



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117835915 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 05

(21) 申请号 202280056730.6

艾琳·彼得罗夫 查尔斯·乌西埃

(22) 申请日 2022.06.15

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30) 优先权数据

63/211,541 2021.06.16 US

专利代理师 李健 武晶晶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.19

(51) Int.Cl.

A61B 8/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/033668 2022.06.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/266250 EN 2022.12.22

(71) 申请人 德克萨斯大学体系董事会

地址 美国德克萨斯州

申请人 诺宁瓦希克斯公司

(72) 发明人 唐纳德·S·普罗夫

尤里·彼得罗夫 特里斯·米勒

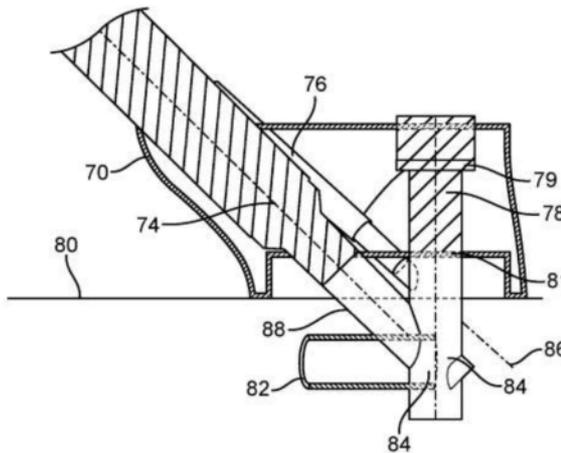
权利要求书5页 说明书29页 附图26页

(54) 发明名称

用于左无名静脉的超声和光声组合诊断探查的顺序适配器

(57) 摘要

描述了用于超声引导光声监测的装置和方法,从而为血管和组织中的血液氧合的许多临床应用提供诊断信息,包括用于循环性休克(包括由出血引起的循环性休克)的早期诊断和管理。在本文提供的某些实施方式中,提供了用于测量无名静脉中的血液氧合的光声学方法和装置。在本文提供的某些实施方式中,是用于铰接超声探头与对象身体之间的角度以识别光声探头测量目标血管或组织中血液氧合的最佳位置的方法和装置。



1. 一种用于测量对象或所述对象的血管的血液氧合的装置,所述装置包括:
  - (a) 基座,所述基座被配置用于抵靠对象身体的一部分放置;和
  - (b) 可旋转地耦合到所述基座的适配器,所述适配器包括壳体,所述壳体被配置为可拆卸地耦合到超声探头或光声探头中的一个或多个,使得所述超声探头或所述光声探头中的所述一个或多个能够相对于所述身体的所述部分以多个角度旋转。
2. 根据权利要求1所述的装置,还包括耦合到所述基座的锚定件,其中所述适配器可旋转地耦合到所述锚定件。
3. 根据权利要求1或2所述的装置,还包括轴杆,所述轴杆从所述适配器延伸并且至少部分地穿过所述锚定件内的空腔,所述轴杆被配置为在所述空腔内旋转。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的装置,其中所述轴杆与所述适配器一起旋转。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的装置,其中所述轴杆可拆卸地与所述适配器耦合。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中所述锚定件可拆卸地与所述基座耦合。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的装置,还包括锁定机构,所述锁定机构被配置为锁定所述适配器相对于所述基座的旋转位置。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的装置,其中所述适配器的所述锁定旋转位置对应于所述超声探头、光声探头或两者与所述身体的所述部分之间的所述多个角度中的期望角度。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的装置,其中所述锁定机构包括夹具,所述夹具将所述轴杆与所述锚定件夹紧,从而防止所述适配器进一步旋转。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的装置,其中所述超声探头与超声探头延伸部耦合。
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的装置,其中所述光声探头与光声探头延伸部耦合。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的装置,其中所述适配器还包括位于近端处的近侧开口。
13. 根据权利要求1至12中任一项所述的装置,其中所述近侧开口被配置为接纳所述超声探头、所述超声探头延伸部、所述光声探头、所述光声探头延伸部或其组合。
14. 根据权利要求1至13中任一项所述的装置,其中所述超声探头、所述超声探头延伸部、所述光声探头、所述光声探头延伸部或其组合的至少远侧部分包括相同的形状因子。
15. 根据权利要求1至14中任一项所述的装置,其中所述基座包括粘合剂以附接到所述对象的所述身体的至少一部分。
16. 根据权利要求15所述的装置,其中所述粘合剂是双面粘合剂。
17. 根据权利要求1至16中任一项所述的装置,还包括耦合到第二锚定件的第二基座,所述第二基座和所述第二锚定件经由第二轴杆耦合到所述适配器。
18. 根据权利要求1至17中任一项所述的装置,还包括被配置为将所述轴杆夹紧到所述锚定件的第一螺钉,以及被配置为将所述第二轴杆夹紧到所述第二锚定件的第二螺钉,从而防止所述适配器进一步旋转。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的装置,其中所述身体的所述部分包括胸部区域和/或颈部区域。

20. 根据权利要求19所述的装置,其中所述身体的所述部分包括上胸部区域和/或下颈部区域。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的装置,其中所述壳体被配置为可拆卸地耦合到所述超声探头,并且随后在所述超声探头已经从所述壳体移除之后可拆卸地耦合到所述光声探头。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的装置,其中所述超声探头或所述光声探头中的一个或多个能够朝向所述对象的目标血管旋转。

23. 一种用于测量对象或所述对象的血管的血液氧合的系统,所述系统包括:

(a) 超声探头;

(b) 光声探头;

(c) 系统控制器,所述系统控制器可操作地耦合到所述超声探头、所述光声探头或两者;

(d) 装置,所述装置被配置为将所述超声探头和所述光声探头中的一者或两者与所述对象的身体的至少一部分对准,所述装置包括:

(i) 基座,所述基座被配置用于抵靠所述对象的所述身体的所述至少一部分放置;和

(ii) 可旋转地耦合到所述基座的适配器,所述适配器包括壳体,所述壳体被配置为可拆卸地耦合到所述超声探头或所述光声探头中的一个或多个,使得所述超声探头或所述光声探头中的所述一个或多个能够相对于所述对象的所述身体的所述至少一部分以多个角度旋转。

24. 根据权利要求23所述的系统,还包括耦合到所述基座的锚定件,其中所述适配器可旋转地耦合到所述锚定件。

25. 根据权利要求23至24中任一项所述的系统,还包括轴杆,所述轴杆从所述适配器延伸并且至少部分地穿过所述锚定件内的空腔,所述轴杆被配置为在所述空腔内旋转。

26. 根据权利要求25所述的系统,其中所述轴杆与所述适配器一起旋转。

27. 根据权利要求25所述的系统,其中所述轴杆可拆卸地与所述适配器耦合。

28. 根据权利要求23至27中任一项所述的系统,其中所述锚定件可拆卸地与所述基座耦合。

29. 根据权利要求23至28中任一项所述的系统,还包括锁定机构,所述锁定机构被配置为锁定所述适配器相对于所述基座的旋转位置。

30. 根据权利要求21至29中任一项所述的系统,其中所述适配器的所述锁定旋转位置对应于所述超声探头、光声探头或两者与所述对象的所述身体的所述至少一部分之间的所述多个角度中的期望角度。

31. 根据权利要求29所述的系统,其中所述锁定机构包括夹具,所述夹具将所述轴杆与所述锚定件夹紧,从而防止所述适配器进一步旋转。

32. 根据权利要求23至31中任一项所述的系统,其中所述超声探头与超声探头延伸部耦合。

33. 根据权利要求23至32中任一项所述的系统,其中所述光声探头与光声探头延伸部

耦合。

34. 根据权利要求23至33中任一项所述的系统,其中所述适配器还包括位于近端处的近侧开口。

35. 根据权利要求23至34中任一项所述的系统,其中所述近侧开口被配置为接纳所述超声探头、所述超声探头延伸部、所述光声探头、所述光声探头延伸部或其组合。

36. 根据权利要求23至35中任一项所述的系统,其中所述超声探头、所述超声探头延伸部、所述光声探头、所述光声探头延伸部或其组合的至少远侧部分包括相同的形状因子。

37. 根据权利要求23至36中任一项所述的系统,其中所述基座包括粘合剂以附接到所述对象的所述身体的所述至少一部分。

38. 根据权利要求37所述的系统,其中所述粘合剂是双面粘合剂。

39. 根据权利要求23至38中任一项所述的系统,还包括耦合到第二锚定件的第二基座,所述第二基座和第二锚定件经由第二轴杆耦合到所述适配器。

40. 根据权利要求23至39中任一项所述的系统,还包括被配置为将所述轴杆夹紧到所述锚定件的第一螺钉,以及被配置为将所述第二轴杆夹紧到所述第二锚定件的第二螺钉,从而防止所述适配器进一步旋转。

41. 根据权利要求23至40中任一项所述的系统,还包括可操作地耦合到所述系统控制器的显示器接口,所述显示器接口被配置为显示由所述超声探头捕获的图像和/或经由所述光声探头的血液氧合测量数据。

42. 根据权利要求23至41中任一项所述的系统,其中所述系统控制器被配置为激活和/或停用所述超声探头和/或所述光声探头。

43. 根据权利要求23至42中任一项所述的系统,其中所述系统控制器可操作地耦合到对象/用户接口。

44. 根据权利要求23至43中任一项所述的系统,其中所述身体的所述至少一部分包括胸部区域和/或颈部区域。

45. 根据权利要求44所述的系统,其中所述身体的所述至少一部分包括所述胸部区域并且其中所述胸部区域包括上胸部区域,或者其中所述身体的所述至少一部分包括所述颈部区域并且其中所述颈部区域包括下颈部区域。

46. 一种用于测量对象或对象血管的血液氧合的方法,所述方法包括:

(a) 将基座抵靠对象身体的第一部分放置,其中适配器可旋转地耦合到所述基座;

(b) 经由所述适配器将超声探头与所述身体的所述第一部分或所述身体的第二部分对准;

(c) 经由所述适配器相对于所述基座旋转至第一旋转位置来调整所述超声探头与所述身体的所述第一部分或所述第二部分之间的对准角度,以识别血管的位置;

(d) 基于从所述超声探头获得的图像,识别所述血管的所述位置;

(e) 经由保持在所述第一旋转位置的所述适配器将光声探头以所述对准角度与所述第一部分或第二部分对准;以及

(f) 用所述光声探头测量所述血管内的所述血液氧合。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中在步骤(d)之前,基于从所述超声探头获得的未识别所述血管的所述位置的图像,经由所述适配器相对于所述基座旋转到第二旋转位置来

进一步调整所述超声探头与所述身体的所述第一部分或所述第二部分之间的所述对准角度。

48. 根据权利要求46所述的方法,其中在步骤(d)之前,基于从所述超声探头获得的未示出用于光声测量所述血管中的血液氧合的最佳对准角度的图像,经由所述适配器相对于所述基座旋转到第二旋转位置来进一步调整所述超声探头与所述身体的所述第一部分或所述第二部分之间的所述对准角度。

49. 根据权利要求46至48中任一项所述的方法,其中在步骤(d)之前,基于识别出所述适配器没有可用于识别所述血管的旋转位置,将所述基座移动到所述身体的所述第一部分或第二部分上的另一位置。

50. 根据权利要求46至49中任一项所述的方法,其中在步骤(d)之前,基于识别出所述适配器没有可用于获得用于光声测量所述血管中的血液氧合的最佳对准角度的旋转位置,将所述基座移动到所述身体的所述第一部分或第二部分上的另一位置。

51. 根据权利要求46至50中任一项所述的方法,其中在对准所述光声探头之前,经由锁定机构锁定所述适配器的所述旋转位置,以防止所述适配器相对于所述基座进一步旋转。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述锁定机构包括夹具,所述夹具将所述轴杆与所述锚定件夹紧,从而防止所述适配器进一步旋转。

53. 根据权利要求46至52中任一项所述的方法,其中在对准所述光声探头之前,将所述基座固定至所述身体的所述第一部分或第二部分。

54. 根据权利要求46至53中任一项所述的方法,其中将所述基座抵靠所述身体的所述至少一部分放置包括将所述基座粘附到所述身体的所述第一部分。

55. 根据权利要求46至54中任一项所述的方法,其中对准所述超声探头包括至少部分地将所述超声探头插入到所述适配器内。

56. 根据权利要求46至54中任一项所述的方法,其中对准所述超声探头包括至少部分地将所述超声探头插入到超声探头延伸部(UPE)中,以及至少部分地将所述UPE插入到所述适配器内。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中对准所述光声探头包括从所述适配器移除所述超声探头和/或所述UPE,以及将所述光声探头至少部分地插入到所述适配器内。

58. 根据权利要求56所述的方法,其中对准所述光声探头包括从所述适配器移除所述超声探头和/或所述UPE,以及将所述光声探头至少部分地插入到光声探头延伸部(OPE)中,以及至少部分地将所述OPE插入到所述适配器内。

59. 根据权利要求46至58中任一项所述的方法,其中通过使用系统控制器激活所述超声探头来经由所述超声探头获得所述图像。

60. 根据权利要求46至59中任一项所述的方法,其中所述图像显示在可操作地耦合到所述系统控制器的显示器接口上。

61. 根据权利要求46至60中任一项所述的方法,其中测量所述血液氧合包括使用系统控制器来激活所述光声探头。

62. 根据权利要求61所述的方法,还包括使用可操作地耦合到所述系统控制器的显示器接口来显示所述血管的所述血液氧合。

63. 根据权利要求46至62中任一项所述的方法,其中所述身体的所述第一部分和所述

身体的所述第二部分中的一个或多个包括胸部区域和/或颈部区域。

64. 根据权利要求63所述的方法, 其中所述身体的所述第一部分和所述身体的所述第二部分中的一个或多个包括上胸部区域和/或下颈部区域。

65. 根据权利要求46至64中任一项所述的方法, 其中所述血管包括左无名静脉、右无名静脉、上腔静脉、主动脉、右颈内静脉、左颈内静脉、左锁骨下静脉、右锁骨下静脉或其组合。

## 用于左无名静脉的超声和光声组合诊断探查的顺序适配器

### [0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2021年6月16日提交的美国临时专利申请号63/211,541的权益,其在此通过引用完整并入本文。

### [0003] 关于联邦资助研究的声明

[0004] 本公开内容是在美国卫生与公众服务部下属机构美国国立卫生研究院(NIH)授予的根据合同1R41HD094542-01A1(“新生儿总血红蛋白浓度无创监测(Noninvasive Monitoring of Total Hemoglobin Concentration in Neonates)”)的政府支持下做出。美国政府对本发明享有一定权利。

### 背景技术

[0005] 本文提供了用于测量主静脉中的血液氧合的装置和方法。背景技术结合用于测量主静脉、特别是无名静脉或头臂静脉中的血液氧合的现有方法来描述。

[0006] 平民创伤与军事创伤相似,其主要原因是出血引起的死亡和发病,无论是否伴有创伤性脑损伤(TBI)。可能存活的出血损伤需要快速评估和治疗。从受伤点到最终护理的及时分类已被证明可以改善结果。然而,在战斗伤员护理中,快速分类几乎不可行。因此,在严峻环境下的战斗伤员护理中改善长达72小时的长期现场护理(PFC)至关重要。在这个漫长而关键的时期,必须有效地管理潜在的致命伤害,例如伴有或不伴有TBI的出血,这需要精确的复苏,以防止过度复苏和复苏不足的后遗症。使用生命体征(例如,血压等)来指导出血时的复苏努力的预测价值很差,特别是对于年轻和健康的人。TBI与出血相结合可能会进一步混淆生命体征的解读。这特别成问题,因为血容量不足会使TBI受害者的预后急剧恶化。

[0007] 如果未辨别TBI,结果可能会急剧恶化。目前,用于诊断和监测失血性休克治疗的主要指标是血压、心率和精神状态,这些指标相对非特异且不敏感。此外,尽管组织持续灌注不足,但这些指标可能相对正常。目前还没有快速可用的无创诊断测试来检测血压和心率基本正常的对象的全身灌注不足。

[0008] 尽管补充监测可以检测组织灌注不足并指导复苏工作,但唯一显示出改善循环性休克结果的测量是中心静脉(上腔静脉(SVC))血红蛋白饱和度( $ScvO_2$ )。以 $ScvO_2$ 为目标来引导的早期目标导向疗法(EGDT)复苏低血容量感染性休克降低了死亡率(46.5%至30.5%)和住院费用。参见Rivers E等人Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 345(2001)1368-1377。 $ScvO_2$ 也被提议作为多种病理状况(包括多发伤对象)的预后指标。重大创伤和头部损伤对象的低 $ScvO_2$ 与较高的死亡率和较长的住院时间相关。在从受伤时间点到最终护理的关键间隔内测量 $ScvO_2$ 将改善早期休克的诊断并能够监测治疗干预措施。然而,中心静脉导管插入术是有创的、耗时的、容易出现并发症并且在资源有限的条件下具有挑战性。

[0009] 无创监测 $ScvO_2$ 的装置和方法将提供长期需要的解决方案来支持和指导EGDT。

## 发明内容

[0010] 本文提供了用于超声引导光声测量血管中的血液氧合的方法和装置。在某些实施方式中,首先使用超声探头来识别用于监测血管的部位,随后在所识别的部位处使用光声刺激和检测器,并且使用光声刺激和检测器来测量血管携带的静脉血中的血液氧合。在某些实施方式中,血管选自无名静脉、颈内静脉、锁骨下静脉和股静脉。

[0011] 在具体实施方式中,血管是无名静脉。在某些实施方式中,使用对象接口来定位该部位,通过该对象接口首先可拆卸地应用超声探头以定位血管,随后移除超声探头并应用光声探头。在其他实施方式中,超声探头以及光声刺激和检测器一起安装在保持器中,并且一旦用超声探头定位了感兴趣的血管,就递送光声刺激,并且用光声检测器执行测量。在这样的实施方式中,超声定位和光声测量可以同时且连续地执行。

[0012] 在该方法的某些实施方式中,光声刺激的轴线平行于超声探头的轴线,而在其他实施方式中,光声刺激的轴线相对于超声探头的轴线以一定角度调整,以提供从血管中特定深度的探查。

[0013] 在某些实施方式中,使用相同的超声探头来执行超声定位和光声测量。

[0014] 在某些实施方式中,光声刺激设置有选自以下的至少一对波长:760nm和800nm;1064nm和800nm;以及760nm和1064nm。

[0015] 在某些实施方式中,提供了用于对血管中的血液氧合进行超声引导光声测量的对象接口,其包括保持器,该保持器的尺寸被设计成将超声探头,和随后施加的光声探头牢固地固定到对象身上的部位,其中超声探头能够检测主静脉,并且光声探头能够检测所检测的主静脉中的血液氧合。

[0016] 在其他实施方式中,提供了一种用于对血管中的血液氧合进行超声引导光声测量的装置,该装置包括壳体,该壳体的尺寸被设计成牢固地且同时地保持超声探头、光声探头和光源,以用于在对象身上的某个部位产生光声波,其中超声探头能够检测主静脉并且光声探头能够检测所检测的主静脉中的血液氧合。壳体还可以包括凝胶腔,该凝胶腔适合于容纳声学凝胶,该声学凝胶将超声探头的面和光声探头的面直接连通到对象的皮肤。在某些实施方式中,壳体包括凝胶填充管,其用于填充凝胶腔并维持凝胶腔的填充。壳体可以引导超声探头的轴线和光声探头的轴线彼此平行或成一定角度。光源可以是光参量振荡器(OPO)、激光二极管、发光二极管(LED)、脉冲激光二极管、染料激光器或固态激光器,而光声探头可以包括基于选自压电聚合物和压电陶瓷的压电材料的压电探测器、电容式微机械超声换能器(CMUT)以及基于光学的超声探测器(包括干涉探测器、光束偏转探测器、压敏光学元件)。

[0017] 在一些方面,本文公开了一种用于测量对象或对象血管的血液氧合的装置,所述装置包括:a)基座,其被配置用于抵靠对象身体的一部分放置;和b)可旋转地耦合到所述基座的适配器,所述适配器包括壳体,所述壳体被配置为可拆卸地耦合到超声探头或光声探头中的一个或多个,使得所述超声探头或所述光声探头中的所述一个或多个能够相对于所述身体的所述部分以多个角度旋转。

[0018] 在一些实施方式中,所述装置还包括耦合到所述基座的锚定件,其中所述适配器可旋转地耦合到所述锚定件。在一些实施方式中,所述装置还包括轴杆,所述轴杆从所述适配器延伸并且至少部分地穿过所述锚定件内的空腔,所述轴杆被配置为在所述空腔内旋

转。在一些实施方式中,所述轴杆与所述适配器一起旋转。在一些实施方式中,所述轴杆可拆卸地与所述适配器耦合。在一些实施方式中,所述轴杆可拆卸地与所述适配器耦合。在一些实施方式中,所述装置还包括锁定机构,所述锁定机构被配置为锁定所述适配器相对于所述基座的旋转位置。在一些实施方式中,所述适配器的所述锁定旋转位置对应于所述超声探头、光声探头或两者与所述身体的所述部分之间的所述多个角度中的期望角度。在一些实施方式中,所述锁定机构包括夹具,所述夹具将所述轴杆与所述锚定件夹紧,从而防止所述适配器进一步旋转。在一些实施方式中,所述超声探头与超声探头延伸部耦合。在一些实施方式中,所述光声探头与光声探头延伸部耦合。在一些实施方式中,所述适配器还包括位于近端处的近侧开口。在一些实施方式中,所述近侧开口被配置为接纳所述超声探头、所述超声探头延伸部、所述光声探头、所述光声探头延伸部或其组合。在一些实施方式中,所述超声探头、所述超声探头延伸部、所述光声探头、所述光声探头延伸部或其组合的至少远侧部分包括相同的形状因子。在一些实施方式中,所述基座包括粘合剂以附接到所述对象的所述身体的至少一部分。在一些实施方式中,所述粘合剂是双面粘合剂。在一些实施方式中,所述装置还包括耦合到第二锚定件的第二基座,所述第二基座和所述第二锚定件经由第二轴杆耦合到所述适配器。在一些实施方式中,所述装置还包括被配置为将所述轴杆夹紧到所述锚定件的第一螺钉,以及被配置为将所述第二轴杆夹紧到所述第二锚定件的第二螺钉,从而防止所述适配器进一步旋转。在一些实施方式中,所述身体的所述部分包括胸部区域和/或颈部区域。在一些实施方式中,所述身体的所述部分包括上胸部区域和/或下颈部区域。

[0019] 在一些方面,本文公开了一种用于测量对象或对象血管的血液氧合的系统,所述系统包括:a) 超声探头;b) 光声探头;c) 系统控制器,其可操作地耦合到所述超声探头、所述光声探头或两者;d) 装置,所述装置被配置为将所述超声探头和所述光声探头中的一个或两者与所述对象的身体的至少一部分对准,所述装置包括:i) 基座,其被配置用于抵靠所述对象的所述身体的所述至少一部分放置;和ii) 可旋转地耦合到所述基座的适配器,所述适配器包括壳体,所述壳体被配置为可拆卸地耦合到所述超声探头或所述光声探头中的一个或多个,使得所述超声探头或所述光声探头中的所述一个或多个能够相对于所述对象的所述身体的所述至少一部分以多个角度旋转。

[0020] 在一些实施方式中,所述系统还包括耦合到所述基座的锚定件,其中所述适配器可旋转地耦合到所述锚定件。在一些实施方式中,所述系统还包括轴杆,所述轴杆从所述适配器延伸并且至少部分地穿过所述锚定件内的空腔,所述轴杆被配置为在所述空腔内旋转。在一些实施方式中,所述轴杆与所述适配器一起旋转。在一些实施方式中,所述轴杆可拆卸地与所述适配器耦合。在一些实施方式中,所述轴杆可拆卸地与所述适配器耦合。在一些实施方式中,所述系统还包括锁定机构,所述锁定机构被配置为锁定所述适配器相对于所述基座的旋转位置。在一些实施方式中,所述适配器的所述锁定旋转位置对应于所述超声探头、光声探头或两者与所述对象的身体的所述至少一部分之间的所述多个角度中的期望角度。在一些实施方式中,所述锁定机构包括夹具,所述夹具将所述轴杆与所述锚定件夹紧,从而防止所述适配器进一步旋转。在一些实施方式中,所述超声探头与超声探头延伸部耦合。在一些实施方式中,所述光声探头与光声探头延伸部耦合。在一些实施方式中,所述适配器还包括位于近端处的近侧开口。在一些实施方式中,所述近侧开口被配置为接

纳所述超声探头、所述超声探头延伸部、所述光声探头、所述光声探头延伸部或其组合。在一些实施方式中,所述超声探头、所述超声探头延伸部、所述光声探头、所述光声探头延伸部或其组合的至少远侧部分包括相同的形状因子。在一些实施方式中,所述基座包括粘合剂以附接到所述对象的所述身体的至少一部分。在一些实施方式中,所述粘合剂是双面粘合剂。在一些实施方式中,所述系统还包括耦合到第二锚定件的第二基座,所述第二基座和所述第二锚定件经由第二轴杆耦合到所述适配器。在一些实施方式中,所述系统还包括被配置为将所述轴杆夹紧到所述锚定件的第一螺钉,以及被配置为将所述第二轴杆夹紧到所述第二锚定件的第二螺钉,从而防止所述适配器进一步旋转。在一些实施方式中,所述系统还包括可操作地耦合到所述系统控制器的显示器接口,所述显示器接口被配置为显示由所述超声探头捕获的图像和/或经由所述光声探头的血液氧合测量数据。在一些实施方式中,所述系统控制器被配置为激活和/或停用所述超声探头和/或所述光声探头。在一些实施方式中,所述系统控制器可操作地耦合到对象接口。在一些实施方式中,所述身体的所述第一部分和所述身体的所述第二部分中的一个或多个包括上胸部区域和/或下颈部区域。在一些实施方式中,所述身体的所述第一部分和所述身体的所述第二部分中的一个或多个包括上胸部区域和/或下颈部区域。

[0021] 在一些方面,本文公开了一种用于测量对象或对象血管的血液氧合的方法,所述方法包括:a)将基座抵靠对象身体的第一部分放置,其中适配器可旋转地耦合到所述基座;b)经由所述适配器将超声探头与所述身体的所述第一部分或所述身体的所述第二部分对准;c)经由所述适配器相对于所述基座旋转至第一旋转位置来调整所述超声探头与所述身体的所述第一部分或所述第二部分之间的对准角度,以识别血管的位置;d)基于从所述超声探头获得的图像,识别所述血管的所述位置;e)经由保持在所述第一旋转位置的所述适配器将光声探头以所述对准角度与所述第一部分或所述第二部分对准;以及f)用所述光声探头测量所述血管内的所述血液氧合。

[0022] 在一些实施方式中,在步骤(d)之前,基于从所述超声探头获得的可能未识别所述血管的所述位置的图像,经由所述适配器相对于所述基座旋转到第二旋转位置来进一步调整所述超声探头与所述身体的所述第一部分或所述第二部分之间的所述对准角度。在一些实施方式中,其中在步骤(d)之前,基于从所述超声探头获得的可能未示出用于光声测量所述血管中的血液氧合的最佳对准角度的图像,经由所述适配器相对于所述基座旋转到第二旋转位置来进一步调整所述超声探头与所述身体的所述第一部分或所述第二部分之间的所述对准角度。在一些实施方式中,在步骤(d)之前,基于识别出所述适配器没有可用于识别所述血管的旋转位置,将所述基座移动到所述身体的所述第一部分或所述第二部分上的另一位置。在一些实施方式中,在步骤(d)之前,基于识别出所述适配器没有可用于获得用于光声测量所述血管中的血液氧合的最佳对准角度的旋转位置,将所述基座移动到所述身体的所述第一部分或所述第二部分上的另一位置。在一些实施方式中,在对准所述光声探头之前,经由锁定机构锁定所述适配器的所述旋转位置,以防止所述适配器相对于所述基座进一步旋转。在一些实施方式中,所述锁定机构包括夹具,所述夹具将所述轴杆与所述锚定件夹紧,从而防止所述适配器进一步旋转。在一些实施方式中,在对准所述光声探头之前,将所述基座固定至所述身体的所述第一部分或所述第二部分。在一些实施方式中,将所述基座抵靠所述身体的所述至少一部分放置包括将所述基座粘附到所述身体的所述第一

部分。在一些实施方式中,对准所述超声探头包括至少部分地将所述超声探头插入到所述适配器内。在一些实施方式中,对准所述超声探头包括至少部分地将所述超声探头插入到超声探头延伸部(UPE)中,以及至少部分地将所述UPE插入到所述适配器内。在一些实施方式中,对准所述光声探头包括从所述适配器移除所述超声探头和/或所述UPE,以及将所述光声探头至少部分地插入到所述适配器内。在一些实施方式中,对准所述光声探头包括从所述适配器移除所述超声探头和/或所述UPE,以及将所述光声探头至少部分地插入到光声探头延伸部(OPE)中,以及至少部分地将所述OPE插入到所述适配器内。在一些实施方式中,通过使用系统控制器激活所述超声探头来经由所述超声探头获得所述图像。在一些实施方式中,所述图像显示在可操作地耦合到所述系统控制器的显示器接口上。在一些实施方式中,测量所述血液氧合包括使用系统控制器来激活所述光声探针。在一些实施方式中,所述方法还包括使用可操作地耦合到所述系统控制器的显示器接口来显示所述血管的所述血液氧合。在一些实施方式中,所述身体的所述第一部分和所述身体的所述第二部分中的一个或多个包括上胸部区域和/或下颈部区域。在一些实施方式中,所述身体的所述第一部分和所述身体的所述第二部分中的一个或多个包括上胸部区域和/或下颈部区域。在一些实施方式中,所述血管包括左无名静脉、右无名静脉、上腔静脉、主动脉、右颈内静脉、左颈内静脉、左锁骨下静脉、右锁骨下静脉或其组合。

[0023] 在一些方面,本文公开了一种用于测量对象或对象血管的血液氧合的装置,所述装置包括:基座,其被配置用于抵靠对象身体的一部分放置;和适配器,其相对于所述对象的所述身体的所述部分以固定角度耦合到基座,所述适配器包括壳体,所述壳体被配置为可拆卸地耦合到超声探头或光声探头中的一个或多个,使得所述超声探头或所述光声探头中的所述一个或多个相对于所述身体所述部分以预定且固定的角度定位。在一些实施方式中,所述装置用于本文公开的任何系统或方法。

## 附图说明

[0024] 本公开内容的新颖特征在所附权利要求中具体阐述。通过参考以下阐述其中利用了本公开内容的原理的说明性实施方式和附图的详细描述将更好地理解本公开的特征和优点,在附图中:

[0025] 图1A示出了根据本文的一个或多个实施方式的羊的右颈内静脉的示例性超声图像,其中光声探头被放置在前颈表面上并测量光声氧合;

[0026] 图1B示出了根据本文的一个或多个实施方式的从图1A所示的10-11mm点处的IJV获得的示例性光声信号的图表;

[0027] 图1C示出了根据本文的一个或多个实施方式的光声确定的 $82 \pm 2\%$  静脉氧与经由共血氧定量法[虚线]的83%的示例性图表;

[0028] 图2示出了根据本文的一个或多个实施方式的具有解剖学特征的上胸部的静脉、动脉和骨骼解剖结构的某些方面的图;

[0029] 图3示出了根据本文的一个或多个实施方式的没有解剖学特征的上胸部的静脉、动脉和骨骼解剖结构的某些方面的图;

[0030] 图4A示出了根据本文的一个或多个实施方式的人类对象仰卧且头部转向左侧时进行的U/S测量的示例性图像,其中13MHz超声(U/S)探头(GEVivid)放置在左胸骨上切迹的

外侧；

[0031] 图4B示出了根据本文的一个或多个实施方式的定位在LIV中心的脉搏波多普勒的示例性图像,并且展示了随呼吸变化的低频静脉脉搏波形(5)；

[0032] 图4C示出了根据本文的一个或多个实施方式的将光声检测器放置在人类对象的胸骨切迹上的示例性图像；

[0033] 图5A示出了根据本文的一个或多个实施方式的用图4C的原型探头获得的LIV的示例性光声信号的图表；

[0034] 图5B示出了根据本文的一个或多个实施方式的通过对3-4分钟内的20-30个光声信号进行平均而确定的示例性 $S_{LIV}O_2$ 测量值的图表；

[0035] 图6A示出了根据本文的一个或多个实施方式的与图5A-图5B相同的对象中静脉氧合的光声测定,其带有血液氧合值,但具有允许更接近锁骨下方的设计；

[0036] 图6B示出了根据本文的一个或多个实施方式的与图5A-图5B相同的对象中静脉氧合的光声测定的图表,该光声测定具有随穿过具有血液的组织的深度的光声信号并具有允许更接近锁骨下方的设计；

[0037] 图7A示出了根据本文的一个或多个实施方式的与图5A-图5B和图6A-图6B相同的对象中静脉氧合的光声测定的示例性图表,但是该光声测定具有如生成图6A-图6B的数据中所使用的允许更接近锁骨下方的设计；

[0038] 图7B示出了根据本文的一个或多个实施方式的的光声信号随穿过组织的深度的示例性图表；

[0039] 图8A示出了根据本文的一个或多个实施方式的,与图5A-图5B、图6A-图6B和图7A-图7B相同的对象中静脉氧合的示例性光声测定的图表,该光声测定带有氧合值,但是具有如生成图6A-图6B和图7A-图7B的数据中所使用的允许更接近锁骨下方的设计；

[0040] 图8B示出了根据本文的一个或多个实施方式的,与图5A-图5B、图6A-图6B和图7A-图7B相同的对象中静脉氧合的示例性光声测定随穿过组织的深度的图表,但是该光声测定具有如生成图6A-图6B和图7A-图7B的数据中所使用的允许更接近锁骨下方的设计；

[0041] 图9A示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性光声接口原型的侧视图图像；

[0042] 图9B示出了根据本文的一个或多个实施方式的皮肤接触的小矩形面的示例性图像；

[0043] 图9C示出了根据本文的一个或多个实施方式的具有数据显示器的光声系统的示例性实施方式的图像；

[0044] 图10是根据本文的一个或多个实施方式的,用于采样以确认在手术和围手术过程期间对左无名静脉(LIV)进行采样将与同期的上腔静脉(SVC)氧饱和度强相关的示例性方案的图；

[0045] 图11是根据本文的一个或多个实施方式的基于静脉氧合的测定的出血分类的表；

[0046] 图12示出了根据本文的一个或多个实施方式的的光声探头的示例性图像；

[0047] 图13A示出了根据本文的一个或多个实施方式的顺序控制U/S探头和光声探头两者的定位的示例性保持器的图像；

[0048] 图13B示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性保持器原型的俯视图和侧

视图图像,该示例性保持器原型的几何形状允许插入超声探头和光声探头;

[0049] 图13C示出了根据本文的一个或多个实施方式的图13A所示的示例性保持器和保持器的光声探头的透视图;

[0050] 图13D示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性保持器和手柄的透视图;

[0051] 图14A示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性组合超声成像和光声监测探头的第一图像;

[0052] 图14B示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性组合超声成像和光声监测探头的第二图像;

[0053] 图15A示出了根据本文的一个或多个实施方式的组合超声和光声监测探头的第一图像,其中多普勒超声系统适于组合用于光声监测;

[0054] 图15B示出了根据本文的一个或多个实施方式的组合超声和光声监测探头的第二图像,其中多普勒超声系统适于组合用于光声监测;

[0055] 图15C示出了根据本文的一个或多个实施方式的组合超声和光声监测探头的第三图像,其中多普勒超声系统适于组合用于光声监测;

[0056] 图15D示出了根据本文的一个或多个实施方式的利用图15A中描绘的组合多普勒和光声设备获得的示例性光声信号;

[0057] 图15E示出了根据本文的一个或多个实施方式的利用图15A中描绘的设备获得的示例性血液氧合值的图表;

[0058] 图16A示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性双安装多普勒超声引导和光声测量装置的侧截面图;

[0059] 图16B示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性双安装多普勒超声引导和光声测量装置的透视截面图;

[0060] 图16C示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性双安装多普勒超声引导和光声测量装置的透视仰视图;

[0061] 图17示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性双超声(或多普勒)探头和光声探头的图像;

[0062] 图18示出了根据本文的一个或多个实施方式的用于超声引导光声血液氧合测量的示例性装置的透视图图像,其具有用于超声探头和光声探头的延伸组件;

[0063] 图19示出了根据本文的一个或多个实施方式的插入图18的装置中的超声探头的示例性延伸部的透视图图像;

[0064] 图20示出了根据本文的一个或多个实施方式的图19的示例性延伸部和装置的俯视图图像;

[0065] 图21示出了根据本文的一个或多个实施方式的对象的上胸部的前视图的图像,包括用于放置图18-图20中的装置以将超声探头和光声探头与目标血管对准的示例性位置;

[0066] 图22示出了根据本文的一个或多个实施方式的用于超声引导光声血液氧合测量的示例性系统的透视图图像,该系统包括系统控制器、装置和光声探头;

[0067] 图23示出了根据本文的一个或多个实施方式的图22的示例性装置和光声探头的透视图图像;

[0068] 图24示出了根据本文的一个或多个实施方式的图22的示例性装置的透视图图像,

其中超声探头插入到延伸部中,该延伸部插入到装置的适配器中;

[0069] 图25示出了根据本文的一个或多个实施方式的图24的示例性装置和超声探头的分解图图像,其中超声探头、延伸部和装置分离;

[0070] 图26示出了根据本文的一个或多个实施方式的示例性装置超声引导光声血液氧合测量的前视图图像;以及

[0071] 图27示出了根据本文的许多实施方式的用于超声引导光声血液氧合测量的示例性方法的流程图。

## 具体实施方式

[0072] 本文提供了一种用于光声测量主静脉中 $SO_2$ 的独特的无创方法,以便于快速诊断和治疗伴有或不伴有TBI的循环性休克。静脉氧(血红蛋白)饱和度( $SO_2$ )是单个、易于解读的数字,代表影响全身氧输送( $DO_2$ )和氧消耗( $VO_2$ )的全身和局部因素。然而,现有的静脉饱和度评估是有创的。目前,这样的测量必须通过肺动脉(“PA”) (提供混合静脉 $SO_2$ )、颈静脉球(提供脑 $SO_2$ )或上腔静脉(“SVC”)的连续血氧测量导管进行,并且需要有创导管插入术,这是有风险和消耗性的。

[0073] 在某些实施方式中,左无名静脉中的 $SO_2$  ( $S_{LIV}O_2$ )的测量提供了对伴有或不伴有TBI的循环性休克的快速诊断和治疗。左无名静脉,也称为头臂静脉,从颈静脉收集静脉血,是上腔静脉的主要静脉支流,因此是用于测量和监测脑静脉引流中 $SO_2$ 的主要血管。本文公开的 $S_{LIV}O_2$ 的无创光声测量提供了对隐匿性失血性休克的快速识别,并且随后提供了复苏监测,使得过度复苏的可能性较小。该技术在长时间的现场护理和等待疏散期间特别有价值。基于通过本文所公开的技术实现的持续或先前未识别的出血的证据,战斗或平民医务人员可以启动液体复苏以在可以实现对出血的明确控制之前的间隔期间维持足够的灌注。

[0074] 在某些实施方式中,使用本文公开的方法和装置生成的 $S_{LIV}O_2$ 数据使用的算法将类似于用于有创SVC血氧定量法的那些算法。例如,Rivers等人使用<70%饱和度的阈值来定义是否需要液体或血液给予或者肌力输注等干预措施。参见如上所述Rivers等人。低 $S_{LIV}O_2$ 可以以完全相同的方式使用,除了 $S_{LIV}O_2$ 即使在救护车或直升机运输期间也可以在一分钟内无创地测量,而中心静脉血氧定量需要中心静脉导管插入术。 $S_{LIV}O_2$ 监测也很容易并入自动决策支持或闭环管理系统中,因为这些系统不断发展用于平民创伤对象。

[0075] 超声引导光声监测有望为许多临床应用提供有价值的诊断信息。其中之一是诸如血管和组织中的血液氧合等血液变量的光声监测。中心静脉氧合的超声引导光声监测可用于循环性休克(包括出血引起的循环性休克)的早期诊断和治疗。标准超声成像或多普勒技术或两者都可用于引导光声探头对特定血管进行有针对性的探测并测量血液氧合。超声引导定位进行氧合的大静脉可以通过多种模式进行,包括:

[0076] 在本文提供的某些实施方式中,用于测量无名静脉中的血液氧合的光声学方法和装置。超声成像和多普勒技术提供了有关该血管位置的重要信息。

[0077] 虽然下面详细讨论了本发明的各种实施方式的制作和使用,但是应当理解,本发明提供了许多可应用的发明构思,其可以在各种各样的特定环境中采用。本文讨论的具体实施方式仅是说明制作和使用本发明的具体方式,并不限制本发明的范围。

[0078] 术语和定义

[0079] 本申请全文使用以下缩写：

[0080] BV贵要静脉

[0081] DO<sub>2</sub>氧气输送

[0082] IJV颈内静脉

[0083] LIV左无名静脉

[0084] NIR近红外

[0085] PA肺动脉

[0086] PEEP呼气末正压

[0087] PFC长期现场护理

[0088] PLD脉冲激光二极管

[0089] PZT压电陶瓷锆钛酸铅 $\text{Pb}[\text{Zr}(x)\text{Ti}(1-x)]\text{O}_3$

[0090] PVDF压电聚合物聚偏二氟乙烯

[0091] S<sub>LIV</sub>O<sub>2</sub>在LIV处测量的氧饱和度

[0092] SO<sub>2</sub>静脉血红蛋白或氧饱和度

[0093] SPAO<sub>2</sub>通过有创肺动脉导管插入术的混合静脉血液氧合

[0094] SSSsO<sub>2</sub>在上矢状窦处测量的氧饱和度

[0095] SVC上腔静脉

[0096] SvO<sub>2</sub>混合静脉饱和度

[0097] TBI创伤性脑损伤

[0098] U/S超声

[0099] VO<sub>2</sub>耗氧量

[0100] 为了便于理解本发明,并且为了避免解释本文的权利要求时产生疑问,下面定义了许多术语。本文定义的术语具有与本发明相关领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0101] 除非另有定义,本文中使用的所有技术术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解相同含义。

[0102] 如本文所用,单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数引用,除非上下文另外明确指出。除非另有说明,本文中对“或”的任何引用旨在涵盖“和/或”。

[0103] 如本文所用,术语“约”在一些情况下是指大约为所述量的量。

[0104] 如本文所用,术语“约”是指接近所述量10%、5%或1%的量,包括其中的增量。

[0105] 如本文所用,涉及百分比的术语“约”是指比所述百分比大或小10%、5%或1%的量,包括其中的增量。

[0106] 如本文所用,短语“至少一个”、“一个或多个”和“和/或”是开放式表达,其在操作中既是合取的又是析取的。例如,表述“A、B和C中的至少一个”、“A、B或C中的至少一个”、“A、B和C中的一个或多个”、“A、B或C中的一个或多个”以及“A、B和/或C”中的每一个是指单独的A、单独的B、单独的C、A和B一起、A和C一起、B和C一起、或者A、B和C一起。术语“包括”、“具有”、“包含”或“含有”是包容性的或开放式的,并且不排除附加的、未列举的元素或方法步骤。

[0107] 说明书和权利要求书中使用的术语“有效”是指足以提供或实现期望的、预期的或意图的结果。术语“约”或“大约”被定义为接近本领域普通技术人员所理解的,并且在一个

非限制性实施方式中,该术语被定义为在10%以内、5%以内、1%以内,并且在某些方面在0.5%以内。

[0108] 本文提供一种无创、高度便携的光声装置,其快速评估无名静脉中非常接近 $S_{sv}cO_2$ 的 $SO_2$ 。该监测仪发射短时近红外(NIR)光脉冲,这些脉冲被含氧和脱氧Hgb吸收,随后生成可准确测量 $SO_2$ 的超声信号。这种新颖的光声技术可以消除对中心静脉导管插入术的需要,同时准确、频繁地评估处于休克或有休克风险的伤员为中心静脉 $SO_2$ 。

[0109] 光声技术:激光光声成像技术结合了光学断层扫描(高光学对比度)和超声成像(声波散射微不足道)的优点,产生了一种具有高对比度、灵敏度和分辨率的无创诊断模式。光声技术的高分辨率、灵敏度和对比度可对总Hgb浓度、含氧Hgb、脱氧Hgb以及羧基Hgb和metHgb(具体取决于所使用的波长)进行监测,具有出色的准确性、特异性和灵敏度。激光光声学是最近开发的一种组织表征和诊断成像技术,提供了连续、无创、高精度的测量。光声技术利用激光感应超声波而不是光信号的灵敏检测。由于声波从声源沿直线传播,因此可以根据信号返回所需的时间和声波穿过组织的速度精确计算出目标血管的深度。超声波信号的直线传输将光声测量与纯光学测量区分开来,在纯光学测量中,返回的光信号与入射光一样被散射。超声换能器对压力分布的时间分辨检测和压力信号分析有助于光声图像的高分辨率重建。光声技术能够以空间分辨率 $\leq 0.5$ 毫米精确定位深度达八厘米的光学混浊和不透明组织中的结构,以重建光声图像。

[0110] 含氧Hgb和脱氧Hgb在可见光和NIR光谱范围内具有高吸收系数。因此,在血液中诱导的生成光声压的幅度和空间分布都取决于Hgb饱和度和浓度(计算为含氧Hgb $\div$ 总血红蛋白)。光声技术的高z轴分辨率允许直接测量大血管中的Hgb饱和度,因为在血液中诱导的光声波到达声换能器的时间与组织中的声速成正比。由于Hgb吸收系数取决于Hgb  $SO_2$ ,因此采用波长约为805nm(含氧Hgb和脱氧Hgb具有相等吸收的等吸光点)的激光源进行Hgb监测;并继而,使用获得的[Hgb]值,使用约1064nm的波长进行氧合监测,因为含氧Hgb和脱氧Hgb在吸收方面存在很大差异。因此,通过分析不同波长的脉冲激光NIR光在血液中诱导的光声压的时间分布,可以准确地获得Hgb  $SO_2$ 的绝对值。

[0111] 在一些实施方式中,发射的光在NIR光谱范围的低端内,诸如大约600至1300nm,例如760nm、800nm和1064nm。这样的波长范围可能导致NIR辐射的深度穿透,这足以用于血红蛋白饱和度的光声监测。用于监测的激光能量的量可以足够小,以防止对对象的皮肤或者对象或操作者的眼组织造成任何热或机械损伤,因为激光注量水平远低于眼组织的最大允许暴露(MPE)。在一些实施方式中,以大约1 $\mu$ J至1mJ的功率递送激光能量。

[0112] 氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白在可见光和NIR光谱范围内具有高吸收系数。因此,在血液中诱导的生成光声压的幅度和空间分布通常取决于总血红蛋白浓度[THb]和血红蛋白饱和度(计算为氧合血红蛋白/[THb])。所公开的测量技术的高分辨率使得能够直接测量大血管中的[THb]和饱和度。在一些实施方式中,可以使用由Nd-YAG激光器泵浦的光参量振荡器(OPO)来评估饱和度,以产生五个重要的波长:800或805nm(氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白具有相等吸收的等吸光点)和700、730、760nm、1064nm,这些波长下氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的吸收有很大差异。在一些实施方式中,可能对不同分子的浓度感兴趣,从而选择其他波长。

[0113] 如前所述,声信号通常从目标沿直线返回。激光光声成像技术结合了光学断层扫

描(高光学对比度)和超声成像(声波散射最小)的优点,产生具有高对比度、灵敏度和分辨率的无创诊断方式。光声技术的高分辨率、灵敏度和对比度提供了对[THb]、含氧和脱氧血红蛋白的监测,具有出色的准确性、特异性和灵敏度。超声波信号的直线传输将光声测量与纯光学技术区分开来,在纯光学技术中,入射和返回的光信号都会通过组织而散射。光声成像能够以空间分辨率 $\leq 0.5$ 毫米可视化深度达几厘米的光学混浊和不透明组织中的结构,并且可以重建光声图像。总之,光声监测的优点包括但不限于:(1)无创,(2)准确、定量测量,(3)连续、实时监测,(4)高空间分辨率,(5)尺寸紧凑。

[0114] 在无名静脉中的 $SO_2$ 的临床光声监测中,声学探测器将监测返回光源的信号(后向模式)。光声监测的优点包括:1)无创,2)准确、定量测量,3)连续、实时监测,4)高空间分辨率,5)尺寸紧凑。在某些实施方式中,系统被小型化以从笔记本计算机大小或更小的装置进行操作,从而允许传感器在所有护理梯队中的广泛应用。以下说明性实施例代表本文描述的软件应用程序、系统和方法的实施方式,并且不意味着以任何方式进行限制。

[0115] 实施例1—贵要静脉(BV)和颈内静脉(IJV)中静脉 $SO_2$ 的比较研究

[0116] 大型动物(羊)的体内测试展示,与金标准血氧测定法相比,原型系统准确且精确地测量 $SO_2$ (相关性: $r=0.99$ ;偏差 $=2.47\%$ ;SD $=\pm 2.3\%$ )。在之前的一项研究中,设计了双探头光声原型,以通过验证研究和临床概念测试来检测和比较贵要静脉(BV)和颈内静脉(IJV)中的静脉 $SO_2$ 。验证研究的重点是光声法和金标准血氧测定法之间的IJV氧合比较。参见Petrov I Y等人Optoacoustic measurement of central venous oxygenation for assessment of circulatory shock:clinical study in cardiac surgery subjects.Proc.SPIE 8943(89430Y)(2014)1-5。简而言之,通过超声波(U/S)探查IJV,记录深度,并标记皮肤的IJV边界。图1A显示了羊右颈内静脉的超声图像。将光声探头放置在颈前表面并测量光声氧合。图1B示出了从图1A所示的10-11mm点处的IJV获得的光声信号。放置中心线并使用仪针获得来自IJV的确认血氧测定。图1C示出了光声测定的静脉氧 $82\pm 2\%$ 与经由共血氧定量法[虚线]的83%。数据显示,U/S和光声法计算的IJV深度为 $\pm 1.7$ mm,并且血氧测定法与光声法比较的静脉血液氧气饱和度 $SO_2$ 测量值为 $3\pm 2\%$ ,展示了较高的精度。因此,可以通过光声原型准确地获得IJV氧合和信号采集深度的比较性金标准测量值。

[0117] 实施例2— $S_{LIV}O_2$ 测量的初步开发

[0118] 在改进 $SO_2$ 测量以识别和监测休克的过程中,进行了几项重要的改进。首先,通过使用具有高脉冲重复率的基于激光二极管的光声系统来实现信号稳定性。这有利于实时快速测量。接下来,确定超声和光声窗口以通过胸骨上切迹探查左无名静脉(LIV)。上胸部的某些静脉、动脉和骨骼解剖结构如图2和图3所示,图2和图3示出了左锁骨(22)和右锁骨(26)以及胸骨(18)的连接中央上柄(31),还示出了上肋骨(19)与胸骨(18)的连接。柄的顶部中心是胸骨上(又称胸骨)切迹(30),它覆盖左无名静脉(“LIV”)(16)和右无名静脉(“RIV”)(17)以及它们与上腔静脉(“SVC”)(24)的连接。柄(31)相对于气管(32)的放置如图3所示,图3消除了图2的某些特征以便更清楚地描绘LIV(16)相对于胸骨上切迹(30)的位置。粗箭头显示LIV(16)的声学窗口,该窗口位于胸骨上切迹的侧面和左侧,深度为1-3cm。

[0119] 从解剖学角度,LIV(16)形成在左锁骨(22)后方,引流左颈内静脉(“IJV”)(8)和左锁骨下静脉(10)。LIV比RIV(17)更容易接近,RIV(17)更完全位于胸骨(18)后方。LIV(16)和MV(17)均流入SVC(24)。因此,LIV近似于中心静脉氧合( $SCVO_2$ ),这已被证明是休克复苏的

最佳终点。确认通过有创导管插入术获得的LIV氧合 ( $S_{LIV}O_2$ ) 是否与广大对象中的SCVO<sub>2</sub>相当,以及通过有创肺动脉导管插入术获得的混合静脉氧饱和度 ( $SpAO_2 = \text{混合静脉饱和度} = SvO_2$ ) 将从临床研究中获得。

[0120] 在一个实施方式中,提供了一种光声氧合监测系统以改进复苏方法。基于 $S_{LIV}O_2$ 的引导复苏努力将更好地稳定休克和TBI伤员的情况,并及早发现危及生命的伤害。脑静脉氧合,诸如 $S_{LIV}O_2$ 或 $SSSsO_2$ 的附加测量,可以帮助减轻进行性脑损伤。在一个实施方式中, $SO_2$ 指数被并入其可能包括复苏限制、对血液或其他血管活性物质的需求的决策支持或自主平台。 $S_{LIV}O_2$ 不受目前领域中灌注评估(诸如二氧化碳测定法)的限制。具体而言, $S_{LIV}O_2$ 不需要插管,并且准确性不受解剖学和生理学死腔的限制。

[0121] LIV通路的光声确定:招募志愿者( $n=5$ )来确定是否可以获得无名静脉(特别是LIV)的超声和光声信号的声窗。志愿者的人口统计范围很广,包括:年龄24-70岁、身高160-195cm、体重50-119kg和性别(4男1女)。2D和多普勒超声(“U/S”)用于表征与胸骨切迹相关的LIV。简而言之,U/S(图4A和图4B)和光声(图4C)测量是在对象仰卧且头部转向左侧的情况下进行的。使用12MHz探头(12L,General Electric,Milwaukee,Wis.)在左胸骨上切迹横向1-3cm处发现LIV声学U/S窗口,该探头与皮肤表面倾斜120-150°,并瞄准同侧乳头。LIV通过2D超声(图4A)和多普勒波形(图4B)确认,两者均显示LIV。为了获得如图4所示的图像,12MHz超声(U/S)探头(连接到GE Vivid系统的GE超声成像探头i12L-RS)被放置在左胸骨上切迹的外侧。2D图像采集显示白色箭头所指示的左侧无名静脉(LIV)。从皮肤表面到LIV(箭头1)的深度为11.3mm。LIV的直径为10mm(箭头2)。还观察到结缔组织(3)和小肌带(4)。图4B示出了位于LIV中心的脉搏波多普勒并展示了随呼吸变化的低频静脉脉搏波形(5)。

[0122] LIV的深度(按U/S[平均值 $\pm$ SEM])为 $10.3 \pm 0.8$ mm。如图4C所描绘,通过超声定位LIV后,将光声原型探头放置在相似的方向和平面上。探头壳体40包括内部光纤和声换能器元件,具有与超声探头类似的轮廓,该超声探头包括与皮肤接触的平坦、高表面区域。借助于固定到壳体40的定位手柄42,探头壳体40很容易维持在对象身上的稳定位置。

[0123] 使用光声原型对LIV的氧合测量通过与超声一致的深度(皮肤下9-10mm)处的峰值发色团吸收信号来确认(图5A)。一旦获得吸收信号,就从3-4分钟内平均20-30个光声信号(图5B)确定 $S_{LIV}O_2$ ,代表来自左无名静脉的静脉氧合。图5A中的光声信号识别包括皮肤、软组织[下一峰值]和基于无名(LIV)的LIV峰值发色团信号和深度。

[0124] 表1示出了在5名对象中获得的 $S_{LIV}O_2$ 的范围。这些对象的平均值 $\pm$ SEM为 $75 \pm 3\%$ ,这与健康人的中心静脉氧气饱和度相似。

[0125] 表1

### 5 名对象中光声(“OA”)与超声波 U/S 深度 和氧合测定

对象 #	深度:U/S(mm)	深度:OA(mm)	<S <sub>LIV</sub> O <sub>2</sub> >%
[0126] CSIV101	11.3	9	73.6
CSIV102	10.3	11.4	73.7
CSIV103	11	8.7	82.7
CSIV104	11.8	9.3	75.3
CSIV105	7.2	6	71.3

[0127] 值得注意的是,在大多数情况下,光声学(“OA”)的深度测量值( $8.9 \pm 0.8\text{mm}$ )与U/S( $10.3 \pm 0.2\text{mm}$ )相比略低,因为光声学至皮肤耦合所需的皮肤位移量较小。虽然可以从LIV获得氧合数据,但信号采集具有一定程度的可变性。这可能是由于光声探头的宽轮廓,导致锁骨弯曲以下的信号采集变得困难。为了解决这个问题,设计了一个新的界面原型,如图9A和图9B所示。具体地,与图4C的原型相比,探头的面被拉长和变窄以有利于更直接的声学窗口。该设计变更允许增强LIV探查。此外,由于LIV和探头对准得到改进,信号稳定性也得到增强。

[0128] 使用该设计,在同一志愿者中确定了来自左无名静脉(LIV)、颈内静脉(IJV)和颈外静脉的光声氧饱和度,如图5A和图5B中所描绘的数据。探头接口允许与皮肤表面更大的接触。当探头放置在锁骨下方并在向下的平面中指向图3中的左侧同侧乳头(31)时,与之前使用扁平探头进行的测量(平均2mm:表1)相比,观察到明显更大的组织位移(5-7mm)。首先通过测量从探头尖端到覆盖锁骨表面皮肤的探头暴露部分的覆盖范围来确认位移量。其次,使用2D超声测量从皮肤表面到左无名静脉的距离,并从LIV的光声衍生峰值信号中减去该距离。如所指示的,超声和光声学确定的深度与这种新的探头设计有很大不同。据观察,最大的差异在于设计适合锁骨下方的新探头的光声无名静脉测量。此外,无名静脉不是外部组织移位的可压缩结构。另一方面,探头在IJV上的过度位移会导致静脉信号受压和丢失。因此,可施加在IJV上的力的量受限。应当指出的是,尽管探头使组织发生了几毫米的位移,但它不会产生对象的不适。因此,使用该探头设计的光声无名静脉深度和SO<sub>2</sub>确定可能会导致在后期对象中比IJV更接近来自皮肤表面的信号。使峰值发色团信号更接近传感器赋予散射更少和信号稳定性更高的优点,这可能解释了信号变异性降低的原因。图6A-图6B、图7A-图7B和图8A-图8B示出了与图5A和图5B相同的对象中静脉氧合的光声确定。图6A-图6B示出了左无名静脉的数据,其中图6A示出了血液氧合值,而图6B示出了随穿过组织深度的光声信号。图7A-图7B示出了颈内静脉的数据,其中图7A示出了血液氧合值,而图7B示出了随穿过组织深度的光声信号。图8A-图8B示出了颈外静脉的数据,其中图8A示出了血液氧合值,而图8B示出了随穿过组织深度的光声信号。氧合信号稳定性显著改善。

[0129] 初步数据证明,可以使用无创、实时光声监测可以获得来自各种静脉源的静脉SO<sub>2</sub>。光声确定位于左锁骨头下方的LIV上的静脉氧合是一种快速、无创评估中心静脉氧饱和度的创新方法。相同的技术平台还可用于确定脑氧合,包括用于初始TBI评估和长期现场护理(“PFC”)期间监测脑氧合。已测量颈内静脉(SvO<sub>2</sub>)和上矢状窦(SSSSO<sub>2</sub>)的静脉流出物中

的氧合。

[0130] 实施例3— $S_{LIV}O_2$ 的无创光声测量以允许快速辨别休克

[0131] 在一个实施方式中,提供了用于 $S_{LIV}O_2$ 的无创光声测量的方法和装置,以允许快速辨别休克并随后提供稳健的复苏监测,从而不会发生复苏不足和过度复苏。在某些情况下, $S_{LIV}O_2$ 的无创监测可以通过 $S_{uv}O_2$ 或上矢状窦( $SSSSO_2$ )测定脑氧合来补充,以进行TBI评估。静脉氧合的光声测定也可用作辅助监测仪,以防止过度PEEP、输血需求和其他无缝适应以实现长期现场护理,包括:优化PEEP [ $SpO_2$ 与 $S_{LIV}O_2$ ]、重要液体选择[需要输血与其他液体]以及减少耗氧量需求[发烧、颤抖性产热与需要麻醉液以及镇静和麻醉]。

[0132] 在一个实施方式中,使用临床验证方案来确定用于氧饱和度的超声引导光声监测的装置和方法的功效。在一个这样的实施方式中,通过将血氧计导出的氧饱和度与无创光声饱和度进行比较来测试心脏外科手术对象。经由左颈内导引器鞘放置肺动脉(PA)导管。每个对象都会接受一系列光声和血氧测定测量。在一个实施方式中,在大量对象中获得了LIV相当于SVC氧合的验证:将来自通过左颈内静脉插入LIV的导引器的血液样本与近侧端口(SVC)样本进行比较。在某些实施方式中,通过在心脏对象中在不同的生理状态(例如,手术前、三个ICU时间点和出院)期间比较光声 $S_{LIV}O_2$ 与血氧测定LIV来获得生理验证。

[0133] 在一些实施方式中,进行光声 $S_{LIV}O_2$ 与血氧测定LIV的生理学验证。对于每个对象,收集的数据包括手术类型、手术持续时间和泵运行持续时间。还可以记录并发疾病和治疗,包括血液、液体和肌力药/升压药输注。此外,还收集人口统计数据,包括性别、年龄、种族、射血分数和其他心脏异常情况。继而使用逻辑回归进行子分析,以确定这些因素中的任何是否影响光声测量。将对围手术期(例如,手术前、手术后和三个ICU时间点)发生的不同生理状态下的心脏对象进行比较。

[0134] 在某些实施方式中,进行静脉氧合当量的验证。肺动脉插管和监测是心脏手术的标准护理。在一个实施方式中,当量测试可以包括由麻醉师在手术室中在全身麻醉或镇静下将导引器鞘(诸如举例而言8.5French Cordis或类似的导引器鞘)放置到左颈内静脉中。继而放置肺动脉(“PA”)导管(诸如举例而言Edwards Life Science PA导管等),其中导管的尖端位于肺动脉中并通过PA闭塞波形进行确认。图10示出了一种比较氧合测量值的方法。PA导管具有三个端口,包括输注端口(上腔静脉)、近侧端口(右心房)和远侧端口(肺动脉)。

[0135] 设计和建造了三个控制台,其中含有光学参量振荡器(OPO)作为激光源;触摸屏医疗级计算机;电源和其他控制装置。第四个原型系统是为了测量TBI对象的脑饱和度而构建的。图9C描绘了用于光声监测系统的显示器的一个这样的原型,该光声监测系统最初被设计用于通过患有TBI的对象的完整颅骨监测矢状窦饱和度。由于仅需要较小的激光功率来穿透软组织,因此该系统的大小可以显著减小以探查左无名静脉或颈内静脉。在一个实施方式中,用于长期现场护理的系统的重量可以小于或等于2.0kg。

[0136] 该原型使用具有更高的重复率(1000Hz),但使用基本相同的控制软件和连接电缆的脉冲激光二极管(PLD)堆栈。较高的脉冲重复频率大大降低了运动伪影的脆弱性。此外,PLD原型的占地面积更小,因此便于携带。在某些实施方式中,基于二极管的系统被小型化至其当前大小的一小部分,估计为~2.0kg,因为穿透静脉结构上方几厘米的软组织需要少得多的功率。体外测试显示,静脉饱和度的测量可以在30秒内完成,并且系统可以使用PLD

系统每1-3秒连续更新测量结果。在某些实施方式中,系统每秒采集更多信号,因此减少扫描时间。

[0137] 有与深度、血管大小和发色团特点相关的特定峰值信号。在某些实施方式中,可以采用新颖的峰值信号辨别程序,其自动识别源自临床相关静脉(包括IJV、LIV、EJV、SCV、股静脉(FV)和BV静脉)的信号。这与机器学习类似。自动化软件可以在最佳定位时选择来自检测器的最大信号,并将这些信号转换成定量饱和数据。数字化和滤除背景信号的软件也可用于增强信号架构。例如,当探头放置在胸骨上切迹上方并向左瞄准左乳头时,存在各种组织,例如结缔组织、小肌带和LIV。另一方面,当指向具有相似组织但位于右侧无名静脉上方的右乳头时,由于其位于更深的视野中,因此可以使用同源位置来减去或过滤这些信号。

[0138] 在某些实施方式中,使用进一步的临床验证方案来确定用于氧饱和度的超声引导光声监测的装置和方法的功效。对志愿者的研究生成必要的解剖和轨迹数据,这些数据定义了目标静脉(包括IJV、LIV、EJV、SCV、股静脉(FV)和BV静脉中的一个或多个)上的声窗的解剖结构。

[0139] 在用于确定用于氧饱和度的超声引导光声监测的装置和方法的功效的临床验证方案的一个实施方式中,瞄准LIV并且获得用于优化氧合信号的光声轨迹。在一个实施方式中,志愿者以特伦德伦伯卧位(Trendelenburg position)仰卧。对于每个对象,经由超声进行测量:从皮肤表面到血管表面和中点的距离、无名血管直径、脉冲波多普勒速度分布和彩色血流图。将超声探头放置在胸骨上切迹中并对准左侧同侧乳头,直至找到无名静脉。将使用可调整量角器臂来测量超声探头相对于身体在最好探查无名静脉的两个不同轴线上的角度和方向。这两个轴线包括:尾部到头部以及内侧到外侧。超声测量完成后,使用光声探头测量无名静脉氧饱和度。在某些实施方式中,使用迭代探头接口。首先将超声探头应用于对象并定位感兴趣的血管。将接口放置到位稳定地固定至对象,并将光声探头放置在接口中。在某些实施方式中,力传感器附接到光声探头的表面,以测量从诸如脉冲激光二极管(“PLD”)的光源获得峰值和最佳信号所需的力(组织位移)的量。获得峰值信号后,将连续记录光声测量,例如血管深度和氧合计算。所有测量都是无创的。

[0140] 肺动脉插管和监测是心脏手术的标准护理。在获得对象的书面知情同意后,在全身麻醉或镇静下将导引器鞘(诸如,举例而言8.5French Cordis鞘等)放入手术室中的左侧颈内静脉中。放置PA导管(诸如,举例而言Edwards Life Science PA导管等),其中导管的尖端位于肺动脉中并通过PA闭塞波形进行确认。比较氧合测量值的这种方法在图10中示出。PA导管具有三个端口,包括输注端口(上腔静脉)、近侧端口(右心房)和远侧端口(肺动脉)。参考图10,示出了添加白色Cordis导引器鞘,该导引器鞘终止于LIV中的端口(用\*指示)。PA导管有三个端口;输注端口位于上腔静脉(SVC)中,如41所指示,近侧端口位于右心房(RA)中,如42所指示,并且远侧端口位于PA中,如43所指示。

[0141] 导引器鞘(在Cordis导管的情况下长度为15cm)有一个端口。基于长度和放置,这几乎保证了导引器鞘导管的尖端将位于无名静脉中。一旦导管固定,使用超声来确认尖端位于LIV中。超声测量还可以确定LIV距皮肤表面的深度。可以确定从引导器鞘尖端到左IJV膝部的距离(以mm为单位)。为了比较不同部位的静脉氧合,从LIV、SVC和PA(代表混合静脉)中的导引器采集血液样本并送去进行血氧测定(诸如举例而言使用IL 682Co-Oximeter, Instrument Laboratories, Bedford Mass)。在某些实施方式中,在不同的时间点或时期对

每个对象进行静脉血采样。例如,具体时间点可以包括:1)基线,定义为导管放置后但手术前,2)手术结束时但转运至ICU之前,3)到达ICU后一小时,4)术后在ICU中第1天拔管前,以及5)术后在ICU中第1天拔管后但紧接在移除PA导管之前。进行数据分析以确认在广泛的人群样本中在围手术期期间对左无名静脉(LIV)进行采样与同期的上腔静脉(SVC)氧饱和度强相关。将通过在Y轴上绘制的 $S_{LIV}O_2$ (血氧测定法)与X轴上的SSVC $CO_2$ 进行线性回归比较数据。

[0142] 在一个实施方式中,在上述概述的相同对象中,将来自导引器端口的血氧测定样本与光声测量的无名静脉饱和度 $[S_{LIV}O_2]$ 进行比较。如前所述,将光声探头放置在胸骨上切迹中并指向左无名静脉。光声信号采集持续2-3分钟,以确保足够的采样时间。对于每个光声测量,执行平均值和标准偏差。每个对象将在前面概述的时间点接受光声学 and 血氧测定法的比较测量。来自PA部位的血液也将进行比较,因为这代表混合静脉血。

[0143] 光声学测量的 $S_{LIV}O_2$ 进行比较,以确定与通过血氧测定法同时测量的LIV $O_2$ 饱和度的强相关性。例如,可以通过线性回归来比较数据,其中在Y轴上绘制光声 $S_{LIV}O_2$ 与在X轴上绘制血氧测定LIV $O_2$ 饱和度。在某些实施方式中,使用Bland-Altman方法来比较测量值,其中将 $S_{LIV}O_2$ 与LIV $O_2$ 饱和度之间的差异与两个测量值的平均值进行比较。对两次测量之间的一致性的这种分析生成了测量之间的偏差和精度的估计。由于不同的围手术期负荷条件和其他情况,例如瘫痪、体温和出血(LIV $O_2$ 饱和度范围可能为45%-85%饱和度),预计值的分布相当广泛。

[0144] 实施例4—光声确定健康志愿者中的 $S_{LIV}O_2$ 以模拟低血容量性休克

[0145] 图11描绘了基于静脉氧合的测定的出血分类。传统的失血量估计依赖于生命体征,而生命体征往往是晚期发现的。在图11所描绘的实施方式中,静脉氧饱和度和梯度[中心灌注例如IJV饱和度与外周灌注例如LIV饱和度之间的差异]用于估计容量损失严重程度和生理补偿。

[0146] 使用静脉氧合来确定出血严重程度:人们很早就认识到,由于Hgb降低和心输出量减少,出血会导致组织供氧不足。当失血和血容量不足时,就会启动强有力的代偿机制。自主神经系统,特别是交感神经系统的激活导致血流集中,以确保大脑和心脏的灌注,因为这些器官可能无法忍受氧气输送的中断。相反,交感血管收缩会导致诸如皮肤和肌肉等外周器官的灌注减少,这些外周器官可能会以显著降低的血流适应更长的时间,尽管代价是组织氧含量较低。氧利用量可以根据每个组织的静脉流出物氧含量来估计。具体而言,局部静脉系统中的氧气量提供了对该器官的灌注情况的直接衡量。

[0147] 例如,颈内静脉的氧含量是脑灌注的指标,而无名静脉氧合是上胸腔的指标,上胸腔具有显著的肌肉质量。

[0148] 在某些实施方式中,使用进一步的临床验证方案来建立用于氧饱和度的超声引导光声监测的装置和方法的功效,以确认通过测量来自诸如IJV等的中心源和诸如LIV等的代表外周组织的源的静脉氧合连同其梯度差(中心组织减去外周组织),收集关于出血严重性及其代偿性生理反应的新数据(图12)。从概念上讲,由于血管收缩,随着出血严重程度的增加,外周静脉氧合将急剧下降,而中心静脉氧则保留到出血后期。因此,在代偿阶段静脉氧合梯度会增加。随着出血严重程度的持续,中心血流会受到损害。此时,IJV中的饱和度下降并且梯度变得伪归一化。

[0149] 仪器、程序和测量:具体而言,在人体研究当天,对象将仰卧在专门的床垫上,其中下半身从髌嵴处密封在下半身负压室内。将18号外周静脉注射导管置于手或手臂静脉中。在进行Allen测试以确保桡骨和尺骨侧支血流后,将20号血管导管插入桡动脉以测量动脉氧合 $SaO_2$ 和血压。无菌放置导管并用胶带固定到位。经过无菌准备、铺巾和局部麻醉浸润后,将血氧测定肺动脉(“PA”)导管(PreSep Edwards Life-Sciences Irving CA)在超声引导下经由胸锁乳突肌的外侧缘放置在左颈内静脉中。经由右心室波形的进展,然后是肺动脉波形,最后是球囊膨胀时的闭塞压[PAOP]波形,确保确认肺动脉放置。确认PAOP波形后,经由缝合等方式固定PA导管。执行热稀释心输出量(COTD)以确保确认曲线具有右心室射血模式。所有导管在整个方案中均保持开放状态,并在加压袋中装有无菌盐水溶液。

[0150] 在某些实施方式中,在整个方案中连续测量包括以下一项或多项的变量:经由动脉管线的有创平均动脉血压(MAP)、外周静脉压(PVP)、经由心电图(ECG;General Health Care)测量的心率(HR)、中心静脉压(CVP)、肺动脉压(PAP)、肺动脉血氧饱和度( $SvO_2$ )和血液温度。超声用于标记部位并定义目标静脉(诸如举例而言IJV和LIV)的边界,以便更有效地接近目标血管进行光声测量。简而言之,将光声探头放置在胸骨上切迹中以测量无名静脉 $S_{LIV}O_2$ ,如所描述的。将附加探头放置在胸锁乳突肌的外侧缘以测量颈内静脉饱和度( $SUVO_2$ )。在图12中描述的时间点进行心电图和血氧测定。

[0151] 出院:在D0,所有管线将被移除,并且在D30,对象出院。

[0152] 血流动力学测量:在出院前的诸如T-60、T-30、T0、T5、T10、T15、T20、T25、T30、R0、R10和R20等时间点记录。

[0153] 动脉压和静脉压:经由桡动脉中的导管有创地记录连续的逐搏动脉血压。计算并记录平均动脉血压(MAP)。动脉血压经由动脉内导管传感器以1000Hz进行数字显示和记录。事件时间记录在Powerlab软件上。动脉导管还用于测量指定时间点的动脉氧合( $SaO_2$ )。同样,传感器用于连续测量来自Pre-Sep导管的CVP。

[0154] 心电图(ECG心率):在实验过程中,将正常的临床3导联ECG放置在对象的胸部。

[0155] 温度:核心血液温度从Pre-Sep导管获得。

[0156] 脉搏血氧测定:连续脉搏血氧测定( $SpO_2$ )、灌注指数(PVI和PI)和无创血红蛋白。决定因素提供了动脉血饱和度和灌注。

[0157] 心输出量(CO):通过PA导管的热稀释(将盐水注入近侧端口并读取远侧端口的热分布)来确定。测量结果用于计算全身血管阻力(SVR:dynes.sec.cm<sup>-5</sup>),如下所示:

[0158]  $SVR = [MAP - CVP] / CO \times 80$

[0159] 氧气输送量( $DO_2$ )将根据CO、Hgb和 $SO_2$ 计算如下:

[0160]  $DO_2 = CO \times Hgb \times 1.3 \times SO_2$

[0161] 在某些实施方式中,研究资格包括在两腔心尖视图中展示良好的心脏成像。当志愿者年轻、没有心脏疾病并且没有局部室壁运动异常时,预计将使用改进的辛普森法则(Simpson's rule)从两腔心尖视图获得定量可靠的信息,以测量心室容积。舒张末期容积(EDV)和收缩末期容积(ESV)测量值通过换能器和超声系统获得。在一个实施方式中,3.5MHz换能器和超声系统(Vivid 7 PRO BT04, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis.)提供超声位置数据。左心室(LV)面积和长度是从胸骨旁LV长轴获得的并用于容积计算。在某些实施方式中,应用改进的辛普森法则来计算EDV、ESV、每搏输出量(SV)和射血分数(EF%)。

在所有指定的时间点确定测量值。

[0162] 用于动脉和静脉氧合的共血氧定量法:在某些实施方式中,在包括T-30、T0、T10、T20、T30、R0和R20的时间点从动脉( $SaO_2$ )和静脉导管( $SvO_2$ )采样血液并使用共血氧计进行测量。在某些实施方式中,从连接至换能器的动脉和静脉导管中取出一定体积(诸如举例而言1mL)的血液。

[0163] 无创光声测定静脉饱和度:使用表面超声标测位置后,将光声探头放置在左胸骨上切迹的外侧缘以测量 $S_{LIV}O_2$ 。第二个光声探头位于左下前三角以测量 $SUV O_2$ 。对于概述的每个时间点(图12),对75秒窗口内生成的信号进行平均。将每个测量集的平均值 $\pm$ SD与静脉血氧测定法样本进行比较。 $S_{LIV}O_2$ 和 $S_{LIV}O_2$ 和梯度也用于估计出血严重程度和代偿反应。

[0164] 统计考虑和数据分析:进行统计分析。描述性统计数据用于分析平均值和平均值的标准误差。对光声测量与血氧测定法进行回归分析。

[0165] 实施例5—光声测量的 $S_{LIV}O_2$ 与同步测量血氧测定法推导的SSVC02相关在某些实施方式中,使用进一步的临床验证方案来确定用于氧饱和度的超声引导光声监测的装置和方法的功效。在一个实施方式中,应用光声技术通过线性回归(光声 $S_{LIV}O_2$ -Y轴与血氧测定法SSVC0<sub>2</sub>饱和度-X轴)比较不同时间点的数据组。可以执行Bland-Altman方法。在人体临床验证方案中,临床证明了非常好的相关性。获得敏感性、特异性和阳性预测值的值。虽然比较研究的足够样本量很难确定,特别是基于预计两个测量值之间几乎没有差异的假设。因此,将获得必要的数据点,以提供基于个体差异的广泛范围以及晕厥前的基线作为现实环境的模型。

[0166] 实施例6—同步测量 $S_{LIV}O_2$ 和 $S_{LIV}O_2$ 以确定静脉氧合梯度

[0167] 在某些实施方式中,使用进一步的临床验证方案来确定用于氧饱和度的超声引导光声监测的装置和方法的功效,以快速评估进行性模拟出血期间发生的静脉氧合变化。当灌注减少时,会发生静脉氧饱和度降低。这个过程需要几分钟的时间。虽然由于外周阻力代偿性增加而维持血压,但骨骼肌质量(可能由 $S_{LIV}O_2$ 表示)将继续具有低氧输送,因此氧债增加导致 $S_{LIV}O_2$ 降低。因此,预计 $S_{LIV}O_2$ 在代偿期(静脉氧梯度子假设)期间可能会继续下降,即使很难预测何时发生失代偿期。

[0168] 本文提供了一种新颖的、无创的光声监测系统,其测量随休克和TBI改变的关键氧合指数。还提供了临床验证方案,其确定用于氧饱和度的超声引导光声监测的装置和方法的功效。在某些实施方式中,进行人类临床试验来评价 $S_{LIV}O_2$ 的预测价值,以诊断休克并指导复苏治疗,从而不会发生复苏不足和过度复苏。在某些实施方式中,还进行 $SIJvO_2$ 的补充测定,这可以提供:1)关于出血补偿的新信息2)患有TBI的对象的关键脑氧合数据。在某些实施方式中,由本文公开的方法和装置提供的 $SO_2$ 数据与包括以下的其他模态结合使用:优化呼气末正压(“PEEP”)[ $SpO_2$ 与 $S_{LIV}O_2$ ];选择重要的液体选择,诸如是否需要输血与其他液体;减少耗氧量需求(考虑发烧和颤抖的程度与需要麻痹液以及镇静和麻醉);主动脉复发性血管内球囊闭塞(“REBOA”)的持续时间和/或位置,以调节近侧与远侧静脉氧合。

[0169] 实施例7—探头操作模式和装置示例

[0170] 模式1:顺序使用超声引导和光声测量。在此顺序模式中,首先执行超声成像(或多普勒测量)以定位感兴趣的血管。一旦识别了监测中心静脉氧合的最佳位置,就可以应用光声探头来提供所识别血管的氧合测量。连续的方法可以是视觉的,即首先用超声图像视觉

识别目标血管,继而用光声探头进行光声测量。图12示出了已经在CABG对象中测试的光声探头。

[0171] 光声探头可以与各种类型的超声探头连续使用。在实施例2中描述的研究中,结合GE Vivid系统对超声成像探头i1 2L-RS(GE)进行血管定位测试。GE超声成像探头i1 2L-RS具有5-13MHz的宽频带。已经成功测试的其他U/S探头,包括具有8MHz频率的多普勒探头IPP3和具有4MHz频率的多普勒探头VP4HS,但是这些特定的U/S探头仅作为非限制性示例给出。

[0172] 为此目的优选地使用专门设计的保持器(身体接口)。将超声探头插入保持器中,并且超声程序结束后,将探头从保持器中取出,并将光声探头插入保持器中,以高分辨率和准确度探测血管。保持器结构允许在同一组织部位顺序使用超声探头和光声探头。光声探头的轴线可以与超声探头的轴线重合。使用这种模式,在无名静脉和其他静脉中执行超声引导光声血氧监测。这种模式和由此产生的数据在本文的实施例2中展示。

[0173] 在某些实施方式中,提供一次性适配器或对象接口以用于超声探头和光声探头的连续(或迭代)使用。图13A-图13C示出了这样的适配器的使用示例。如图13A所示,适配器50的几何形状允许将超声探头和光声探头依次地保持和插入到对象的相同位置。首先如图13C所示,安放在适配器(50)中的超声探头(52)用于寻找感兴趣的血管。一旦找到血管并识别出光声探头的最佳位置,就使用医用粘合剂或胶带将适配器(50)附接到对象皮肤的最佳位置处。继而,如图13D所示,从适配器移除超声探头并且将光声探头(54)插入保持器中。如如图13B所描绘,保持器(50)包括空间(51),该空间(51)的尺寸被设计成取决于探头的几何形状而接近并牢固地保持超声探头(52)。也如图13B所描绘,保持器(50)还包括空间(53),该空间(53)的尺寸被设计成取决于探头的几何形状而接近并牢固地保持光声探头。示例性超声探头(52)是GE i1 2L-RS术中线性探头(General Electric,Milwaukee Wis.)并且包括倾斜“棒”状手柄(56)。因此,如图13A和图13B所描绘,保持器(50)包括倾斜支座(57),该倾斜支座(57)进一步将保持器改制成使用的探头的几何形状。由于使用保持器将光声探头的轴线与超声探头的轴线对准,因此当光声探头插入适配器中时,血管信号的光声检测是最佳的。程序结束后,适配器可以被丢弃。

[0174] 图18-图20描绘了包括被配置为依次使用超声探头和光声探头的适配器(102)的装置(100)的非限制性示例。在一些实施方式中,装置(100)包括基座(104),该基座(104)耦合到适配器(102)并且被配置为抵靠对象身体的一部分(“解剖学部分”)定位,诸如胸部、颈部、躯干、手臂、腿等。如本文所用,术语“对象身体的一部分”、“解剖学部分”和“对象的解剖学部分”可互换使用。在一些实施方式中,适配器(102)包括壳体,该壳体具有位于壳体近端处的近侧开口(106)和位于壳体远端处的远侧开口(107)。在一些实施方式中,适配器延伸穿过基座。在一些实施方式中,适配器壳体的远端与基座共面。

[0175] 在一些实施方式中,基座(104)是刚性的且非柔性的。在一些实施方式中,基座是柔性的。在一些实施方式中,基座是刚性的,但被配置为在受到最小水平的应力时弯曲或变形(例如,基座被配置为是弯曲的)。在一些实施方式中,基座在基座的与适配器的近端所在的一侧相对的一侧上包括粘合剂。在一些实施方式中,粘合剂被配置为将基座附接到对象的解剖学部分。在一些实施方式中,粘合剂包括医用级粘合剂。在一些实施方式中,粘合剂包括双面医用级粘合剂。在一些实施方式中,基座经由本领域已知的其他方式附接到解剖

学部分。

[0176] 在一些实施方式中,适配器(102)被配置为通过近侧开口(106)接纳超声探头的至少一部分。超声探头可以是本文描述的或本领域已知的任何超声探头。在一些实施方式中,适配器(102)还被配置为通过近侧开口(106)接纳光声探头的至少一部分。光声探头可以是本文描述的或本领域已知的任何光声探头。在一些实施方式中,适配器被配置为当基座抵靠对象的解剖学部分放置时将超声探头保持在适当位置。在一些实施方式中,适配器还被配置为当基座抵靠对象的解剖学部分放置时将光声探头保持在适当位置。在一些实施方式中,超声探头的至少远侧部分包括与光声探头的至少远侧部分类似的形状因子(例如,形状、大小、尺寸),从而使得相同的适配器(102)能够被配置用于依次使用所述超声探头和所述光声探头。在一些实施方式中,超声探头被插入超声探头延伸部(UPE)(108)中。在一些实施方式中,UPE包括被配置为接纳超声探头的近侧部分(112)和被配置为经由近侧开口(106)插入适配器(102)中的远侧部分(110)。在一些实施方式中,UPE的远侧部分(110)可拆卸地与近侧部分(112)耦合。图18描绘了分离的UPE(108)和适配器(102),而图19-20描绘了插入适配器(102)中的UPE(108)的远侧部分(110)。具体而言,图19描绘了UPE(108)和适配器(102)之间的耦合的透视图,而图20描绘了UPE(108)和适配器(102)的俯视图,其中UPE的远侧部分(110)被示出为插入到适配器内。图20还描绘了被配置为接纳超声探头的UPE的近侧部分(112)的俯视图。

[0177] 如图18中所描绘,在一些实施方式中,光声探头插入光声探头延伸部(OPE)(114)内,该光声探头延伸部(OPE)(114)被配置为通过近侧开口(106)插入到适配器(102)中。在一些实施方式中,OPE(114)是与用于超声探头和光声探头两者的UPE(108)的远侧部分(110)相同的部件。

[0178] 如图20中所描绘,尽管UPE已插入到适配器中,适配器的远侧开口(107)(参见图19)仍然可见。在一些实施方式中,超声探头的视场与远侧开口(107)对准,以便定位目标血管,如本文所述。因此,装置(100)可以移动并放置在各个位置,直至超声探头定位目标血管,此时基座可以附接到相应的解剖学部分以固定适配器定位,并且其中超声探头被移除,并继而将光声探头插入到适配器中并与目标血管对准。在一些实施方式中,超声探头通过获得解剖学部分的超声图像并验证图像中目标血管的存在来定位目标血管。图21描绘了该装置在胸骨切迹处的示例性放置,其中适配器被定位成将远侧开口(107)与左无名静脉(在这种情况下为目标血管)对准。在一些实施方式中,目标血管是左无名静脉、右无名静脉、上腔静脉、主动脉、右颈内静脉、左颈内静脉、左锁骨下静脉、右锁骨下静脉、或其组合。在一些实施方式中,光声探头被定位成测量身体中的目标组织中的血液氧合。

[0179] 图22-图25描绘了用于对血管中的血液氧合进行超声引导光声测量的系统(200)和部件的非限制性示例。如图22中所描绘,在一些实施方式中,系统(200)包括超声探头(未示出)和光声探头(例如,214)、用于将超声探头和/或光声探头定位和/或对准到对象部位处的目标血管的装置(202),以及与超声探头和/或光声探头可操作地耦合的系统控制器(210)。在一些实施方式中,系统控制器(210)包括用于输出经由超声探头和/或光声探头获得的图像和/或测量数据的接口。在一些实施方式中,所述系统控制器接口包括用于输出所获得的成像和测量数据的显示器(212)。在一些实施方式中,系统控制器(210)被配置为经由接口接收来自用户的输入。在一些实施方式中,系统控制器(210)同时或一次一个地与超

声探头和光声探头(例如214)电通信。在一些实施方式中,系统控制器(210)同时或一次一个地向超声探头和光声探头提供电力。在一些实施方式中,系统控制器向超声探头和/或光声探头提供指令(例如,开/关、激活/停用)。

[0180] 图23描绘了具有与其耦合的光声探头(214)的装置(202)的非限制性示例。光声探头可以是本文描述的任何光声探头。在一些实施方式中,如图23所描绘,光声探头(214)也可操作地耦合到系统控制器(210)。在一些实施方式中,该装置包括基座(206)、耦合到基座(206)并在其内限定空腔的锚定件(208)、至少部分地延伸到锚定件空腔中的轴杆(209),以及耦合到轴杆的适配器(204)。在一些实施方式中,基座是柔性的。在一些实施方式中,基座的柔性使得能够将其放置在对象的解剖结构上,其中基座被配置为符合解剖结构。基座可以放置在对象的任何解剖学部分上,诸如胸部、颈部、躯干、背部、头部、手臂、腿部等。在一些实施方式中,解剖学部分包括对象的胸部,诸如上胸部,或颈部正下方的解剖学部分。在一些实施方式中,基座是刚性的。在一些实施方式中,基座的形状被配置为在被置于最小水平的应力下时被操纵。例如,在一些实施方式中,基座可以是刚性的但可弯曲的。在一些实施方式中,基座如图23所描绘是曲屈的。在一些实施方式中,基座是任何形状、大小和/或构造。在一些实施方式中,基座包括正方形、矩形、圆形或任何其他多边形形状。在一些实施方式中,基座包括粘合剂以能够附接到对象的解剖学部分。在一些实施方式中,粘合剂是医用级粘合剂。在一些情况下,粘合剂是双面粘合剂。

[0181] 在一些实施方式中,锚定件可拆卸地耦合到基座。在一些实施方式中,锚定件刚性地耦合到基座。在一些实施方式中,锚定件从基座的与基座耦合到对象的解剖结构的一侧相对的一侧延伸。在一些实施方式中,锚定件具有任何形状,诸如圆柱形、球形、立方形、矩形等。在一些实施方式中,锚定件在内部限定空腔。在一些实施方式中,空腔从锚定件的一端延伸并且至少部分地穿过锚定件。在一些实施方式中,空腔在壳体的两端之间延伸。

[0182] 在一些实施方式中,轴杆(209)部分地延伸穿过锚定件空腔。在一些实施方式中,轴杆从锚定件的一端延伸并穿过锚定件的另一端。在一些实施方式中,轴杆可绕纵向轴线(215)旋转。

[0183] 在一些实施方式中,适配器包括壳体,该壳体被配置为同时或一次一个地接纳超声探头和光声探头。在一些实施方式中,如本文所述,超声探头和/或光声探头设置在被配置为接纳所述超声探头和/或光声探头的延伸部中,并且其中相应的延伸部被配置为插入适配器壳体(204)中。在一些实施方式中,适配器壳体包括位于适配器壳体的近端处的近侧开口和位于适配器壳体的远端处的远侧开口,从而限定近侧开口与远侧开口之间的通道。在一些实施方式中,近侧开口的尺寸(例如,直径、横截面)与适配器壳体的远侧开口的尺寸相同。在一些实施方式中,近侧开口的最大尺寸大于远侧开口的最大尺寸。在一些实施方式中,最大尺寸包括直径、横截面、横截面积等。在一些实施方式中,超声探头(或相应的延伸部)和/或光声探头(或相应的延伸部)经由近侧开口被插入适配器壳体内。在一些实施方式中,适配器壳体内的通道从近侧开口到远侧开口向内渐缩,使得防止超声探头(或相应的延伸部)和/或光声探头(或相应的延伸部)完全滑出远端(即提供摩擦配合)。

[0184] 在一些实施方式中,超声探头被配置为容纳在适配器壳体(204)内。超声探头可以是本文描述的任何超声探头。在一些实施方式中,如图24-图25中所描绘并且如本文所述,超声探头(220)被配置为耦合到容纳在适配器壳体(204)内的延伸部(222),使得超声探头

可以由适配器壳体定位。在一些实施方式中,延伸部包括被配置为接纳超声探头的远端并与其配合的近端,并且延伸部还包括被配置为接纳适配器壳体(204)并与其配合的远端。在一些实施方式中,至少超声探头的延伸部的远侧部分和光声探头的远侧部分包括相同或相似的形状因子(例如,相似的形状、大小、尺寸和/或深度),使得适配器(204)被配置为每次保持超声探头(例如,经由延伸部)和光声探头中的一个。在一些实施方式中,至少超声探头的远侧部分和光声探头的远侧部分包括相同或相似的形状因子(例如,相似的形状、大小、尺寸和/或深度),使得适配器(204)被配置为每次保持超声探头(例如,经由延伸部)和光声探头中的一个。

[0185] 在一些实施方式中,适配器壳体(204)经由轴杆(209)耦合到锚定件(208)。在一些实施方式中,轴杆(209)可拆卸地耦合到适配器(204)。在一些实施方式中,轴杆是适配器的一部分(例如,其延伸部)。在一些实施方式中,适配器(204)可经由轴杆(209)绕纵向轴线(215)旋转。在一些实施方式中,适配器(204)与轴杆(209)一起并相对于锚定件(208)和基座(206)旋转。在一些实施方式中,适配器被配置为旋转360度。在一些实施方式中,当基座抵靠解剖学部分放置时,旋转适配器壳体(204)使得超声探头和/或光声探头能够以各种角度与对象的解剖学部分对准(例如,视场对准)。部分。例如,取决于基座抵靠对象安设的位置,超声探头可以经由适配器(204)的旋转而成角度,从而调整超声探头与对象的解剖学部分之间的对准角度(例如,视场的角度),其对应于适配器(204)与对象的解剖学部分之间的对准角度。这样,可以识别超声探头与对象的解剖学部分之间的最佳对准角度,该最佳对准角度与如经由从超声探头获得的超声成像确定的目标血管(如本文所述,例如,左无名静脉)的位置相关。在一些实施方式中,超声探头与解剖学部分之间的对准角度可以调整0度至360度。在一些实施方式中,超声探头与解剖学部分之间的对准角度被限制为适配器的旋转移动。在一些实施方式中,适配器被限制为从约90度至约270度旋转。在一些实施方式中,适配器被限制旋转约150度。在一些实施方式中,适配器被限制为相对于解剖学部分沿任一方向(例如,顺时针或逆时针)旋转约75度。在一些实施方式中,如本文所述的锁定机构提供对适配器的旋转移动的限制。

[0186] 在一些实施方式中,适配器(204)相对于锚定件(208)和基座(206)的旋转位置可以使用锁定机构来固定,从而进一步防止适配器(204)的旋转。在一些实施方式中,锚定件包括启动锁定机构的按钮。在一些实施方式中,锁定机构包括将轴杆(209)抵靠锚定件夹紧(208)的夹具,从而防止轴杆(209)进一步旋转。这样,通过锁定适配器(204)的旋转位置(相对于锚定件和基座),适配器可以确保超声探头和/或光声探头之间的期望的对准角度,使得用户或管理员不需要将适配器旋转位置保持到位,以在测量血液氧合水平干预时维持对准。此外,这有助于提高由于用户或管理员在使用该装置时无意的未对准而测量血液氧合水平的有效性。在一些实施方式中,按钮是弹簧加载的。在一些实施方式中,按钮弹簧加载配置使得能够用单手操作来锁定和解锁适配器的旋转位置。

[0187] 图26描绘了用于对血管中的血液氧合进行超声引导光声测量的装置(300)的另一非限制性示例。如本文所述,解剖学部分包括对象的胸部,诸如上胸部,或颈部正下方的解剖学部分。

[0188] 在一些实施方式中,如图26所示,装置(300)包括左胸翼(306)、右胸翼(308)、左锚定件(310)、右锚定件(312)、轴杆(318)和经由轴杆以及左锚定件和右锚定件可旋转地耦合

到左胸翼和右胸翼的适配器(302),其中适配器被配置为同时地或一次一个地接纳超声探头和光声探头(图26提供了接纳光声探头的适配器的示例性描述)。

[0189] 在一些实施方式中,左胸翼(306)和/或右胸翼(308)被配置为抵靠对象的相应胸部放置。在一些实施方式中,左胸翼和/或右胸翼被配置为是柔性的、刚性的或在受到最小水平的应力时变形。在一些实施方式中,左胸翼和/或右胸翼包括两侧医用级粘合剂以固定抵靠对象的胸部的放置。在一些实施方式中,左锚定件(310)耦合到左胸翼(306),并且右锚定件(312)耦合到右胸翼(308),其中左胸翼和右胸翼经由轴杆(318)和适配器(302)耦合在一起。在一些实施方式中,轴杆(318)被配置为围绕纵向轴线(315)并相对于左锚定件和右锚定件(310、312)旋转。在一些实施方式中,轴杆(318)延伸穿过并延伸出左锚定件和右锚定件。在一些实施方式中,轴杆(318)包括从适配器(302)延伸并穿过左锚定件(310)的左部分,和从适配器(302)延伸并穿过右锚定件(312)的右轴杆部分。在一些实施方式中,左轴杆部分和右轴杆部分可拆卸地耦合到适配器(302)。在一些实施方式中,左轴杆部分和右轴杆部分是适配器(302)的一部分(例如,其延伸部)。在一些实施方式中,轴杆的至少一端包括翼形螺钉(314)以有利于使用者旋转轴杆(318)。在一些实施方式中,左锚定件和右锚定件中的至少一个包括螺钉(316),该螺钉(316)延伸穿过其中并且被配置为将轴杆(318)抵靠相应的锚定件(310、312)夹紧,从而防止轴杆(318)和适配器(302)进一步旋转。

[0190] 在一些实施方式中,适配器(302)被配置为经由轴杆(例如,左轴杆部分和右轴杆部分)围绕纵向轴线(315)旋转。在一些实施方式中,适配器(302)与轴杆(318)的旋转一致地移动。在一些实施方式中,适配器被配置为旋转360度。在一些实施方式中,适配器被限制为从约90度至约270度旋转。在一些实施方式中,适配器被限制旋转约150度。在一些实施方式中,适配器被限制为相对于解剖学部分沿任一方向(例如,顺时针或逆时针)旋转约75度。在一些实施方式中,如本文所述的锁定机构提供对适配器的旋转移动的限制。

[0191] 在一些实施方式中,适配器(302)包括壳体,其中壳体包括近侧部分(305)和远侧部分(304)。在一些实施方式中,近侧部分(305)具有近侧开口,适配器(302)被配置为通过该近侧开口同时或一次一个地接纳超声探头和光声探头。在一些实施方式中,远侧部分(304)包括远侧开口。在一些实施方式中,如本文所述的超声探头或超声探头延伸部(UPE)被配置为通过近侧开口由适配器接纳。在一些实施方式中,超声探头被配置为经由适配器(302)与对象的解剖学部分对准(例如,视场对准),其中超声探头与解剖学部分之间的对准角度可以经由适配器(302)的旋转调整。在一些实施方式中,超声探头与解剖学部分之间的对准角度可以调整0度至360度。如本文所述,在一些实施方式中,超声探头与解剖学部分之间的对准角度被限制为适配器的旋转移动。如本文所述,螺钉(316)使得适配器(302)的旋转位置能够被锁定,以便防止适配器(302)进一步旋转,并且从而使得能够实现超声探头与要固定的解剖学部分之间期望的对准角度。

[0192] 图27描绘了用于血管中血液氧合的超声引导光声测量的方法(400)的非限制性示例的流程图。该方法适用于本文描述的能够铰接超声探头相对于基座的角度角的任何装置,诸如至少本文在图22-图26中描述的装置。如本文所述,目标血管可以包括左无名静脉、右无名静脉、上腔静脉、主动脉、右颈内静脉、左颈内静脉、左锁骨下静脉、右锁骨下静脉,或其组合。

[0193] 参考图27,首先将装置的基座(步骤402)抵靠对象的解剖学部分放置。在一些实施

方式中,解剖学部分是对象的胸部,例如上胸部、颈部区域、躯干、背部、头部、手臂、腿部等。一旦基座已经抵靠解剖学部分放置,继而超声探头通过耦合到基座的适配器定位(步骤404),其中超声探头相对于解剖学部分定位。超声探头可以是本文所述的任何超声探头。在一些实施方式中,超声探头通过插入到适配器壳体中来定位。在一些实施方式中,超声探头通过插入到超声探头延伸部(UPE)中来定位,其中UPE被配置为插入到适配器壳体中。一旦超声探头已被定位,超声探头就能够以期望的对准角度与解剖学部分对准。在一些实施方式中,期望的对准角度将对应于将超声探头与解剖学部分的位置对准,从而将超声探头与目标血管的位置对准。在一些实施方式中,目标血管是左无名静脉、右无名静脉、上腔静脉、主动脉、右颈内静脉、左颈内静脉、左锁骨下静脉、右锁骨下静脉,或其组合。在一些实施方式中,通过旋转适配器来调整超声探头与解剖学部分之间的对准角度(步骤406),以便将超声探头与目标血管的估计位置对准。

[0194] 一旦超声探头已经以期望的角度对准,超声探头就被激活以获得解剖学部分的超声图像(步骤408)。在一些实施方式中,如本文所述的系统控制器(例如,图22)用于激活超声探头并显示解剖学部分的图像。如果获得的超声图像没有描绘出目标血管,则可以通过旋转适配器来调整超声探头与解剖学部分之间的对准角度,从而识别不同的对准角度来定位目标血管。在一些实施方式中,所获得的超声图像描绘了目标血管,但可能对应于(以与超声探头相同的对准角度定位的)光声探头进行的血液氧合测量的不期望的对准。因此,适配器可以旋转,以便提供光声探头与解剖学部分之间的更好的对准角度,从而提供光声探头与目标血管之间的更好的对准。如果对准角度已经被调整多次,使得适配器没有其他旋转位置可用于更好地对准超声探头和目标血管,则可以将装置移动(步骤410)到对象身上的另一位置,从而重新开始迭代以识别超声探头和与目标血管对准的解剖学部分之间的最佳对准角度。在一些实施方式中,装置被移动到解剖学部分的另一位置(例如,在对象的胸部上横向移动)。在一些实施方式中,装置被移动到另一解剖学部分(例如,从胸部移动到颈部)。在一些实施方式中,装置被移动以便同时放置在两个或更多个解剖学部分上。

[0195] 如果所获得的超声图像描绘了目标血管,则适配器的旋转位置随后被锁定(步骤412)以防止适配器的进一步旋转。这使得能够确保超声探头与解剖学部分之间的对准角度。在一些实施方式中,适配器的旋转位置经由诸如图23-图25中的本文所述的锁定机构或图26中的螺钉被锁定。在一些实施方式中,基座还固定至对象,从而降低适配器移位并损害超声探头与解剖特征之间的所识别的对准角度的风险。在一些实施方式中,使用粘合剂(诸如医用级粘合剂、双面粘合剂)将基座固定至对象。一旦适配器的旋转位置已被固定,并且任选地基座已被固定至对象,则可以从适配器移除超声探头(或者移除UPE),并且可以通过适配器相对于解剖学部分定位光声探头(步骤414)。在一些实施方式中,光声探头通过插入到适配器壳体中来定位。在一些实施方式中,光声探头通过插入到光声探头延伸件(OPE)中来定位,其中OPE插入到适配器壳体中。由于适配器的旋转位置已被锁定,所以光声探头与解剖学部分上的位置对准,该位置使光声探头与目标血管对准。因此,可以操作光声探头来测量目标血管内的血液的氧合(步骤416)。在一些实施方式中,如本文所述的系统控制器(例如,图22)用于操作光声探头并显示血液氧合水平。在一些实施方式中,通过锁定适配器的旋转位置,并且可选地将基座附接到对象,可以使用该装置来执行血液氧合测量,而不需要用户或管理员握住光声探头以维持与目标血管的对准。

[0196] 在一些实施方式中,对于本文和图27中描述的方法,基座被放置在对象的第一解剖学部分上方,并且超声探头与受检者的第二解剖学部分对准。在一些实施方式中,第一解剖学部分是颈部部分,并且第二解剖学部分是胸部部分。在一些实施方式中,第一解剖学部分是胸部部分,并且第二解剖学部分是颈部部分。在一些实施方式中,对准角度是指超声探头(和/或光声探头)与第二解剖学部分之间的对准。

[0197] 尽管上述步骤示出了根据本文的许多实施方式的用于测量来自一个或多个对象的一个或多个参数的方法400,但是本领域普通技术人员将认识到基于本文描述的教导的许多变化。这些步骤可以以不同的顺序完成。可以添加或删除步骤。一些步骤可以包括子步骤。许多步骤可以尽可能有益于测量地重复。

[0198] 方法400的一个或多个步骤可以用本文所述的电路来执行,例如,处理器或逻辑电路(诸如用于现场可编程门阵列的可编程阵列逻辑)中的一个或多个。该电路可被编程以提供和/或便于方法400的一个或多个步骤,并且该程序可包括存储在计算机可读存储器上的程序指令或逻辑电路(诸如可编程阵列逻辑或现场可编程门阵列,举例而言)的编程步骤。

[0199] 模式2:双安装超声引导和光声测量装置。在双安装模式中,超声探头和光声探头两者安装在保持器中,并且一旦使用所包含的U/S探头识别并定位感兴趣的血管,就使用光声探头执行光声测量。超声成像和光声测量也可以同时且连续地执行。光声探头的轴线可以平行于超声探头的轴线。或者,可以相对于超声探头的轴线以某个角度调节光声探头的轴线,以提供从组织中的特定深度(特别是从感兴趣的血管的深度)的精确探测。

[0200] 图14A-图14B描绘了组合的超声成像和光声监测探头。超声成像探头,具体描绘为Vivid e i12L-RS(GE)U/S探头,与微型光声探头组合在一个外壳(60)中。双装置的元件参见图14B,其示出了超声探头面(61)和具有较大圆圈的敏感元件(62)和用于光传输(较小黑圆圈)的光纤(63)的光声探头。组合探头的底部部分(64)具有凹口,该凹口可以填充模制凝胶垫以用于与组织进行声学匹配。

[0201] 图15A-图15C描绘了组合的超声成像和光声监测探头,其中多普勒超声系统适于组合用于光声监测。在图15A的描绘示例中,示出了组合仪器原型,其由手持式多普勒超声系统(型号MD2 VP4HS(4MHz探头,Huntleigh Technology Plc.)通过添加光源和光声换能器与光声系统相组合而构建。如图15B所示,组合探头壳体(70)的底部可以覆盖有模制凝胶垫(72)。组合探头的外壳允许使用更大的多普勒探头,诸如所描绘的VP4HS探头(74)。或者,可以使用铅笔状探头IPP3(未示出)并将其牢固地安装在图15C的组合探头中。光声换能器插入到孔(78)中。脉冲激光光源也将安装在壳体中用于通过孔(76)进行光声刺激。使用该原型探头,测量贵要静脉中的光声信号和血液氧合,如图15D-图15E所示。图15D示出了在使用多普勒探头检测贵要静脉后从贵要静脉记录的光声信号。贵要静脉氧合的连续光声监测呈现在图15E中。血液氧合的平均值和标准差分别为80.1%和1.9%。

[0202] 图16A-图16B分别示出了双安装超声引导和光声测量装置的两个实施方式的侧视图和斜视图。在这两种情况下,保持器(70)牢固地安装超声探头(74)、光源(76)和光声探头(78)。光声探头(78)可以包括印刷电路板(79)和其他电子器件。光声换能器的面由膜(81)保护,诸如举例而言5-15mil的聚保护膜。在一些实施方式中,膜为10mil。对象的皮肤被形象地示出为(80),以及通过超声场(88)、光声刺激光路(86)和光声探究场(84)的静脉(82)的探究路径。在图16A中,探头定位在同一平面中并以特定角度彼此对准,以提供从特定深

度的光声探测以及从该深度的血液氧合的准确测量。

[0203] 图16B描绘了双超声(或多普勒)探头和光声探头的另一实施方式。探头定位在不同的平面中并以特定的角度对准,以提供从特定深度的光声探测,并从该深度的血液氧合的准确测量。

[0204] 图16C示出了双安装超声引导和光声测量装置的实施方式的倾斜底视图,示出了牢固地安装超声探头(74)、光源(76)和光声换能器(78)的保持器(70)。在所描绘的示例中,保持器(70)包括中空内部空间(90),探头的内部部件驻留其中。在某些实施方式中,中空内部空间被设计成填充有接触超声学传感器和光声学传感器两者的声学凝胶。

[0205] 声学背衬材料可以定位在光声换能器后面的保持器中。它为传感器提供支撑(用于压力波的宽带检测)并吸收穿过传感器的振动,以防止信号中出现不期望的振铃,并将部分信号与振铃噪声分离。在一些实施方式中,衰减器包括大量塑料材料,诸如环氧树脂材料。

[0206] 图17提供了包括牢固地安装超声探头(74)、传输光的光纤电缆(92)和光声探头(78)的保持器(70)的实施方式的工程图。所描绘的实施方式中还包括用于用声学凝胶填充和再填充空腔(90)的填充管(93)。

[0207] 模式3:使用相同的超声检测器/阵列执行超声成像和光声测量。在此共享模式中,首先使用超声阵列执行第一超声成像。继而,引导到感兴趣的血管的光脉冲在血管中产生光声波,并且这些光声波通过超声阵列检测。超声成像探头作为光声波检测器的共同使用提供了用于监测和检测由光源在组织(包括血管)中诱导的光声波的超声引导。首先,使用标准超声成像模式找到感兴趣的血管,该标准超声成像模式基于在探头中生成超声,将其引导至组织,并检测来自组织的超声回波信号。一旦找到血管,光辐射就会被导向到组织。组织中生成的光声波传播到超声探头,并且超声探头的超声敏感检测器检测来自组织的光声波。继而由超声系统记录并分析光声信号以显示氧合情况。

[0208] 尽管这些模式中的每一种都有优点和缺点,但取决于具体应用、血管位置及其几何形状,它们都可以用于超声引导光声监测。无论以任何一种模式使用,在某些实施方式中,利用1-18MHz频率范围内的超声波来定位待通过光声学测试氧饱和度的血管。在其他实施方式中,利用4-13MHz频率范围内的超声波来定位待通过光声学测试氧饱和度的血管。在某些实施方式中,利用频率 $13 \pm 1$ MHz的超声来定位待通过光声学测试氧饱和度的血管。

[0209] 注意,术语“多普勒”在本文中可与超声(U/S)互换使用,因为多普勒利用超声。“多普勒”已成为医学成像中“速度测量”的同义词,但如本文所用,多普勒可与超声互换使用。在本文使用术语“多普勒”之处,是因为U/S探头特别适于具有速度测量能力,尽管这不是必需的。超声成像系统通常还具有多普勒功能,因此它们可以提供图像中血管的超声成像和速度测量两者。图15中的多普勒系统不是成像系统,当其探头导向到血管时,它提供没有图像的声音信号。因此,利用这种声音信号,人们可以将光声探头导向到最佳方向并位于体内的最佳位置。如果需要,可以采用成像。

[0210] 许多波长适合氧合测量的光源可用于光声系统中,包括但不限于:光参量振荡器(OPO)、激光二极管、发光二极管(LED)、染料激光器和固态激光器(诸如Nd:YAG激光器、紫翠宝石激光器(Alexandrite laser))。在某些实施方式中,光源可以包括一个或多个激光二极管或发光二极管。监视器的光源可以被配置为生成具有 $1\mu\text{J}$ 至 $1\text{mJ}$ 能量的光。监视器的光

源可以被配置为生成具有685-715nm、715-745nm、745-775nm、790-820nm或845-875nm中的两个或更多个,诸如700nm、730nm、760nm、800nm、805nm或860nm中的或更多个,范围内的波长的光。来自光源的光诸如经由包括一根或多根光纤的电缆来传送,该一根或多根光纤被配置为将光源生成的光引导至探头头部的光输出件。

[0211] 许多声学检测器可用于光声系统中,包括但不限于:基于压电材料(诸如压电聚合物和压电陶瓷)的压电检测器、电容式微机械超声换能器(CMUT)以及基于光学的超声检测器(诸如干涉检测器、光束偏转探测器、压敏光学元件)。在某些实施方式中,声学检测器还可以包括用于声学换能器的放大器。探头头部还可以包括电磁屏蔽件,其保护声学传感器和放大器免受电磁干扰。探头还可包括声衰减器,其被配置为吸收探头头部中不期望的振铃。

[0212] 在一些实施方式中,声学检测器包括压电换能器,其使用压电效应来测量压力、加速度、应变或力的变化并将其转换成电信号。传感器可以通过间隔元件与电磁屏蔽间分开,该间隔元件可以由诸如聚酰胺的聚合物材料制成。在一些实施方式中,间隔元件的厚度约为0.005至5mm。

[0213] 声学传感器生成的电信号经由一根或多根电线传输到印刷电路板(“PCB”)。PCB包括前置放大器,该前置放大器放大从传感器接收到的信号,然后将信号沿着其他电线传输到系统的监视器或计算机。前置放大器可以被配置为在约500kHz处提供约40dB的增益,其在从约40kHz至约10MHz的范围内具有约3dB的带宽。PCB还可以包括数字转换器,其被配置为将由声学传感器检测到的声学信号数字化。例如,数字转换器可以被配置为响应于来自连接到探头的激光二极管子系统的触发信号,以至少约20MHz对来自前置放大器的声信号进行采样,如本文所述。数字转换器可以例如存储约1000个声信号样本,并且将样本块传输到连接到光声探头并控制光声探头的操作的控制台单元的处理单元,用于样本的波形平均。声学背衬材料可以定位在声学传感器后面。它为传感器提供支撑(用于压力波的宽带检测)并吸收穿过传感器的振动,以防止信号中出现不期望的振铃,并将部分信号与振铃噪声分开。在一些实施方式中,衰减器包括大量环氧树脂。探头的内部部件驻留于其内的中空内部空间可以是基本上圆柱形的,其直径在约8mm至约10mm的范围内,并且高度为约10mm。

[0214] 探头可以被设计成减少在使用之间难以清洁和消毒的区域,诸如壳体外部表面中的凹槽或凹处。替代地或组合地,探头可以包括被配置为放置在壳体上的一次性盖,以便减少在使用之间清洁和消毒探头的需要。探头优选地被配置为使得其部件可以承受在消毒溶液中浸泡以进行灭菌。

[0215] 在图4C中,光声探头使用压电陶瓷锆钛酸铅( $\text{Pb}[\text{Zr}(x)\text{Ti}(1-x)]\text{O}_3$ ) (“PZT”),厚度为2mm,面积为3x3 mm。在图9A和图9B中,光声探头使用压电聚合物聚偏二氟乙烯(“PVDF”),厚度为110 $\mu\text{m}$ ,面积为4x6mm。探头内置有专门设计的微型前置放大器,带宽(3dB级别)为40kHz<f<10MHz。在图12中,光声探头使用PVDF,厚度为110 $\mu\text{m}$ ,直径为6mm,带前置放大器。在图13D中,光声探头使用PVDF,厚度为52 $\mu\text{m}$ ,面积为2x3 mm,带有前置放大器。在图14A和图14B中,光声探头使用PVDF,厚度为110 $\mu\text{m}$ ,直径为7mm。在图15A-图15C中,光声探头采用PVDF,厚度为110 $\mu\text{m}$ ,直径为8mm。该探头并入到小型椭圆形保持器中,用于与多普勒U/S探头(Huntleigh)组合。

[0216] 在某些实施方式中,光声系统包括控制台单元和手持式探头。在某些实施方式中,

控制台单元包括控制器、处理器、光电二极管阵列、声学处理子系统和冷却子系统。探头将来自,诸如光学参量振荡器(OPO)、激光二极管、发光二极管(LED)、脉冲激光二极管、染料激光器或固态激光器(例如Nd:YAG激光器、紫翠宝石激光器)等光源的光信号导向到对象组织。探头还包括接收响应于导向光信号而生成的声学信号的声学换能器。

[0217] 处理器可以被配置为响应于测量的声压来确定对象的氧合。编程器可被编程以提供检测方法的一个或多个步骤,并且程序可包括存储在计算机可读存储器上的程序指令或逻辑电路的编程步骤,诸如可编程阵列逻辑或现场可编程门阵列,举例而言。对于氧饱和度的测量,当信号良好(即背景较低)时,应用公式来测量氧合。理论上,氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白具有不同吸收的任何波长都可用于氧合测量。为了测量氧合,至少使用两个波长。在某些实施方式中,利用三波长方法(760、800和850nm)。

[0218] 在某些实施方式中,使用760nm和800nm的波长。这对波长很好,因为氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白在760nm处的吸收光谱有很大差异,而800nm是参考点,因为氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白具有相同的吸收(等吸光点)。

[0219] 在某些实施方式中,这对波长是1064nm和800nm,因为氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白在1064nm处的吸收存在很大差异。在其他实施方式中,利用760nm和1064nm,因为在这两个波长下,氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白吸收存在很大差异。

[0220] 一般而言,对于任何波长, $i$ :

$$[0221] \quad R_i = a_i + b_i \times SO_2$$

[0222] 为了导出三波长算法,两边减去1.0会产生信号差:

$$[0223] \quad R_i - 1 = a_i + b_i \times SO_2 - 1$$

$$[0224] \quad \frac{A_i}{A_{800}} - 1 = \frac{A_i - A_{800}}{A_{800}} = a_i + b_i \times SO_2 - 1$$

[0225] 我们将这种差异 $A_i - A_{800}$ 称为差分幅度,并将其标记为 $D_i$ 。为了确定760nm处的差分幅度, $D_{760}$ ,我们将血液吸收光谱中的760nm处的吸收系数代入,以得到方程:

$$[0226] \quad \begin{aligned} \frac{D_{760}}{A_{800}} &= a_{760} + b_{760} \times SO_2 - 1 = 2.02 - 1.31 \times SO_2 - 1 \\ &= 1.02 - 1.31 \times SO_2 \end{aligned}$$

[0227] 同样,在1064nm处,我们得到:

$$[0228] \quad \begin{aligned} \frac{D_{1064}}{A_{800}} &= a_{1064} + b_{1064} \times SO_2 - 1 = -0.23 + 1.45 \times SO_2 - 1 \\ &= -1.23 + 1.45 \times SO_2 \end{aligned}$$

[0229] 为了删除 $A_{800}$ ,等式1可以除以等式2如下。

$$[0230] \quad \frac{D_{760}}{D_{1064}} = \frac{1.02 - 1.31 \times SO_2}{-1.23 + 1.45 \times SO_2}$$

[0231] 求解 $SO_2$ 得到:

$$[0232] \quad D_{760} (-1.23 + 1.45 \times SO_2) = D_{1064} (1.02 - 1.31 \times SO_2)$$

$$[0233] \quad SO_2 (1.45D_{760} + 1.31D_{1064}) = 1.23D_{760} + 1.02D_{1064}$$

$$[0234] \quad SO_2 = \frac{1.23D_{760} + 1.02D_{1064}}{1.45D_{760} + 1.31D_{1064}}$$

[0235] 由于黑色素在1064nm处的吸收较低,因此最后一个SO<sub>2</sub>方程可用于测量来自头发或皮肤黑色素的背景较高的对象的氧合。

[0236] 以上SO<sub>2</sub>的最后方程可用于使用来自头发或皮肤黑色素的背景较高的任何(坏或好)信号来测量氧合。因此,在某些实施方式中,即使在高背景条件下,也可以使用光信号的一个、两个、三个或更多个波长或者光信号的两个或更多个波长对来光声地测量氧合。上述波长仅是示例,并且也可以考虑使用如上文和本文所述的其他波长。用于各种公式和方程的上述系数也仅是示例,并且还考虑使用用于上述公式和方程的其他系数。

[0237] 控制台还可以包括耦合到光学子系统、声学传感器子系统和处理器的电源。控制台还可以包括耦合到处理器的显示器以向用户显示所确定的氧合。显示器可以包括用于操作控制台的触摸屏。控制台还可以包括包围激光二极管子系统、声学传感器子系统和处理器的壳体。控制台还可以包括第二冷却风扇,其可以耦合到处理器或声学传感器子系统中的一个或多个,用于冷却控制台。处理器能够访问对象的医疗记录。

[0238] 控制台还可以包括用于诸如激光二极管子系统的光源的输出端口和用于声学传感器子系统的输入端口。输出端口和输入端口可以被配置为耦合到传感器模块或光声探头以将一个或多个光脉冲发射到对象的组织并且接收在组织中生成的声压。输出端口和输入端口可以被配置为用包括一根或多根光纤的电缆耦合到传感器模块或光声探头。冷却子系统可以包括温度控制器,该温度控制器可以包括用于测量光源的温度的温度传感器和用于添加或移除热量以响应于所测量的温度来调节光源的温度的第一热电冷却器。虽然本文已经示出并描述了本公开的优选实施方式,但是对于本领域技术人员而言显而易见的是,仅通过示例的方式提供了这样的实施方式。在不脱离本公开内容的前提下,本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实践本公开内容时可以采用本文描述的本公开内容的实施方式的各种替代方案。

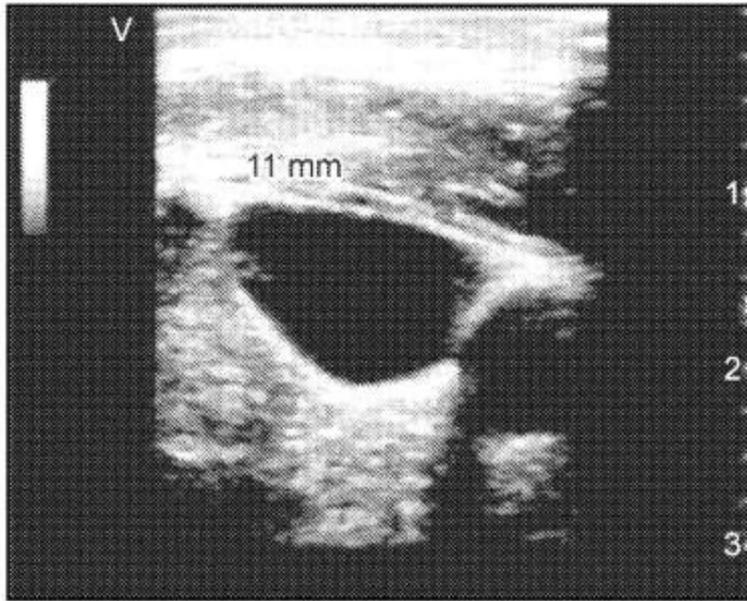


图1A

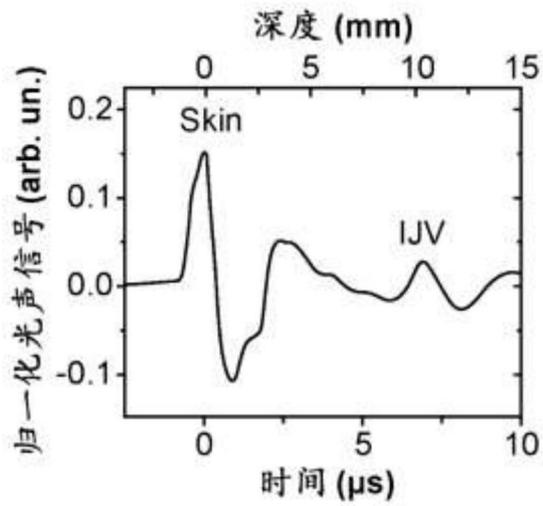


图1B

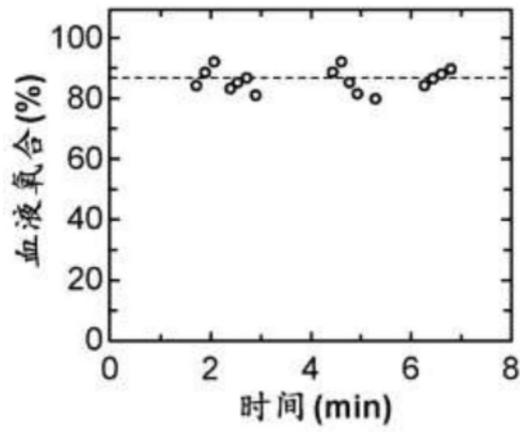


图1C

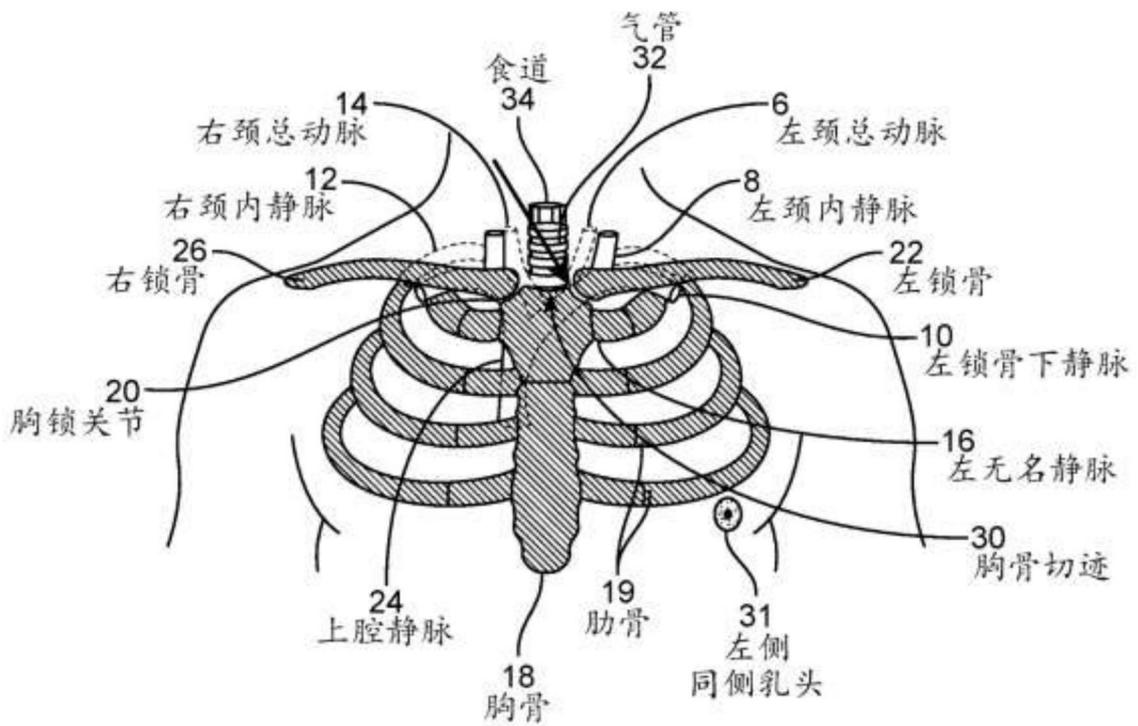


图2

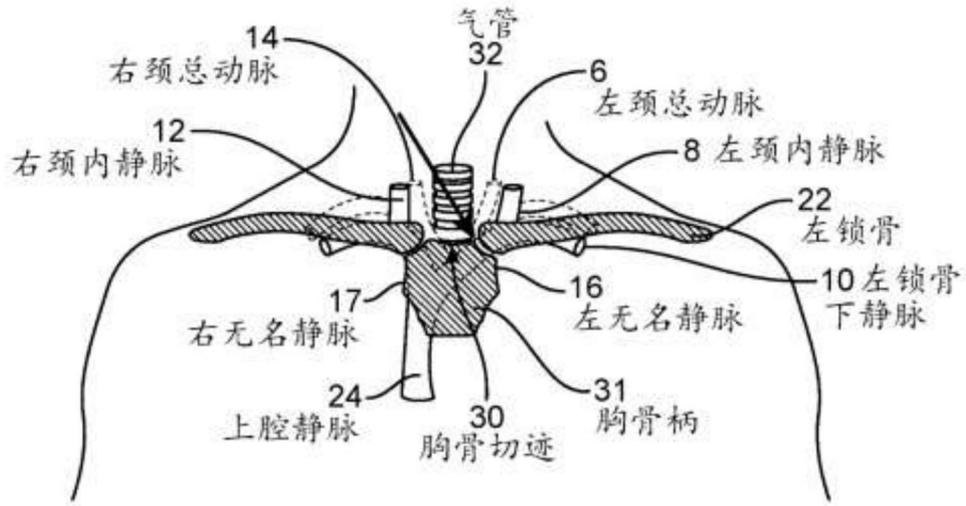


图3

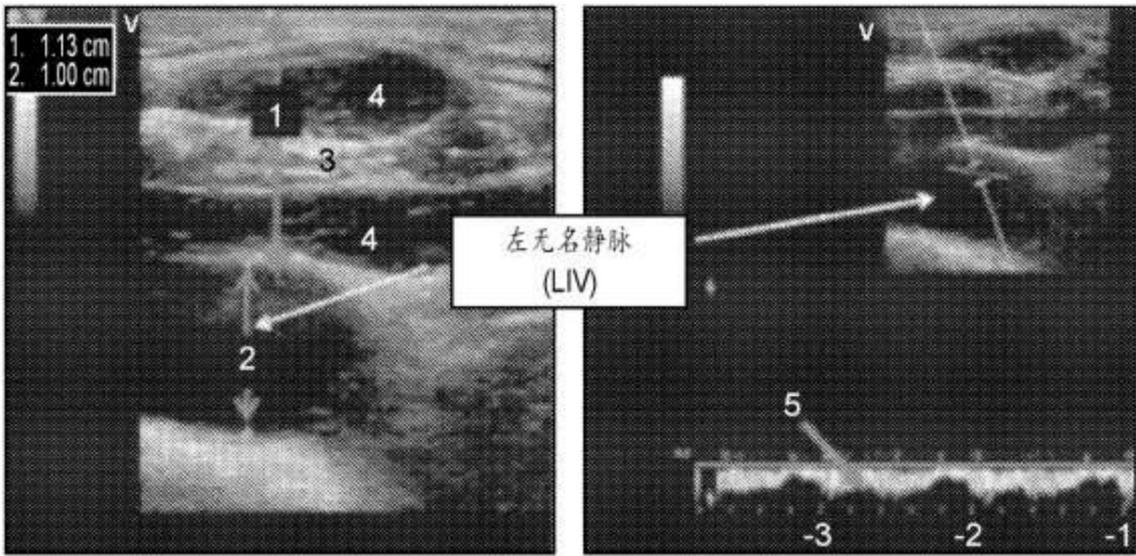


图 4A

图 4B

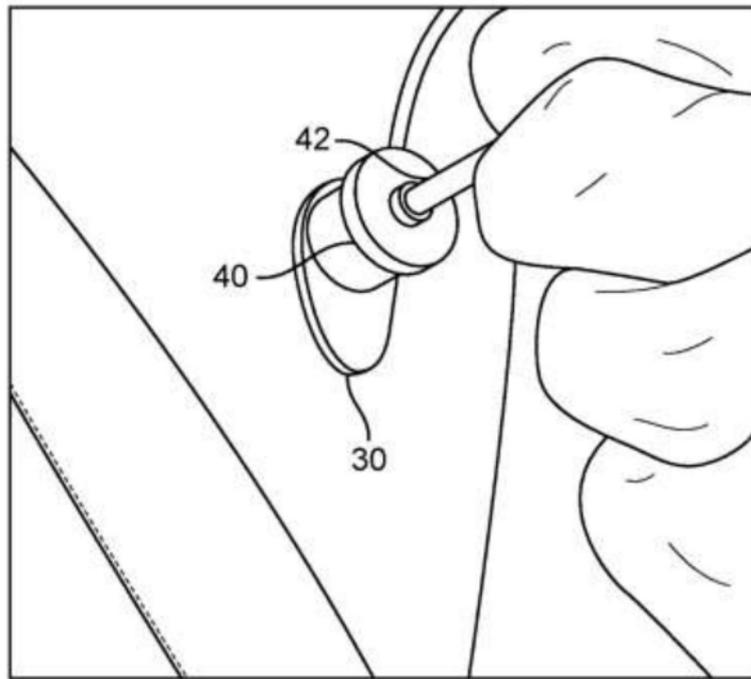


图4C

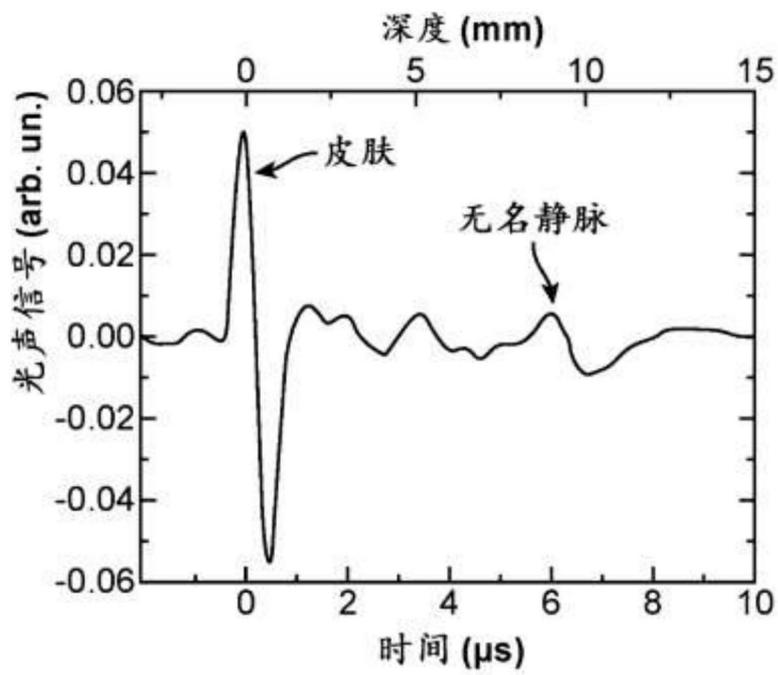


图5A

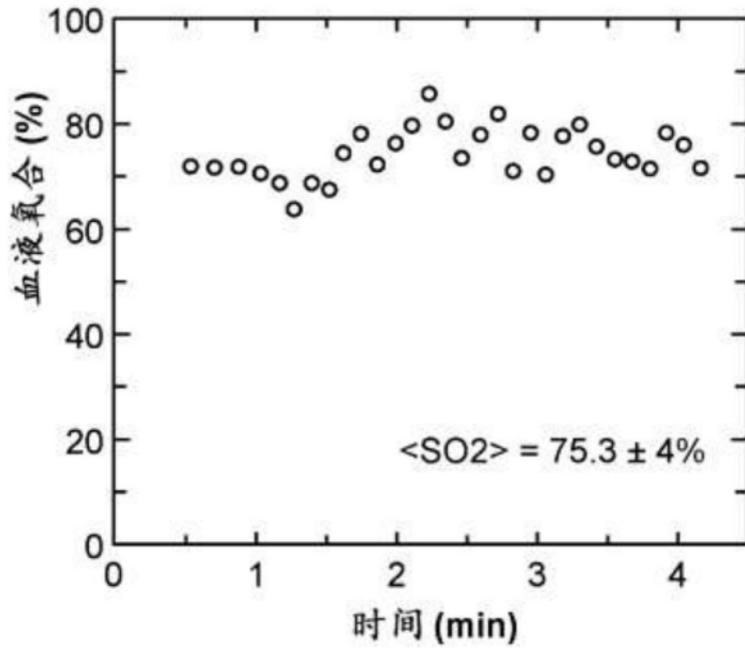


图5B

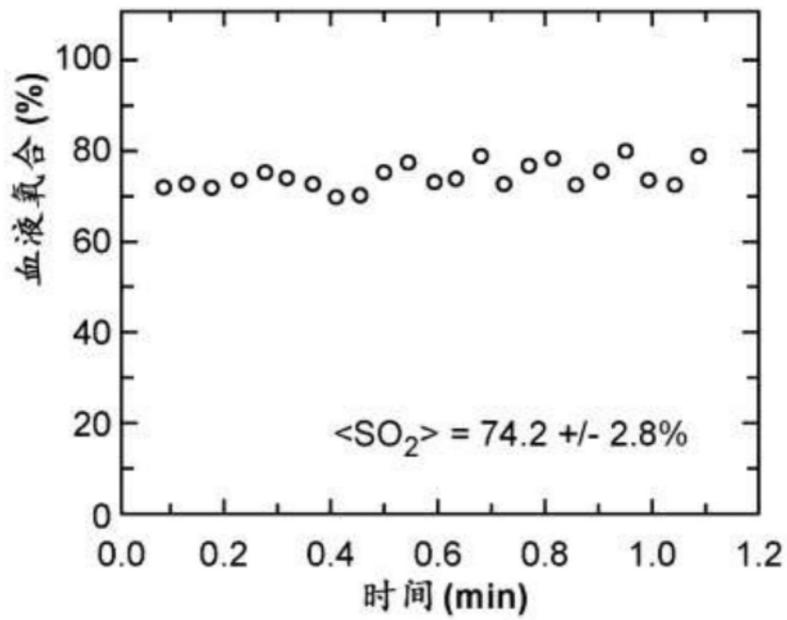


图6A

用激光二极管系统进行的无创光声监测(对象9)  
无名静脉氧合

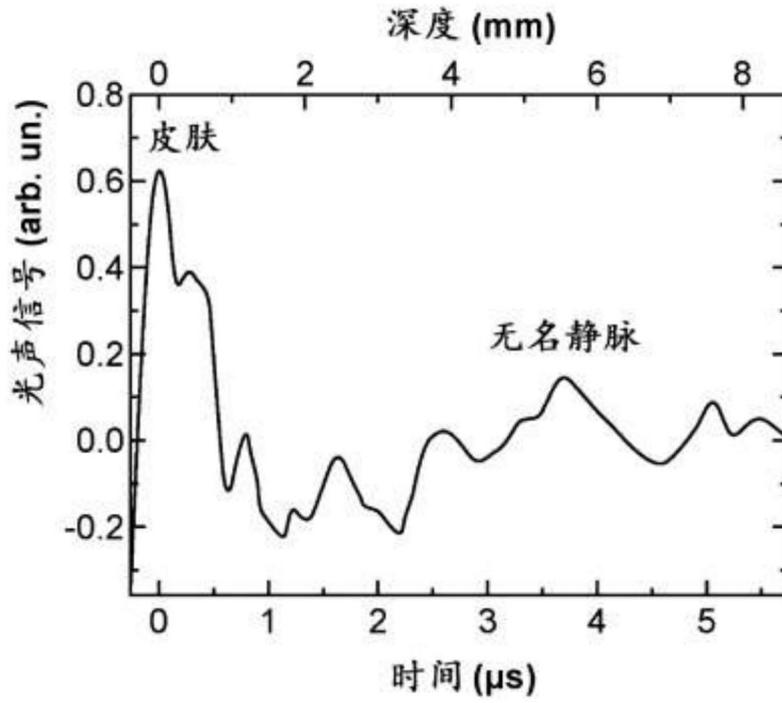


图6B

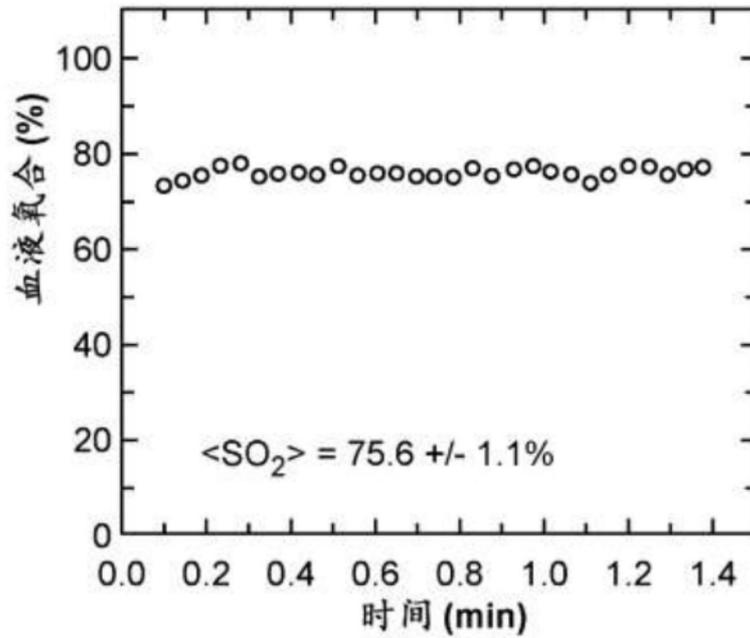


图7A

用激光二极管系统进行的无创光声监测(对象-9):  
颈内静脉氧合

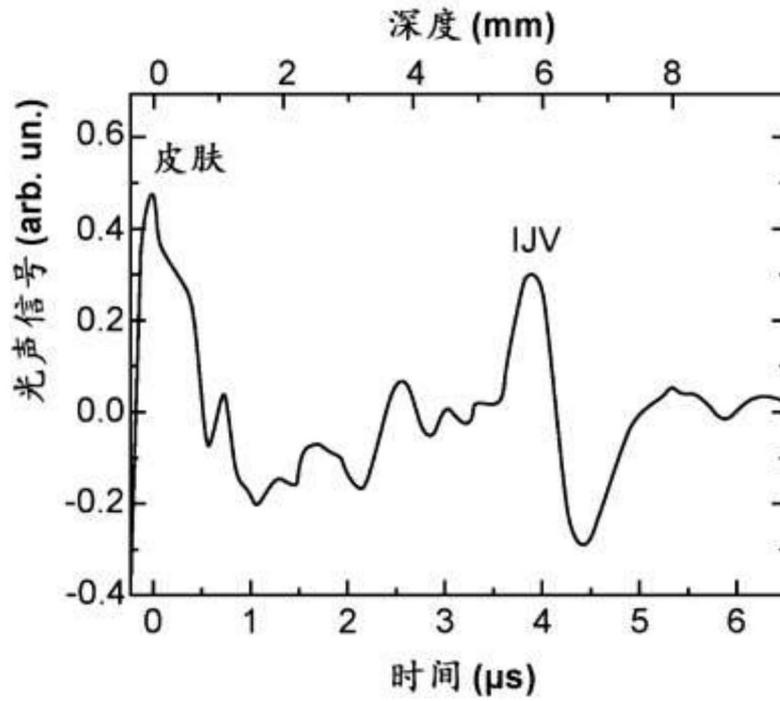


图7B

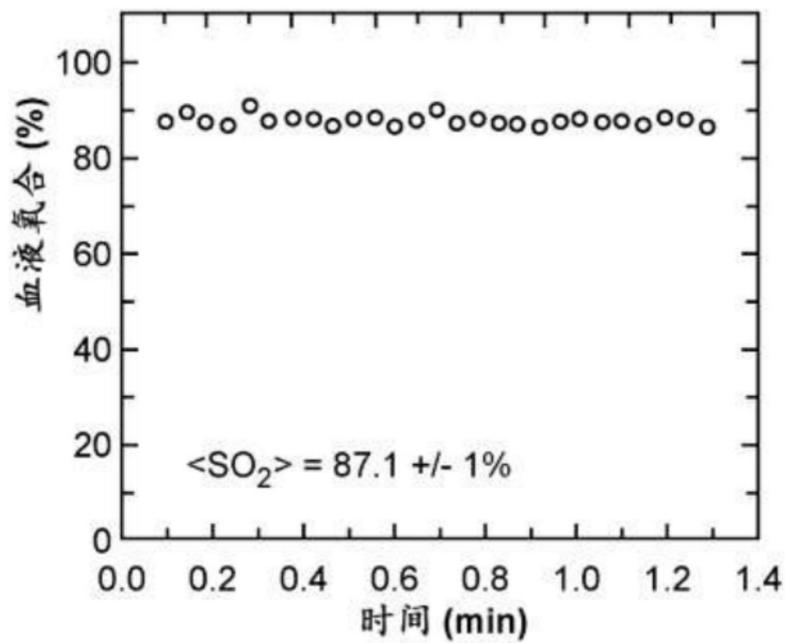


图8A

用激光二极管系统进行的无创光声监测(对象-9):  
颈外静脉氧合

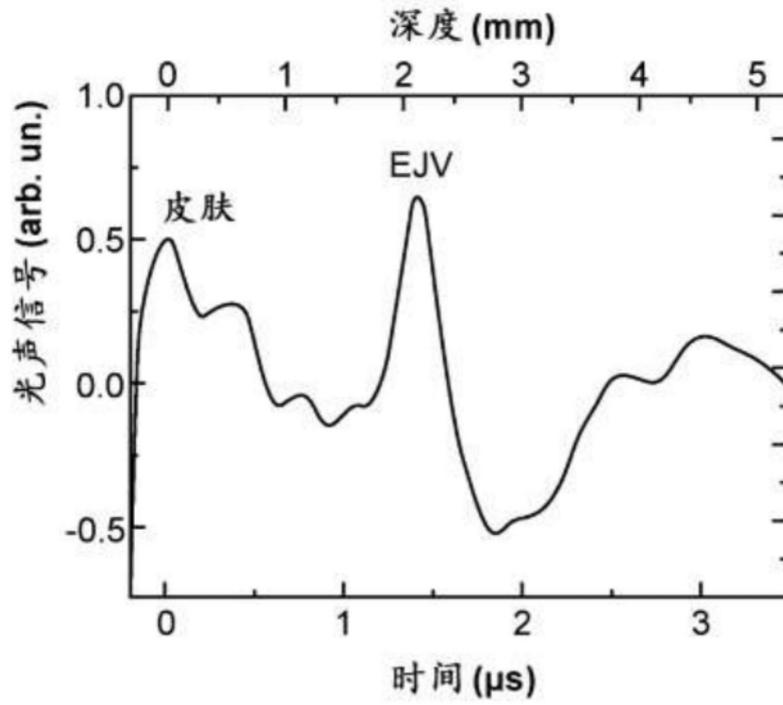


图8B



图9A

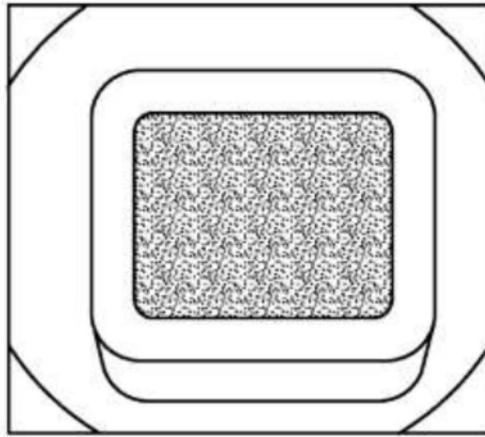


图9B

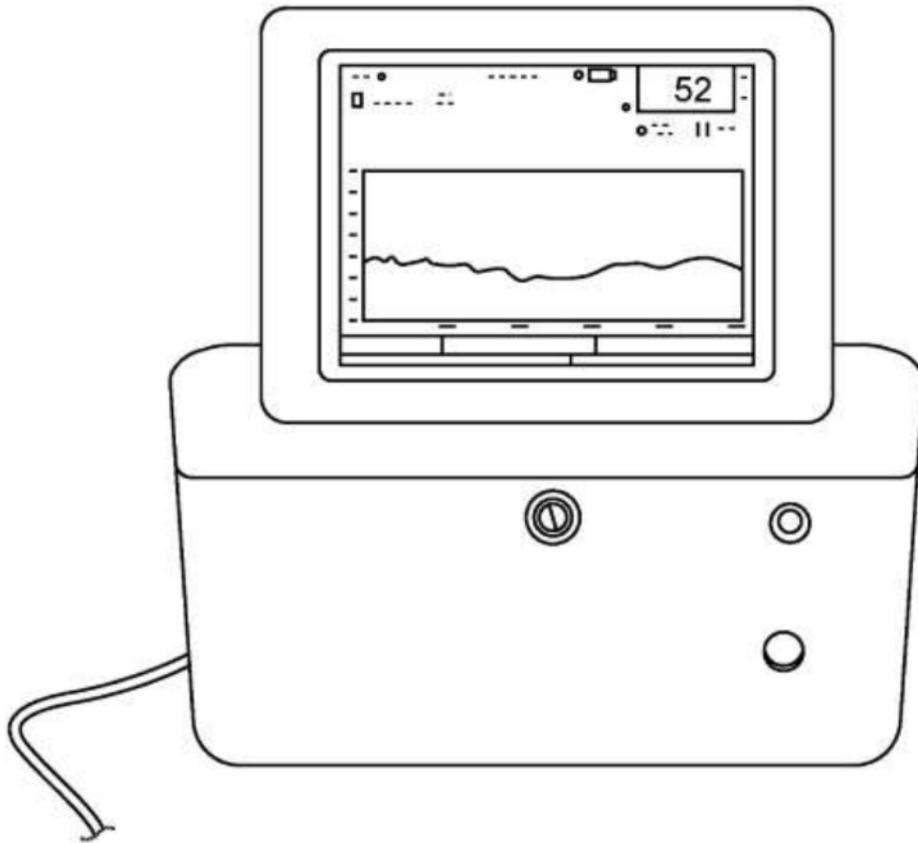


图9C

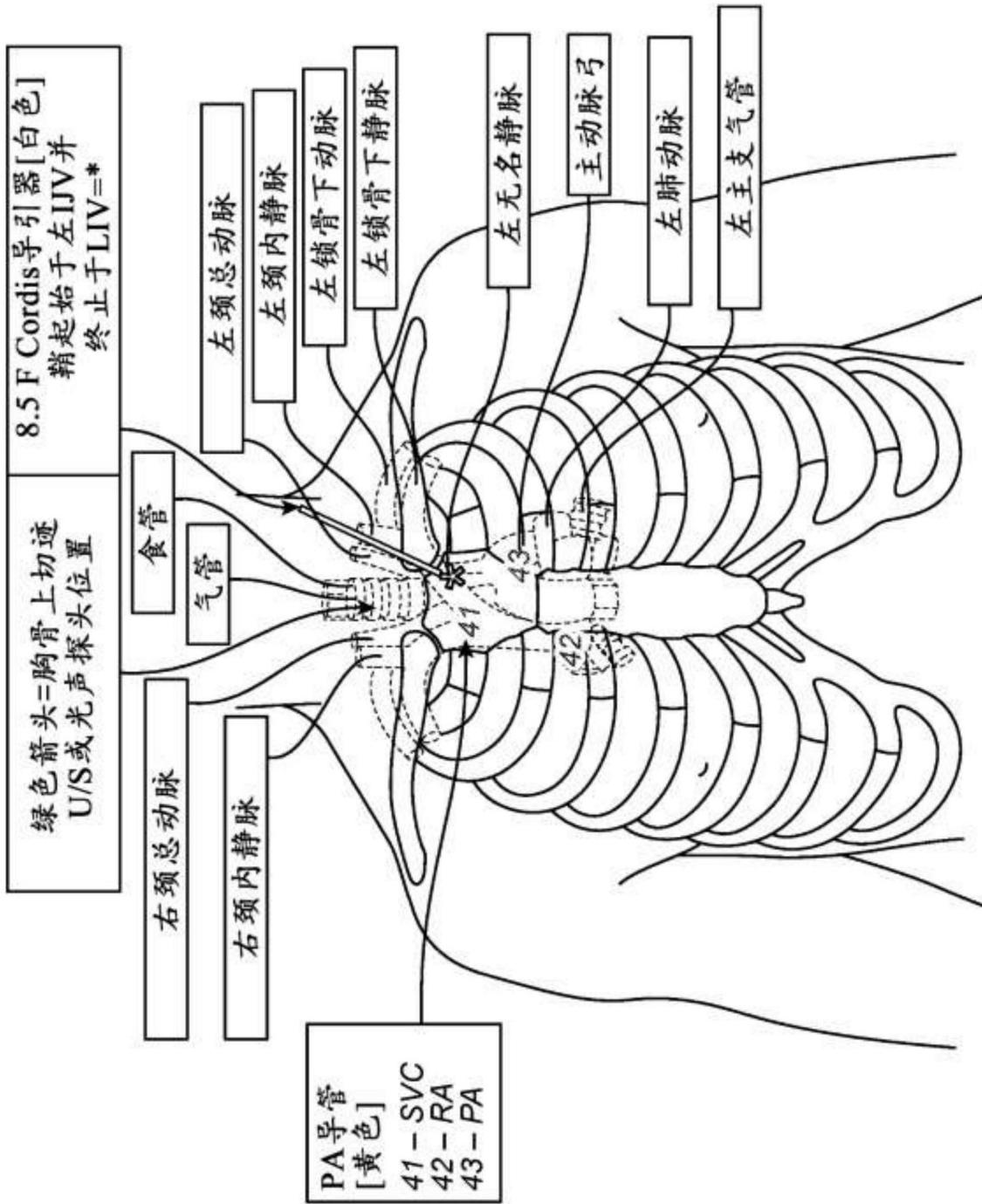


图10

出血分类-静脉氧合的应用

类别	失血	静脉氧合	梯度	治疗
NML	0	$S_{IJV}O_2 = 70-80\%$ $S_{LIV}O_2 = 70-80\%$	零	无
I	<15%(0.75 1)	$S_{IJV}O_2 = 70-80\%$ $S_{LIV}O_2 = 50-60\%$	↑	最小
II	15-30%(0.75-1.5 1)	$S_{IJV}O_2 = 70-80\%$ $S_{LIV}O_2 = 40-50\%$	↑	静脉输液
III	30-40%(1.5-2 1)	$S_{IJV}O_2 = 50-70\%$ $S_{LIV}O_2 = 30-50\%$	↑	输液和浓缩RBC
IV	>40%(>2 1)	$S_{IJV}O_2 = 30-50\%$ $S_{LIV}O_2 = 30-40\%$	零	休克: 积极干预

$S_{VO_2 IJV}$  = 颈内静脉氧饱和度  
 $S_{VO_2 LIV}$  = 无名静脉氧饱和度  
 梯度 =  $[S_{IJV}O_2] - [S_{LIV}O_2]$

图11

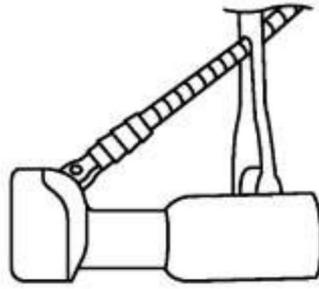


图12

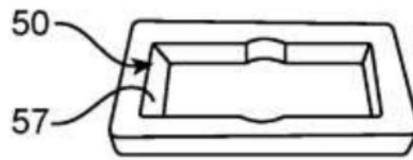


图13A

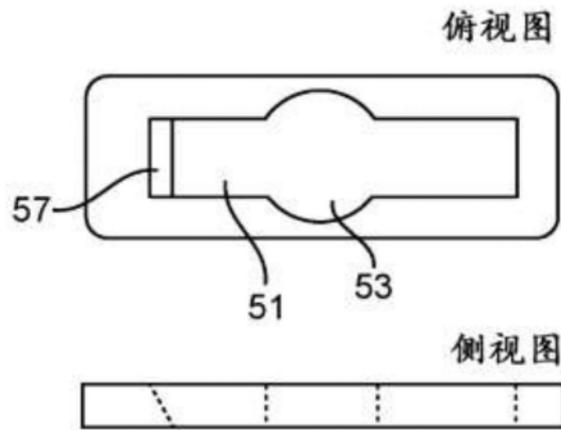


图13B

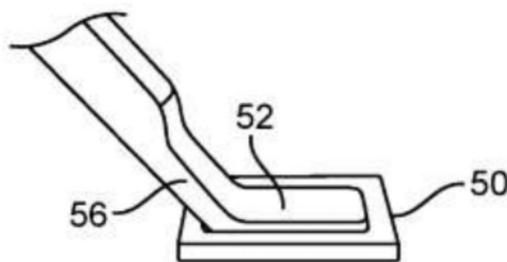


图13C

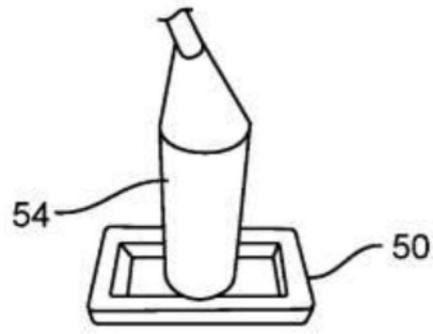


图13D

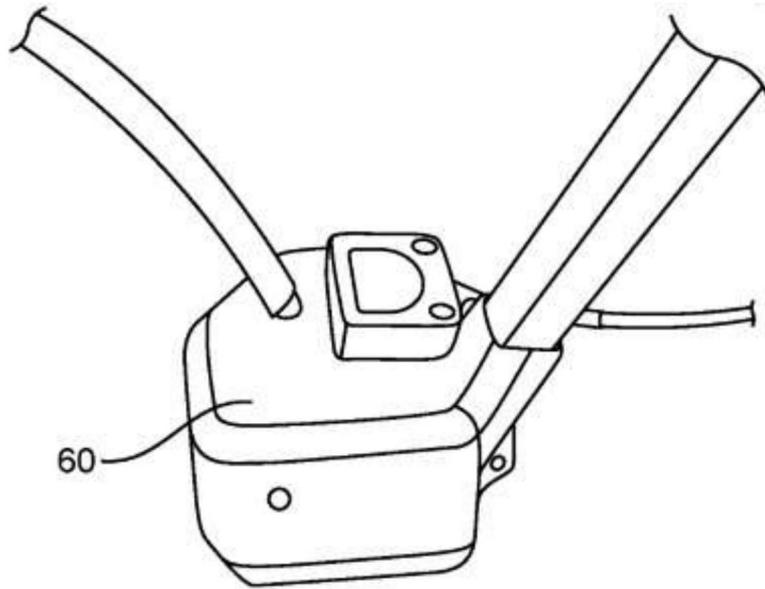


图14A

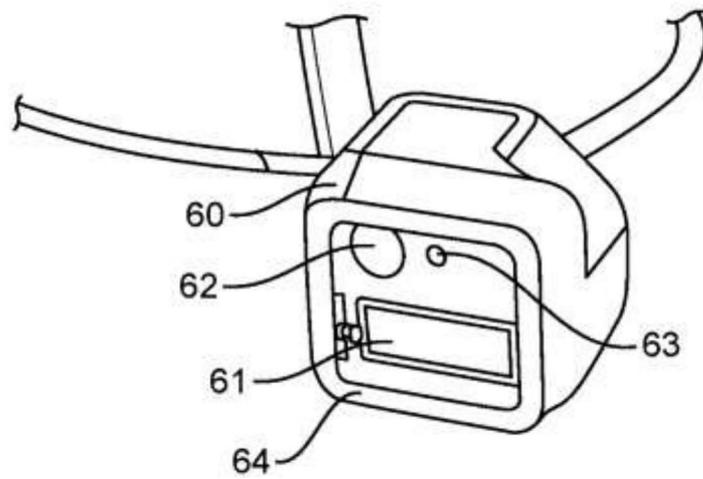


图14B

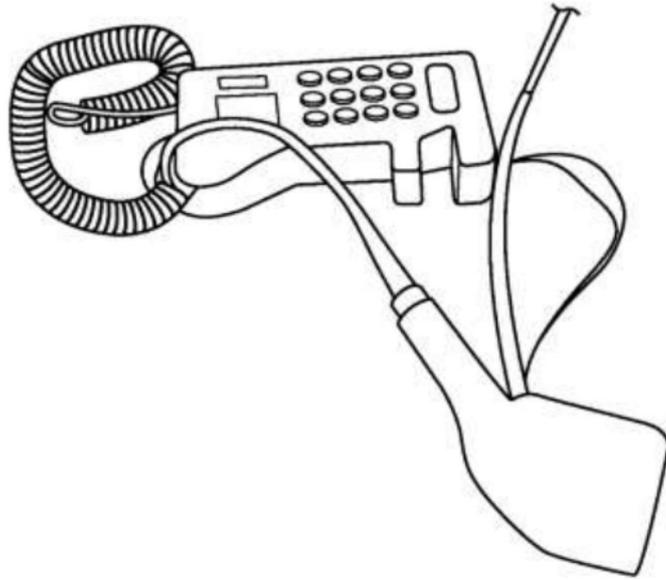


图15A

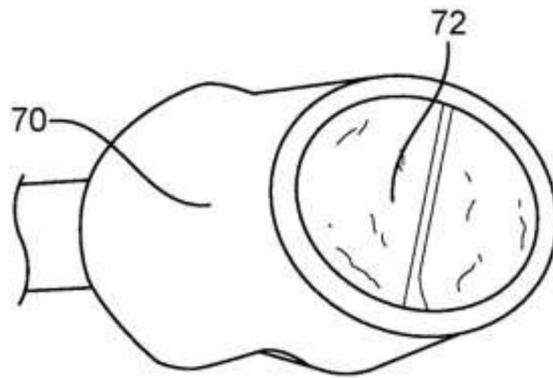


图15B

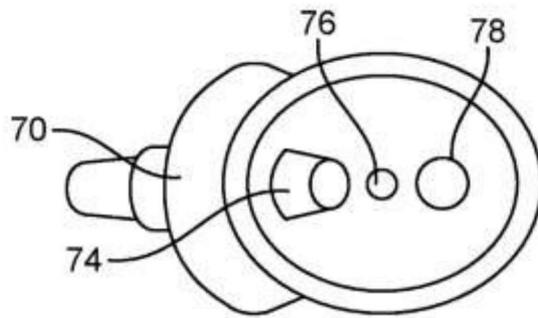


图15C

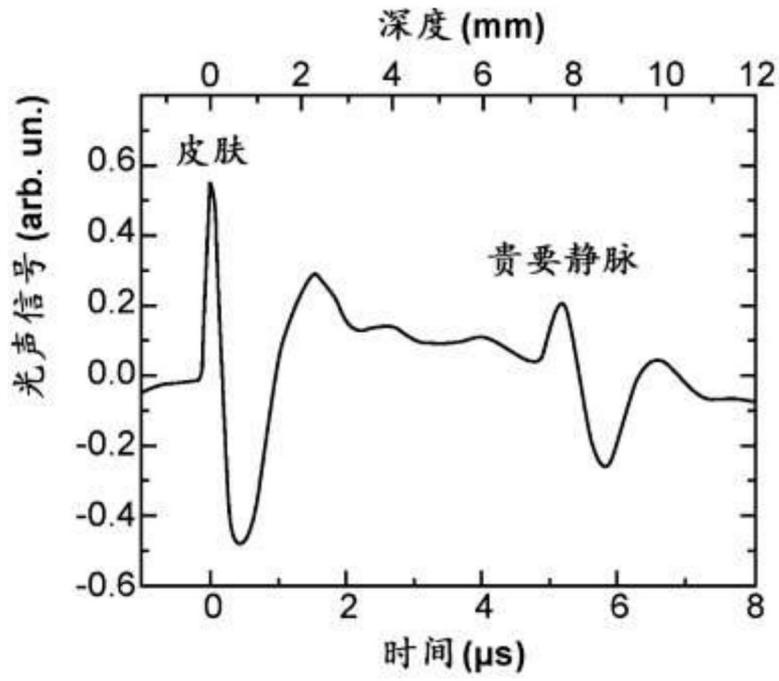


图15D

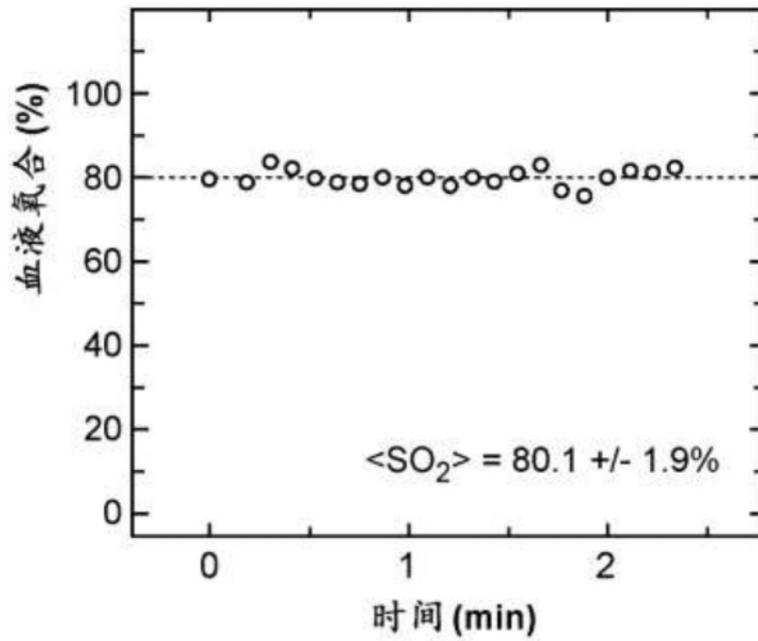


图15E

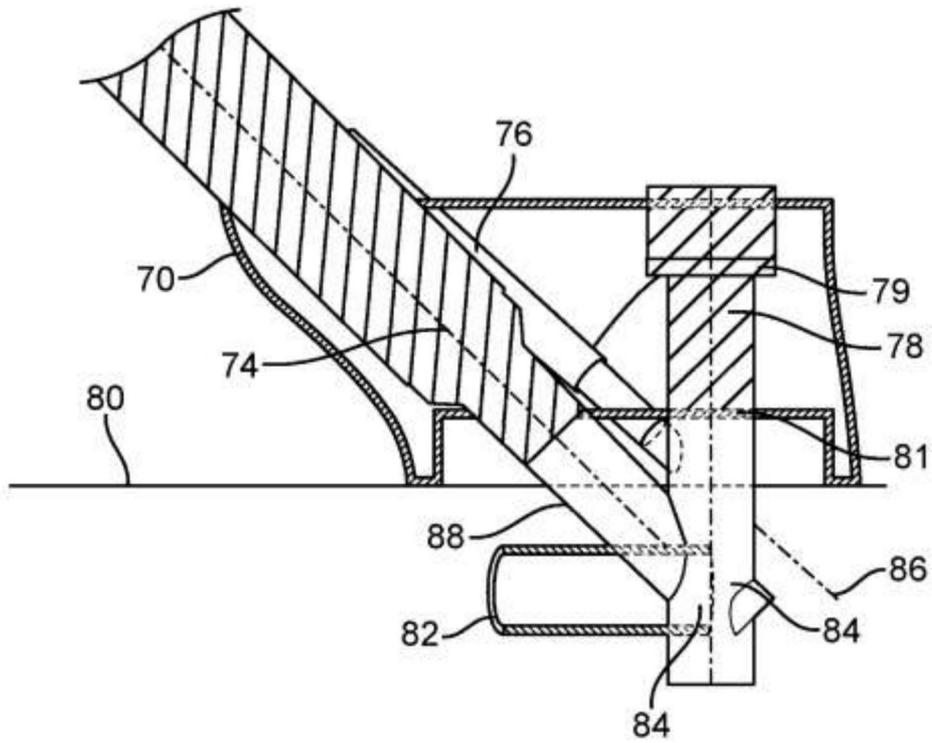


图16A

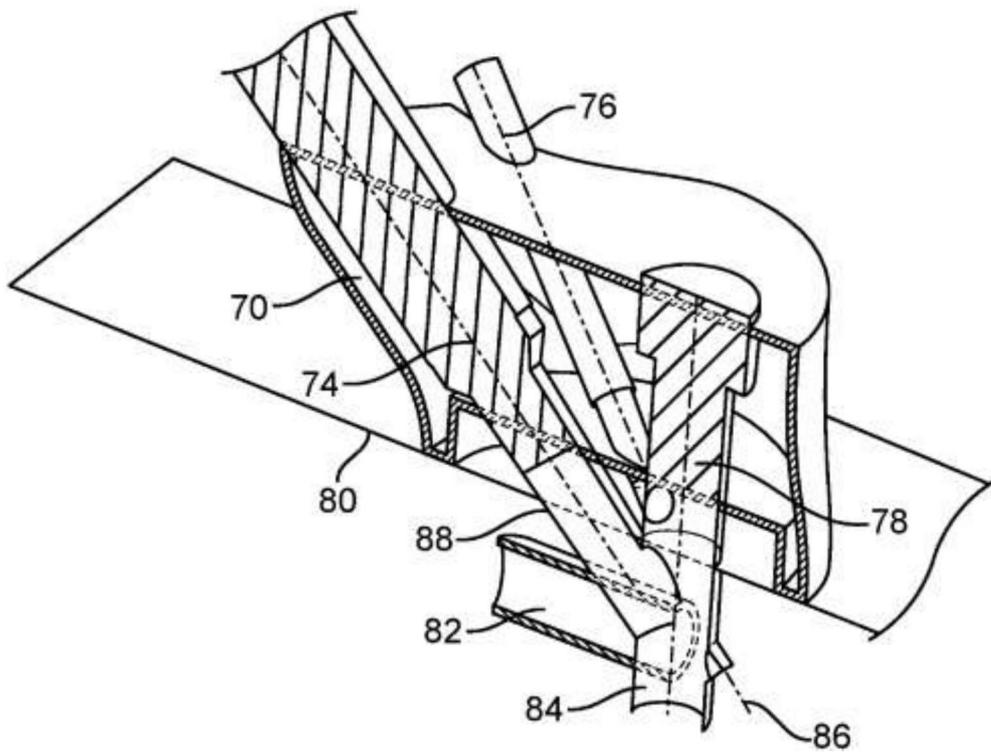


图16B

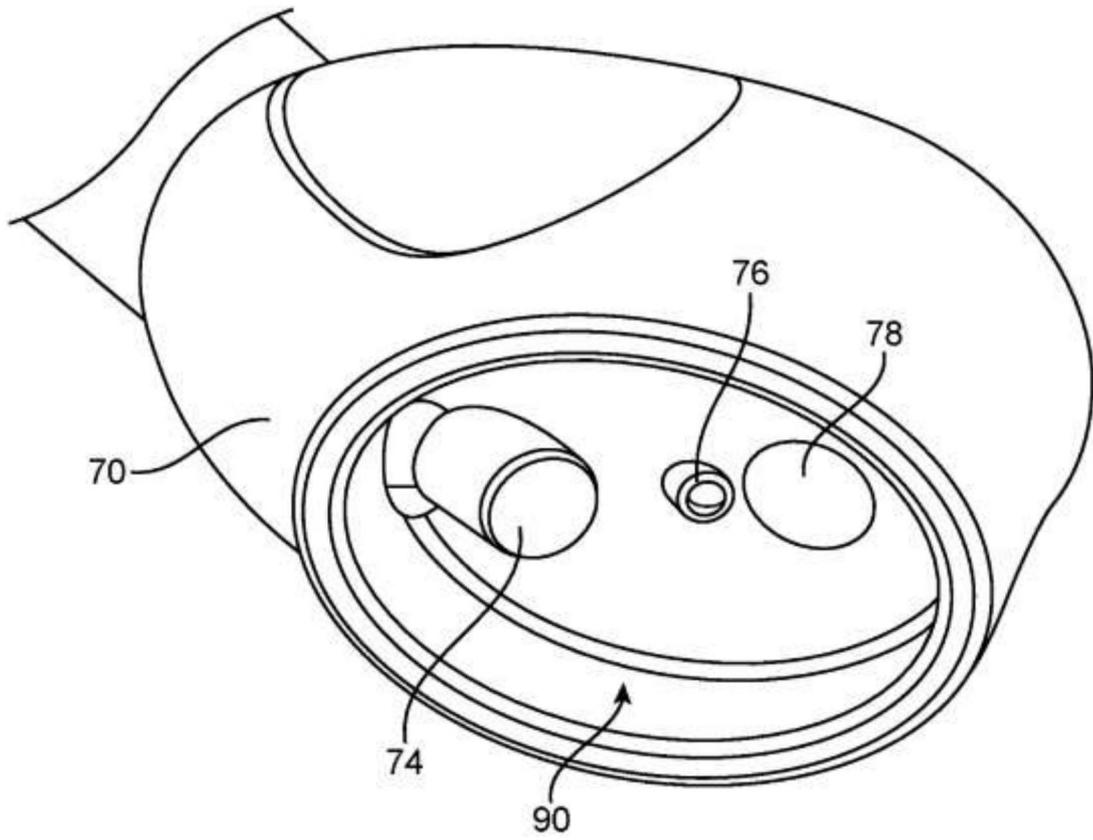


图16C

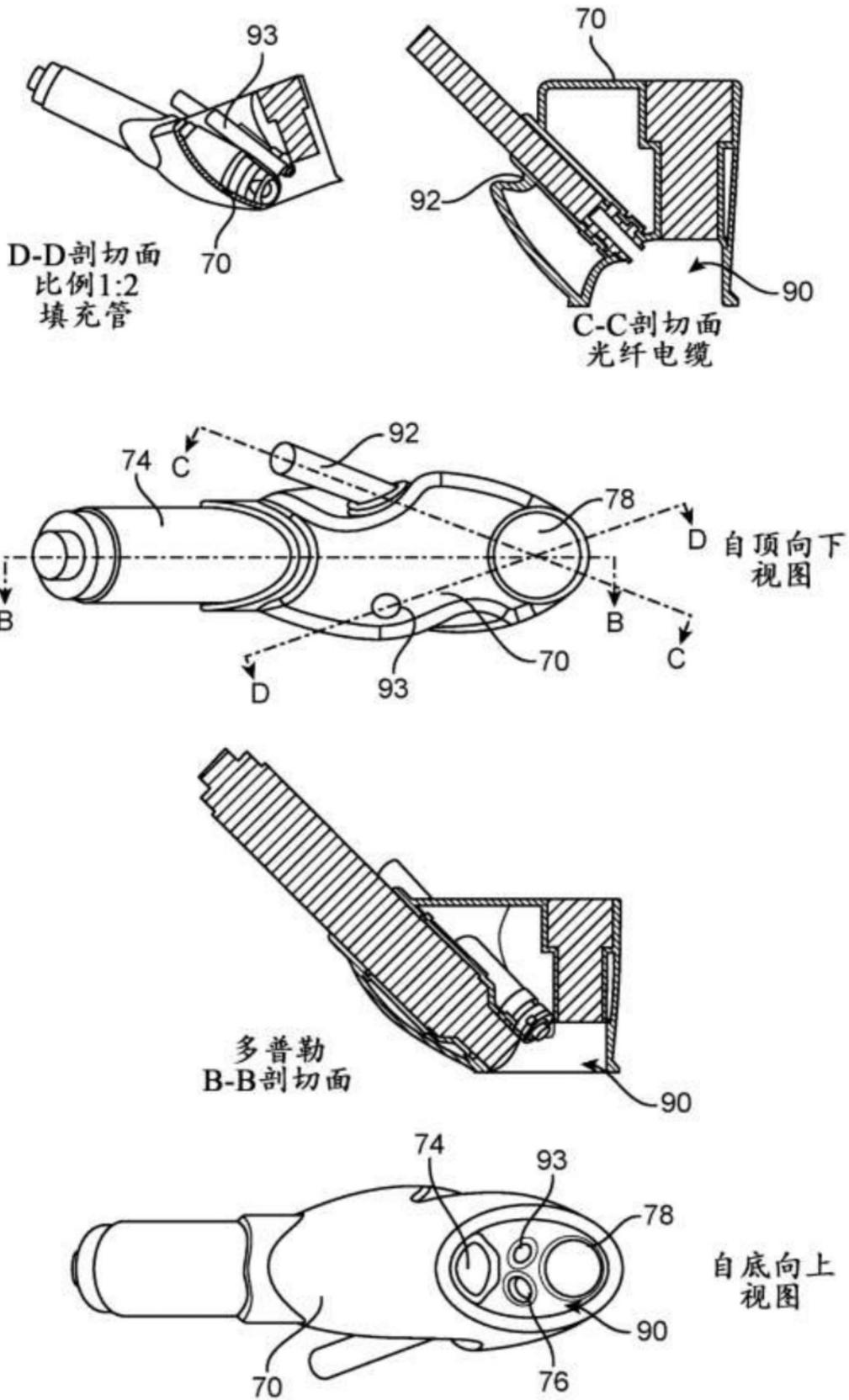


图17

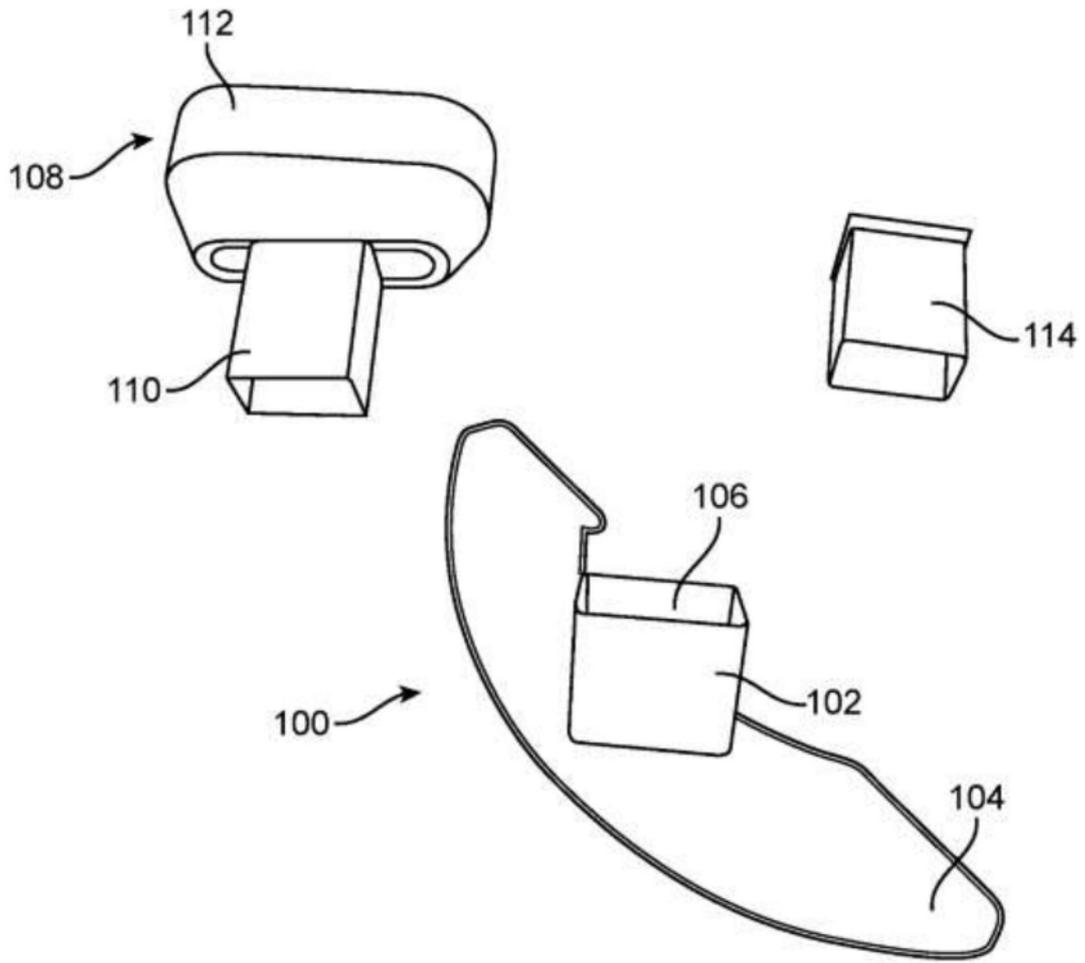


图18

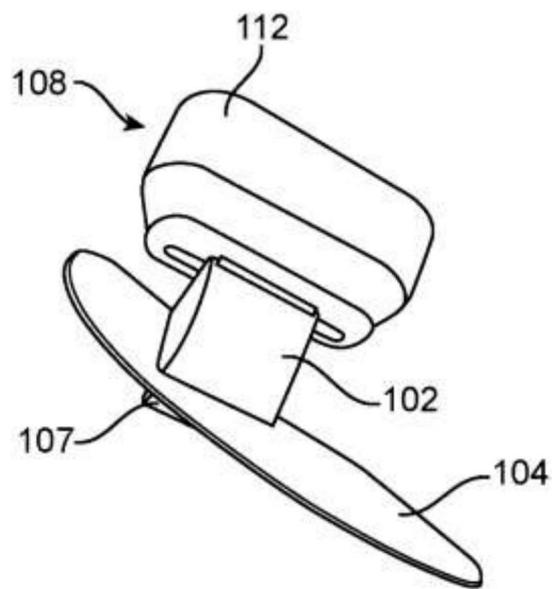


图19

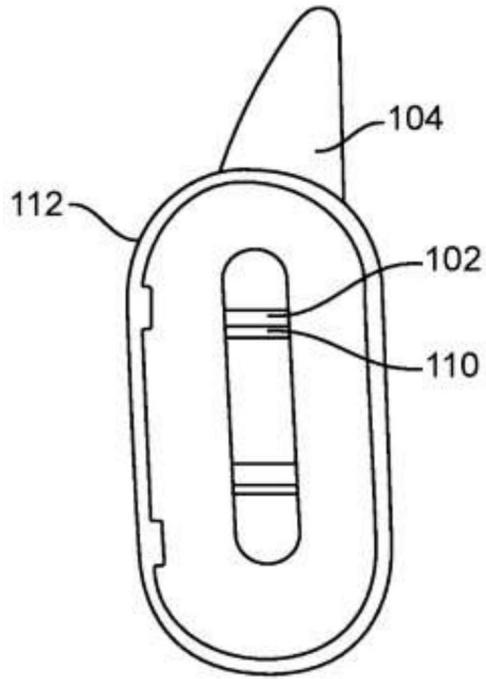


图20

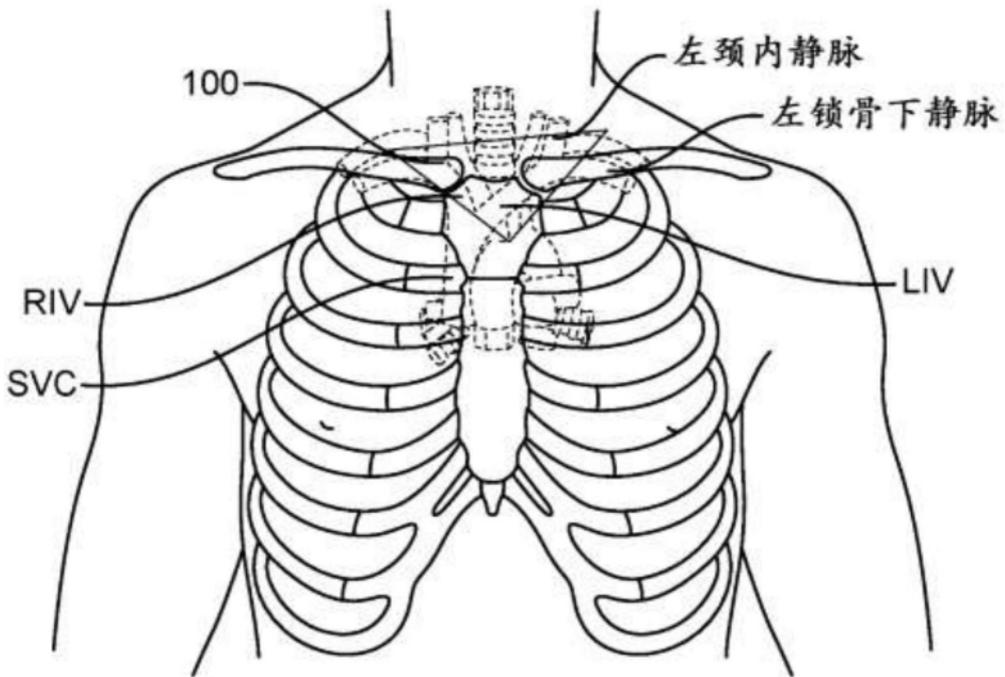


图21

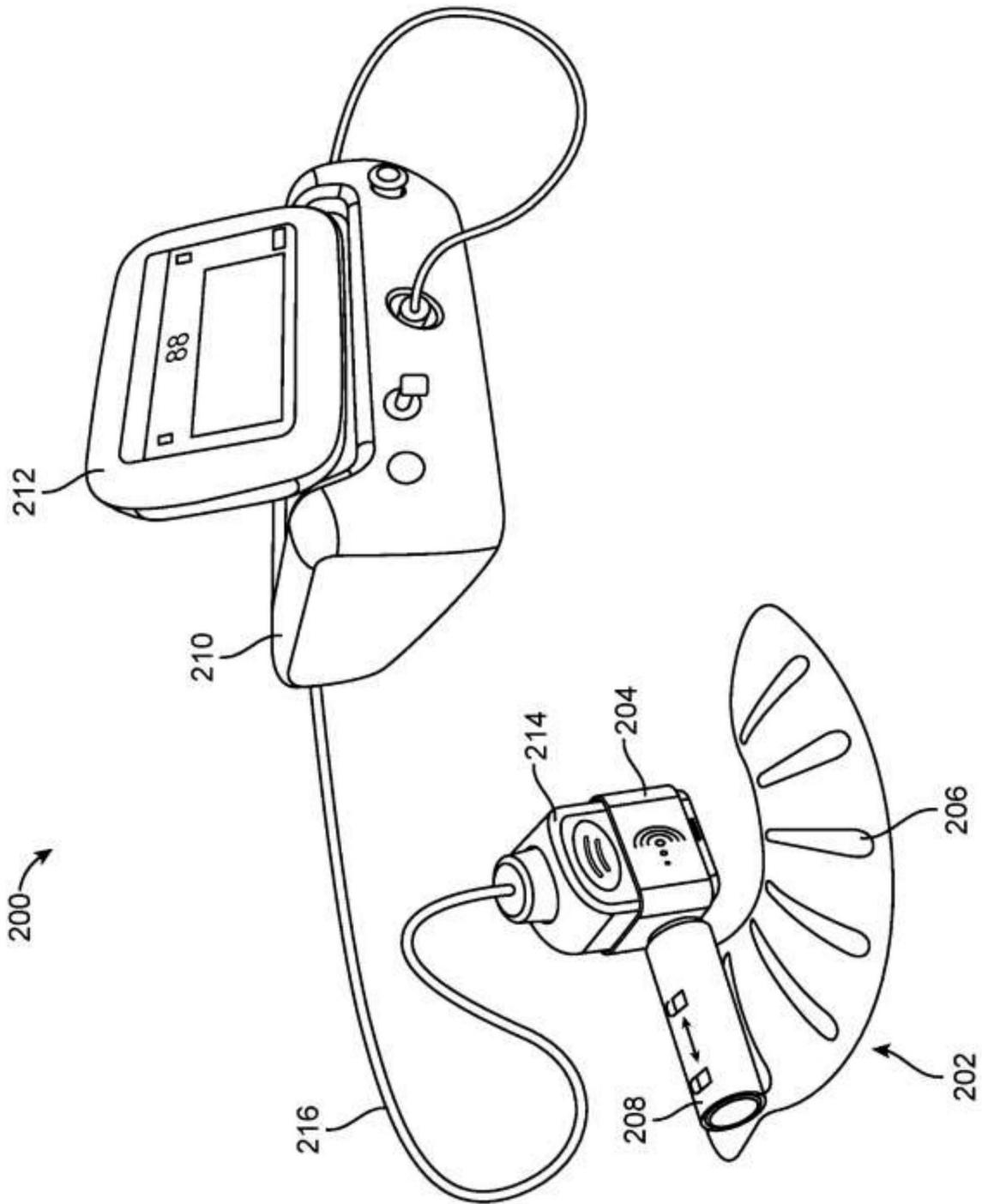


图22

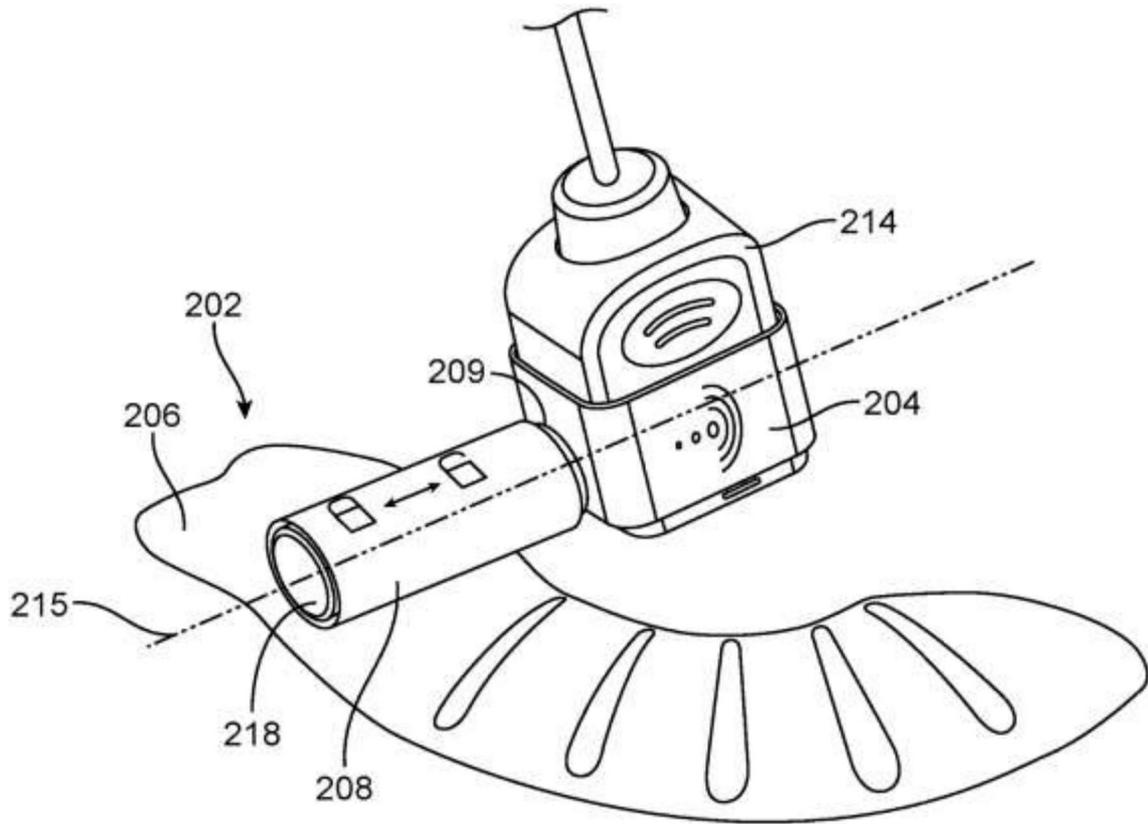


图23

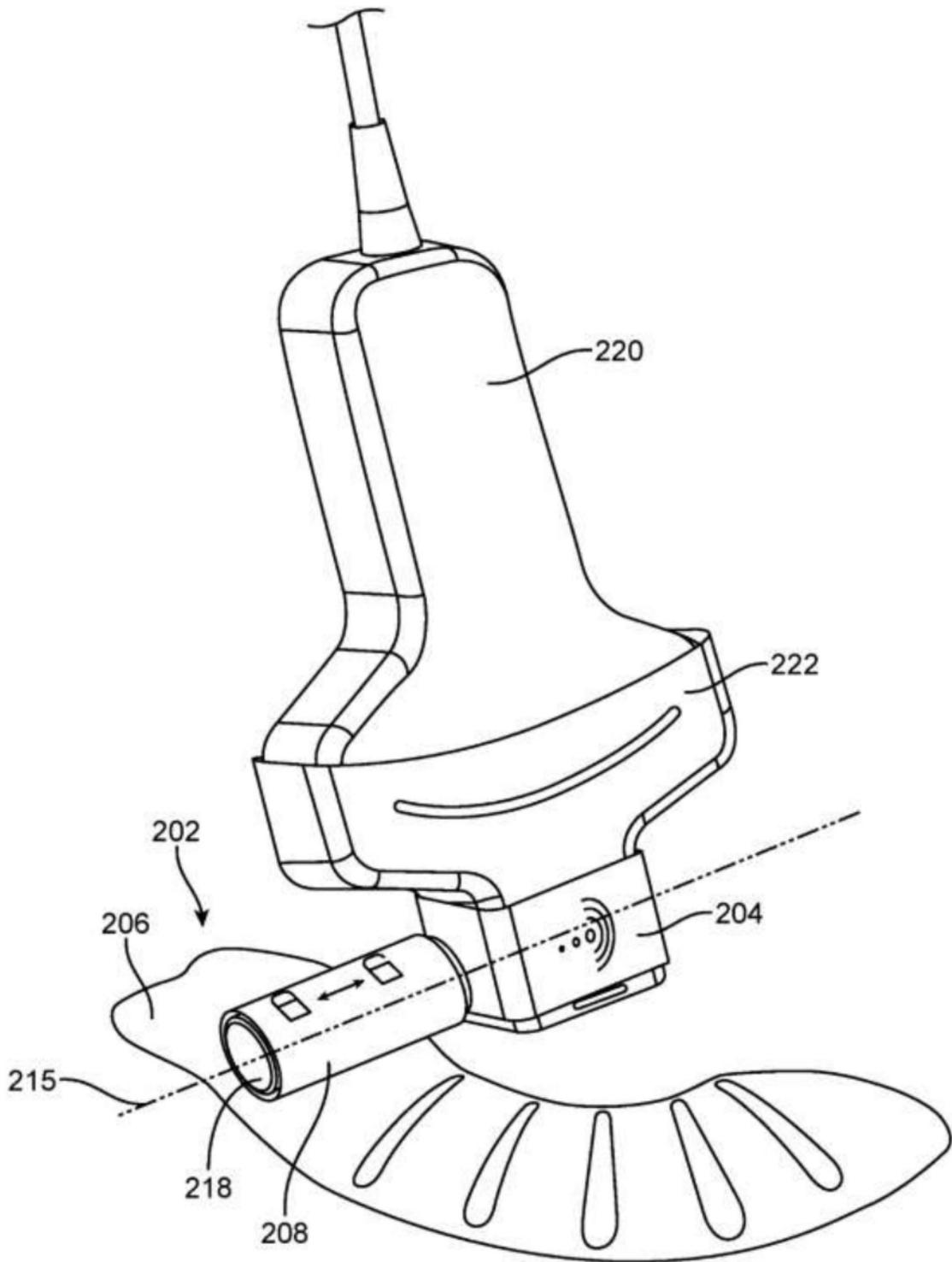


图24

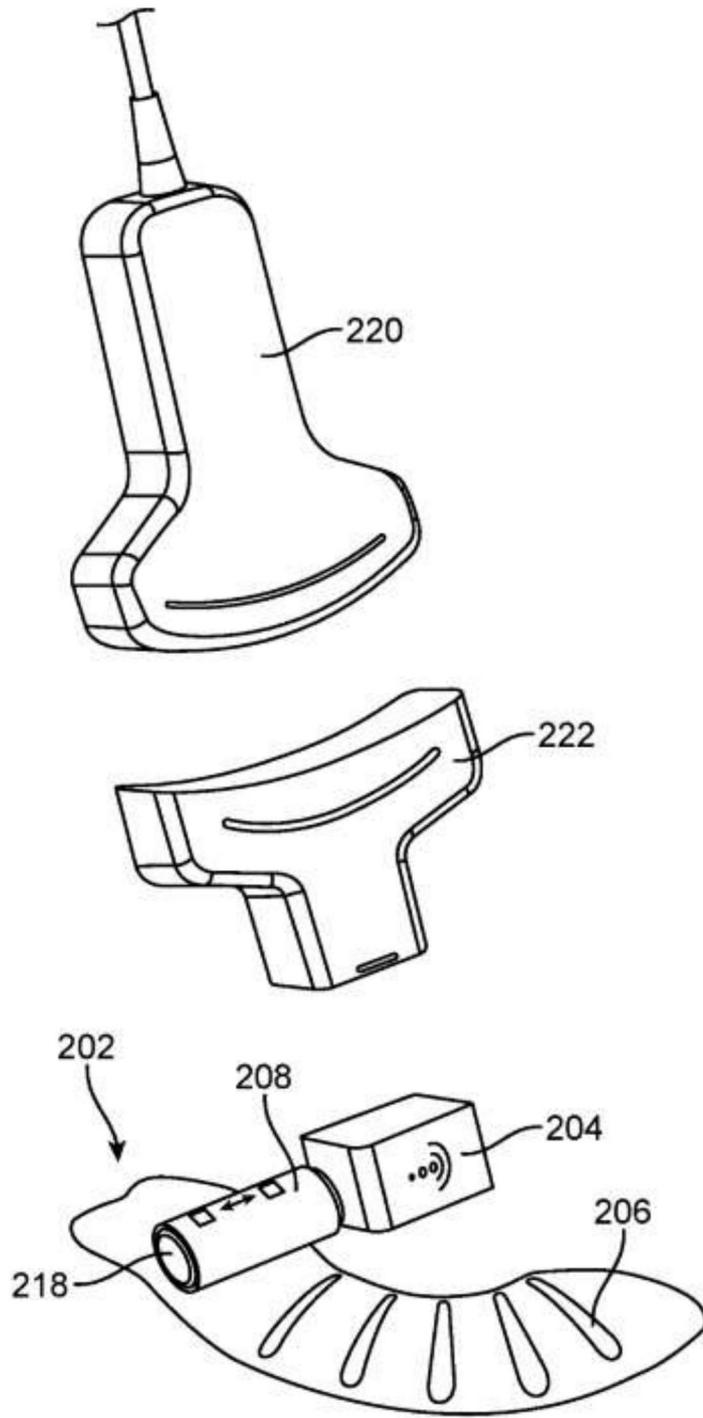


图25

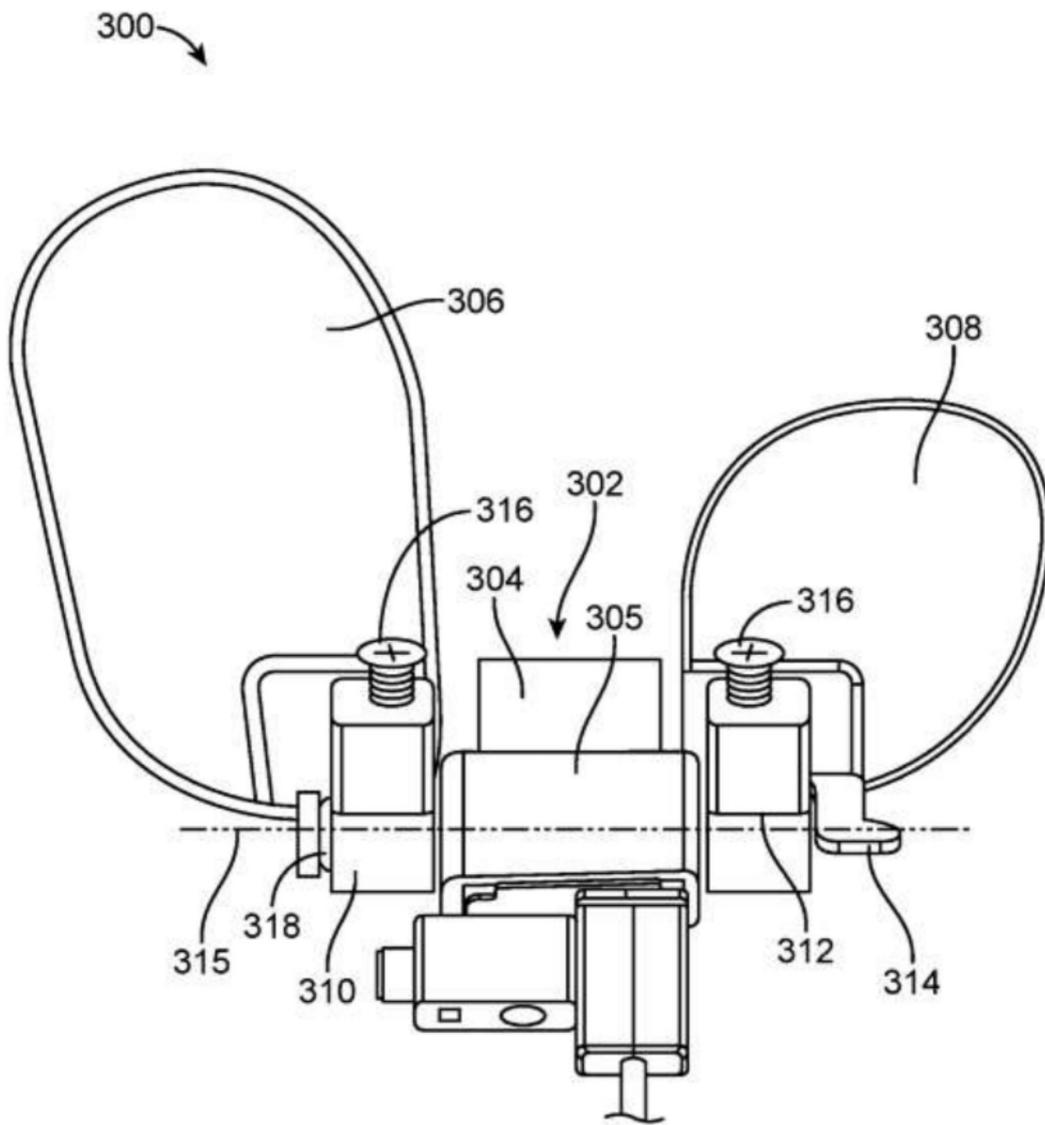


图26

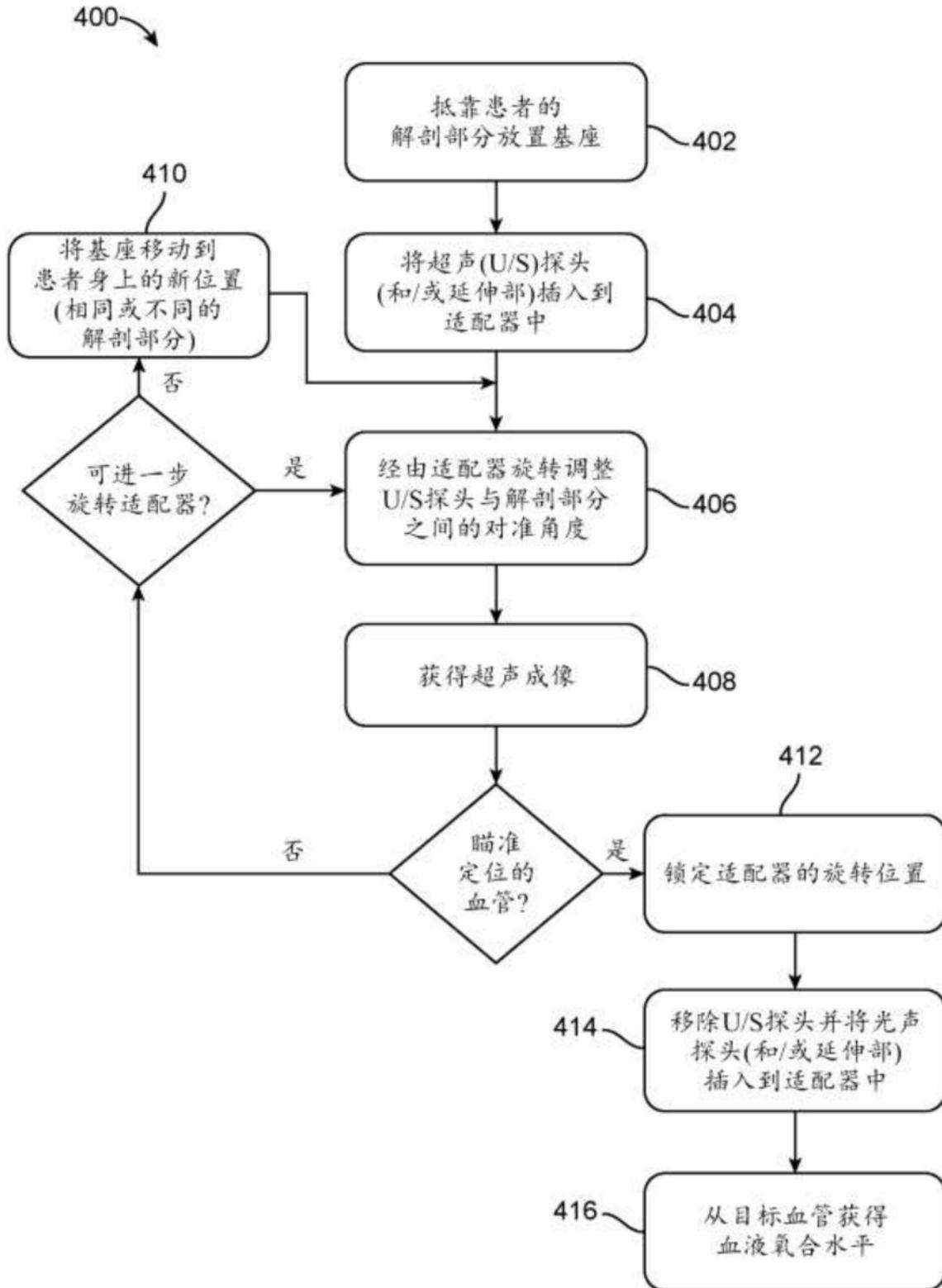


图27