

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01H 5/00 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

G01N 29/024 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03820363.4

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100374831C

[22] 申请日 2003.8.27 [21] 申请号 03820363.4

[30] 优先权

[32] 2002.8.28 [33] US [31] 10/229,030

[86] 国际申请 PCT/US2003/026889 2003.8.27

[87] 国际公布 WO2004/020112 英 2004.3.11

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.28

[73] 专利权人 分离技术公司

地址 美国佛罗里达州

[72] 发明人 基思·利普福德 塞缪尔·雷德

布赖恩·墨菲 斯克特·科里

约翰·R·萨克斯

[56] 参考文献

CN1018980B 1992.11.11

US4202215A 1980.5.13

US5139328A 1992.8.18

US4014650A 1977.3.29

CN1342262A 2002.3.27

US5125264A 1992.6.30

CN2069114U 1991.1.9

审查员 郑世华

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 钟强 谷惠敏

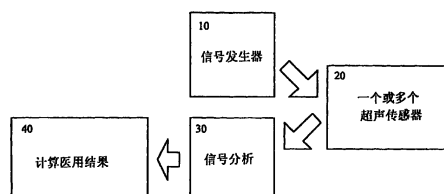
权利要求书 10 页 说明书 34 页 附图 6 页

[54] 发明名称

用于超声确定红血球指数的方法和设备

[57] 摘要

本发明提供了用于使用超声测量血液特性的装置和方法，本发明特别适于测量血液的 HCT、HGB、MCV、RBC、MCHC 或 TPC。



1. 一种用于确定血液的医用参数的装置，包括：样本腔，用于容纳血样；超声脉冲发生器，用于发射超声信号到所述样本腔中的血液；至少一个超声传感器，用于发送和接收来自所述血样的一个或多个超声信号；以及接收器，其连接至所述传感器，用于从所述一个或多个反射的超声信号测量超声特性物理参数，所述物理参数包括下面的组中的任意一个或多个：（a）来自血样的反向散射，（b）超声脉冲通过血样的衰减，以及（c）通过血液的声速；以及处理器，用于基于所述测量的物理参数计算下面的组中的一个或多个血液医用参数：HCT、HGB、MCV、RBC、MCH、MCHC 和 TPC。

2. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述接收器以 95%的置信区间测量 HCT 和/或 HGB 的误差在小于读数的 7%。

3. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述样本腔的尺寸为容纳<1 ml 的血样。

4. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述超声脉冲发生器向在所述样本腔中的血液发射 6-50 Mhz 频率的超声信号。

5. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述超声脉冲发生器向在所述样本腔中的血液发射大约 10 Mhz 频率的超声信号。

6. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述至少一个传感器感应多个回声或多个信号路径，并且所述接收器

测量所述多个回声或多个信号路径的行进时间以消除传输延迟或其它延迟。

7. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，进一步包括温度传感器。

8. 如权利要求 7 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述温度传感器不直接接触所述血液。

9. 如权利要求 8 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述处理器补偿间接温度测量结果，并且根据所述补偿的温度测量结果调整所述医用参数。

10. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述样本腔具有至少一个柔性壁。

11. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述样本腔包括用于收集所需血样的收集装置。

12. 如权利要求 11 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述收集装置收集毛细血样。

13. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述样本腔和/或收集装置通过毛细动作收集血样。

14. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述传感器直接声学耦合到样本腔的壁。

15. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置，其中，所述传感器粘贴于所述样本腔的壁。

16. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置, 其中, 所述传感器是聚焦或窄波束宽度的传感器, 这避免了由杂散反射引起的相干噪声。

17. 如权利要求 16 所述的用于确定血液的医用参数的装置, 其中, 所述窄波束宽度传感器具有和所述超声发生器匹配的中心频率。

18. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置, 其中, 所述至少一个传感器包括一对传感器。

19. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置, 其中, 所述接收器通过直接测量从所述传感器激发的时刻到在所述接收器检测接收信号的时刻, 来测量通过血样的声速。

20. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置, 其中, 所述处理器通过应用傅立叶或其它频谱变换来计算所述血液的医用参数。

21. 如权利要求 1 所述的用于确定血液的医用参数的装置, 进一步包括用于便携式手持操作的电池。

22. 一种用于确定血液的医用参数的装置, 包括: 样本腔, 其尺寸为容纳<1 ml 的血样; 超声脉冲发生器, 用于向在所述样本腔中的血液发射超声信号; 至少一个传感器, 用于发送一个或多个超声信号进入所述血样并从所述血样接收一个或多个超声信号; 以及接收器, 连接至所述传感器, 用于从所述一个或多个接收的超声信号测量物理参数, 所述物理参数包括下面的组中任意的一个或多个: (a) 来自血样的反向散射, (b) 超声脉冲通过血样的衰减, 以及 (c) 通过血液的声速; 以及处理器, 用于基于所述测量的物理参数计算下面的组中的

一个或多个血液的医用参数：HCT、HGB、MCV、RBC、MCH、MCHC 和 TPC。

23. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述超声脉冲发生器向在所述样本腔中的血液发射 6-50 Mhz 频率的超声信号。

24. 如权利要求 23 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述超声脉冲发生器向在所述样本腔中的血液发射大约 10 Mhz 频率的超声信号。

25. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述至少一个传感器感应多个回声或多个信号路径,并且所述接收器测量所述多个回声或信号路径的行进时间以消除传输延迟或其它延迟。

26. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,进一步包括温度传感器。

27. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述温度传感器不直接接触所述血液。

28. 如权利要求 27 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述处理器补偿间接温度测量结果,并且根据所述补偿的温度测量结果调整所述医用参数。

29. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述样本腔具有至少一个柔性壁。

30. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述接收器以 95%的置信区间测量 HCT 和/或 HGB 的误差小于读数的 7%。

31. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述样本腔和/或收集装置通过毛细动作收集血样。

32. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述传感器直接声学耦合到样本腔的壁。

33. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述传感器是聚焦或窄波束宽度传感器,以避免由杂散反射引起的相干噪声。

34. 如权利要求 33 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述聚焦或窄波束宽度传感器具有和所述超声发生器匹配的中心频率。

35. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述至少一个传感器包括一对传感器。

36. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述接收器通过直接测量从所述传感器激发的时刻到在所述接收器检测接收信号的时刻,来测量通过血样的声速。

37. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置,其中,所述处理器通过应用傅立叶或其它频谱变换来计算所述血液的医用参数。

38. 如权利要求 22 所述的用于确定血液的医用参数的装置，进一步包括用于便携式手持操作的电池。

39. 一种用于确定血液的血色素浓度的装置，包括：样本腔，用于容纳血样；超声脉冲发生器，用于向所述样本腔中的血液发射超声信号；至少一个超声传感器，用于发送一个或多个超声信号进入所述血液并从所述血液接收一个或多个超声信号；以及接收器，其连接至所述传感器，用于从所述超声信号测量物理参数，所述物理参数包括下面的组中的任意一个或多个：（a）来自血样的反向散射，（b）超声脉冲通过血样的衰减，以及（c）通过血液的声速；以及处理器，用于从所述测量的物理参数计算所述血样中的血色素浓度。

40. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述接收器测量通过所述样本腔中血样的声速。

41. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述接收器以 95%的置信区间测量血色素浓度的误差小于读数的 7%。

42. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述样本腔的尺寸为容纳<1 ml 的血样。

43. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述超声脉冲发生器向在所述样本腔中的血液发射 6-50 Mhz 频率的超声信号。

44. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述超声脉冲发生器向在所述样本腔中的血液发射大约 10 Mhz 频率的超声信号。

45. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述至少一个传感器感应多个回声或多个信号路径，并且所述接收器测量所述多个回声或多个信号路径的行进时间以消除传输延迟或其它延迟。

46. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，进一步包括温度传感器。

47. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述温度传感器不直接接触所述血液。

48. 如权利要求 47 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述处理器补偿间接温度测量结果，并且根据所述补偿的温度测量结果调整所述医用参数。

49. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述样本腔具有至少一个柔性壁。

50. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述传感器直接声学耦合至样本腔的壁。

51. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述至少一个传感器具有匹配所述超声发生器的中心频率。

52. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述至少一个传感器包括一对传感器

53. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述接收器通过直接测量从所述传感器激发的时刻到在所述接收器检测接收信号的时刻，来测量通过血样的声速。

54. 如权利要求 39 所述的确定血液的血色素浓度的装置，其中，所述处理器通过应用傅立叶或其它频谱变换来计算所述血液的医用参数。

55. 如权利要求 39 所述的用于确定血液的血色素浓度的装置，进一步包括用于便携式手持操作的电池。

56. 一种用于确定血液的血细胞比容的装置，包括：样本腔，用于容纳血样；超声脉冲发生器，用于向所述样本腔中的血液发射超声脉冲；至少一个超声传感器，用于发送从一个或多个超声信号进入所述血样和从所述血样接收一个或多个超声信号；以及接收器，其连接至所述传感器，用于从所述超声信号测量物理参数，所述物理参数包括下面的组中的任意的一个或多个：（a）来自血样的反向散射，（b）超声脉冲通过血样的衰减，以及（c）通过血液的声速；以及处理器，用于从所述测量的物理参数计算所述血样中的血细胞比容。

57. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述接收器测量通过所述样本腔中血样的声速。

58. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述接收器以 95%的置信区间测量血色素浓度的误差小于读数的 7%。

59. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述样本腔的尺寸为容纳<1 ml 的血样。

60. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述超声脉冲发生器向在所述样本腔中的血液发射 6-50 Mhz 频率的超声信号。

61. 如权利要求 60 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述超声脉冲发生器向在所述样本腔中的血液发射大约 10 Mhz 频率的超声信号。

62. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述至少一个传感器感应多个回声或多个信号路径，并且所述接收器测量所述多个回声或多个信号路径的行进时间以消除传输延迟或其它延迟。

63. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，进一步包括温度传感器。

64. 如权利要求 63 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述温度传感器不直接接触所述血液。

65. 如权利要求 63 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述处理器补偿间接温度测量结果，并且根据所述补偿的温度测量结果调整所述医用参数。

66. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述样本腔具有至少一个柔性壁。

67. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述传感器直接声学耦合至样本腔的壁。

68. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述至少一个传感器具有匹配所述超声发生器的中心频率。

69. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置，其中，所述至少一个传感器包括一对传感器

70. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置, 其中, 所述接收器通过直接测量从所述传感器激发的时刻到在所述接收器检测接收信号的时刻, 来测量通过血样的声速。

71. 如权利要求 56 所述的确定血液的血细胞比容的装置, 其中, 所述处理器通过应用傅立叶或其它频谱变换来计算所述血液的医用参数。

72. 如权利要求 56 所述的用于确定血液的血细胞比容的装置, 进一步包括用于便携式手持操作的电池。

73. 如权利要求 56 所述的用于确定血液的血细胞比容的装置, 进一步包括用于收集毛细血样的收集装置。

用于超声确定红血球指数的方法和设备

技术领域

本发明涉及血液采样，并且更为具体的说，涉及离散血样的血细胞比容和/或血色素集中，以及比如平均血球容积、红血球计数、平均细胞血色素、平均细胞血色素浓度和总蛋白浓度这样的其它特性的超声测量。

背景技术

医师通常将测试血液参数作为诊断过程的一部分。完整的血液计数（CBC）是这些测试中最为普通的。医师使用结果来评定血液的细胞成分的数量和情况。使用完成血液计数的三个要素来描述采样中红血球的尺寸和数量：血细胞比容、平均血球容积以及红血球计数。另外，四个其它血液性质描述红血球的氧气携带能力：血色素浓度、总蛋白浓度、平均细胞血色素和平均细胞血色素浓度。在整个说明中使用下面的缩写：

HCT-血细胞比容（典型单位：百分比或无单位比率）；

HGB-血色素浓度（典型单位：g/dl）；

MCV-平均细胞容积（典型单位：fl）；

RBC-红血球计数（典型单位：细胞每 TL）；

MCHC-平均细胞血色素浓度（典型单位：g/dl）；

MCH-平均细胞血色素（典型单位：pg）；

TPC-总蛋白浓度（典型单位：g/dl）。

血细胞比容（HCT）是由 CBC 计算的最重要的血液参数之一。HCT 被定义为由红血球占据的血液总容积的部分。这个容积的分数可以被表示为小数（例如，公升/公升）或被表示为百分数（例如，公升/公升 × 100%）。HCT 测量典型地向医师提供和血色素浓度（HGB）或总蛋

白浓度（TPC）相同的信息，即血液的氧气携带能力，这是因为在正常生理条件下，血液中几乎所有的总蛋白是血色素，并且包括在红血球中。

平均血球容积（MCV）是红血球容积的平均。红血球计数（RBC）是每单元容积血液的红血球数量的表示，典型地，细胞每微升（ μL ）。平均细胞血色素（MCH）是可以在每个红血球中找到的血色素的平均质量。相反的，平均细胞血色素浓度（MCHC）是在红血球中血色素的平均浓度（而不是质量）。

这些血液特性，具体的说 HCT 或 HGB，可以用于诊断贫血、剧烈血液损失、脱水和其它条件的分数。HCT 或 HGB 还可以用于评定血液的氧气携带能力。医师急性和慢性地监控 HCT 和 HGB，并且可能对小到测量值百分之二（2%）的变化做出反应。

这七个血液度量是内在相关和相互决定的。例如，在上述特性中的一个关系是血细胞中血色素的浓度简单地是血色素的质量除以它占据的容积： $\text{MCHC}=\text{MCH}/\text{MCV}$ ，这意味着 MCHC 可以由另外两个计算而不用单独测量。其特征在于完整的血液计数的血液的其它成分中，包括白血球和血小板。整个血液被定义为包括红血球、白血球和血小板、以及血液的所有正常成分的血液。

在医院环境中，血液实验室通常执行完成的血液计数。将血样装入小瓶并且传送到中心血液实验室，在那里自动系统执行测试。结果相对精确，但是不是立即可用的（典型地需要 10 分钟到 1 小时）。作为选择的，一些手持血液参数装置在护理店提供 HCT 或 HGB 的测量，但是相对不精确，因为这些设备的本质限制了它们的诊断值。

在紧急医疗环境中，当前还没有办法还在该领域中以和自动血液实验室系统相同的精确度来测量 HCT。上述的手持装置难以使用，或

者不够精确。需要血细胞比容测量的患者，比如外伤或灾难的受害者通常在可以精确测量这个信息之前，等待被运输到具有血液实验室的医院或外科诊所。如果在该领域精确结果可用，将改进医务人员分类患者并且在患者到达医院时加快合适的医疗保健的运送。

在该领域中，难以估计受伤的患者内部出血的范围。患者的 HCT 随着失血减少。因此，连续的 HCT 测量提供了失血程度的有价值的指示。在其中紧急医务人员必须面对很多伤者的情况中，快速和精确测量那些需要医护的人的 HCT 的装置将大大改进紧急医务人员将他们的注意力集中在最严重的情况的能力。因此，公共紧急医药工业和军队对于能够快速、精确和在护理点测量 HCT 的装置和方法有很大需要。

需要精确 HCT 测量的私人营业医师当前限于将血液样本送给合同血液实验室，或者执行慢的、不精确的手动技术，比如离心血细胞比容或显微观察，它们容易收到人的错误的影响。

当前可用于测量 HCT 的四种方法是：

- 离心分离机、
- 细胞计数、
- 光特性，和
- 电特性。

离心分离机方法是最基本的测量技术。这些离心分离机不是便携的。为测量 HCT，将血液样本移进离心分离机（例如，READACRIT®）并在其中旋转固定的持续时间（根据规程，典型地五到三十分钟）。旋转将血液样本分为三层。顶层是主要由水和溶解的固体组成的血浆。第二层是薄的淡黄色涂层，由白血球、血浆蛋白和血小板组成。底层包括紧密堆积的红血球。技师使用刻度直接读取容积分数。离心血细胞比容精确性可以由用户在读取刻度过程中的错误、在红血球列中包括的血浆以及红血球尺寸的变型影响。典型地，按照规程执行的离心

血细胞比容的结构精确性是测量值的 2-5%。将这个精确性和这个报告中的所有其它精确性一起报告，作为在平均周围的 95%置信区间。

细胞计数是最直接的测量技术。将血液样本稀释到已知比率并且手动或自动地计数单个细胞。手动细胞计数技术十分乏味并且样本的合适的准备取决于操作者的技巧。自动细胞计数（例如，COULTER@GEN S™ System）典型地提供 1 分钟样本转动，提供的精确性为测量值的 2.0-3.5%。作为实际应用的情况，在护理点的转动时间典型地为 30 分钟到 12 小时，因为必须将血液样本从患者运输到中心地点的实验室进行处理，并且必须将结果报告回护理点。另外，自动系统通常非常昂贵并且不便于携带。

光测量技术相对较新。采用这个技术的装置测量通过流动的血液、或者从流动的血液反射的光线的量。设计这些装置（例如，3M™ CDI™ 系统 500）用于在心脏外科中使用，它们需要血液循环并且不便于携带。

HemoCue®是光度测量血液血色素浓度的手持装置的实例。这种便携式光度装置具有 1 分钟的循环时间，但是精确性通常在 3%左右。具有更高精确性的装置将更有价值，因为医师基于小到读数的 1-2%的改变来做出决定。

当前使用导电性来测量多种血液参数，包括血细胞比容。例如，i-STAT®系统测量血样样本的导电性，修正离子浓度，假定正常的白血球和蛋白级别并且之后计算和报告血细胞比容。虽然使用导电性的仪器便于携带，通常基于导电性的血细胞比容读数的精确性是±6%，这实质上降低了医用价值。

在血液超声的领域中，很多研究集中在使用多普勒效应分析测量血液流速的装置中的超声反向散射。这些研究对于理解在超声和血液之间的相互作用是有用的。而且，很多研究者研究血液的超声特性，

以更好地理解这些特性怎样启用成像和超声波检测装置并干涉这些装置。

Schneditz 等人（美国专利 No.5,830,365）建立了声速传感器并且评价它为用于测量总蛋白浓度的方法。该装置意在跟踪在患者在血液透析机器上时，它们血液中的流动性位移。这些流动性位移将作为总蛋白浓度的改变表明它们自己。Schneditz 研究了在总蛋白浓度和声速之间的相互关系以检测这些流动性位移。它通过测量沿着单一直接路径的传播时间来实现声速测量。Schneditz 装置的缺点在于仅和来自患者并且回到患者的连续循环血液一起工作（例如，在内联血液透析装置中），其中血液连续流动以避免血细胞从血浆中沉淀（这将造成不精确的读数）。另一缺点在于它需要大容积（60mL）的血液循环，从自动调温 500mL 浴槽通过装管，并且它需要参考其声速精确已知的流体的校准。

在已经人工移去了白血球（以及在白血球层上的任意其它血液成分）的猪血上实现了 Schneditz 装置。白血球的缺失以及在猪血和人血之间的物理差异显著地改变了响应于血液的超声，并且因此 Schneditz 等人修正和方法可能不能应用于整个血液或人类血液。

用于测量温度的现有方法，包括自动调温控制的槽笨重且不实用。其它方法，比如以温度探测器直接接触血液造成清洁和污染的问题。

将下面参考文件的每一个的全部内容在这里完全包括并作为参考：

Edwin L. Carstensen, Kam Li, 和 Herman P. Schwan, “Determination of the Acoustic Properties of Blood and its Components,” The Journal of the Acoustical Society of America Volume 23, Number 2, Pages 286-289 (1953)。

Edwin L. Carstensen, Kam Li, 和 Herman P. Schwan, “Absorption of Sound Arising from the Presence of Intact Cells in Blood,” The Journal of the Acoustical Society of America Volume 31, Number 2, Pages 185-189 (1959)。

Rubens A. Sigelmann 和 John M. Reid, “Analysis and Measurement of Ultrasound Backscattering from an Ensemble of Scatterers Excited by Sine-Wave Bursts,” The Journal of the Acoustical Society of America Volume 53, Number 5, Pages 1351-1355 (1973)。

KoPing K. Shung, Rubens A. Sigelmann 和 John M. Reid, “Scattering of Ultrasound by Blood,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering Volume BME-23, No. 6, Pages 460-467 (1976)。

Stephen E. Borders, Arnost Fronek, W. Scott Kemper 和 Dean Franklin, “Ultrasonic Energy Backscattered from Blood,” Annals of Biomedical Engineering, Volume 6, pages 83-92 (1978)。

S. Xu 和 H. Ermert, “Models for Describing the scattering of Ultrasound in Blood,” Biomed. Technik, Volume 42 (5), Pages 123-131 (1997)。

S. A. Gross, R. L. Johnston 和 F. Dunn, “Comprehensive Compilation of Empirical Ultrasonic Properties of Mammalian Tissues,” J. Acoust. Soc. Amer., Vol. 64, Pages 423-457, 1987。

Larry Y. L. Mo 和 Richard S. C. Cobbold, “A Stochastic Model of the Backscattered Doppler Ultrasound from Blood,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume BME-33, No. 1, Pages 20-27 (1986)。

I. Y. Kuo 和 K. K. Shung, “High Frequency Ultrasonic Backscatter from Erythrocyte Suspension,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume 41, No. 1, Pages 29-33 (1994)。

Daniel Schneditz, Thomas Kenner, Helmut Heimel 和 Hans Stabinger, “A sound-speed sensor for the measurement of total protein concentration in disposable, blood-perfused TUBES,” J. Acoust. Soc. Am., Vol. 86, No. 6, Pages 2073-2080 (1989)。

K. Kirk Shung, Guy Cloutier,和 Chee C. Lim, "The Effects of Hematocrit, Shear Rate, and Turbulence on Ultrasonic Doppler," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume 39, No. 5, Pages 462-489 (1992)。

U.S.5,767,407。

上述的装置或方法中的任一个都没有解决血细胞比容或血色素浓度测量中的速度、精确性和便携性问题。仅本发明同时实现了所有三个目标。

发明内容

因此，本发明的一个目的是提供用于测量血液的血细胞比容的方法和设备。

本发明的另一目的是提供用于测量血液的血色素浓度的方法和设备。

本发明的另一目的是提供用于测量其它血液成分和特性，比如血液的平均血球容积、血液的红血球计数、血液的平均细胞血色素、血液的平均细胞血色素浓度和血液的总蛋白浓度的方法和设备。

本发明的另一目的是提供允许简单、精确和快速测量血液的血细胞比容和血色素浓度，以及平均血球容积、红血球计数、平均细胞血色素、平均细胞血色素浓度和/或总蛋白浓度的方法和设备。

本发明的另一目的是提供能够测量血细胞比容和血色素到 $\pm 2\%$ （读数）精确性、并具有 95%的置信度区间的方法和设备。

本发明的另一目的是提供能够提高在 30 秒内的测量的方法和设备。

本发明的另一目的是提供适于小于 1ml 的抽血的方法和设备，并且优选地使用一滴毛细血而不是静脉血。

本发明的另一目的是提供电池供电的、便携和足够小以便手持的方法和设备。

本发明的另一目的是提供能够用于非侵入式活体内测量的方法和设备。

本发明的发明者发现，可以使用超声方法精确地确定血液的血细胞比容（HCT）和血色素浓度（HGB）、以及平均血球容积（MCV）、平均细胞血色素（MCH）、平均细胞血色素浓度（MCHC）、总蛋白浓度（TPC）和红血球计数（RBC）。

根据本发明的一个方面，提供了一种用于确定血液的医用参数的装置，包括：样本腔，用于容纳血样；超声脉冲发生器，用于发射超声信号到所述样本腔中的血液；至少一个超声传感器，用于发送和接收来自所述血样的一个或多个超声信号；以及接收器，其连接至所述传感器，用于从所述一个或多个反射的超声信号测量超声特性物理参数，所述物理参数包括下面的组中的任意一个或多个：（a）来自血样的反向散射，（b）超声脉冲通过血样的衰减，以及（c）通过血液的声速；以及处理器，用于基于所述测量的物理参数计算下面的组中的一个或多个血液医用参数：HCT、HGB、MCV、RBC、MCH、MCHC和 TPC。

根据本发明的另一方面，提供了一种用于确定血液的医用参数的装置，包括：样本腔，其尺寸为容纳<1 ml 的血样；超声脉冲发生器，用于向在所述样本腔中的血液发射超声信号；至少一个传感器，用于发送一个或多个超声信号进入所述血样并从所述血样接收一个或多个

超声信号；以及接收器，连接至所述传感器，用于从所述一个或多个接收的超声信号测量物理参数，所述物理参数包括下面的组中任意的一个或多个：（a）来自血样的反向散射，（b）超声脉冲通过血样的衰减，以及（c）通过血液的声速；以及处理器，用于基于所述测量的物理参数计算下面的组中的一个或多个血液的医用参数：HCT、HGB、MCV、RBC、MCH、MCHC 和 TPC。

根据本发明的另一方面，提供了一种用于确定血液的血色素浓度的装置，包括：样本腔，用于容纳血样；超声脉冲发生器，用于向所述样本腔中的血液发射超声信号；至少一个超声传感器，用于发送一个或多个超声信号进入所述血液并从所述血液接收一个或多个超声信号；以及接收器，其连接至所述传感器，用于从所述超声信号测量物理参数，所述物理参数包括下面的组中的任意的一个或多个：（a）来自血样的反向散射，（b）超声脉冲通过血样的衰减，以及（c）通过血液的声速；以及处理器，用于从所述测量的物理参数计算所述血样中的血色素浓度。

根据本发明的再一方面，提供了一种用于确定血液的血细胞比容的装置，包括：样本腔，用于容纳血样；超声脉冲发生器，用于向所述样本腔中的血液发射超声脉冲；至少一个超声传感器，用于发送从一个或多个超声信号进入所述血样和从所述血样接收一个或多个超声信号；以及接收器，其连接至所述传感器，用于从所述超声信号测量物理参数，所述物理参数包括下面的组中的任意的一个或多个：（a）来自血样的反向散射，（b）超声脉冲通过血样的衰减，以及（c）通过血液的声速；以及处理器，用于从所述测量的物理参数计算所述血样中的血细胞比容。

附图说明：

通过参考下面结合附图的本发明的详细描述，可以更容易地理解并且容易地得知本发明的更为完整的解释和很多附加的优点，其中：

图 1 是概括电子装置级别的功能的系统级框图。

图 2 示出了用作试验设备的本发明的实施例，其用于测试使用超声测量血液的可行性，该实施例包括具有用作用于端板的引导的两条轨的样本固定、传感器携带装置、反射器和样本腔。

图 3 示出了优选的样本腔实施例，其包括投射出足够宽以反射离开在样本腔另一端的两级反射器的波束的传感器。作为选择的，双元件传感器可以投射两个窄的波束通过血液样本，每一个从反射器的一级返回反射。

图 4 示出了电子装置的框图。

图 5 是预备反向散射的结果的视图。

图 6 是预备声速结果的视图。

图 7 是预备衰减结果的视图；

图 8 示出了其中在血液的相反侧安装两个传感器的血液容器的优选实施例。示意性地示出了超声波传播的很多路径中的一些实例。可以分析来自一个或多个路径的接收的超声以计算医用结果。

具体实施方式

通过下面本发明的优选实施例的详细描述可以更加容易地理解并更为全面的认可本发明的多种其它目的、特征和附加优点。

概述

图 1 是概括本发明的血细胞比容测量方法的系统级框图。该方法通常包括在步骤 10 产生一个或多个电脉冲的步骤。在步骤 20，使用一个或多个传感器将电脉冲转换为超声脉冲，使得整个血液样本经受所述超声，并且检测来自其的透射/反射。在步骤 30，从透射/反射确定超声特性，包括：(a)来自血液样本的反向散射，(b)超声脉冲通过血液样本的衰减，或(c)通过血液样本的声速。在步骤 40，可以单独或组合使用特性(a)、(b)、或(c)来确定一个或多个相关的医疗参数：HCT、HGB、MCV、RBC、MCH、MCHC、TPC。

本发明的超声血细胞比容测量方法和装置可以提供血细胞比容和血色素浓度、以及平均血球容积、红细胞计数、总蛋白浓度、平均细胞血色素和平均细胞血色素浓度的测量，其可以正确和精确到至少±7%，并且最多可以精确到由国际基准标准确认的±1%。

根据本发明的用于使用超声测量血液特性的一般方法优选地基于声速测量技术—测量通过血样的声速，但是作为选择的可以采用多种其它方法之一，包括但不限于：

- 反向散射—测量从血样成分反射的能量；
- 衰减系数—测量通过血样的每单元长度的能量衰减；以及
- 频率分析—在多于一个频率测量血样对于超声的反应。

在操作中，通常的测量技术由本发明实施如下：

- 将一个或多个超声信号发送到血样；
- 感应和分析回声；
- 计算用于所需频率的反向散射系数、声速和/或衰减系数；
- 使用声速、衰减系数、频率和/或反向散射系数关于所述血液特性的相关性确定 HCT、MCV、HGB、TPC 中的一个或多个。从这些结果中，优选地使用定义 $RBC = HCT/MCV$ ， $MCH = HGB/RBC$ ，和 $MCHC = MCH/MCV$ 计算 RBC、MCH 和 MCHC 的值。

相比测量血液特性的其它装置，本发明的一个优点在于本发明可以以便携式封装携带，并且相比其它便携装置和自动细胞计数器实现了显著的医用精确性改进。另外，本发明在护理点提供即时结果。最后，本发明适于最小侵入测量（使用样本收集装置将非常小的血样放在测量腔中），并且可以用于非侵入式、活体测量（从皮肤外侧发送超声进入人体）。

该仪器优选地包括电子子系统和硬件子系统。电子装置产生信号脉冲并且记录和分析产生的回声。硬件装置容纳样本并且保持多种成

分的对准。更为具体的说，本设备包括用于收集分立的血样的样本收集机制，用于装载血样的样本腔，用于发射超声脉冲给样本腔中的血液的脉冲发生器和传感器，用于从血样接收一个或多个反射的超声信号的至少一个传感器，以及用于测量包括下面参数的组中的物理参数的接收器：(a)来自样本的反向散射，(b)超声脉冲通过血样的衰减，以及(c)通过血样的声速。另外，处理器用于基于所述测量的物理参数计算包括下面参数的组中的一个或多个医用参数：HCT、HGB、MCV、RBC、MCH、MCHC 和 TPC。

工作原理

血细胞比容的工作原理被定义为血样中红血球的容积分数。在血液中的声速是血细胞比容（HCT）的直接函数和在血液中的血色素量（HGB）的直接函数。因为红血球和血色素和周围的血浆具有不同材料成分，并且因此具有不同的声速而产生这个关系。整个血液的声速大约是它的成分的声速的大小平均。换句话说，红血球的浓度越高，血液的声速将越接近红血球的声速而不是血浆的。因为红血球占血液容积的大约 50%，到目前为止，HCT 和 HGB 是声速的最强驱动。其它血液成分的改变（白血球、血小板、额外的细胞蛋白质）略微改变声速并且限制本发明的精确性，但是它们的影响足够小使得实际上在实验中并不需要注意。

因为在正常的生理条件下大部分血色素在红血球中，HGB 和 HCT 结果通常向医师提供等效的信息。它们都指示血液的氧气携带能力。下面的一般函数表示声速对 HCT 和温度的物理依赖性：

$$Cf=g(HCT,T)$$

$$Cf=f(HGB,T)$$

其中：Cf 是血液中的声速，HGB 是血色素浓度，HCT 是血细胞比容，T 是温度，并且 f 和 g 是经验函数。

因为声速是 HGB 和 HCT 的函数，人们可以测量声速并通过反向计算而将其用作 HGB 和/或 HCT 的指示。

类似的，血液中的衰减系数是血液的 HGB 和 HCT 的直接函数，因为相比在纯血色素或在血浆中，超声在红血球中的衰减程度不同。这个衰减部分是由在组成整个血液的多种物质中的黏性损失引起的。该衰减还是部分由散射离开材料边界、比如红血球壁的产生引起的。为此，衰减还是血液的 MCV 的函数，虽然该关系足够弱以致在一些情况中可以忽视。

$$\alpha = f(\text{HCT}, \text{MCV}, T, F) \sim f(\text{HCT}, T, F)$$

其中： α 是衰减系数，HCT 是血细胞比容，MCV 是平均细胞容积，T 是温度，F 是频率，并且 f 是经验函数。

对于其中在衰减系数和 MCV 之间的关系可以被忽略而不牺牲过多精确性的实施例，可以做出冗余测量。衰减系数和声速都可以用于独立地计算血细胞比容和血色素浓度。之后，可以比较两个计算用于检错和/或将其平均以改进精确性。作为选择的，可以一起使用两个测量来消除另一公共变量，比如声音在血液中传播的距离或温度。

反向散射是声音在样本中通过时从血液成分反射的声音能量。因为这个反射几乎全部从散射离开红血球开始，反向散射能量是血样的 MCV 和 HCT 的复杂函数。但是，该函数仅是单调的，并且对于低于 15% 的 HCT 级表现良好。优选地，为适应反响散射能量以精确地确定样本的 MCV 和 HCT，首先必须稀释血样以将 HCT 带入低于 15% 的线性区，并且之后该装置优选地补偿在计算中的稀释。

$$\text{Bks} = f(\text{HCT}, \text{MCV}, T, F)$$

其中：Bks 是反向散射的能量，HCT 是血细胞比容，MCV 是平均细胞容积，T 是温度，F 是频率，并且 f 是经验函数。

通过测量超声反向散射系数和使用和 HCT 的相关性，人们能够确定稀释的样本的 HCT，并且因此确定原始样本的血细胞比容。反向散射方法还能够用于没有稀释的样本，尽管因为它不是单调的而关系更加复杂。用于在没有稀释的样本上测量反向散射的一个动机是通过发送超声进入人体并接收该超声，来非侵入式地确定血液参数。

本发明的反向散射技术和衰减系数技术提供和 HCT 结果的良好相关性。声速技术是更为优选的，具有更高的精确性，并且更加容易实施，而且不需要独立测量 MCV 或 RBC。相反的，反向散射技术的实现需要次级的、独立的测量 MCV 或 RBC。

声速测量

计算声速的优选方式是通过测量短超声脉冲在已知距离上的传播时间。

$$Cf=d/t$$

其中：

Cf 是声速，d 是声音通过样本传播的距离，并且 t 测量的时间，在该时间中声音通过那个距离。

在发送和接收之间的时间通常比通过样本的传播时间长很多，这是因为它包括在电子装置中的延迟和当超声经过没有研究的材料，比如容器壁时的延迟。优选的，通过样本的传输时间不是直接测量的，而是作为在两个另外的测量之间的差值确定的：总传输时间（包括在血液中的时间和不需要的延迟）减去仅通过不需要的延迟的传输时间。

$$t_{\text{blood}}=t_{\text{total}}-t_{\text{delays}}$$

其中：

t_{blood} 是超声传播通过样本需要的传输时间， t_{total} 是从发送到接收的、包括不希望的延迟的测量时间，并且 t_{delays} 是除了传播通过样本的所有延迟的测量时间。

测量这个时间差值的一个优选方式是测量沿着行进轴相隔已知距离的两个或多个反射器行进的往返时间（参考图 3）。

图 3 示出了优选的样本腔实施例，其包括一个或多个传感器 $T1...Tn$ 。需要至少一个传感器 $T1$ 透射足够宽以反射离开双极反射器 14 的波束，该双极反射器 14 在样本腔 12 的另一端。作为选择地，双元件传感器 $T1$ 、 $T2$ 能够透射两个窄的波束通过血样，每个从反射器 14 的一级返回反射。

超声 U 是在一个波束中的广播。超声 $U2$ 的一部分从较近的反射器回声，而且剩余的波束 $U1$ 继续传播以回声离开声音反射器。在这些往返时间之间的差值除以在反射器之间的距离的两倍就是样本中的声速。

本发明的另一优选实施例使用精确已知尺寸的腔，传感器以投射-捕捉（pitch-catch）模式发送脉冲通过该腔（参考图 8）。使用来自腔的边缘 $E1$ 、 $E2$ 的脉冲回声测量允许本发明减去所有的时间延迟，除了声音传播通过血液经过的时间。

在本发明的另一优选实施例中，血液在柔性腔中，并且在腔变型之前和之后以已知或可测量的距离做出行进时间测量。

在本发明的一个实施例中，血液在填充在两个精确定位的壁之间的空间的柔性容器中。良好地控制容器材料使得它的时间延迟是已知的并且可以减去。优选地，通过柔性壁的声速大致匹配通过血液的声速，使得由估计壁的厚度中的不精确引起的误差几乎不影响传输时间。

温度影响声速、衰减系数和反向散射，所以优选地调整结果以计算温度。另外，根据选择用于本发明的材料，可能需要计算温度对于本发明的组成部分的尺寸和形状的影响。

衰减系数测量

使用来测量血液中的衰减系数的技术类似于用于测量声速的技术。测量反射的 RMS 幅度。来自通过不同长度的血液的两个路径的幅度的比率由下面表达式表示，并且将其除以路径长度的差值。

$$A=20\text{Log}(V2/V1)/(D2-D1)$$

其中：

A 是以 dB/in 为单位的衰减系数，V2 和 V1 是两个接收的信号的角度，并且 D2 和 D1 是两个信号传播通过样本的距离。

典型地对于每个样本在相同时间收集声速数据和衰减系数数据。另外，必须对于血液的温度和信号的频率补偿计算。

反向散射测量

通过分析从稀释的血样的超声回声和测量在返回信号中的特定时间窗口的 RMS 电压来执行反向散射测量。传感器 T1 优选的产生包括询问传感器的中心频率的 100 周期的脉冲。从血液腔接口反射回能量，之后紧接着是由血样成分反向散射回的能量。通过时间门控 RMS 测量以测量仅由样本反向散射的能量，和平均多于 50 个采样的信号，测量平均得反向散射能量。

其它超声测量

本发明还能够通过以连续波激发腔来确定医用参数（HCT、HGB、MCV、RBC、MCHC、MCH 或 TPC）。这个连续波的频率变化很慢，从而分析在每个频率的血液响应。在谐振频率，建立指示波长和腔的尺寸直接相关的驻波。确定谐振频率允许人们计算波长并将其和血细胞比容相关。另外，谐振频率峰值的带宽（也就是，在半最大值的全

宽度)是衰减的另一有效指示(参看,例如,U.S.5,767,407,在这里完全包括其全部内容作为参考)。频率峰值越宽,衰减系数越大。提供类似信息的另外的相关超声测量包括信号的相移或幅度。

声阻抗也是血细胞比容和/或血色素的指示符,因为血色素和其它血液成分的声阻抗高于纯血浆的声阻抗。因此,血色素和红血球的浓度的提高相比纯血浆将增加整个物质的声阻抗。可以通过测量从界面反射了多少超声来计算声阻抗。如果血液的声阻抗匹配容器壁的声阻抗,那么没有超声能量从界面反射。声阻抗的不匹配越大,会有越多的能量从界面反射。本发明优选的在实现该方法之前溶解红血球以保证血色素和其它血液成分在血液中和沿着使用的材料界面均匀分布,从而计算声阻抗。

指示生理参数的的一个最终超声测量是折射角度。超声波在材料界面的折射角度是声速的指示,如 Snell 法则所示。因此,折射角将由生理的血细胞比容和/或血色素直接影响。实现折射测量的一个优选方法是发送超声通过用作“棱镜”的三角形血液容器。超声波垂直于容器表面进入血液。但是,因为容器的三角形形状,超声以已知的入射角撞击在腔的远端壁上。根据 Snell 法则,之后波将以取决于血液中的声速的角度通过容器壁。测量那个角度(优选的使用引导的阵列传感器)允许本发明回算血液中的声速,并使用经验的相关性来计算血细胞比容和/或血色素。

Snell 法则: $\sin(\theta_1)/C_1 = \sin(\theta_2)/C_2$

其中, θ_1 是入射角, C_1 是材料 1 中的声速,

θ_2 是折射角, 且 C_2 是材料 2 中的声速。

电子装置

电子装置用于如图 1 所示的四个功能: 在步骤 10 产生精确控制的电信号, 在步骤 20 发送和接收超声波, 在步骤 30 分析接收的波; 以

及在步骤 40 计算医用相关的结果。因此，电子装置通常包括用于信号产生、信号捕捉和分析的装置。这些多种装置作为独立的设备存在，或者被集成在一起作为单一的组件。

图 4 示出了电子装置的框图。发送级优选的包括信号发生器电路 30，其包括可编程信号发生器，信号调节组件（用于放大、滤波和/或减噪），以及功率放大器。信号发生器电路 30 用于产生一个或多个声音信号。该信号可以是门控的正弦曲线、方波脉冲，具有指数延迟的尖脉冲或其它函数。该信号通常具有和所用的传感器的中心频率匹配的中心频率，以最大化传送到样本的能量的量。对于频率扫描，优选地选择频率范围在传感器 T1 的可使用带宽之内。信号发生器电路 30 将优选的产生电子脉冲，从而以投射-捕捉或脉冲-回声模式操作传感器。根据做出的测量的类型和样本腔的尺寸，信号的频率可以是 1 到 50 Mhz，优选的至少 6 Mhz，并且 10 Mhz 是当前最为合适的。如果声音仅通过血液传播很短距离应该选择较高的频率，以增加时间分辨率或实现在长度上接近红血球直径的波长。对于长路径应选择较低频率以最小化衰减。将脉冲长度最为优选的设置到 50-200 周期，优选的对于反向散射测量在 100 周期，并且对于声速和衰减系数测量在 0-5 周期（优选的 0.5 周期）。将信号发生器 30 的振幅优选的保持在足以提供高信噪比的设置。

来自输入级的信号被传递到传感器 T1、T2...Tn。一个或多个传感器优选的是高效的单一元件传感器。多种可通过购买获得的传感器适于用在本发明中。可以选择每个传感器 T1、T2...Tn 以基于中心频率、带宽、聚焦、敏感性和波束图形来匹配腔的几何形状。对于反向散射测量，选择频率的范围包括在用于雷利反向散射的 15 Mhz 阈值之上和之下的值。优选的询问频率包括 6.5、10、20、30 和 40 MHz。总的来说，如果声音仅通过血液传播短距离，较高频率是优选的，这是为了增加时间分辨率和缩短波束。对于长路径优选较低频率以最小化衰减。

对于所有配置和测量，优选的选择传感器元件直径以保证波束角适于腔的形状。波束宽度应该足够窄以最小化不需要的声音路径干扰测量的机会。另外，元件直径影响传感器必须离开样品的距离（远场距离）。聚焦的或窄波束宽度传感器可以帮助减少波束宽度和远场距离。一些优选的传感器直径包括 3 mm、6 mm 和 12 mm。传感器 T1...Tn 可以用在脉冲回声模式和/或投射捕捉模式中，这是取决于怎样关于腔布置它们。测量在路径或在这两个工作模式之间的时间差值能够消除未知量，比如在电子装置或样本容器中的延迟。

从样本返回的信号使得传感器产生传播到接收级的电信号。接收级优选的包括信号调节和放大器 40、数字化器（A/D 转换器）50，以及用于收集合分析数据的装置，比如微处理器 60 或微控制器和 RAM，磁存储器或 CD。在这个配置中，由微处理器基于数字化信号计算包括传输时间和振幅的信号测量和计算。

另一优选的接收级配置包括信号调节、放大器、模拟峰值检测电路和时序电路。该峰值检测电路用于测量信号峰值幅度，并且该时序电路用于确定从信号发送到接收的时间。

需要放大器来使信号幅度到达能够由数字化器容易地捕捉和/或由模拟电子装置分析的电平。因此，应该选择放大器具有所需增益。还应该选择放大器以具有用于计划的测量的合适带宽。一个或多个放大器还可以包括一个或多个内置的滤波器。该滤波器用于消除在被测频带之外的噪声。合适的滤波器包括有源和无源滤波器、RC 滤波器。

本发明还优选的包括合适的装置控制、信号处理和检测逻辑模块。装置控制可以通过板上处理器、可编程逻辑控制器或通过分立的逻辑模块实现。信号处理算法优选的包括下面的一个或多个：模拟和数字噪声滤波、平均、门控和自动增益控制。检测逻辑模块优选的包括过

零检测，其自动测量信号和过零点的确切时间以计算信号的传输时间，以及幅度或功率测量。

硬件

硬件优选的包括样本腔（如图 1 和 8）以及传感器 T1...Tn。设计该样本腔或容器以装有血样，允许搅拌样本（在反向散射测量的情况中），并且保持在传感器和样本之间的对准和距离。在优选实施例中，样本腔是带壁的封装，用于装有由收集装置引入其中的分立的血样。但是，其它实施例可以包括一段管子，通过其血液连续流动（活体外的）。在其它实施例中，腔由柔性材料制成，比如橡胶，所以可以控制或调整血样的大小或形状。作为选择的，在活体内或非侵入式测量的情况中，血液腔可以包括患者的身体本身。

收集装置包括用于吸引活体血液的公差。收集方法可以是非定制的注射器、非定制的喷枪，或用作组合的收集装置和样本腔的定制装置。另外，腔可以是血液流动通过其的管子。

样本腔优选的是一次性的和简洁的。优选的样本腔材料包括玻璃、聚苯乙烯、聚酰胺、聚氯乙烯、聚碳酸酯、硅树脂、聚丙烯、橡胶或聚乙烯。优选的将腔和/或添加的反射器（如果使用的话）制造为精确已知的尺寸，使得优选的已知声音路径长度为 $\pm 0.2\%$ ，更为优选的 $\pm 0.05\%$ 。希望精确已知的路径长度以从测量行进时间来精确地计算声速。如果没有精确的指示腔，那么优选的或者由本发明本身或者由独立的装置来测量路径长度。来自所述独立装置的结果将被优选的由比如条形码的装置自动馈入本发明。

样本腔和/或与血液和/或样本腔声学接触的装置部分优选的具有和血液中的声速匹配的声速，在 1000 m/s 和 2500 m/s 之间。优选的材料包括塑料、橡胶、铅、以及它们的组合。

样本腔的尺寸优选的装有<1 ml 的血样, 尽管 0.05 到 10 ml 的任意值都是可以的。

可以直接或间接测量样本的温度。间接方式可以包括等待样本和它的环境平衡, 并且测量环境或容器温度代替血液温度。如果血液温度快速改变(例如, 是刚刚抽出来的), 重复的超声测量允许本发明推断趋势, 并且预测一旦血液到达和它的周围的热平衡最终的读数将是什么。因为在任意设备或容器中的声速关于温度改变, 可以通过测量通过壁的声速来推断容器壁的温度。还可以控制温度使得没有温度变化影响测量。

还可以将样本腔和收集装置组合为单一组件, 其中在收集装置中收集血样, 且该收集装置之后用作在其上使用超声方法的样本腔。另外, 收集装置和样本腔可以包括管状的布置使得使用静脉穿刺针或其它针装置从患者收集血液, 于是血液流过管的长度。管的长度也可以用作样本腔, 具体的说用于在流过管的长度的样本上执行衰减系数和声速测量方法。基于反向散射的方法是最不需要使用流动样本的, 这是因为红血球通过管道的移动。在任意情况中, 即使当流过样本腔时, 可以使用单独测量的血细胞比容的样本获得校准, 容许样本的 HCT、MCV 和/或 RBC 的测量。

本设备意在使用一滴静脉血工作, 但是更为优选的对于毛细血的应用最优化。毛细血通常具有和静脉或动脉血略有不同的成分混合。例如, 采样的毛细血的 HCT 和 HGB 典型地比从静脉采集的采样高 2-5%, 这是可能使得医生做出不同决定的显著差异。还应该注意典型地以直接安装在试管内的比如 EDTA 这样的抗凝血剂处理静脉血, 然而优选的测试毛细血而不需要抗凝血剂, 从而简化用户的收集过程。因此, 优选的为这种类型的抽血调整超声信号和相关性的解释。毛细血的优点在于可以将其从患者的手指快速和安全地抽出, 然而穿刺静脉是麻烦得多的过程, 使得患者更不舒服并且具有更多复杂性的风险。

因此，优选的通过以医用小刀的尖刺手指来从手指抽出一滴毛细血，并在收集装置中收集血样（与直接从手臂的大静脉抽出静脉血以填充整个测试管的方法相对）。如将在下面描述的，最优化本装置，从而可以从手指获得小量血液来工作，并且使用多种技术来减小波束角度和增加测量的时间分辨率。

优选的选择用于样本腔的材料和表面抛光来延缓凝结的开始。当使用没有处理的毛细血时这是尤其需要的。已经知道凝结的生化过程随着时间改变声速。最小化凝结的优选材料包括不锈钢、黄铜或比如聚苯乙烯这样的聚合体。优选的进行表面抛光以最小化表面区域并且简化清洁。将测试的时间减小到小于 2 分钟将减小凝结的影响。粉末的肝磷脂抗凝结剂将被放入收集装置的样本腔，以延缓凝结而不使红细胞变形，但是也可以使用 EDTA 和其它抗凝结剂。还存在多种生物适合的表面处理可以应用于样本腔的表面，并且在每个情况中，作为来自这些表面的连贯噪声或相位延迟的结果，需要对于信号的改变补偿该装置。

一个优选的样本腔实施例包括单一的或双元件传感器，其投射一个或多个声束通过样本腔，从在样本腔另一端的分级反射器返回反射（如图 3 所示）。可以使用从这些级的往返时间的差值来计算测试样本中的声速。

分级反射器 14 的设计希望没有移动部分，并且对于在样本腔之外的可变时间延迟，比如传感器耦合剂延迟不敏感。

另一优选的样本腔包括具有刚性平行壁 E1、E2 的小腔和使得仅一或两滴血液就能够填满腔的深度。通过腔，沿着垂直于壁 E1、E2 的路径传输声音，如图 8 所示。

另一优选的样本腔由橡胶气泡组成。配置其使得当将其放置在电子单元中并且以血液填充时，它膨胀以填充在电子单元中，在单一的固定传感器和反射器之间或在两个固定传感器之间的空间。

另外的优选的样本腔包括具有足够靠近以由毛细动作、样本卡和那些包括整体一次性的传感器的装置收集血样的壁的腔。毛细血样腔可以是在一端盖上的管道。这个类型的管道类似于或和当前用在医用设置中，作为本领域普通技术人员已知的微血细胞比容测试一部分的管道相同。样本卡在扁平的、宽的样本腔中收集一滴血液。样本卡可选的包括拇指标签以提供用于用户手指的平台。

反射器可以在腔的内部或外部。更为优选的，腔的形状本身可以用作反射器以易于制造。反射器的材料没有特别的限制。类似的，没有限制路径长度的差值，并且优选的范围可以在 1 mm 到 10 cm。较长的路径可以改进测量的精确性，但是较短的路径需要较少的血液。移动反射器也是可以的。在所有配置中，可以使用垂直或水平超声路径，只要在波束中的红血球浓度保持恒定。否则，细胞优先的位于波束之内或之外引起错误读数。或者，波束的不同部分通过不同浓度的细胞噪声错误答案。类似的，腔设计应该最小化热层化发生的机会，或保证热层化均匀，使得超声可以传播通过血液的所有温度的层，而不是优先测量通过较暖或较冷的区域。

传感器可以使用液体或油脂作为到固体血液容器的声学耦合剂，可以直接耦合样本容器（干耦合），或者可以直接将声音传输进液体或气体而不是固体。可以将传感器保持固定以保证和样本的可靠的声学耦合。在一个优选实施例中，传感器是一次性的，并且置入样本腔。当一次性的传感器和一次性的腔集成时，腔优选地和测试装置电气连接，而不是声学连接。

传感器优选地聚焦或具有窄的波束宽度以避免由偏离的反射引起的连贯噪声，该偏离的反射取决于样本腔的几何形状。优选地，传感器具有大约 1 MHz 到 50 MHz 的中心频率，更为优选的是 5 到 20 MHz。但是，20 MHz 的传感器是最为优选的。较高频率的传感器容纳较短的路径长度，并且更精确的时序。最为优选的使用一对传感器 T1、T2，一个在收集的样本的一侧，如图 8 所示。

硬件可以包括用于用户接口和装置封装的装置。传感器和样本腔配置可以被集成进便携的、电池供电的自主设备。本发明的其它实施例包括将本发明集成为执行其它测试或功能的设备中的子系统。

优选的硬件子组件包括：

- 外壳，
- 显示器，
- 传感器，
- 样本保持器，
- 腔，
- 用户按钮，
- 电源系统，以及
- 电路板

本发明特别适用于手持或便携应用，但是也适于用在桌面上或永久安装中。

下面给出本发明的具体的优选实施例。

优选实施例 A

一个优选实施例 (A) 包括适于和一滴血液一起使用并且使用一个或多个永久传感器 T1...Tn 的手持装置。在这个实施例中，将在下面描述，用户从患者的手指或脚后跟抽出一滴血液，并且在小的收集装置

(例如, 管道、样本卡) 中收集。将样本(经收集装置)放入装置, 并且该装置将显示血细胞比容、血色素内容、红血球计数、平均细胞容积、平均细胞血色素、平均细胞血色素浓度、和/或总蛋白浓度。这个实施例优选地是手持的、电池供电的和便携的。样本腔优选地是一次性的。

测试腔

三种类型的测试腔优选地用于这个装置, 并且它们都使用一滴或几滴血液。因此, 它们使用几滴血液的事实限制了腔的尺寸。首先是具有足够靠近以通过毛细动作, 例如, 优选地在—端盖上的毛细管来收集血样的壁的腔。这个类型的管类似于或和当前用在医用设置中, 作为本领域普通技术人员已知的微血细胞比容测试的一部分的管相同。第二优选实施例是样本卡, 其在小的矩形孔中收集一滴血液, 通过其可以进行超声测量。样本卡可选地包括拇指标签以提供用户手指的定位。这个类型的样本卡是本领域普通技术人员已知的, 并且不特别限定。第三优选实施例是在柔性薄壁腔中收集一滴血液的样本卡, 其填充在仪器内两个精确定位的壁之间的空间。

传感器

在这个优选实施例中的传感器优选地在 6 到 100 MHz 的范围(至少 6MHz) 并且最为优选的 10 MHz。虽然可以仅以一个传感器做出测量, 最为优选的使用一对 T1、T2, 一个在收集的样本的一侧。以这种方式定位该对传感器允许测量投射-捕捉和脉冲-回声信号, 如图 8 所示。固定器优选地保持这些传感器, 从而保证在样本腔和传感器之间的可靠的声学耦合。

信号发生器

信号发生器产生足够持续时间和幅度的简单电子信号以操作传感器。该信号的频率适于所选的传感器, 并且优选地在长度上为 0.25 到 3 周期。信号的幅度应该尽可能高而不超出传感器的额定。可能需要另

一放大器电路以最大化信噪比。通过合适的电子装置（上面所述），这个硬件还能够使用其它测量，比如测量腔的频率响应，以确定在每个频率谐振多少来确定相关的医用参数。

装置控制，信号处理，检测逻辑电路

可以通过在板处理器 60 或可编程逻辑控制器进行装置控制。信号处理算法优选地包括以下的一个或多个：噪声滤波、平均和自动增益控制，其是在超声或电气工程领域的普通技术人员熟知的，并且并不具体限定。检测逻辑电路优选地包括过零检测。过零检测是用于精确测量比如波形脉冲的信号到达的时间的方法。在这个方法中，通过精确检测信号何时过零来对波定时。因为最为典型的脉冲延续几个周期，并且因此过零多次，优选的在方法的给定应用中固定使用单一过零。例如，一个实施例使用每个脉冲的第二（或第三或第五）过零作为恒定时序点。

外壳和显示器

外壳优选地容纳样本腔，传感器，显示器和支撑电子装置。

通信

可以包括一个或多个接口以和其它医用设备通信，和医院设备网络通信，或和两者通信。

优选实施例（B）

另一优选实施例（B）提供适于和一滴血液一起使用的手持设备，并且使用一次性的传感器 $T1...Tn$ 。就像实施例（A），下面描述的这个实施例包括手持设备并且将测量血细胞比容、血色素内容和/或其它红血球指数。但是，不像实施例（A），实施例（B）优选地包括一次性的传感器，其优选地集成进样本腔。

测试腔

这个实施例的测试腔可以是实施例(A)中所述的格式,除了实施例(B)中的测试腔优选地包括建立在测试腔中的一个或两个一次性的传感器。这个腔将使用和测试设备的电气连接而不是声学耦合。可以优选地使用微机械电容元件(MEMS)来制造这些一次性的传感器以最小化成本。

一次性传感器

一次性传感器优选地在 6 到 100 MHz 范围(至少 6 MHz)并且最为优选的 10 MHz。优选地使用这些传感器中的一对,一个在收集的样本的一侧。这些一次性传感器可以和抽出的血样接触也可以不接触。

其它元件

其它元件和如实施例(A)所述的相同。

优选实施例(C)

下面描述的另一优选实施例(C)提供适于使用一管血液并且使用永久传感器的手持设备。这个实施例和(A)及(B)的不同在于它使用大容积的血液。在这个实施例中,用户经静脉穿刺从患者抽出一管血液。将样本放入设备中,并且该设备显示血细胞比容、血色素内容和/或平均细胞溶剂。该装置优选地是手持的、电池供电的和便携的。样本腔优选地是一次性的。

测试腔

测试腔是标准医用管。将管插入本发明并且传感器和它的外表面直接耦合。双模信号传播是优选的。在第一模式中,垂直于管轴传输信号并且传输通过管用于投射-捕捉测量,并且反射离开壁用于脉冲-回声测量,如图 8 所示。在第二模式中,信号沿着或垂直于管轴行进,但是从一次性的已知尺寸的两级反射器反射,其中预先将两级反射器插入管,如图 3 所示。

其它元件

其它元件和如实施例（A）所述的相同。

优选实施例 D:

在这个优选实施例中，本发明具有如上所述的功能，并且将其集成进执行其它血液测试的设备中。在这个情况下，样本腔和传感器配置的细节可能类似上述的实施例，但是也必须进行选择以和其它执行的血液测试一起工作。

优选实施例 E:

在这个最终的优选实施例中，在活体内进行测量而不从患者抽出血液。将该装置抵在患者的皮肤上并且发送超声进患者。从接收的信号计算反向散射、声速、衰减和其它超声测量，并且使用其推断血液特性。

测试腔

在这个实施例中，测试腔是患者的身体。

传感器

优选阵列传感器使得该装置可以动态调整波束并且改变聚焦长度以搜索大的动脉或静脉。

信号发生器

如果选择了阵列传感器，必须选择合适的信号发生器以控制阵列并允许波束调整。

这个实施例的其它元件优选地类似于先前描述的实施例。

在本发明的精神和范围中，本领域的普通技术人员考虑其它变型用于设计的选择。

实例

总体的描述了这个发明，通过参考在这里提供的具体的特定实例可以进一步理解本发明，实例仅是为了说明并且除非另外说明，不意在限定本发明。

实验设备

图 2 示出了用作实验设备的本发明的实施例，其测试使用超声测量血液特性的可行性，该设备包括样本固定器，其具有用作引导端板的两个轨、传感器携带器、反射器和样本腔。使用浸入的传感器和样本布置。这个配置包括水槽，浸入的传感器 T1，可调整的（滑动）反射器和样本。样本包括在血液腔中，设计该血液腔具有拉伸的橡胶“窗口”以容纳血液并减少从样本壁的超声反射。在槽中的水用作有效的和廉价的波导和耦合剂。其它的耦合剂装置和样本腔装置也是适用的。

大多数测试集中在生理血细胞比容范围中的声速-HCT 和衰减系数-HCT 相关性上，因为它们是最容易实现的。还相对于 HGB 和潜在的干扰因素发展相关性。图 6 是收集的声速数据的图（样本尺寸 65）。期望在声速和血细胞比容之间的线性相关性。用于这组数据的线性相关性系数是 0.990，支持很强的相关性。

图 7 是收集的衰减系数数据的视图（样本尺寸 65）。还为 RBC 保存类型修正这些数据点。期望在衰减系数和血细胞比容之间大致的线性相关性。对于这组数据的线性相关性系数是 0.975。再一次，很有可能由样本的 MCV 的改变引起一些反向散射，而样本尺寸和数据中反向散射的限制防止了建立和 MCV 的统计上显著的相关性。

反向散射结果如图 5 所示（样本尺寸 10）。示出的点是从 0%到 15% HCT。在这个区域中，数据应该是线性的。直线相关性为 0.932。

这指出在反向散射和 HCT 之间具有良好的相关性但是没有和声速或衰减的强。

在修正温度和保存性之后，使用反向线性回归分析结果。使用这个线性回归，以 90%置信区间计算预测给定声速和衰减系数的 HCT、血色素浓度（HGB），和红细胞计数（RBC）的精确性。结果（如表 1 所示）表明具有关于声速和 HCT 及和 HGB 的精确相关性和设计衰减系数及反向散射和 HCT 及和 HGB 的相关性。识别出能够实质上减少试验误差源，从而显著提高精确性。

测量的参数	显示的精确性（95%置信区间）		可能的精确性（90%置信区间）	
	声速	衰减系数	声速	衰减系数
HGB（%读数）	5.5%	20%	1.0%	1.0%
HCT（%读数）	3.0%	11%	1.0%	1.0%
RBC（%读数）	9.9%	15%	1.4%	

表 1—相关性不确定性

RBC 的期望精确性假定声速和衰减被同时测量并且用于计算 HCT 和 MCV。在这个情况下可以更为精确地计算 RBC，因为它使用的 MCV 是计算值而不是假定值。

已知的影响相关性精确性的主要误差源包括：

- A. 基准细胞计数的不精确性（要求+/-2%）
- B. 测试固定器的空间精确，
- C. 血样的实际量和保存类型中的改变
- D. 温度修正的精确性
- E. 期满血样的老化

因为基准细胞技术是比较血液参数的唯一源，并且因为它要求不好于 2%的可重复性，这是在超声测量和基准血液参数之间的散布的驱

动源之一。假定自动计数器的误差和本发明的误差无关，在两个设备之间出现的 3%误差将指示本发明实际上相对于决定基准标准达到了 2%的精确性。这个假定提出剩余错误由自动计数器引入，其要求执行不好于本发明。上面列出的误差的其它源都是误差的似是而非的驱动。测试没有保存的新鲜血液和与多个基准（包括国际基准标准）相比的升级的设备（在空间精确性和温度测量上更为精确）将具有读数的 $\pm 1\%$ 的精确性，如表 1 所示。

实验结论

关于 HCT 和声速及衰减系数，以及关于 HGB 和声速及衰减系数找到了优秀的相关性。通过这种成功实现了开发适于精确、便携、坚固的设备的 HCT 和 HGB 测量方法的目的。

本发明的方法具有通过声速（关于自动细胞计数器）估计血细胞比容的 $\pm 3\%$ 的精确性。减少基准测量的误差和使用新鲜血样将消除很多显著的误差源，包括保存性和样本老化。期望最终设备的精确性在由基准标准测量的值的 1%之内。基于衰减系数相关可以实现类似的精确性。本发明的设备比任意其它便携 HCT 仪表要精确的多。

通过本发明，以仅一分钟的时间提供精确的血细胞比容和血色素浓度测量，从样本到结果的时间减少了 90%。因此可以无需等待获得简单且精确的 HCT 和 HGB 测量。本发明在医用和军事紧急医护环境中都是有用的。本发明能够实现为小的、重量轻的、自主的且耐用的设备，使得它可以被容易地携带到紧急事件的地点。本发明在不利条件下可以快速和容易地使用。更为重要的，它是精确的，使得当患者被送到急诊室时，紧急医护人员可以具有信心并提供有用的信息。

本发明还用于私人医师。当立即需要高精确性的结果时，该设备提供合同血样分析实验室的选择。该设备的速度和精确性将医师提供

它们在相同访问期间能够使用的信息，并且节省了接下来的访问的时间和电话呼叫。

下面的表 2 比较了本发明的一些优点和现在可购买获得的血细胞比容和血色素设备。

技术	典型精确性（读数±%,95%置信区间）	便携性	转向 POC（估计的分钟数）	当前和潜在市场	缺点
离心	2-5	否	5-30	私人诊所	慢，并且精确性取决于操作者的技能
细胞自动计数	2-3.5	否	30+	医院	昂贵，不便携
光学	6	否	1	心脏 OR	需要血液循环工作
电（导电性）	6	是	1	医院、私人诊所	仅能普查
光度	3	是	1	医院	仅能普查，测量血色素但不能测量血细胞比容
超声（本发明）	1-2	是	1	医院、EMS、私人诊所	无

表 2-本发明的一些优点和可通过购买获得的血细胞比容和血色素设备的比较。

本发明相对现有设备在下面的领域中的每一个都有显著改进：

便携性——设备中的部件小、耐用且重量轻。目标重量小于 10 磅，这小于自动细胞计数器的重量的三分之一。

速度——单一的超声脉冲和测量周期需要几分之一秒并且固件信号分析允许几乎即时的结果。目标周期时间小于 60 秒，其相对血液实验室的处理需要的最小 10 分钟改进了 90%。

精确性——比现有的便携式设备好两倍。目标精确性好于±2%。

本发明相对现有超声系统还有其它很多不同和改进。本发明可应用于测量不仅 TPC，还可以测量 HCT、HGB、RBC、MCV、MCHC 和

MCV。为实现这多个测量，本发明优选地不仅使用声速，而且使用多种超声测量，包括传播时间、衰减、反向散射、连续波响应、频响和折射。然而 Schneditz 等人实现的声速测量通过测量沿着单一直接路径（没有反射）的传播时间，可以在本发明中结合分析多个回声和路径。本发明的一个实施例希望的结合使用多个特性（比如声速和衰减）以消除比如距离或温度的非受控变量。

本发明的另一优点在于通过发送超声通过皮肤，它可以应用于活体内或非侵入式测量。用于这个应用的本发明的具体适用的实施例包括，但是不限于反向散射方法或减去多个回声或信号路径的传播时间以消除因为通过皮肤、脂肪或血管壁的延迟的方法。

有益的，本发明不限于来自或到患者的连续循环血液。本发明还适用于使用静止血液。

在适宜的地方，本发明不需要大量血液。适于使用 0.05 ml 或更少（一滴），然而，例如，Schneditz 等人的设备使用循环通过来自 500 ml 槽的管道的估计为 60 ml 的血液。在规模上有量级的跳跃（100-1000 的因数）。本发明的其它实施例希望的避免和用于测量温度的现有方法相关联的问题，比如笨重和不实际的自动调温受控槽，以及温度探测器和血液直接接触（这会引起清洁和污染的问题）。在适宜的地方，本发明允许使用例如容器的超声测量自动测量温度，基于结果的渐进趋势估计温度，或者测量血液周围的温度，并且设计设备快速达到热平衡。

完全描述了本发明，对于本领域普通技术人员来说很明显在不脱离本发明如在这里提出的精神和范围的情况下，可以做出很多修改和变更。

工业应用性

医师通常测试血液参数作为诊断过程的一部分。完成的血液计数（CBC）是这些测试中最为普通的。医师使用结果来估计血液中细胞成分的量 and 情况。完成血液计数的三个要素用于描述样本中红血球的尺寸和数量：血细胞比容、平均血球容积和红血球计数。另外，另外的四个血液特性描述红血球的氧气携带能力：血色素浓度、总蛋白浓度、平均细胞血色素、和平均细胞血色素浓度。当前没有装置或方法能够解决血细胞比容或血色素浓度测量中的速度、精确性和便携性问题。本发明提供用于使用超声测量血液特性的装置和方法。本发明具体适用于测量血液的 HCT、HGB、MCV、RBC、MCHC、MCH 或 TPC，并且提供速度、精确性和便携性。

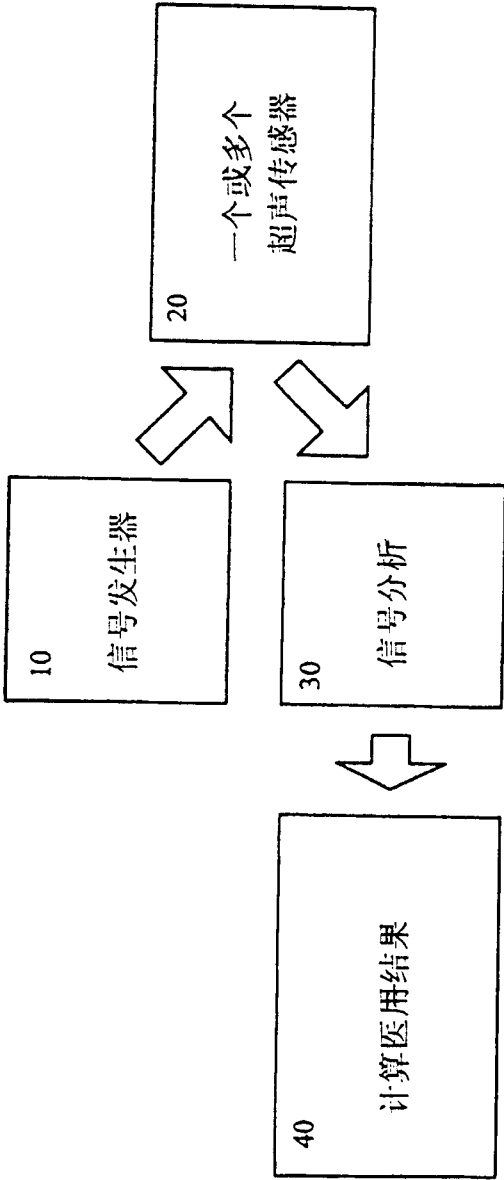


图1

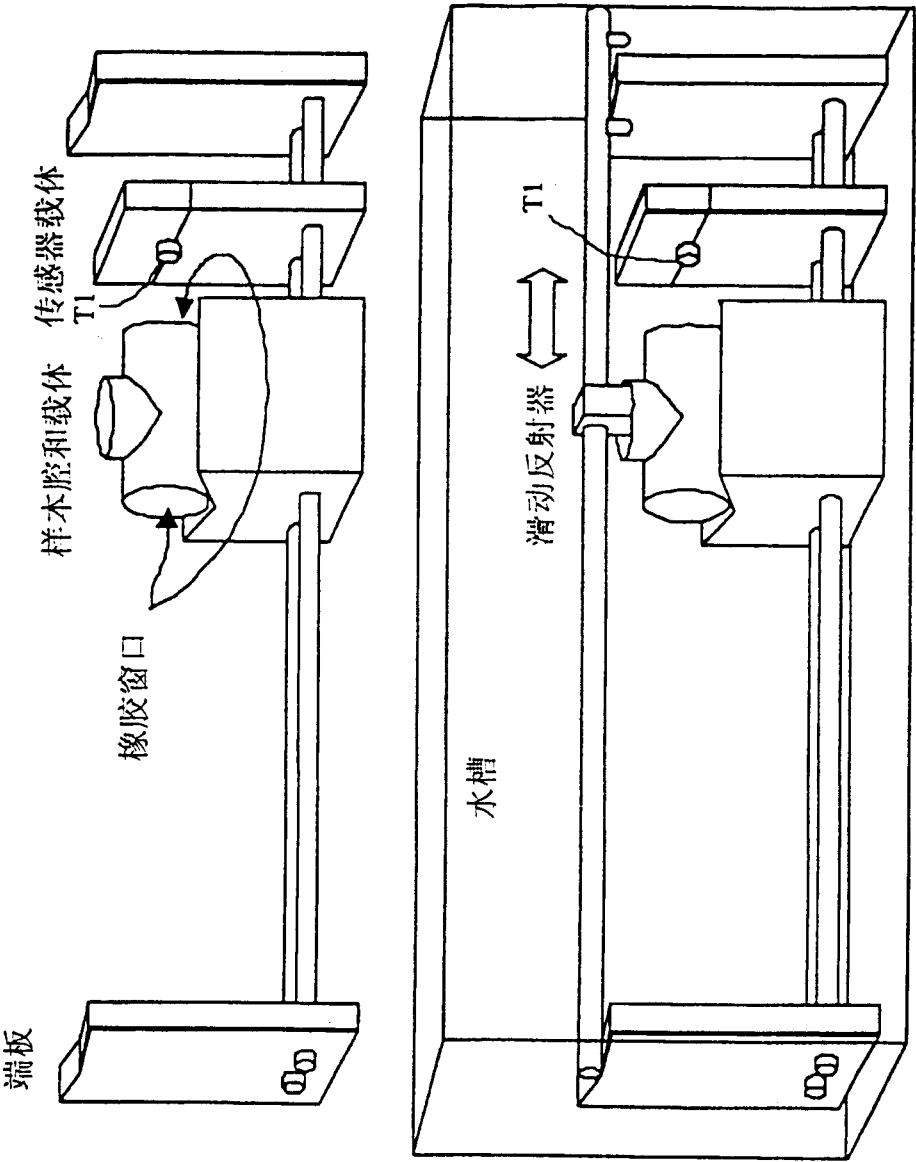


图2

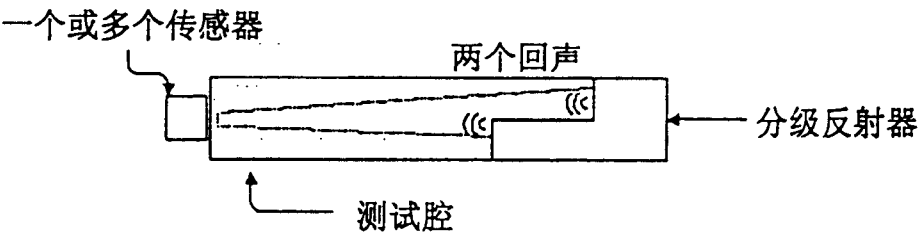


图3

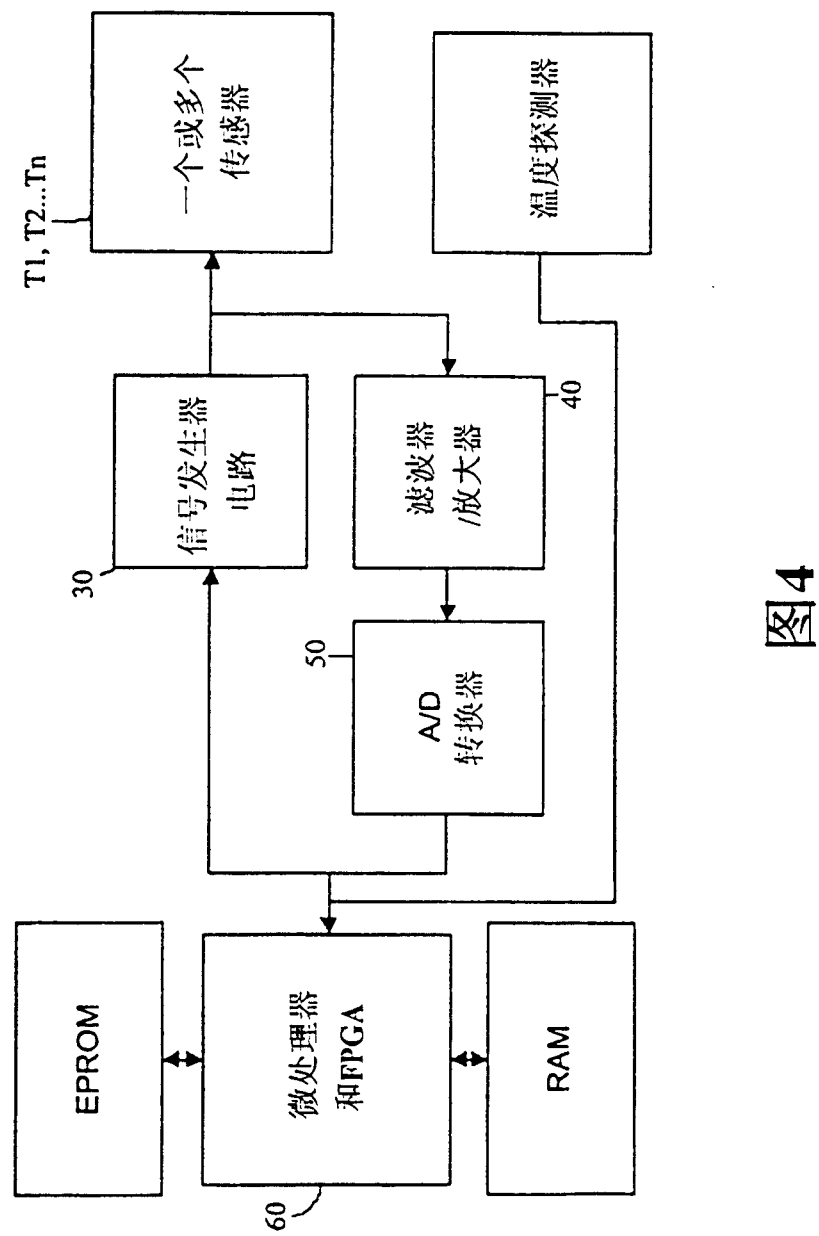


图4

反向散射RMS电压对实际样本血细胞比容

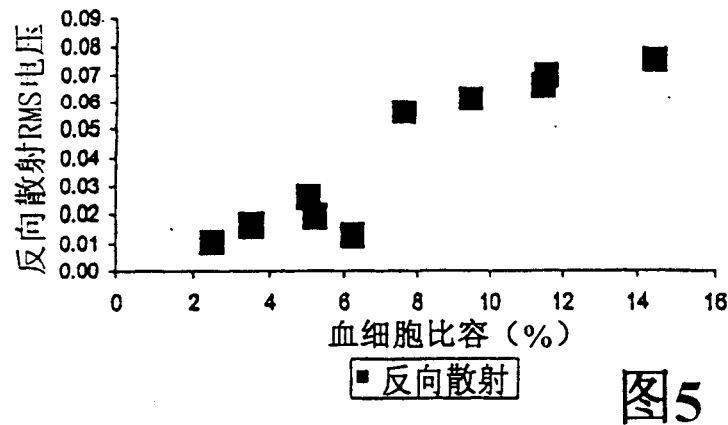


图5

声速对实际样本血细胞比容

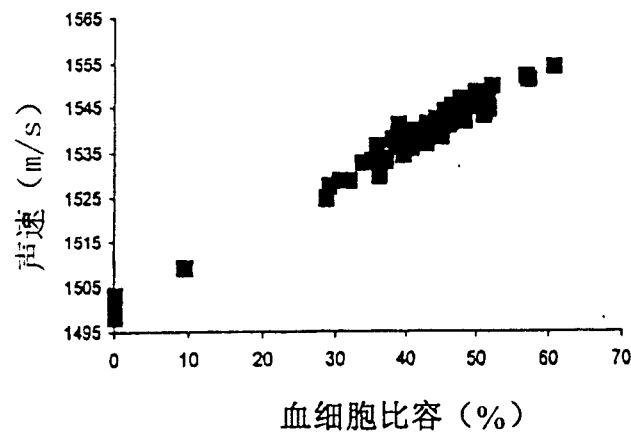


图6

衰减系数对实际样本血细胞比容

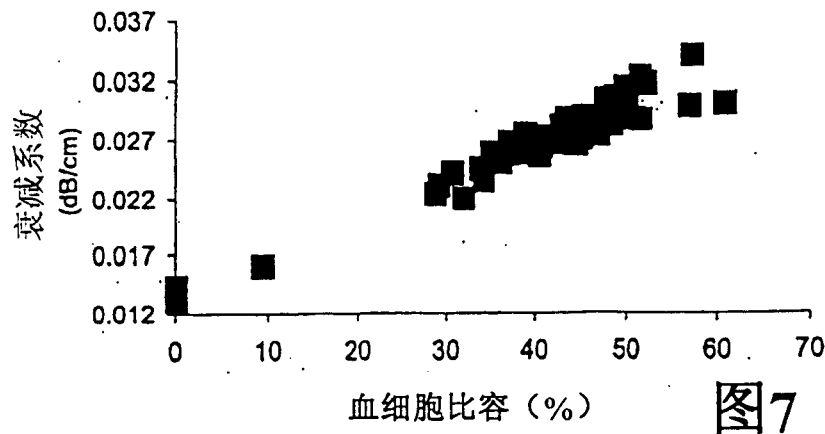


图7

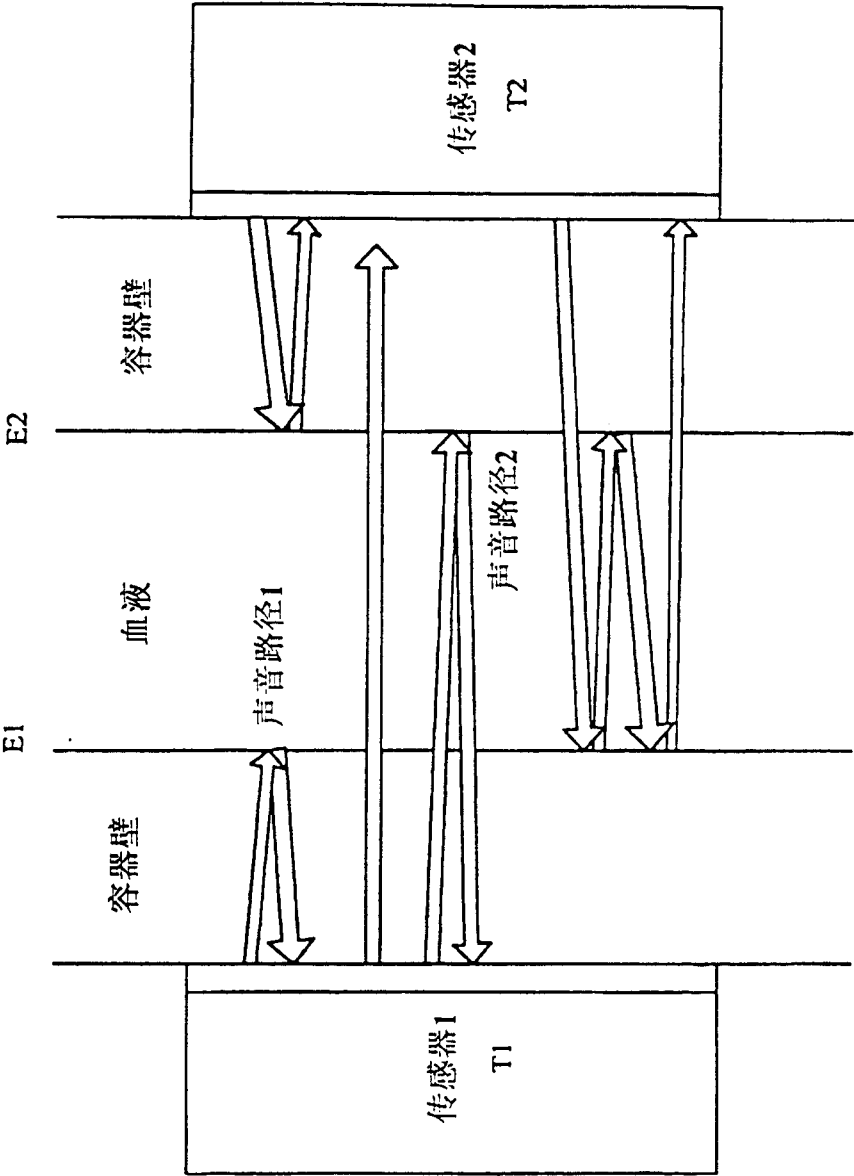


图8