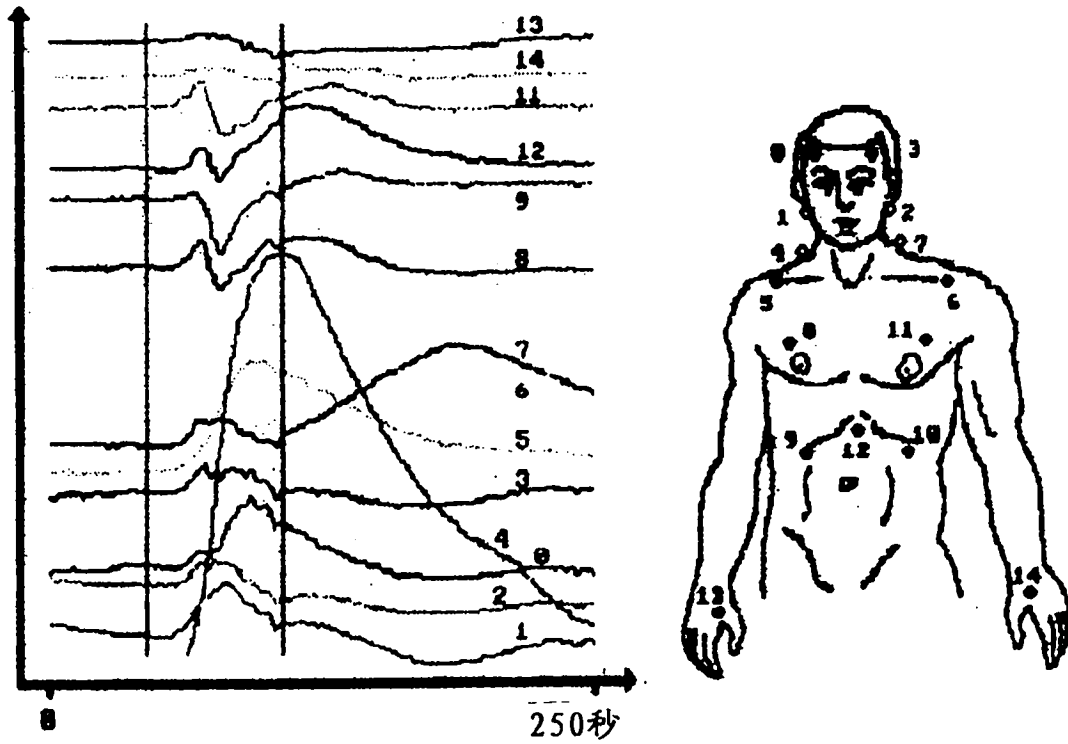


图 32

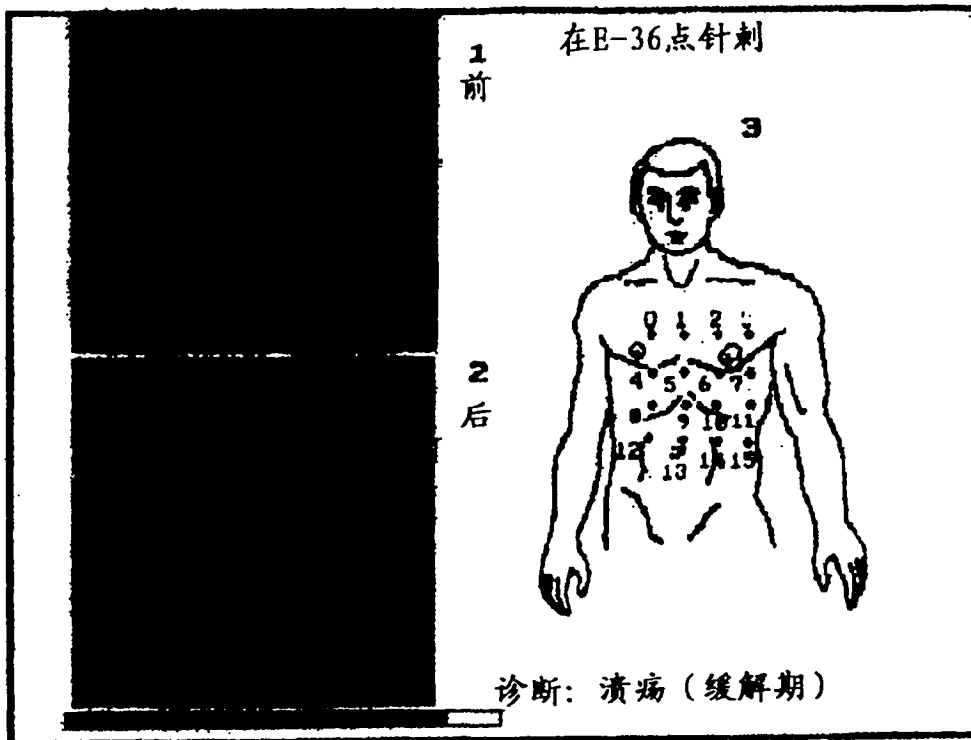


图 33

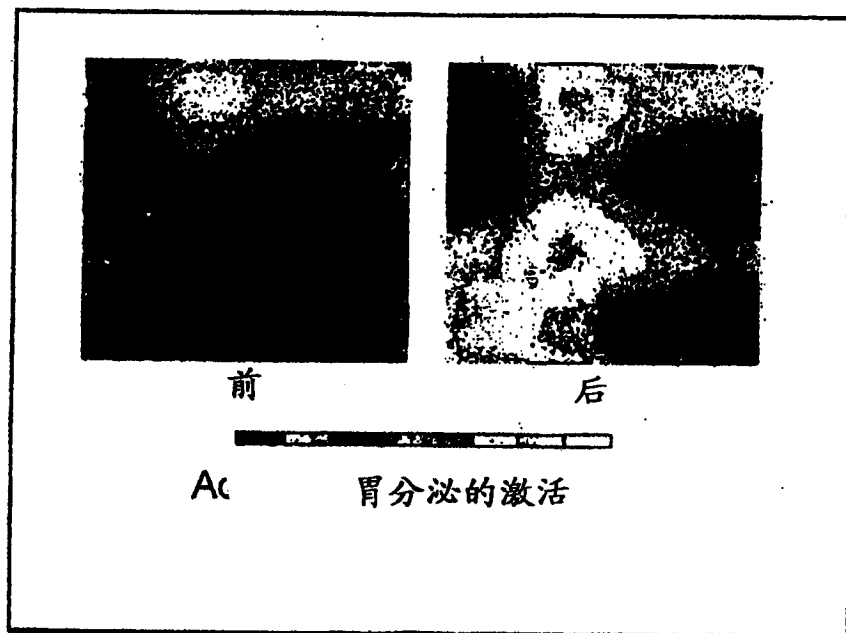


图 34