



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102596029 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 29

(21) 申请号 201080047138. 7

(22) 申请日 2010. 10. 18

(30) 优先权数据

09173737. 9 2009. 10. 22 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 04. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2010/054701 2010. 10. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/048536 EN 2011. 04. 28

(73) 专利权人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 J·A·H·M·卡尔曼 T·J·温克

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王英 刘炳胜

(51) Int. Cl.

A61B 5/08(2006. 01)

A61B 5/097(2006. 01)

G01N 33/497(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2003109795 A1, 2003. 06. 12,

CN 101547638 A, 2009. 09. 30,

CN 101379388 A, 2009. 03. 04,

CN 101354394 A, 2009. 01. 28,

WO 2009001275 A1, 2008. 12. 31,

审查员 张玲玲

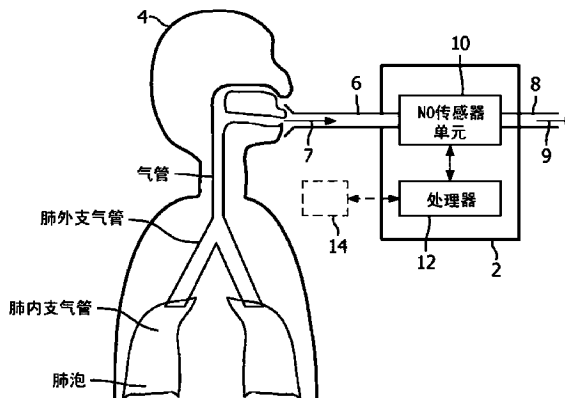
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

用于测量呼出空气中气体的浓度的方法和设备

(57) 摘要

本发明提供了一种用于监测受试者的呼吸的设备,所述设备包括:传感器,所述传感器用于测量受试者呼出空气中指定气体的浓度;以及处理器,所述处理器被配置成提供指示在呼出空气的选定部分中所述指定气体的浓度的输出,所述呼出空气的选定部分对应于来自受试者的呼吸系统的特定部位的空气。



1. 一种用于监测受试者 (4) 的呼吸的设备 (2), 所述设备包括:

- 传感器 (10), 所述传感器用于测量所述受试者 (4) 呼出的空气中指定气体的浓度; 以及

- 处理器 (12), 所述处理器被配置成提供指示在呼出空气的选定部分中所述指定气体的浓度的输出, 所述呼出空气的所述选定部分对应于来自所述受试者 (4) 的呼吸系统的特定部位的空气,

其中, 所述处理器 (12) 还被配置成通过检查所述呼出空气中的所述指定气体的浓度的分布来确定覆盖所述呼出空气的所述选定部分的所述特定部位, 并且被配置成在多次呼气过程中确定所述呼出空气的所述选定部分中所述指定气体的浓度, 并提供在所述多次呼气过程中在所述选定部分中所述指定气体的浓度的平均值作为所述输出。

2. 根据权利要求 1 所述的设备 (2), 其中, 所述传感器 (10) 被配置成在所述受试者 (4) 的整个呼气过程中提供所述指定气体的浓度的样本, 并且其中, 所述处理器 (12) 被配置成通过选择对应于来自所述受试者 (4) 的呼吸系统的特定部位的空气的测量结果的样本中的合适的一个或多个来提供所述输出。

3. 根据权利要求 2 所述的设备 (2), 其中, 所述处理器 (12) 被配置成在所述受试者 (4) 的整个呼气过程中检查所述指定气体的浓度的所述样本, 在所述指定气体的浓度的所述样本中识别一个或多个峰值, 并基于所述指定气体的浓度中的所述一个或多个峰值的计时来选择所述样本中的合适的一个或多个作为表示所述受试者 (4) 的呼吸系统的特定部位的那些样本。

4. 根据权利要求 1 所述的设备 (2), 其中, 所述传感器 (10) 被配置成在来自所述受试者 (4) 的呼吸系统的所述特定部位的空气的呼出期间提供所述指定气体的浓度的一个或多个样本, 并且其中, 所述处理器 (12) 被配置成使用所述一个或多个样本来提供所述输出。

5. 根据权利要求 4 所述的设备 (2), 其中, 所述处理器 (12) 被配置成识别所述呼出空气的所述选定部分并激活所述传感器 (10) 以测量所述选定部分中所述指定气体的浓度。

6. 根据前述权利要求 1-5 中的任一项所述的设备 (2), 其中, 所述设备 (2) 还包括至少一个另外的传感器 (14), 所述至少一个另外的传感器用于提供所述受试者 (4) 的呼气的计时的指示; 其中, 所述处理器 (12) 被配置成使用所述计时的指示来识别所述呼出空气的所述选定部分。

7. 根据权利要求 6 所述的设备 (2), 其中, 所述处理器 (12) 被配置成使用所述计时的指示来控制所述传感器 (10) 在来自所述受试者 (4) 的呼吸系统的不同部位的空气的呼出期间提供所述指定气体的浓度的一个或多个样本, 并从所述一个或多个样本提供针对所述特定部位的输出。

8. 根据前述权利要求 1-5 中的任一项所述的设备 (2), 其中, 所述传感器 (10) 还被配置成测量所述受试者 (4) 吸入的空气中所述指定气体的浓度, 并且所述处理器 (12) 被配置成通过从所述呼出空气中所述指定气体的浓度的测量结果减去所述吸入的空气中所述指定气体的浓度的测量结果来补偿环境中所述指定气体的水平。

9. 根据前述权利要求 1-5 中的任一项所述的设备 (2), 其中, 所述传感器 (10) 被配置成在呼气期间以规则的间隔在所述呼出空气的小体积中测量所述指定气体的浓度。

10. 根据权利要求 9 所述的设备 (2), 其中, 所述传感器 (10) 被配置成在所述呼出空气的 20ml 或更小的体积中测量所述指定气体的浓度。

11. 根据前述权利要求 1-5 中的任一项所述的设备 (2), 其中, 所述传感器 (10) 被配置成测量所述受试者 (4) 呼出的空气中一氧化氮 NO 的浓度。

12. 根据前述权利要求 1-5 中的任一项所述的设备 (2), 其中, 所述受试者 (4) 的呼吸系统的所述特定部位是上呼吸道、支气管或肺泡中的一个。

13. 根据前述权利要求 1-5 中的任一项所述的设备 (2), 其中, 所述设备 (2) 用于监测哮喘、肺炎和呼吸系统感染的受试者 (4) 或高危人群。

14. 一种监测受试者的呼吸的方法, 所述方法包括:

- 在多次呼气过程中测量受试者呼出的空气中指定气体的浓度 (101); 以及
- 提供指示在呼出空气的选定部分中所述指定气体的浓度的输出, 所述呼出空气的所述选定部分对应于来自所述受试者的呼吸系统的特定部位的空气 (103), 其中, 所述方法还包括通过检查所述呼出空气中的所述指定气体的浓度的分布来确定覆盖所述呼出空气的所述选定部分的所述特定部位, 并且, 所述输出是在所述多次呼气过程中在所述选定部分中所述指定气体的浓度的平均值。

用于测量呼出空气中气体的浓度的方法和设备

技术领域

[0001] 本发明涉及测量受试者呼出的气体流中特定气体的浓度。

背景技术

[0002] 通过测量受试者呼出的空气中一氧化氮 (NO) 的浓度可以掌控诸如哮喘的状况。患有哮喘的那些患者在下呼吸道 (支气管和肺泡部分) 中产生水平升高的 NO。

[0003] 目前,针对要执行的 NO 测量,患者必须以 50ml/s 的恒定气流速率呼气 10 秒钟。由于限流器的作用,受试者口腔中的压力足够高以关闭隔膜—由肌纤维组成的包覆在黏膜中的软腭,负责在吞咽和打喷嚏的动作过程中关闭鼻通道—从而阻止来自鼻的 NO 干扰测量。

[0004] 然而,在这种方法中,NO 浓度相当低,需要灵敏并且昂贵的系统来测量呼出空气中 NO 的十亿分之一的浓度,并随着时间对测量结果进行累计。即便如此,由于由受试者上呼吸道中腺体产生的 NO,该结果易于出现误差和偏差。

[0005] 此外,目前的检测技术是基于受试者在 10 秒的时段内维持近乎恒定的呼气,这对于老年受试者、幼儿或呼吸困难的受试者而言是不容易甚至不可能的。需要相对大体积的呼出气体,以便在 NO 测量中实现足够的信噪比 (SNR)。此外,该方法并不十分适用于对受试者的连续监测。

[0006] 此外,在正常呼吸 (即,在连续监测中) 期间测量 NO 浓度的情况下,必须阻塞鼻以避免由于鼻腺体中残余 NO 产生而导致的误差和偏差。这种阻塞对受试者造成极大不便。

[0007] 因此,需要一种经改进的方法和设备来测量呼出气体流中一氧化氮 (或其他特定气体) 的浓度。

发明内容

[0008] 因此,根据本发明的第一方面,本文提供了一种用于监测受试者的呼吸的设备,该设备包括:传感器,所述传感器用于测量受试者呼出的空气中指定气体的浓度;以及处理器,所述处理器被配置成提供指示在呼出空气的选定部分中所述指定气体的浓度的输出,所述呼出空气的选定部分对应于来自受试者的呼吸系统的特定部位的空气。

[0009] 根据本发明的第二方面,提供了一种监测受试者的呼吸的对应方法,该方法包括:测量受试者呼出的空气中指定气体的浓度;以及提供指示在呼出空气的选定部分中所述指定气体的浓度的输出,所述呼出空气的选定部分对应于来自受试者的呼吸系统的特定部位的空气。

附图说明

[0010] 现在将参考附图并仅以范例的方式描述本发明,在附图中:

[0011] 图 1 图示了在哮喘受试者的正常呼吸期间,呼出气体流中一氧化氮的浓度分布 (顶图),和空气流量 (flow) (底图);

[0012] 图 2 是受试者所使用的根据本发明的设备的图示;

[0013] 图 3 是图示说明根据本发明的通用方法的流程图 ; 以及

[0014] 图 4 图示了在肺炎受试者的正常呼吸期间, 呼出气体流中一氧化氮的浓度分布 (顶图), 和空气流量 (底图) 。

具体实施方式

[0015] 尽管下文将参照对受试者呼出的气体中一氧化氮 (NO) 的检测来描述本发明, 但应当认识到, 本发明能够应用于对呼出气体流中其他特定气体的检测。

[0016] 具体而言, 对呼出气息的分析是现代医学中重要的监测工具。通过对诸如流量和体积的流体机械特性的分析, 能够提取到关于肺功能的信息。例如, 由于肺是血液与空气之间交换气体的场所, 在吸入空气和呼出空气之间诸如氧气、二氧化碳和水蒸气的主要空气组成的差异是动脉血气体的水平的指示。另外, 通过气息分析能够跟踪麻醉剂的扩散。最后, 诸如一氧化氮的示踪标志物能够提供关于呼吸系统中病理学的信息。

[0017] 通过肺的密集灌注和提供最大的交换表面的肺泡 (aveoli, 也写作 alveoli), 在肺中在空气与血液之间交换二氧化碳。随着二氧化碳从血液扩散到空气中以达到特定的扩散平衡, 呼出空气中二氧化碳的水平与血液中二氧化碳的分压 ($p\text{CO}_2$) 强烈相关。具体而言, 在呼气的结束, 来自肺泡附近的空气从肺中排出。因为在血液和呼出空气中的二氧化碳水平中存在平衡, 呼吸末二氧化碳值 (EtCO_2) 即是血液中的 $p\text{CO}_2$ 值 (在 5% 的误差范围之内)。由于呼吸末二氧化碳值量化了人的新陈代谢, 因此该值非常重要。针对任何进行辅助呼吸的人都要对该值进行连续监测。

[0018] 已知有各种医学状况会导致在受试者体内产生的一氧化氮水平发生变化, 以及引起由受试者的呼吸系统的特定部位产生的一氧化氮水平发生变化。例如, 患有哮喘的受试者在呼吸系统的下呼吸道部位 (支气管) 中产生水平升高的一氧化氮, 而肺炎造成在呼吸系统的下部 (肺泡) 中产生的一氧化氮上升。

[0019] 由于用于测量 NO 水平的现有技术具有有限的体积特异性, 它们不能够跟踪呼出气体流中 NO 浓度分布的动态变化, 或者不能够对应于呼吸系统的特定部位的输出结果。

[0020] 因此, 本发明基于这样的认识, 即, 在呼吸系统的特定部位中产生的最大 NO 浓度存在于已处于呼吸系统的所述部位中最长时间的空气体积中。因此, 在患有哮喘的受试者中, 最大 NO 浓度将从在支气管中存在最长时间的呼出气体的体积中获得。

[0021] 应当认识到, 在理想情况下, 当空气驻留在支气管中时, 最大量的 NO 分子被吸收到空气中。这意味着, 在支气管自身中发生随着时间的累积, 从而 NO 的局部浓度大大高于呼吸系统的诸如肺泡或上呼吸道的其他部位的空气中的 NO 浓度。如果能够对全部呼出体积中的这一部分进行选择 and 采样, 那么, 能够显著改善对一氧化氮浓度的检测。

[0022] 参考图 1 对此进行进一步图示, 图 1 示出了在哮喘受试者的正常呼吸期间, 呼出气体流中一氧化氮的浓度分布 (顶图), 和空气流量 (底图) 。

[0023] 在吸气过程中, 来自周围环境的一氧化氮进入呼吸系统。在通往肺泡的路径上, 吸入空气收集在上气道 (例如鼻) 和支气管中产生的额外的一氧化氮分子。在肺泡区域中, 几乎所有的一氧化氮分子溶解到血液中, 因此来自肺泡的空气中的呼出一氧化氮 ($e\text{NO}$) 水平 (以十亿分之一测量, ppb) 具有非常低的值。

[0024] 在哮喘受试者的呼气期间, 以一阶近似, 呼出空气能够被分为三部分。呼出空气的

第一部分对应于来自上呼吸道（例如气管）的空气，并且具有特定的 eNO 水平（由鼻中产生的 NO 和环境中的 NO 的水平确定）。呼出空气的第二部分对应于来自支气管的空气（该空气在体积上大约 150ml），并且具有显著高于来自上呼吸道的空气中的 eNO 水平的 eNO 水平。呼出空气的第三部分对应于来自肺泡的空气，来自肺泡的空气基本上不存在 NO（由于 NO 已经被吸收到血液中），并且该空气在通过支气管和上呼吸道的同时收集 NO。正是呼出空气的这一部分构成在现有测量技术中所使用的空气的主体。

[0025] 应当认识到，图 1 中所示的浓度分布已经被放大，以便图示本发明的基本原理，并且由于空气的呼出体积经过产生或吸收 NO 的若干位置，实际浓度分布将不会有这样尖锐或明确的最大和最小。

[0026] 因此，已经开发出一种在对呼出空气中 NO 水平的测量中提供改进的方法和设备。在图 2 示出了根据本发明的设备 2 的图示。在图 2 中还示出了受试者 4 的呼吸系统的主要部位的轮廓，特别是上呼吸道、支气管、肺泡。

[0027] 设备 2 包括受试者 4 向其中呼气的空气进口 6（如箭头 7 所示）、呼出空气排出设备 2 所通过的空气出口 8（如箭头 9 所示）、设置在空气进口 6 和空气出口 8 之间的用于分析呼出空气中 NO 水平或浓度的 NO 传感器单元 10，以及与 NO 传感器单元 10 耦合以控制 NO 传感器单元 10 并用于处理 NO 测量结果的处理器 12。

[0028] 空气进口 6 可以包括受试者 4 能够向其中呼气的单个管，或者在受试者 4 被监测时能够由受试者 4 佩戴的呼吸面罩或类似装置。本领域技术人员应当认识到，空气进口 6 还可以包括用于在无需经过设备 2 的主要部分自身抽吸空气的情况下允许受试者 4 吸入空气的构件。例如，空气进口 6 可以具有用于允许呼出空气沿箭头 7 的方向通过 NO 传感器 10 的第一单向阀，以及用于允许受试者 4 在他们吸气时从周围环境中向受试者 4 的空气进口中抽吸空气的第二单向阀。

[0029] NO 传感器单元 10 被配置成使得能够有规律地采样少量呼出空气，以构建呼出空气中 NO 浓度水平的分布。在优选实施例中，每个样本包括 20ml 或更少的呼出空气，因为这一样本尺寸带来呼出空气中 NO 浓度水平的变化。具体而言，因为 NO 传感器单元 10 的响应是由样本体积与呼出空气的卷积给出的，样本体积必须足够小以致不影响 NO 浓度分布。NO 传感器在本领域中是已知的，在此将不再进一步描述。

[0030] 在一个实施例中，微机电系统 (MEMS) 装置能够用于捕获和采样呼出空气，这能够实现亚毫升级的精度。这样的传感器能够包括具有 (MEMS) 采样单元的相对慢响应的化学传感装置。

[0031] 图 3 图示了由设备 2 执行的根据本发明的通用方法。在步骤 101 中，由 NO 传感器单元 10 测量受试者呼出的空气中 NO 的浓度。然后，在步骤 103 中，处理器 12 生成指示来自呼出空气的选定部分的 NO 的浓度的输出，所述选定部分对应于来自受试者 4 的呼吸系统的特定部位的空气。

[0032] 根据本发明的通用方法能够由设备 2 按照两种主要方式实施。在第一实施方案中，呼出空气中 NO 的浓度在受试者 4 的完整 (full) 呼气期间进行采样，并识别对应于来自受试者 4 的呼吸系统的所需部位的空气中的 NO 的测量的样本子集。在第二实施方案中，呼出空气中 NO 的浓度仅在受试者 4 的完整呼气的选定部分期间进行采样。

[0033] 在这些实施方案中，设备 2 需要确定呼气的哪一部分应当提供形成输出的基础的

样本。因此,在第一实施方案中,处理器 12 需要从覆盖完整呼气的样本确定哪些样本覆盖了呼气的选定部分。在第二实施方案中,处理器 12 需要识别呼气的选定部分并在这一部分期间激活 NO 传感器单元 10 以对 NO 浓度进行采样。

[0034] 在第一实施方案中,处理器 12 通过检查 NO 浓度分布能够确定哪些样本覆盖呼气的选定部分。例如,如果受试者 4 正经受哮喘,处理器 12 将能够检查 NO 浓度分布并从自支气管提取空气的样本,作为产生 NO 浓度的最大值的样本。

[0035] 在实施例中(适用于两种实施方案),设备 2 可以包括至少一个另外的传感器 14(在图 2 中以虚线图示),其用于为处理器 12 提供受试者 4 的呼吸计时(timing)的指示。使用该计时指示,处理器 12 能够选择适当的样本或在适当的时间激活 NO 传感器单元 10 以提供所需的输出。

[0036] 具体而言,处理器 12 可以使用具有在样本值中识别的峰值的计时指示来识别针对呼吸循环的特定部分的样本(该样本是否对应于峰值)。例如,如果希望确定来自哮喘患者的上呼吸道的 NO(或其他气体)的水平,处理器 12 可以从 NO 样本值中识别峰值,并使用来自传感器 14 的呼吸循环的计时和周期的指示来选择与从上呼吸道呼出的空气对应的样本(即,在 NO 样本值中的峰值之前发生的样本)。

[0037] 或者,在处理器 12 在适当的时间激活 NO 传感器单元 10 以收集样本的情况下,处理器 12 可以使用呼吸循环的计时的指示来识别要由 NO 传感器单元 10 采样的呼气的正确部分。

[0038] 所述至少一个另外的传感器 14 可以包括如下传感器类型中的一种或多种:(i) 气流传感器,所述气流传感器被组合到空气进口 6 或 NO 传感器单元 10 中以检测受试者 4 何时开始和停止呼气;(ii) 运动传感器(诸如加速度计),所述运动传感器附接至受试者 4 的胸部以监测受试者 4 的胸部的取向和/或上升与下落;以及(iii) 传声器,所述传声器接近受试者的喉咙放置以监测受试者呼吸的声音。

[0039] 本领域技术人员应当知道能够用于为处理器 12 提供受试者 4 的呼吸计时的指示的许多其他类型的传感器。

[0040] 还应当认识到,如果受试者 4 正进行人工通气,可以为处理器 12 提供来自呼吸机的呼吸节奏的指示。

[0041] 处理器 12 可以通过利用在受试者 4 的后续呼气的测量中的样本实施自适应技术,以识别待采样的呼出空气的合适的采样计时或所需的体积。

[0042] 具体而言,处理器 12 通过在样本中识别 NO 浓度达到其最大值的(例如在图 1 的顶图中的峰值)感兴趣区域以使 NO 测量的输出结果最大化。处理器 12 然后能够调整时间间隔,基于经最大化的 eNO 水平在所述时间间隔中对呼出空气进行采样。

[0043] 或者,与受试者的呼吸同步的,选定样本的计时能够跨呼吸曲线发生变化,以便测量呼吸循环的每一时刻(或部分)的 NO。采样时间应当足够短以跟踪随时间变化的 eNO 的动态变化。通过组合(平均)在后续呼吸循环期间在相同位置处获取的样本能够增强信噪比。处理器 12 然后能够从平均样本中选择针对受试者 4 的呼气的适当部分的 eNO 测量。

[0044] 呼气的待“选择”的部分将由设备 2 被赋予的用途来确定。例如,如果设备 2 被用于监测患有哮喘的受试者 4,那么在上述任一种实施方案中,设备 2 能够被配置成输出从来自受试者 4 的支气管的呼出空气样本所获得的 NO 浓度水平。或者,设备 2 能够监测导致在

受试者 4 的呼吸系统的不同部位中改变的 NO 水平的若干种不同的医学状况,这意味着护理人员能够配置设备 2 以输出针对来自受试者 4 的呼吸系统的所需部位的呼出空气的样本的 NO 浓度水平。

[0045] 在一个实施例中,通过执行对实施者 4 的后续呼吸的测量并对结果进行平均能够提高输出 NO 浓度水平的信噪比。

[0046] 应当认识到,通过对受试者 4 吸入的空气中的 NO 浓度水平进行采样,能够补偿来自受试者 4 的上呼吸道的空气中的环境 NO 浓度水平。

[0047] 从上文应当认识到,根据本发明的设备 2 能够用于在受试者 4 正常呼吸期间测量 NO 浓度水平(即,不再需要现有技术中 10 秒的呼气),如果设备 2 被用于连续监测受试者 4 的呼吸,这将变得尤其有用。

[0048] 如上文所述,设备 2 能够应用于若干种不同的医学状况。上文已经充分论述了哮喘,但设备 2 还能够用于监测受试者的诸如肺炎的下呼吸道(肺泡)感染、或者上呼吸道感染的开始以及在医院的重症监护室或普通病房中的术前和术后患者中的脓血症。

[0049] 图 4 图示了在肺炎受试者的正常呼吸期间,呼出气体流中一氧化氮的浓度分布(顶图),和空气流量(底图)。因此,能够看出,来自肺泡的空气中的 NO 浓度水平大大高于来自支气管或上呼吸道的空气的 NO 浓度水平。

[0050] 如果受试者 4 在呼气前屏住呼吸一小段时间,能够获得对设备 2 进行的 NO 浓度测量的进一步改善。对于受试者而言,这比维持大约 10 秒钟恒定的呼气流通常要容易的多。在受试者 4 屏住其呼吸的时间期间,支气管中产生的 NO 累积到空气中,这意味着呼出空气中 NO 的浓度将会更高(提高了信噪比)。

[0051] 这还允许设备 2 在无需另外的传感器 14 的情况下操作。设备 2 能够根据时间来测量 NO 浓度水平,并且处理器 12 能够选择测量值中对应于在 NO 浓度水平中的峰值的特定时间间隔,以提供针对来自受试者 4 的呼吸系统的选定部位的空气的 NO 测量结果。如果该选定的部位是支气管,那么通过将 NO 浓度分布与常规吸气和呼气期间的 NO 浓度关联,能够移除来自鼻、喉咙(气管)和环境的背景 NO 浓度水平。

[0052] 在另一变型中,呼出空气的一部分首先被采样并且然后对其进行测量,通过使 NO 测量的输出结果最大化来适应性优化选定的时间间隔。

[0053] 因此,本文提供了一种用于测量呼出气流中一氧化氮(或其他特定气体)的浓度的经改进的方法和设备。

[0054] 尽管已经在附图和前述说明中对本发明进行了图示说明和描述,但是应当认为这样的图示说明和描述是说明性或示例性的,而非限制性的;本发明不限于所公开的实施例。

[0055] 本领域技术人员根据对附图、公开和权利要求书的学习,能够在实践所要求的发明的过程中,理解和实现所公开实施例的变型。在权利要求中,“包括”一词不排除其他元件或步骤,不定冠词“一”或“一个”不排除多个。单个处理器或其他单元也能满足在权利要求中所列举的若干项目的功能。在不同的从属权利要求中列举某些具体措施的事实并不意味着不能组合这些措施以获得益处。计算机程序可以存储/分布在与其他硬件一起提供或作为其他硬件的一部分的适当介质中,诸如光存储介质,但也能够以其他方式分布,诸如通过因特网或其他有线或无线通信系统。权利要求中的任何参考标记不应当被认为限制其范围。

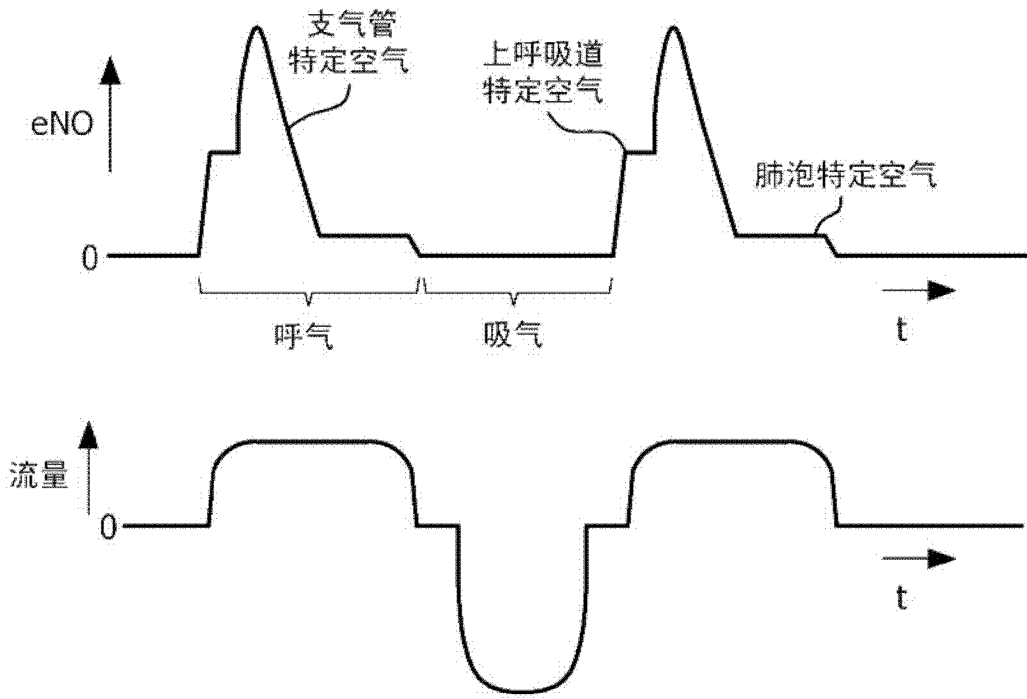


图 1

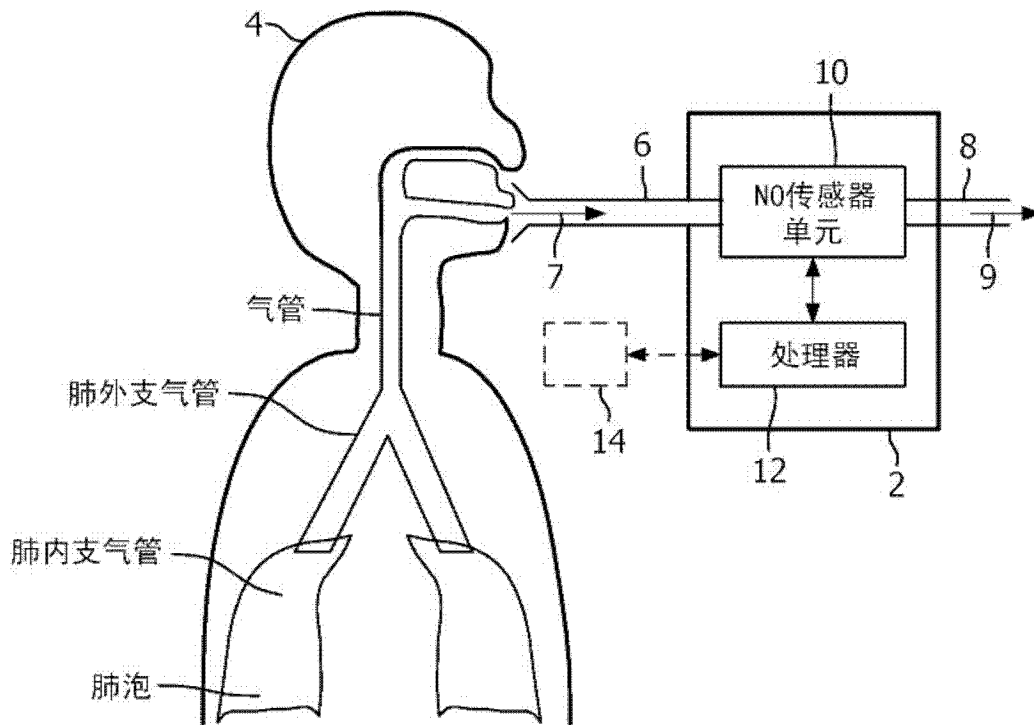


图 2

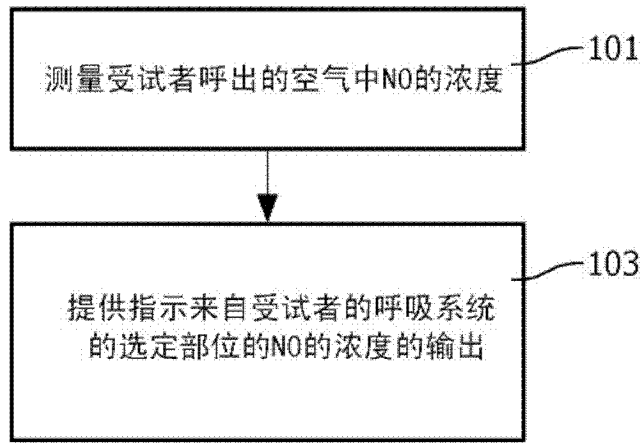


图 3

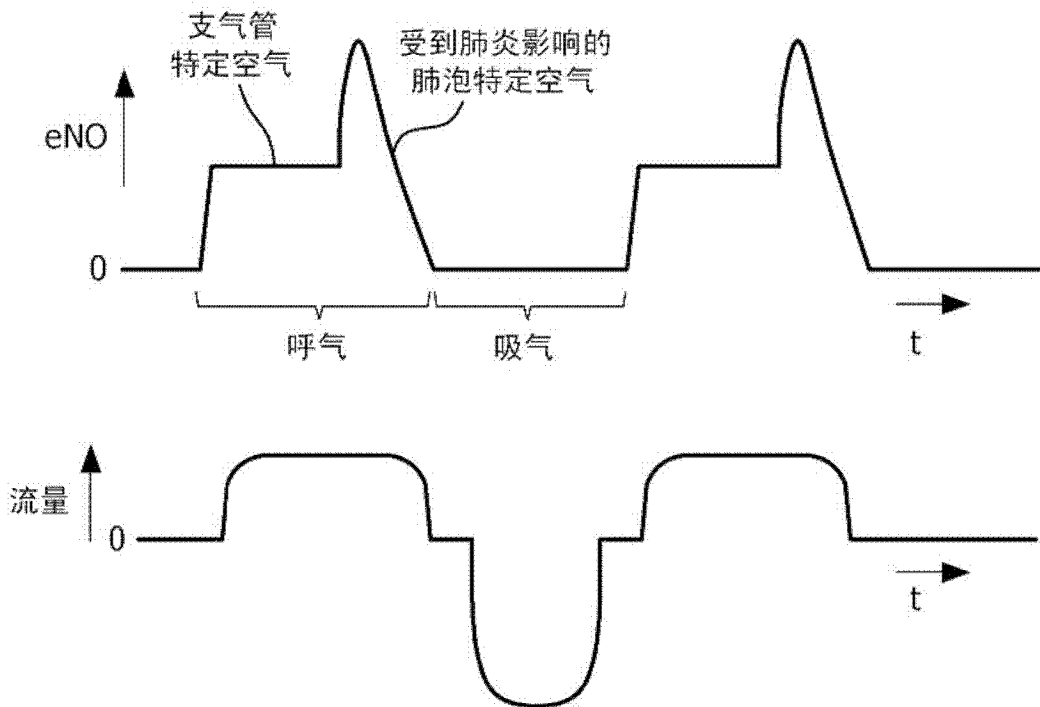


图 4