



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106061381 B

(45)授权公告日 2019.09.10

(21)申请号 201580008788.3

(22)申请日 2015.02.11

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106061381 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(30)优先权数据  
14155767.8 2014.02.19 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.08.16

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2015/052806 2015.02.11

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02015/124468 EN 2015.08.27

(73)专利权人 皇家飞利浦有限公司  
地址 荷兰艾恩德霍芬

(72)发明人 J·韦达 T·J·温克 Y·王  
L·D·J·博斯 T·M·E·尼杰森

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

代理人 李光颖 王英

(51)Int.Cl.  
A61B 5/08(2006.01)  
G01N 33/497(2006.01)  
A61M 16/00(2006.01)

(56)对比文件  
CN 1548175 A, 2004.11.24,  
CN 102300502 A, 2011.12.28,  
审查员 孙颖

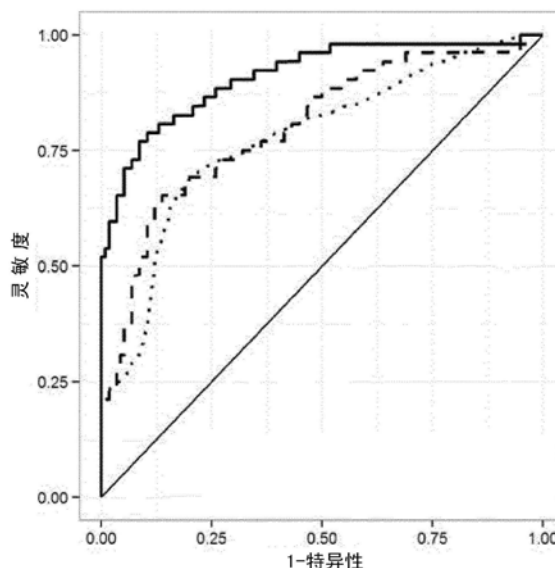
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

### (54)发明名称

检测ARDS的方法以及用于检测ARDS的系统

### (57)摘要

本发明涉及一种用于提供对患者的ARDS指示的系统的方法,所述系统包括:采样设备,其用于获得患者的呼气呼吸的气体样本;测量单元,其用于测量患者的所述呼气呼吸中的正辛烷的含量;控制器,其能够基于患者的所述呼气呼吸中的正辛烷的所述含量来辨别所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS以结果得到对所述患者的ARDS指示,并且被提供有用于提供关于对所述患者的所述ARDS指示的输出的协议;以及用户接口,其用于向用户指示所述ARDS指示。



1. 一种用于提供对患者的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 指示的系统, 所述系统包括: 采样设备, 其用于获得患者的呼气呼吸的气体样本,  
测量单元, 其用于测量患者的所述呼气呼吸中的正辛烷的含量,  
控制器, 其能够基于患者的所述呼气呼吸中的正辛烷的所述含量来辨别所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS以结果得到对所述患者的ARDS指示, 并且被提供有用于提供关于对所述患者的所述ARDS指示的输出的协议, 以及  
用户接口, 其用于向用户指示所述ARDS指示。
2. 根据权利要求1所述的系统, 其中, 所述系统包括: 测量单元, 其用于测量乙醛和/或3-甲基庚烷的含量; 以及控制器, 其能够基于患者的所述呼气呼吸中的正辛烷的所述含量和乙醛和/或3-甲基庚烷的所述含量来辨别所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS。
3. 根据权利要求1-2中的任一项所述的系统, 其中, 所述采样设备包括吸附管和/或气袋。
4. 根据权利要求1-2中的任一项所述的系统, 其中, 所述采样设备和所述测量单元使得能够进行对所述呼气呼吸的在线测量。
5. 根据权利要求1-2中的任一项所述的系统, 其中, 所述采样设备是这样的设备: 所述设备对来自通气机软管中的呼气空气进行采样, 所述通气机软管是对患者进行机械通气的系统的部分。
6. 根据权利要求1-2中的任一项所述的系统, 其中, 所述控制器额外地利用其他患者参数。
7. 根据权利要求6所述的系统, 其中, 所述其他患者参数包括所述患者的肺损伤预测分数 (LIPS)。

## 检测ARDS的方法以及用于检测ARDS的系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及检测患者是否患有ARDS或者正在发展ARDS的方法。本发明也涉及用于检测急性呼吸窘迫综合征(也被称为ARDS)的系统。

### 背景技术

[0002] 被插管和机械通气的患者的肺易于感染和损伤,这至少部分是因为人造气道、非生理性正气道压力的使用以及潮气量/压力相关联的肺组织的过度膨胀。流行性并发症包括通气机相关性的肺炎(VAP)和通气机相关性的肺损伤(VILI)。由于肺炎和/或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)造成的事先存在的肺损害会由机械通气而加重,从而导致死亡率和发病率的增加。肺内的分子和细胞改变先于感染和/或损伤的临床表现,包括在胸部X射线上的肺浸润。对主要病理生理学分子和细胞机制的充分且及时的检测能够潜在地引起提示处置开始以及靶向的治疗性介入。因此,非常需要对肺损伤并且尤其是针对ARDS的早期且准确的生理标记物,以预测在患者中的ARDS发展或者当ARDS已经发展时增强早期诊断。

[0003] 此外,针对ARDS的有效且可靠的定义被认为对于临床管理是重要的,并且被认为便于将一致性的患者表现型登记到临床试验中。当前使用的Berlin标准是经验性选择的临床、放射学和生理学变量。该定义高度适合于流行病学研究,但表现出与尸检病理结果的中等相关性。ARDS仍会被误认为肺炎或心源性肺水肿(CPE),并且反之亦然。

[0004] Crader等人在J Pulmonar Respirat Med(2012年,第2卷,第1期)中描述了若干潜在的生物标记物以预测患者的ARDS。这一综述文章记载了已经提出但目前尚未使用的用于评估呼吸和呼吸凝结物中的生物标记物的若干种方法。该文章也提及了使用呼吸标记物的潜力是很大的,这是因为其能够提供直接且重复地分析可能对ARDS发展有贡献的状况的无创方式。

[0005] 当前,胸部X射线允许在先期阶段对ARDS的诊断。缺点是其使患者暴露于辐射剂量。气道抽吸或灌洗提供早期检测。这些方法的缺点是他们是创的并且对患者有害。此外,所有以上方法不适合于对患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS进行频繁的核查。

### 发明内容

[0006] 本发明涉及一种能够提供对ARDS的充分且及时的检测的方法和系统,所述方法和所述系统可以引起提示处置开始以及靶向的治疗性介入。

[0007] 这是通过如下方法来实现的。一种方法,包括:对患者的呼气呼吸的部分进行采样以获得气体样本;测量所述气体样本的正辛烷的含量;并且使用在所述气体样本中所测量到的正辛烷的含量来确定所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS。

[0008] 申请人发现,与未患有ARDS的患者的呼气呼吸中的正辛烷的含量相比,在呼气气体中的正辛烷的较高的含量是对ARDS的指示。因此,正辛烷是合适的呼吸标记物,其用于评估患者是否已经发展ARDS。因此,这种方法增强了对ARDS的及时检测。所述方法还发现其不受ARDS病的严重程度、通气设定或合并症的影响。

[0009] 本发明也涉及：

[0010] 一种用于提供对患者的ARDS指示的系统，所述系统包括：采样设备，其用于获得患者的呼气呼吸的气体样本，

[0011] 测量单元，其用于测量患者的所述呼气呼吸中的正辛烷的含量，

[0012] 控制器，其能够基于患者的所述呼气呼吸中的正辛烷的所述含量来辨别所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS以结果得到对所述患者的ARDS指示，并且被提供有用于提供关于对所述患者的所述ARDS指示的输出的协议，以及

[0013] 用户接口，其用于向用户指示所述ARDS指示。

[0014] 优选地，所述方法被用于有创地（例如，经由插管）或无创地（例如，使用面罩）机械通气的患者。所述方法可以在家中、在服务公寓、疗养院中和在医院中执行。所述方法尤其适合于在医院的重症监护室中进行处置的患者。

[0015] 通过使用在气体样本中所测量的正辛烷的含量对患者是否可能发展ARDS的确定以及尤其是对患者是否患有ARDS的确定可以通过确定所测量的含量是否在预定阈值（其已经被发现是对ARDS的预测）以上来执行。也可以设想，针对正辛烷含量的一些值的预测的灵敏度对于实际使用是不足够的，并且要求额外的验证。用于这样的验证的可能的额外测量结果和数据将在下文进行讨论。当连续或半连续地测量正辛烷含量时，例如，当在线地执行所述方法时，也可能的是使用在患者呼气呼吸中的正辛烷含量的增加的速率作为确定患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS的测量结果。对患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS的确定可以借助于用户接口（将在下文进一步描述）被传送到用户。

[0016] 申请人还发现，当与未患有ARDS的患者的呼气呼吸中的乙醛和/或3-甲基庚烷的含量进行比较时，较低的乙醛和/或3-甲基庚烷含量也是针对ARDS的指示。优选地，这些化合物中的一种或所有两种的所测量的含量被用于确定患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS。更为优选地，这些化合物中的一种或所有两种的所测量的含量被用于在确定所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS时验证所测量的正辛烷的含量的相关性。申请人发现，当测量的正辛烷的含量处在对于确定ARDS较不显著的区域中时，这样的额外的数据将改善所述方法的灵敏度。额外地或者备选地，所述方法的灵敏度也可以使用其他患者参数来改善。利用其他患者参数意味着关于患者的任意信息不是上文所描述的在患者的呼气呼吸中的正辛烷、乙醛和/或3-甲基庚烷的含量。这样的其他患者参数可以例如是通气机设定和/或参数、患者监测参数（诸如，例如心率、氧饱和度、体温）以及患者历史数据（例如，肺炎、心力衰竭、败血症和胰腺炎）。这样的其他患者参数的范例包括所述患者的肺损伤预测分数（LIPS）。申请人发现，LIPS能够被用于在确定所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS时验证所测量的正辛烷的含量的相关性。肺损伤预测分数（LIPS）是公知的并且Gaijc 0. 等人在Am J Respir Crit Care Med (2011年2月15日，第183卷，第4期，第462-470页)中有所描述。

[0017] 所述方法包括对患者的呼气呼吸的部分进行采样以获得气体样本并且随后获得所述气体样本中关于其正辛烷以及任选地也关于其乙醛和/或3-甲基庚烷含量的测量结果。可以离线地或者在线地采样和测量呼吸。用于在这样的离线方法中使用的系统的采样设备适合包括吸附管和/或气袋。离线执行的方法的范例如下，其中，在特定的时间量内，患者呼吸进入到气袋中，例如，Tedlar袋。这引起所述袋被填充患者的呼气呼吸。所述气袋的

含量可以被直接测量。备选地,泵和质量流控制器可以被连接到所述袋并且通过吸附管在固定的时间量内利用固定的流量来推或拉所收集的空气。不能够在袋中呼吸的机械通气的患者可以借助于在床侧的小的泵来离线地采样,所述小的泵拉动呼吸样本直接通过吸附管。因此,所获得的吸附管将包含存在于患者的呼气呼吸中的代表性的化合物的量。

[0018] 随后,如存在于采样设备中的正辛烷以及任选地乙醛和/或3-甲基庚烷的含量可以借助于分析技术来测量。优选地,这样的技术是波谱学技术,例如,飞行时间质谱仪(TOF-MS)、红外波谱仪和离子迁移波谱仪(IMS)以及优选地气相色谱-质谱仪(GC-MS)。这些技术提供关于个体分子化合物的知识并且能够提供关于在呼吸样本中的正辛烷含量以及任选地乙醛和/或3-甲基庚烷含量的精确的量度。因此,对呼气呼吸的部分进行采样可以使用吸附管来执行,并且对含量的测量借助于气相色谱-质谱仪(GC-MS)来执行。然而,这样的方法要求相当费力的流程、相对大的设备以及受过培训的操作者。

[0019] 出于以上原因,所述方法优选在线地执行。在这样的在线方法中,患者的呼吸被被动地或者主动地传输到传感器或传感器的阵列。为了进行监测,由于处理的容易性和速度,这种方法是偏好的。使用这种方法,呼吸分析器能够被嵌入在设备中,所述设备例如通过使用泵对来自通气机软管的呼吸进行采样。对呼吸样本中的正辛烷以及任选的乙醛和/或3-甲基庚烷的含量的在线测量可以通过例如所谓的电子鼻(eNose)或微型波谱学单元(例如,微型GC(微GC)和/或质谱仪、离子迁移波谱仪(IMS)和/或FAIMS(高场波形IMS))来执行。优选地,这样的呼吸分析器适于专门测量正辛烷以及任选地乙醛和/或3-甲基庚烷。

[0020] eNose包括与化学计量处理工具相组合的非专用气体化学传感器的阵列。针对精确类型的化学传感器和化学计量处理方法存在不同的技术。对传感器和处理方法的选取将基于正辛烷以及任选地也基于乙醛和/或3-甲基庚烷。可能的测量方法可以基于分子印记或使用红外发光的光学技术。本领域技术人员将知道,通过在平衡灵敏度与特异性时对阈值进行调节,能够为这样的设备找到最优的设定。

[0021] 更为优选的在线方法是其中呼吸分析器被嵌入在通气机系统中或者被嵌入在患者监测器中。这防止对在患者床侧的额外的设备的需要,并且允许对呼吸的连续监测。另外,ARDS患者的肺对于压力改变是脆弱的。额外的设备到通气机管的耦合或去耦合可以负面地影响在机械通气机系统中的连续压力,并且因此可能对肺造成损害。为了将呼吸分析器嵌入到通气机系统中,能够使用eNose类型的技术,或者专用的正辛烷、乙醛和/或3-甲基庚烷传感器,例如,如上文所描述的微型波谱学单元。

[0022] 本发明也涉及用于在对ARDS的体内诊断中使用的正辛烷并且涉及用于在对ARDS的体内诊断中使用的乙醛和/或3-甲基庚烷。

[0023] 本发明也涉及上文所描述的系统。用于提供对患者的ARDS指示的这样的系统包括采样设备,所述采样设备用于获得患者的呼气呼吸的气体样本。所述系统还包括测量单元,所述测量单元用于测量患者的呼气呼吸中的正辛烷以及任选地乙醛和/或3-甲基庚烷的含量。所述系统也包括控制器,所述控制器能够基于患者的呼气呼吸中的正辛烷、乙醛和/或3-甲基庚烷的含量来辨别所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS以获得对患者的ARDS指示,并且被提供有用于提供关于对所述患者的所述ARDS指示的输出的协议。所述控制器可以适合将如上文所描述的用于确定患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS的逻辑用于根据本发明的方法。所述系统也包括用户接口,所述用户接口用于向用户指示所述ARDS指示。

这样的用户接口可以存在于护理点处、可以是机械通气机单元的监测器的部分或者甚至可以是能够与根据本发明的超过一个系统组合使用的移动接口。

[0024] 优选地,所述测量单元是用于测量正辛烷的含量的单元,并且所述控制器优选能够基于在患者的呼气呼吸中的正辛烷的含量并且尤其根据上文所描述的方法来辨别所述患者是否患有ARDS或者可能发展ARDS。

[0025] 所述采样设备可以适合于对在呼气呼吸中的特定化合物的含量的离线测量。适合地,所述采样设备包括吸附管或气袋,并且所述测量单元是如在上文所描述的波谱学测量单元。

[0026] 更为优选地,所述采样设备和所述测量单元使得能够对呼气呼吸的在线测量。如上文所解释的,这样的采样设备适合是这样的设备:所述设备对来自通气机软管中的呼吸进行采样,所述通气机软管是对患者进行机械通气的系统的部分。这样的在线系统的测量单元适合是前述电子鼻、微型波谱学单元,例如,微型形式的GC(微GC)和/或质谱仪、离子迁移波谱仪(IMS)和/或FAIMS(高场波形IMS),其中,这样的测量单元专门适合于测量正辛烷以及任选地乙醛和/或3-甲基庚烷。

## 具体实施方式

[0027] 优选地,所述方法和所述系统不应当在压力和流量的方面对通气机造成干扰,尤其是在监管问题的背景下。因此,侧流方法是优选的,如例如在图1中所图示的。图1示出了用于离线系统的示意性设置,其中,使用所谓的测流方法对来自机械通气的患者4的空气进行采样。插管15的外部部分被示出,其经由管道6以及热和湿度交换器(HME)3被连接到通气机单元7。通气机单元7可以包括流传感器、控制器和气体流发生器。使用泵和流控制器1经由侧流管道8来收集空气。泵和流控制器1使用小的机械泵使得呼气呼吸的受控流能够通过吸附管2。在线系统可以是如图1,其中,吸附管未被包括。在这样的系统中,所述泵和流控制器1也包括测量单元,所述测量单元用于测量正辛烷以及任选地乙醛和/或3-甲基庚烷的含量。适合地,这样的侧流方法被集成在通气机设备中,避免了在床侧的额外设备,并且避免了在通气机系统中的干扰性压力改变,其可能对脆弱的肺造成伤害。

## [0028] 范例

[0029] 在临床试验中,54例机械通气的重症监护室患者(24例ARDS、30例无ARDS)已经经受了使用如图1中的系统的呼气呼吸分析。借助于气相色谱-质谱仪(GC-MS)分析在吸附管中的正辛烷的含量。在图2中呈现了结果。在该图中,与未患有ARDS的患者的呼气呼吸中的正辛烷的丰度相比,观察到针对患有ARDS的患者的正辛烷的丰度的显著差异。正辛烷的丰度被表达为在 $m/z=114$ 处的GC-MS片段的计数,如通过作为GC-MS的部分的质谱仪所测量的,所述质谱仪使用电子电离以产生不同质量对电荷( $m/z$ )的片段。构建分类器模型,并且在内部对其进行验证,已经表明,通过使用呼吸分析并监测正辛烷丰度,我们能够辨别患有ARDS的患者与未患有ARDS的患者。这由图3被图示出。图3示出了所谓的接收器工作特性(ROC)曲线。图3示出了三条曲线:

[0030] 虚线,其表示基于正辛烷(C8)的分类器关于辨别ARDS患者(AUC:0.80(95%-CI:0.71-0.88))的表现。

[0031] 点线,其表示基于LIPS的分类器关于辨别ARDS患者(AUC:0.78(95%-CI:0.70-

0.87) 的表现。

[0032] 实线,其表示基于正辛烷(C8)并且由LIPS进行验证的分类器关于辨别ARDS患者(AUC:0.91(95%-CI:0.85-0.97))的表现。

[0033] 在图3中的结果表明,正辛烷是针对ARDS的良好生物标记物,并且,在给定特异性处的灵敏度甚至能够通过利用患者的LIPS验证所测量的正辛烷含量来进一步增强。

[0034] 在其实验中,申请人还识别了乙醛和3-甲基庚烷作为针对ARDS的合适的生物标记物。他们还发现,观测到患有ARDS的患者与未患有ARDS的患者之间的呼气异戊二烯浓度没有差异。异戊二烯在Schubert等人的“Application of a new method for analysis of exhaled gas in critically ill patients”(Intensive Care Med,1998年,第24卷,第415-421页)中被报告作为生物标记物。结果中的差异被认为是由于这样的事实导致的:即,在本研究中的患者被包括在ICU-收入之后的24小时内,从而处于ARDS的发展的早期,而在Schubert等人的研究中的患者被包括在疾病过程期间的后期。因此,根据本发明的方法和系统在检测ARDS的早期发展中更为有效。

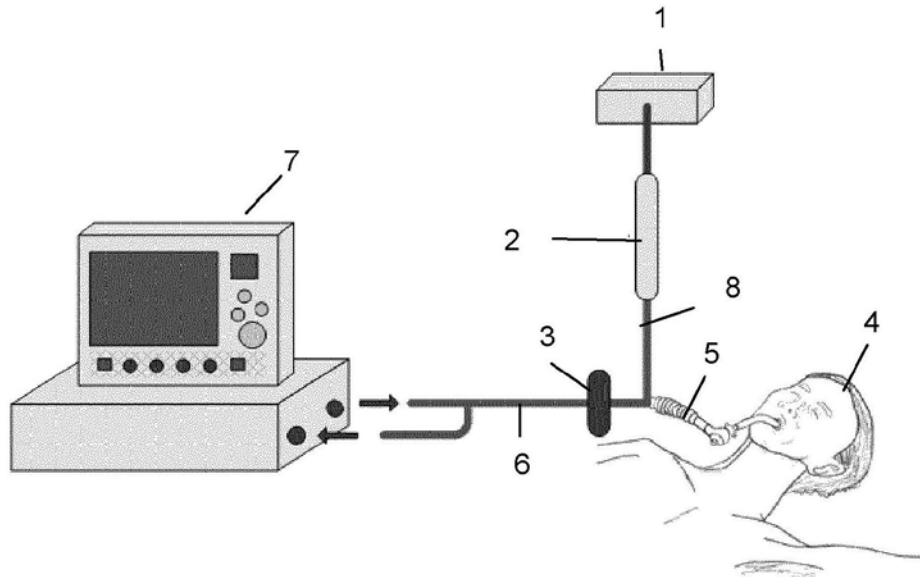


图1

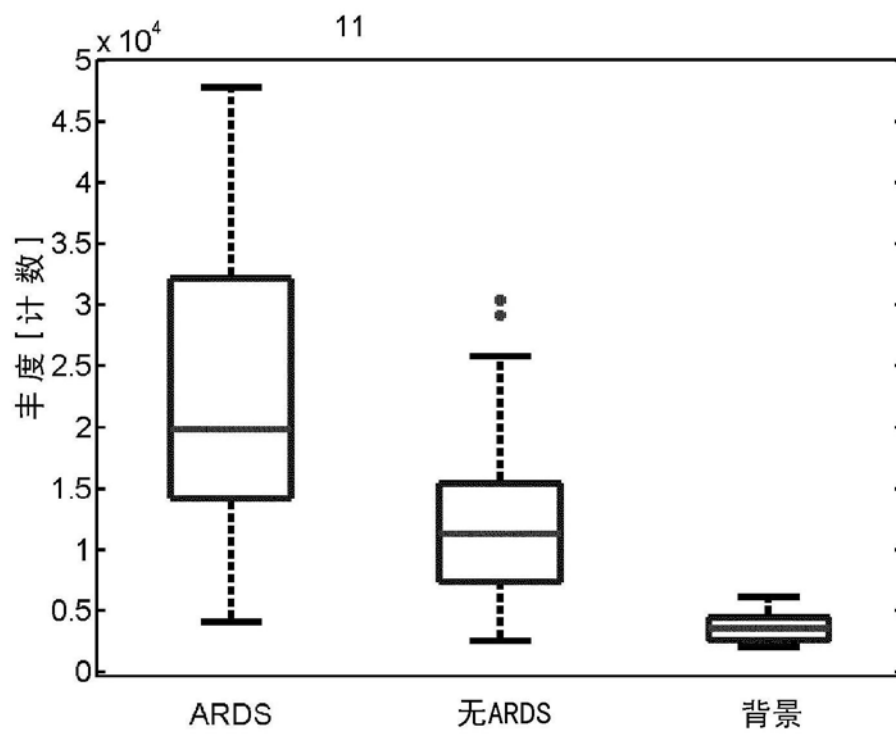


图2



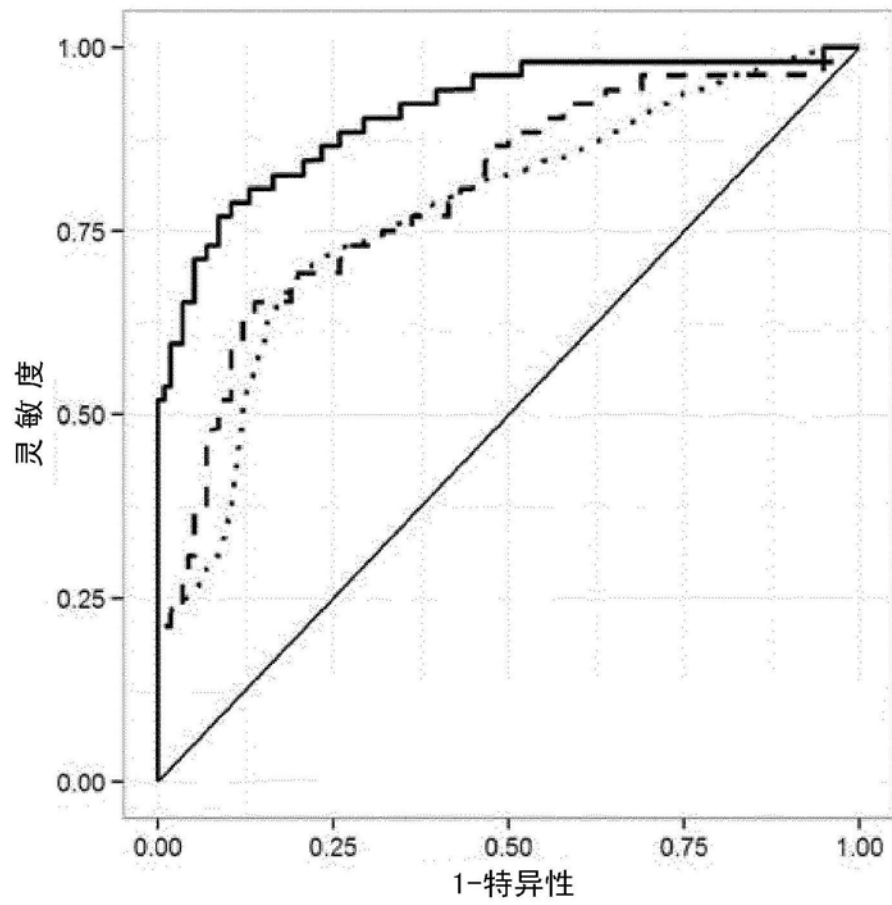


图3