



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118678916 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 20

(21) 申请号 202280091562.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2022.02.10

A61B 5/021 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/051194 2022.02.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/152546 EN 2023.08.17

(71) 申请人 赫莫伦斯诊断有限责任公司

地址 波兰弗罗茨瓦夫

(72) 发明人 克里斯平·米罗塔

伊莎贝尔·波皮耶

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 张少波 杨明钊

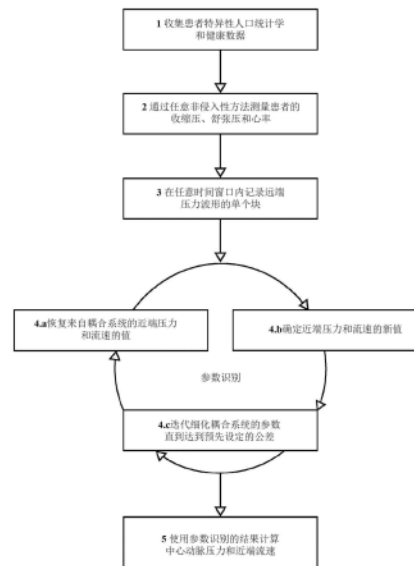
权利要求书4页 说明书21页 附图8页

(54) 发明名称

从远端非侵入性压力测量值重建患者特异性中心动脉压力波形形态

(57) 摘要

公开了一种用于使用非侵入性远端压力测量和远端压力波形的非侵入性记录来重建患者特异性中心动脉压力波形形态的方法、计算机可读介质和系统。在远端位置(例如,使用挠动脉)进行患者的收缩压和舒张压以及患者的心率的测量。本发明利用患者特异性人口统计学数据和健康数据,例如性别、年龄和/或当前药物。使用Windkessel类型的集总参数多隔室模型(lumped-parameter multi-compartment model)计算患者特异性中心动脉压力波形形态。该方法不假设传递关系的结构刚性,但它假设提供远端压力和近端压力之间关系的演变规律。本发明提供了中心动脉血压的值和近端流速的值,这些值在诊断升高的心脏压力或高血压或两者中是有用的。该方法已使用临床试验得到验证。本发明的方法再现了使用侵入性方法从临床试验中获得的值。



1. 一种从远端非侵入性连续压力测量重建人类患者的中心动脉压力波形形态的方法, 其中所述方法包括以下步骤:

- 使用患者特异性人口统计学数据和健康数据并使用测量的或假设的患者的收缩压、患者的舒张压和患者的心率来执行耦合系统的参数识别, 其中所述患者特异性人口统计学数据和健康数据影响患者体内的压力脉冲传播, 其中所述耦合系统包括血液循环系统的中央隔室的集总参数模型和远端至近端传递集总参数模型, 其中所述患者的收缩压、患者的舒张压和患者的心率的所述假设是使用配准患者的远端压力波形进行的, 其中所述患者的远端压力波形的配准是连续进行的并且在包含患者心脏的至少一个完整周期或一个完整的患者呼吸周期的一半的时间窗口内, 并且其中所述配准是非侵入性地进行的; 和

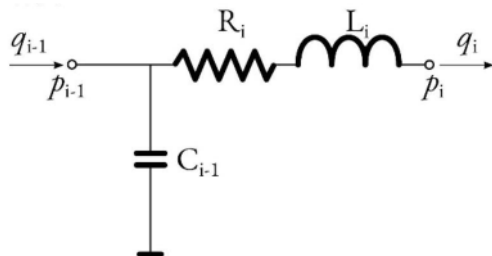
- 使用所述参数识别的结果计算中心动脉压力和近端流速。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述患者特异性人口统计学和健康数据包括性别、年龄、身高、一般健康评估和/或当前药物, 其中所述当前药物包括但不限于 β -肾上腺素能阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂和/或抗心律失常剂。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法, 其中, 所述压力波形的所述连续配准是从远端动脉进行的和/或包括使用选自光电体积描记术和/或压平眼压术的方法通过放置在桡动脉上方的传感器测量动脉血压。

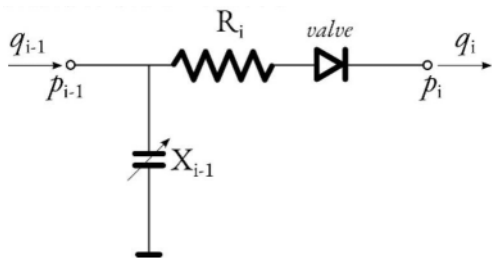
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中所述时间窗口包含在单个呼吸周期内的心脏的连续完整周期的序列, 其中所述序列包含在所述单个呼吸周期内所述患者的心脏的两个、三个、四个、五个或更多个连续周期。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法, 其中所述中央隔室模型包含至少一个集总参数功能块, 其中所述集总参数功能块选自包含血管隔室功能块和心脏腔室功能块的组, 其中所述血管隔室功能块具有以下结构:



其中

C_i 是顺应性, R_i 是阻力, L_i 是惯性, q_i 是流速, p_i 是压力, 并且*i*是隔室号, 并且其中所述心脏腔室功能块具有以下结构:



其中:

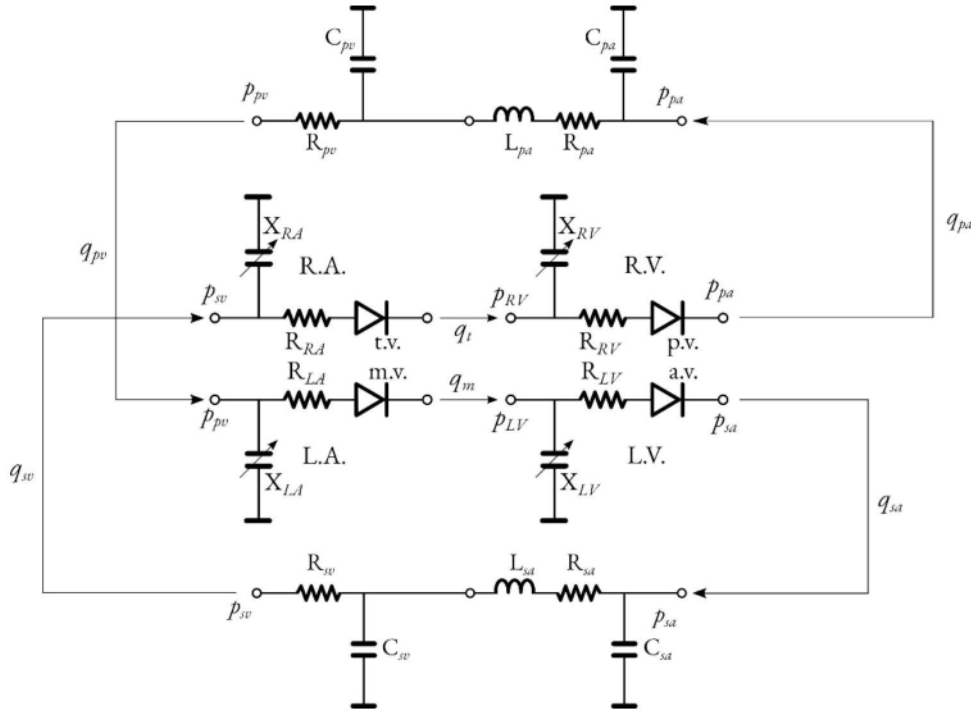
X 是时变弹性概念(E)或心肌纤维应力和应变概念(MF), R_i 是阻力, valve是心脏瓣膜建

模二极管, q_i 是流速, p_i 是压力, 并且 i 是隔室号。

6. 根据权利要求5所述的方法, 其中所述中央隔室模型包含至少两个所述功能块, 其中第一个功能块代表展现出显著惯性-弹性效应的大型和中型弹性血管, 并且第二个功能块代表电阻-电容效应。

7. 根据权利要求6所述的方法, 其中所述中央隔室模型包含两个所述功能块的叠加形式的右心脏周期, 其中所述惯性-弹性功能块由 $C_{i-1} = C_{pa}$, $R_i = R_{pa}$, $L_i = L_{pa}$ 确定, 并且所述电阻-电容功能块由 $C_{i-1} = C_{pv}$, $R_i = R_{pv}$ 和 $L_i = 0$ 确定。

8. 根据权利要求5-7中任一项所述的方法, 其中所述中央隔室模型包含以下结构:

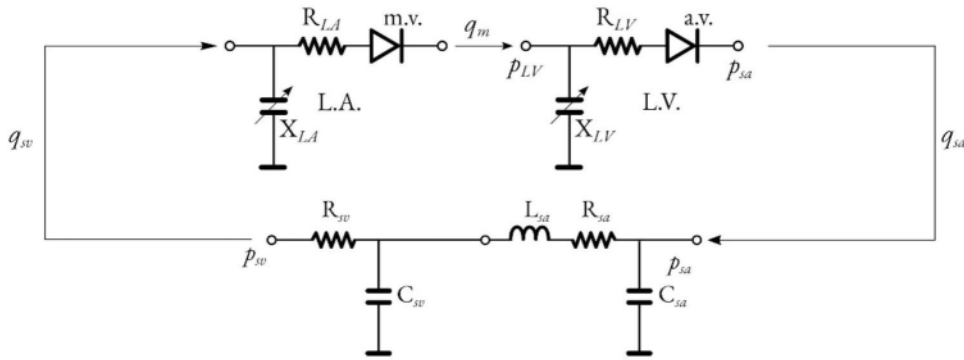


其中:

p 是压力, q 是流速, R 是阻力, L 是惯性, C 是顺应性, X 是时变弹性概念 (E) 或心肌纤维应力和应变概念 (MF), $R.A.$ 、 $R.V.$ 是右心房和右心室, $L.A.$ 、 $L.V.$ 是左心房和左心室, $t.v.$ 是三尖瓣 (房室) 瓣膜, $p.v.$ 是肺 (心室) 瓣膜, $m.v.$ 是二尖瓣 (房室) 瓣膜, $a.v.$ 是主动脉 (心室) 瓣膜, pa 是动脉 (肺循环), pv 是静脉 (肺循环), sa 是主动脉 (体循环), 并且 sv 是静脉 (体循环)。

9. 根据权利要求5-6中任一项所述的方法, 其中所述中央隔室模型包含体循环的单闭环回路, 其中所述惯性-弹性功能块由 $C_{i-1} = C_{sa}$, $R_i = R_{sa}$, $L_i = L_{sa}$ 确定, 并且所述电阻-电容功能块由 $C_{i-1} = C_{sv}$, $R_i = R_{sv}$ 和 $L_i = 0$ 确定。

10. 根据权利要求5-6或9中任一项所述的方法, 其中所述中央隔室模型包含以下结构:



其中:

p是压力,q是流速,R是阻力,L是惯性,C是顺应性,X是时变弹性概念(E)或心肌纤维应力和应变概念(MF),L.A.、L.V.是左心房和左心室,m.v.是二尖瓣(房室)瓣膜,a.v.是主动脉(心室)瓣膜,pv是静脉(肺循环),sa是主动脉(体循环),并且sv是静脉(体循环)。

11. 根据权利要求5-10中任一项所述的方法,其中所述中央隔室模型包括以下条件:

$$q_i = \frac{(p_{i-1} - p_i)}{R_i} \text{ 和 } -\frac{dV}{dt} = q_i - q_{i-1}。$$

12. 根据权利要求5-10中任一项所述的方法,其中所述中央隔室模型包含使用所述可变弹性概念(E)制定的腔室压力-体积关系。

13. 根据权利要求5-10中任一项所述的方法,其中所述中央隔室模型包含使用所述心肌纤维应力和应变概念(MF)制定的腔室压力-体积关系。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中,所述耦合系统的所述参数识别包括:

- 使用所述患者的人口统计学和健康数据计算所述耦合系统的经验参数的初始值;
- 使用经验参数的所述初始值求解所述耦合系统的方程,以计算选定时间窗口中所述中心动脉压力和/或所述近端流速的近似值;和
- 针对所述中心动脉压力和/或所述近端流速的恒定值或改变值迭代细化所述耦合系统的所述经验参数的值,直到达到收敛。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述耦合系统的经验参数的初始值的所述计算仅针对所述血液循环系统的中央隔室的集总参数模型进行。

16. 根据权利要求14-15中任一项所述的方法,其中所述经验参数包括顺应性、阻力和/或惯性和/或其中所述经验参数包括所述时变弹性概念的参数或所述心肌纤维应力和应变概念的参数。

17. 根据权利要求14-16中任一项所述的方法,其中所述迭代细化包含至少一个最小化算法,其中每个所述最小化算法选自由局部最小化算法和全局最小化算法组成的组。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述局部最小化算法选自由Nelder-Mead、序贯最小二乘编程和Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno组成的组。

19. 根据权利要求16-18中任一项所述的方法,其中所述全局最小化算法选自由用于全局最优化的自适应存储器编程和单纯同调全局优化组成的组。

20. 根据权利要求16-19中任一项所述的方法,其中所述迭代细化包含实现所述全局最小化算法的细化步骤,和随后的实现所述局部最小化算法的细化步骤。

21. 一种计算机可读[存储]介质,包含指令,所述指令当由计算机执行时,使所述计算机进行权利要求1-20中任一项所定义的方法的步骤。

22. 一种系统,用于从远端非侵入性连续压力测量值重建中心动脉压力波形形态,其中所述系统包含:

- 配准装置,用于对来自人类患者的压力波形进行非侵入性连续配准;
- 测量装置,用于对患者的收缩压、患者的舒张压和患者的心率进行非侵入性测量;和
- 计算机,适用于执行根据权利要求1-20中任一项所定义的方法的步骤。

从远端非侵入性压力测量值重建患者特异性中心动脉压力波形形态

发明领域

[0001] 本发明涉及估计人类心脏的参数用于人类患者的后续分析和诊断。具体地,本发明涉及从非侵入性连续压力测量值重建中心动脉压力波形形态。重建的波形形态可以被用于诊断和治疗升高的血压和/或高血压。

[0002] 背景

[0003] 在每个心动周期中,人类心脏将大约100毫升血液泵入到血液循环系统中。心脏的每搏量的很大一部分储存在弹性动脉中,以在心脏舒张阶段期间供应目标区域和器官。该现象产生了一种微妙而动态的平衡,该平衡的紊乱会导致许多严重的病理,包括持续升高的血压。升高的血压与高血压有一定关联。高血压的定义有很多,可以在文献中找到。其中之一由美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention)提供,将高血压定义为收缩压大于或等于130mm Hg或者舒张压大于或等于80mm Hg,或者患者目前正在服用药物以降低高血压的状态(参见Ostchega Y(2020) .Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18and Over:United States,2017-2018.NCHS data brief,(364),1-8.)。根据世界卫生组织(WHO)指南(2021),高血压(或升高的血压)是一种严重的医疗状况,会显著增加心脏、大脑和/或肾脏疾病以及其他疾病的风险。高血压可以使用特定的收缩和舒张血压水平进行诊断,或通过使用抗高血压药物进行指示(参见世界卫生组织(2021) Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults)。另一个定义可以在美国心脏病学会/美国心脏协会报告中找到。它将高血压区分为两个阶段:第一阶段确定为当收缩压在130mm Hg-139mm Hg的范围内或舒张压在80mm Hg-89mm Hg的范围内时,并且第二阶段确定为当收缩压等于或高于140mm Hg或舒张压等于或高于90mm Hg时(参见Whelton PK(2018) 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNAGuideline for the prevention,detection,evaluation,and management of high blood pressure in adults:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.Hypertension,71:e13-e115)。欧洲心脏病学会和欧洲高血压学会提出了类似的解释:高血压被定义为诊所收缩压值高于140mm Hg和/或舒张压值等于或高于90mm Hg。同样的分类被用于年轻人、中年人和老年人。然而,BP百分位数被用于儿童和青少年,对于儿童和青少年,来自介入试验的数据是不可得的(参见Williams B(2018) 2018ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.European heart journal,39(33),3021-3104)。

[0004] 高血压的患病率与遗传(例如,多基因影响)和环境因素(例如,饮食、身体活动、钠和钾摄入和/或酒精消耗)有关。继发性高血压的常见原因是:肾实质疾病、肾血管疾病、原发性醛固酮增多症、阻塞性睡眠呼吸暂停和药物或酒精摄入(参见上文引用的Whelton PK(2018))。

[0005] 高血压可以导致左心室肥厚和冠状动脉疾病(CAD)。左心室肥厚是由压力超负荷

引起的,压力超负荷导致肌肉质量和壁厚增加,而心室容积没有增加。结果,舒张功能受损,心室舒张减慢,并且充盈延迟。左心室肥厚可以导致猝死,因为它是心血管疾病的独立危险因素(参见Aronow WS(2017)Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Annals of Translational Medicine*,5(15),310)。不存在开始发生并发症的血压阈值。高血压的影响取决于状况的严重程度。在整个血压的范围内,血压升高与发病率增加有关。慢性动脉高血压加速冠状动脉疾病,导致心肌缺血和心肌梗死,并且是死于CAD的重要危险因素。慢性压力超负荷导致心力衰竭,它开始为舒张功能障碍,并且发展为明显的收缩功能衰竭伴心脏充血。高血压的一个严重后果是可由血栓形成、血栓栓塞或颅内出血引起的中风。高血压的缓慢进展后果是一种肾脏疾病,最初表现为微量白蛋白血症,多年后变得明显(根据Foëx P(2004)Hypertension:pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care&Pain*,4(3),71-75)。

[0006] 高血压似乎还与常见的非心血管疾病相关,包括痴呆、癌症、骨质疏松症和口腔健康疾病(参见Kokubo Y(2015)Higher blood pressure as a risk factor for diseases other than stroke and ischemic heart disease. *Hypertension*,66(2),254-259)。它增加了心房颤动的风险(一种慢性心律失常,参见Benjamin EJ(1994)Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study. JAMA*,271(11),840-844),它是肾小球滤过速率下降和慢性肾病进展的原因(参见Buckalew VM(1996)Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease:the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. American journal of kidney diseases:the official journal of the National Kidney Foundation*,28(6),811-821)。高血压可以导致血流量、血脑屏障完整性的变化,或痴呆中大脑的变化(参见Moretti R(2008)Risk factors for vascular dementia:hypotension as a key point. *Vascular health and risk management*,4(2),395-402)。老年痴呆与高血压的关系存在争议。当其他人将痴呆与低血压联系起来时(参见Novak V(2010)The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nature reviews. Cardiology*,7(12),686-698),一些研究描述了痴呆和高血压之间的关联(参见Gorelick PB(2011)Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*,42(9),2672-2713)。血压升高会导致癌症事件和癌症死亡率的风险增加(参见Stocks T(2012)Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension*,59(4),802-810)。然而,由于高血压与其他代谢和致癌因素之间的潜在相互作用,需要更多的研究。据观察,健康的生活方式降低了高血压和癌症二者的风险(上文引用的Kokubo Y(2015))。

[0007] 2017年至2018年间,45%(计算的值为男性平均51.0%,女性平均39.7%)的美国成年人患有高血压。患病率随着年龄的增长而增加—在60岁的成年人中,他们中超过75%(75.2%的男性和73.9%的女性)被诊断患有高血压。该疾病最常发生在非西班牙裔黑人男性和女性群体中(参见上文引用的Ostchega Y(2020))。

[0008] 根据WHO,全球有12.8亿成年人(30-79岁)患有高血压,其中他们中的2/3生活在低收入国家。42%的成年人得到了诊断和治疗,然而46%的成年人不知道他们患有这种疾病。只有大约五分之一的高血压得到控制(根据世界卫生组织(2021年8月25日)Hypertension.<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>)。

[0009] 收缩压和舒张压是研究和临床实践中使用的最常见的血压量度。它们是心血管疾病的独立确立的风险因素,并且它们可以被直接估计(参见Muntner P(2019)Measurement of Blood Pressure in Humans:A Scientific Statement from the American Heart Association.Hypertension,73(5),e35-e66)。

[0010] 除了收缩压和舒张压值之外,压力波形轮廓形状在心血管病变的诊断中也很重要。全身动脉顺应性降低被认为是脉动动脉功能受损的最佳指标,可以经由波形轮廓的分析来检测(根据McVeigh GE(1999)Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis:aging and arterial compliance.Hypertension,33(6),1392-1398)。

[0011] 数字容积脉搏的轮廓分析提供了对大动脉僵硬度的简单、非侵入性和可重复的测量(参见Millasseau SC(2002)Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis.Clinical Science,103(4),371-377)。可以使用波形分析测量的动脉僵硬度的指数是:脉搏波速度(其是沿动脉长度的脉搏速度)、增强指数(其是第二和第一收缩峰之间的差除以脉压)、电容顺应性(其是在舒张压衰减的指数阶段期间的压力变化与体积变化之比)和振荡顺应性(其是在舒张压衰减指数阶段期间的振荡压力变化与振荡体积变化之比)(参见Mackenzie IS(2002)Assessment of arterial stiffness in clinical practice.QJM:Monthly Journal of the Association of Physicians,95(2),67-74)。

[0012] 类似地,心输出量作为氧气输送的重要决定因素,也可以使用连续脉搏波分析来估计(参见Saugel B(2021)Cardiac output estimation using pulse wave analysis-physiology,algorithms,and technologies:a narrative review.British Journal of Anaesthesia,126(1),67-76)。脉搏轮廓分析是监测患有先天性心脏病的儿科患者中术后心脏指数的合适方法。使用热稀释和轮廓分析计算的心脏指数之间存在很强的相关性($r^2=0.86$) (参见Fakler U(2007)Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery.The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,133(1),224-228)。动脉波形分析允许计算导出的参数,如每搏量、心输出量、血管阻力、每搏量变化和脉压变化(参见Esper SA(2014)Arterial waveform analysis.Best Practice&Research.Clinical Anaesthesiology,28(4),363-380)。可以从压力波形中提取的其他特征是MPA和MNA(分别为最大正振幅和最大负振幅)。当使用光电体积描记法在双手食指上测量时,MPA和MNA是早期脑动脉狭窄筛查的重要参数(参见Kang HG(2018)Identification of Cerebral Artery Stenosis Using Bilateral Photoplethysmography.Journal of Healthcare Engineering,2018,3253519)。

[0013] 冠状动脉和外周动脉、心肺、脑血管疾病以及肾脏疾病的风险可以用一个强大的独立风险因素—血压来评估。准确的测量对于分类、评估血压相关风险和计划治疗至关重要(参见Pickering TG(2005)Recommendations for blood pressure measurement in

humans and experimental animals, part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 45: 142-161)。许多流行病学研究提供了心血管疾病和血压之间关系的证据。据估计, 高血压前期患者约占冠心病引起的血压相关死亡的15% (参见Miura K (2001) Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Archives of Internal Medicine*, 161 (12), 1501-1508)。血压的可变性是原则而不是例外。

[0014] 近100年来, 测量血压的主要方法是听诊法。尽管Korotkoff方法的准确性有限, 但它一直在使用, 没有任何显著的改进。然而, 该方法正在被更适合自动测量的新方法所取代。

[0015] 临床测量的金标准传统上是水银血压计。在过去的50年里, 它的实施没有太大变化, 除了较新的汞在掉落时可以更好地防止汞泄漏。无液血压计使用金属波纹管和杠杆的机械系统。该系统的缺点是失去稳定性和需要定期校准。无液血压计的精度低于水银血压计, 并且在制造商之间差异很大。混合血压计是结合听诊和电子装置两者的特性的装置。水银柱被电子压力计取代, 就像示波器中使用的压力计一样。当电子装置变得更加精确时, 混合装置有可能取代基于汞的装置 (参见上文引用的Pickering TG (2005))。

[0016] 血压测量的下一种方法是由Marey于1876年首次提出的示波技术 (参见Marey EJ (1876) *Physiologie expérimentale: Travaux du Laboratoire de M. Marey*)。对该方法的进一步观察表明, 当在逐渐放气期间记录时, 袖带测量值中的最大振荡点对应于平均动脉内压力 (参见Mauck G (1980) The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure--Part II. *Journal of Biomechanical Engineering*, 102 (1), 28-33)。

[0017] 振荡在收缩压以上开始, 并在舒张压以下继续。结果, 使用基于经验数据的算法间接评估收缩压和舒张压。该方法的优点是袖带放置不是必需的一不需要将换能器放置在肱动脉上, 它对外部噪声不太敏感, 并且袖带是可移除的 (参见上文引用的Pickering TG (2005))。

[0018] 示波法的局限性源于这样一个事实, 即振荡不仅取决于血压, 还取决于其他几个因素, 其中最重要的因素是动脉僵硬。在动脉僵硬的老年人中, 平均动脉压的值可能被低估。此外, 制造商没有公布检测舒张压和收缩压的算法, 并且当使用来自不同制造商的装置时, 这会导致显著的测量差异 (参见Amoore JN (2000) Can simulators evaluate systematic differences between oscillometric non-invasive blood-pressure monitors? *Blood pressure monitoring*, 5 (2), 81-89)。示波装置显示出与动脉内和Korotkoff方法测量值足够好的一致性。与动脉内和Korotkoff方法中使用的装置相比, 它们也更便宜, 这使得它们适用于非卧床和家庭监测 (参见上文引用的Pickering TG (2005))。

[0019] 另一种方法是使用“无负荷动脉壁”原理的指套法。通过压力袖带下的光电体积描记器检测手指中的动脉搏动。袖带被膨胀到与动脉中相同的压力, 并且进一步膨胀, 直到它

即将塌陷并且透壁压力接近零。光电体积描记器的输出被用于伺服机构系统,其控制袖带压力(参见上文引用的Muntner P(2019))。这种解决方案是由Peñáz提出的。除了手指动脉之外,还可以对其他动脉进行测量,这些动脉可以容易地透照(可从表面接近,位于抵靠背景(例如,骨)的软组织中)。典型的例子是前臂或颞区(Peñáz J(1988) Automatic Noninvasive Blood Monitor.美国专利第4,869,261号)。通常,袖带示波测量值仅提供关于收缩压和舒张压值的信息。

[0020] 最后一组是使用眼压术的方法。这些方法的原理是基于将动脉压缩或夹板固定在骨头上,因此产生的脉动与动脉内压力成比例。一种方法可以用于测量手腕处的压力信号,其中桡动脉位于桡骨上方。测量的信号是位置敏感的,因此传感器需要被直接放置在动脉中心上方。该方法不适合在普通临床实践中使用,因为需要对每个患者进行校准。在压平眼压术中,用手动保持的单个换能器记录桡动脉上的压力波形。肱动脉被用于监测收缩压和舒张压(参见上文引用的Pickering TG(2005))。

[0021] 在初次预约期间,应测量每只手臂的血压,以选择血压值较高的手臂。随访预约应使用初次预约期间选择的手臂测量血压(参见Williams B(2018) 2018ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 39(33), 3021-3104)。然而,两臂之间的差异没有明确的模式,但观察到20%的受试者出现了约10mm Hg的差异(根据Lane D(2002) Inter-arm differences in blood pressure: when are they clinically significant? Journal of Hypertension, 20(6), 1089-1095)。建议使用囊袋长度为臂围80%、并且宽度至少为臂围40%的袖带。最初,袖带应被充气至桡动脉脉搏消失点以上至少30mm Hg。放气速率应为每秒2mm Hg至3mm Hg(参见上文引用的Pickering TG(2005))。测量通常在坐着或仰卧时进行,并且这种替代方法会给出不同的结果。当坐着时,测得的舒张压比仰卧时测得的舒张压高约5mm Hg(参见Netea RT(2003) Influence of body and arm position on blood pressure readings: an overview. Journal of Hypertension, 21(2), 237-241)。当袖带位于右心房水平时,仰卧位的收缩压比直立位高8mm Hg(参见Terént A(1994) Epidemiological perspective of body position and arm level in blood pressure measurement. Blood pressure, 3(3), 156-163)。当患者的背部没有支撑时,舒张压可能会高6mm Hg(遵循Cushman, 1990)。双腿交叉可以导致收缩压升高2mm Hg至8mm Hg(Peters GL(1999) The effect of crossing legs on blood pressure: a randomized single-blind cross-over study. Blood pressure monitoring, 4(2), 97-101)。所有这些考虑都显示了经由眼压术方法获得的结果的模糊性。充其量,这些方法的准确性取决于执行测量的人的经验,即使可以使用压平眼压术获得波形轮廓。

[0022] 考虑到前面提到的所有方法,人们可以看到它们的局限性。在这种情况下,无创血压(NIBP)监测看起来是为了临床目的的最佳波形测量。NIBP装置可以使用带有光电体积描记器的手指套或实现一种压平眼压术,其中传感器在测量期间不被保持,而是被放置在例如,手镯中,以避免用户偏差(参见Lakhal K(2018) Noninvasive BP Monitoring in the Critically Ill: Time to Abandon the Arterial Catheter? Chest, 153(4), 1023-1039)。

[0023] 从桡动脉测量值导出中心动脉压力有三种主要策略,即:信号的谱(频)域表示和再合成,自回归移动平均模型的变体,以及最后的降阶或集总参数模型。

[0024] 谱表示法(有时也称为从桡动脉压力确定中心压力的频率方法)直接来源于信号

分析和处理理论。该方法是由澳大利亚新南威尔士大学的Mustafa Karamanoglu同事在20世纪90年代早期制定的(参见Karamanoglu(1993)M An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. European Heart Journal. Feb;14(2):160-7)。实验对象为14名患者。对于他们中的每一个,通过微型压力计记录肱动脉和升主动脉压力波,并通过压平眼压术记录桡动脉压力。在施用硝酸甘油片剂之前和之后,在稳态条件下进行压力波的测量。使用傅立叶分析获得传递函数,并且每个传递函数由以下方程定义:

$$[0025] \quad H_{(A-B)} = \frac{P_B(\omega)}{P_A(\omega)}, \quad (1)$$

[0026] 其中 $P_A(\omega)$ 和 $P_B(\omega)$ 分别是升主动脉和肱动脉压力的频率表示。

[0027] 使用压力信号表示的模量和相位,将传递函数变换为:

$$[0028] \quad H_{(A-B)} = \frac{M_B(\omega)e^{j\varphi_B(\omega)}}{M_A(\omega)e^{j\varphi_A(\omega)}} = M_{A-B}(\omega)e^{j\varphi_{A-B}(\omega)}, \quad (2)$$

[0029] 其中 $M_{A-B}(\omega) = P_B(\omega)/P_A(\omega)$ 是模量并且 $e^{j\varphi_{A-B}(\omega)} = e^{j\varphi_B(\omega)} - e^{j\varphi_A(\omega)}$ 是传递函数的相位。

[0030] 通过汇集各个传递函数并对1Hz及其倍数的箱内的模值和相位值进行平均来计算广义传递函数。从肱动脉压力或桡动脉压力重建主动脉压力,包括使用离散傅立叶变换将外周压力变换到频域中,并将其谐波含量除以传递函数的谐波含量。通过逆离散傅里叶变换将结果重新变换到时域:

$$[0031] \quad P_{A'}(\omega) = \frac{P_B(\omega)}{GTF(\omega)}, \quad (3a)$$

$$P_{A'} = \mathcal{F}^{-1}(P_{A'}(\omega)). \quad (3b)$$

[0032] 与肱动脉和桡动脉中的压力波相比,升主动脉中的压力波的轮廓和振幅有显著差异。硝酸甘油施用后,差异甚至更大。尽管轮廓不同,传递函数的谐波分量是相似的。对于合并的数据,来自对照条件的模量和相位与施用硝酸甘油后获得的模量和相位之间没有实质性差异。为了获得在不同条件下起作用的传递函数,将硝酸甘油的传递函数与对照条件的传递函数进行平均。获得的平均传递函数与在对照条件下和施用硝酸甘油后计算的那些相似。根据作者自己的结果,该方法的可信度相对较高。使用收缩压值评估中心压力重建的准确性。记录的主动脉收缩压和外周收缩压之间的比较显示出显著差异($r^2=0.89$)。在不同测量条件下,合成的和直接记录的主动脉收缩压的比较显示出微小的差异($r^2=0.95$)。

[0033] 第一个使用这种方法的装置是SphygmoCor®,它被认为是中心血压评估的标准。尽管验证研究仅接受了该装置对中心收缩压和中心脉压估计的估计准确性。该方法允许获得完整的波形,但其不够精确,无法进行完整的波形轮廓分析(根据Hope SA(2007) 'Generalizability' of a radial-aortic transfer function for the derivation of central aortic waveform parameters. Journal of Hypertension, 25(9), 1812-1820)。

[0034] 包括在第二组中的模型(称为自回归移动平均模型类型,ARMA类型)是在90年代末通过Chen-Huan Chen和共同作者(来自Baltimore's约翰霍普金斯大学医学机构的团队)的工作首次提出和推广的(参见Chen CH(1997) Estimation of central aortic pressure

waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. Circulation. Apr 1;95(7): 1827-36)。这些模型的基本概念是基于使用ARMAX (具有外源输入的自回归移动平均) 模型计算中心和桡动脉主动脉压力对之间的个体传递函数(TF), 并推广个体TF以获得广义传递函数(GTF)。反对光谱法的主要指控是没有系统地评估TF的患者间和患者内可变性。Chen的目标是确定在控制条件和严重改变血压的生理操作下中心压力波和桡动脉压力波之间TF变化的幅度。

[0035] 对于20名患者中的每一名, 用微量压力计记录主动脉压, 并且用自动眼压术装置记录桡动脉压力。在每个受试者的稳态下进行数据记录, 并且然后在几个血流动力学瞬态操作中的至少一个期间进行数据记录。使用线性ARMAX模型计算每个受试者的主动脉和桡动脉压力之间的TF。用主动脉压力输入和桡动脉眼压术信号输出导出对应于生理系统的直接TF:

$$T(t) = -a_1T(t-1) - a_2T(t-2) - \dots - a_{na}T(t-na) + b_1P(t-1) + \dots + b_{nb}P(t-nb) \quad (4)$$

[0037] 其中 $T(t)$ 和 $T(t-I)$ [$I=1, 2, \dots, na$]是当前和先前的桡动脉离散测量值, 并且 $P(t-I)$ 是先前的主动脉离散测量值。模型的参数为 a 、 b 值, 并且顺序由 na 、 nb 表示。在这项研究中, 顺序被任意设置为[10, 10]。

[0038] 为了能够根据桡动脉信号重建主动脉压力, 反转直接TF:

$$P(t-1) = -\frac{b_2}{b_1P(t-2)} - \dots - \frac{b_{nb}}{b_1P(t-nb)} + \frac{1}{b_1T(t)} + \frac{a_1}{b_1T(t-1)} + \dots + \frac{a_{na}}{b_1T(t-na)} \quad (5)$$

[0040] 将ARMAX参数模型与非参数方法(通过傅立叶变换获得的谱TF估计)进行了比较。与使用相同数据集的非参数模型获得的估计值相比, 该参数模型产生的估计值具有更小的方差。对于较大的数据集, 两种方法的方差相似。

[0041] 最后, 由于稳态和瞬态广义传递函数相似, 因此仅使用广义稳态逆传递函数进行波形再合成分析。

[0042] 当使用单个或广义逆传递函数获得估计的波形时, 稳态时的估计的波形的脉冲幅度和轮廓类似于测量的中心波形。单个函数导致波形估计的精度稍高(使用估计的和测量的波形图的回归的最小面积的测量来比较所述精度)。当使用广义传递函数进行计算时, 计算出的中心动脉压与测量值相差 $\leq 0.2 \pm 3.8$ mm Hg。个体传递函数(ITF)的方差为0.9 mm Hg。

[0043] 增强指数(AI)的比较揭示了一个重要的差异, 因为来自重建波的AI值低于基于测量的波形计算的AI值。GTF导致AI值降低 $30 \pm 45\%$, 并且ITF的使用减少了这种低估的方差。

[0044] 对于GTF和ITF二者, 瞬时负荷变化下主动脉波形的再合成取决于传递函数恒定性。平均而言, TF是恒定的, 尽管一些患者在瞬时期间表现出TF的显著变化, 因此无法准确重建压力。14例受试者中有4例出现了这种程度的TF患者内可变性(峰值振幅的变异系数 $> 20\%$)。作者的结论是, GTF产生的结果几乎与ITF一样可靠。这意味着, 与年龄、性别或身体形态等因素相比, 导致压力放大的上肢血管分支是影响TF的更强因素。

[0045] 还有一种类似的方法— n 点移动平均(NPMA), 它用作数字低通滤波器, 用于平滑波形和消除高频噪声。然而, 该方法的最佳移动平均分母是使用来自所选群体的验证数据凭经验确定的。结果表明, 该方法的精度不能优于用光谱法获得的精度(遵循Miyashita H

(2012) Clinical Assessment of Central Blood Pressure. Current hypertension reviews, 8(2), 80-90)。

[0046] 确定主动脉压力波的第三组方法是基于Mukkamala (参见R Mukkamala (2019) Methods and apparatus for determining a central aortic pressure waveform from a peripheral artery pressure waveform. 美国专利第10,251,566B2号) 或Gao (参见Gao M (2016) A simple adaptive transfer function for deriving the central blood pressure waveform from a radial blood pressure waveform. Scientific Reports, 6 (1), 1-9) 提出的管负载模型。下面的描述是关于使用Mukkamala方法的方法, 对该方法进行了稍微更详细的描述。主动脉 (AP) 和外周 (PAP) 压力波形之间的数学转换建立在代表动脉树的分布式模型上, 和由于主动脉瓣关闭, 舒张期间中心主动脉血流可以忽略不计的假设上。第一步是使用分布式模型来定义PAP和AP之间以及PAP和中心动脉血流之间的传递函数。通过找到另一个传递函数来估计模型的参数, 当该传递函数应用于测量的PAP时, 该传递函数将在舒张条件下最小化中心动脉血流波形的幅度。这些参数被替换在前一个传递函数中, 以最终将PAP转换为AP。每当有新的波形区段可用时, 传递函数就会更新其参数。

[0047] 表示动脉树的分布式模型, 该动脉树由均匀管 (主动脉和外周动脉之间的路径) 制成的平行区段组成, 这些管串联布置, 具有集总参数终端负载 (外周动脉远端的动脉床)。压力-压力传递函数由以下方程给出:

$$[0048] \quad \frac{\left(\frac{B_i + A_i}{2} + j\omega\right) e^{j\omega T_{di}} + \left(\frac{B_i - A_i}{2}\right) e^{-j\omega T_{di}}}{B_i + j\omega}. \quad (6)$$

[0049] 压力-流量传递函数如下给出:

$$[0050] \quad \frac{\left(\frac{B_i + A_i}{2} + j\omega\right) e^{j\omega T_{di}} + \left(\frac{B_i - A_i}{2}\right) e^{-j\omega T_{di}}}{Z_{ci}(B_i + j\omega)}. \quad (7)$$

[0051] 未知参数 T_{di} 、 A_i 和 B_i 利用舒张期间中心主动脉血流不显著的事实, 对PAP波形的每个区段进行计算。使用测量的PAP并取“0”作为舒张期期间中心动脉流量的值来确定压力-流量传递函数的参数。使用 T_{di} 的非侵入性测量值简化了参数估计。形成每个PAP波形区段和初始 (测量的) T_{di} 值, 对压力-流量函数的三个参数进行了近似。

[0052] 现有技术检索揭示了对所描述的血流动力学监测的非侵入性方法进行临床评价的论文。其中一篇论文比较了用ClearSight™ (一种血管卸载技术) 进行的动脉压非侵入性测量与心脏手术期间麻醉诱导后 (因此此时需要测量平均动脉压) 进行的侵入性测量。结论是, 即使考虑到蓝手指综合征等局限性, 非侵入性测量也是有价值的另外的方法。使用非侵入性测量是侵入性测量的可行替代方案, 特别是对于焦虑患者或当预期有桡动脉穿刺形式的困难情况时 (参见Frank P (2021) Noninvasive continuous arterial pressure monitoring during anesthesia induction in patients undergoing cardiac surgery. Annals of Cardiac Anaesthesia, 24:281-7)。Kim在一篇综述文章中提出了相反的观点 (参见Kim SH (2014) Accuracy and precision of continuous noninvasive arterial pressure monitoring compared with invasive arterial pressure: a systematic review and meta-analysis. Anesthesiology, 120(5), 1080-1097)。研究人员进行了一项全面的综述和荟萃分析, 包括连续非侵入性和侵入性动脉压监测的比较。如果

偏倚和标准差的合并估计值分别不高于5mm Hg和8mm Hg,则美国医疗仪器促进协会(the Association for the Advancement of Medical Instrumentation)接受并推荐连续非侵入性监测结果。研究结果显示,连续非侵入性动脉压监测装置的不准确性和不精确性高于可接受的水平。应该注意的是,该研究的目的是评估非侵入性监测的相对准确性,而不是使用所述监测的装置的潜在临床效用。毕竟,临床决策过程、最终的结果或安全性需要更准确和精确的测量装置。另一项荟萃分析(参见Saugel B(2020) Continuous noninvasive pulse wave analysis using finger cuff technologies for arterial blood pressure and cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine:a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*,125(1),25-37。)证实了前一个的结果。该分析包括几项研究的结果,并且所述结果接受了当使用非侵入性指套装置和作为参考的侵入性方法测量时动脉压、心输出量和心脏指数时的可互换性。然而,本荟萃分析中呈现的汇总结果显示,非侵入性和侵入性方法是不可互换的。这是由于研究中的显著异质性,表现为动脉压、心输出量和心脏指数值的显著可变性。通常,结果的异质性由与患者(例如,不同人群)、临床环境(例如,血管升压药和肌力剂的使用)和装置(例如,用于监测的不同软件版本)相关的若干因素引起。本综述仅分析了研究方法和参考方法结果之间的一致性,而没有分析趋势能力,趋势能力可以理解为动脉压或心输出量和指数随时间的相对变化。还有关于CNAP™装置(持续非侵入性动脉压;CNSystems Medizintechnik AG)的临床评价的单独论文。根据其中一项研究(参见Ilies C(2012) Investigation of the agreement of a continuous non-invasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. *British Journal of Anaesthesia*,108(2),202-210。),在正常血压条件下,CNAP™可与平均动脉压值的侵入性压力监测互换。麻醉诱导后的结果不同—动脉压较低,并且未达到可互换性。结论是,CNAP™在麻醉条件下不能在统计学上等同于侵入性方法,但可以用作另外的压力监测装置。类似的结论可以在R.Hahn的一篇文章中找到(参见Hahn R(2012) Clinical validation of a continuous non-invasive haemodynamic monitor (CNAP™500) during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*,108(4),581-585。)—CNAP™监测装置显示出与侵入性装置在动脉压方面有希望的一致性,但非侵入性装置不符合预定要求。

[0053] 引用的现有技术文献证实了侵入性和非侵入性测量值之间的不精确一致性。由于非侵入性测量的许多优点(例如,安全性和易用性),有必要开发数学方法来将非侵入性获得的压力转换为侵入性获得的压力。

[0054] 如上述现有技术综述所示,存在用于外推远端至近端(中心)压力测量结果的许多不同建议。在最传统的方法中,这些是黑盒方法—在实际应用中得到了很好的确立和最广泛的应用。他们承诺经由一个单一、简单和通用的公式来解决问题,而不管性别、年龄或其他健康状况的具体因素。它们的对立面是复杂的分布式模型,有几十个未知的经验参数(或多或少与生理学有关)。

[0055] 目前的心血管相互作用模型包括高维模型(例如,2D和3D)以及低维模型(例如,1D、0D和管负载)(参见Zhou S等人. *A review on low-dimensional physics-based models of systemic arteries: application to estimation of central aortic*

pressure. *Biomedical Engineering Online*. 2019;18(1):41.1-25)。高维模型注定要描述特定循环区域的局部现象。这些模型通常来自Euler和Navier-Stokes形式的质量和平衡方程,有时补充有血管组织的本构关系(参见Morris PD等人. *Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine*, Heart 2016;102:18-28)。由于高维模型的复杂性和由于对计算能力的需求,高维模型只能被用于严格限制的循环区域。为了更广泛的应用,高维模型需要被简化。这是分步骤完成的。在第一步中,减少空间维度,这导致一维(1D)模型(参见Raines JK, Jaffrin MY, Shapiro AH. *A computer simulation of arterial dynamics in the human leg*. *Journal of Biomechanics*. 1974;7(1):77-91, Formaggia L, Lamponi D, Tiveri M, Veneziani A. *Numerical modeling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameters description of the heart*. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2006;9(5):273-288)和空间管负载模型中的不连续(参见Swamy G, Mukkamala R, Olivier N. *Estimation of the aortic pressure waveform from a peripheral artery pressure waveform via an adaptive transfer function*. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2008:1385-1388)。

[0056] 具有集总参数的模型提供了一种非常有效的方法来描述在心血管动力学中观察到的关键现象,尽管它们很简单(遵循Vlachopoulos Ch, O'Rourke M, Nichols WW. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles 6th Edition*, CRC Press, 2011)。所述模型的示例在图2中给出。图2中的图示出了Windkessel模型的三种基本配置中的每一种。第一个也是最早的一个—由德国生理学家Otto Frank在19世纪末发表—仅包含两个分量(图2(2WM)),两个分量以顺应性($C = dV/dP$ 、体积变化与血管内压变化之比)和阻力(R_p 作为平均压力与平均流量)的形式,模拟大动脉的扩张性和小外周血管的抵抗力(Frank O. *die Grundform des Arteriellen Pulses*. *Zeitschrift für Biologie*. 1899;37:483-526)。尽管简单,但该模型适合用于描述主动脉中的压力衰减,并且可以用于估计心输出量或血压。为了将2WM的适用范围扩展到高频范围, Nicolaas Westerhof在1969年提出增加第三个分量—输入惯性(参见Westerhof N等人. *Analog studies of the human systemic arterial tree*. *Journal of Biomechanics*. 1969;2(2):121-143)。三要素Windkessel(图2(3WM))能够再现真实的压力和流量波形,也能够拟合来自体内测量的实验数据。Westerhof的3WM模型可能已经成为用于描述体循环最广泛使用和接受的模型。

[0057] 3WM模型忽略了惯性效应,这是Nikos Stergiopoulos在20世纪90年代末证明的,并且这是其主要缺点(参见Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. *Total arterial inertance as the fourth element of the Windkessel model*. *Am J Physiol*. 1999;276(1):H81-88)。研究表明,中心动脉压力的快速变化,最初表现为收缩期血流的迅速加速,然后在舒张期减速,必然导致惯性效应。正如Nikos Stergiopoulos所说,为了考虑这些影响,模型需要用添加一个另外的惯性项来完成($\Delta p \sim dq/dt$) (图2(4WM))。

[0058] 这项深入的现有技术综述强调了对使用考虑所有相关影响的模型的精确非侵入性方法的需求,该模型是患者特异性的,并且其实际实施允许在例如临床重症监护监测期间使用该方法。本发明解决了这一需要。

[0059] 发明简述

[0060] 接下来的描述是为了更好地理解在所附权利要求中要求保护的本发明的原理和权益。因此,它不意味着在任何意义上进行限制。

[0061] 本发明的目的是使用一个或更多个非侵入性测量值来提供关于作为时间的函数的中心动脉压力波形的参数的信息。所提供的信息对应于经由侵入性测量获得的值。另外地,本发明旨在提供基于非侵入性测量值的压力波形,其中所述压力波形对应于经由侵入性测量获得的波形。此外,本发明旨在提供基于一个或更多个非侵入性测量值的数字容积脉搏和心输出量的轮廓分析,其中所述分析、脉搏和输出量对应于使用侵入性测量获得的分析、脉搏和输出量。

[0062] 因此,本发明允许仅基于一个或更多个非侵入性测量值来诊断人类心脏的状况,并且因此没有与组织和进行侵入性测量相关联的风险。这允许诊断和治疗升高的血压和/或高血压。

[0063] 本发明是基于将测量的远端压力波形变换为近端(中心)压力波形的特定方法,该方法使用Windkessel类型的本发明模型完成。

[0064] 本发明的关键点之一是因果关系:远端压力诸如桡动脉压力是影响中心主动脉搏变性的因素,但反过来不是。尽管测量了远端压力,但用于建立关系的起点必须是人类的心脏和连接到心脏的主要血管。另一个关键点是使用基于患者特异性数据的模型,而不是遵循不考虑因素如性别、年龄或其他健康状态特定因素的通用公式。特别地,本发明不遵循基于未知经验参数的模型,所述未知经验参数原则上仅用于获得与实验数据的更好拟合。

[0065] 在一个方面,本发明涉及一种从远端非侵入性连续压力测量值重建中心动脉压力波形形态的方法。该方法可以被实现为计算机实施的发明。

[0066] 根据本发明的方法包括收集影响体内压力脉冲传播的患者特异性人口统计学和健康数据。患者特异性数据应被理解为从特定人类患者获得的数据。患者特异性人口统计学和健康数据可以包括患者的性别、年龄、身高、一般健康评估和/或目前的药物。目前的药物包括但不限于 β -肾上腺素能阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂和/或抗心律失常剂。一般来说,可以考虑所有可能影响人类心脏的药物。

[0067] 根据本发明的方法还包括对患者的收缩压、患者的舒张压和患者的心率的一次或更多次非侵入性测量。术语“非侵入性测量”意指不涉及任何类型的手术和/或重大健康风险的测量。在一些实施方案中,所述测量不包括将任何探头插入患者体内。在某些实施方案中,该方法不需要所述一次或更多次测量。而是,该方法包括基于连续配准的患者的远端压力波形来假设患者的收缩压、患者的舒张压和患者的心率。

[0068] 根据本发明的方法还包括连续配准例如,来自远端动脉的患者的远端压力波形,其中所述配准包括患者的心脏的整个周期,并且其中配准是非侵入性地完成的。在呼吸频率异常缓慢(呼吸缓慢)的极端情况下,可以使用呼吸周期长度的一半。该配准可以涉及及使用选自光电体积描记术和/或压平眼压术的方法通过放置在桡动脉上方的传感器测量动脉血压。另外地,可以在单个呼吸周期内的心脏的一系列连续周期上进行该配准。该配准也可以在任意数量的心脏或呼吸周期上完成。术语“非侵入性配准”意指不涉及任何类型的手术和/或重大健康风险的配准。在一些实施方案中,所述配准不包括将任何探头插入患者体内。

[0069] 根据本发明的方法还包括进行耦合系统的参数识别,其中该系统包括血液循环系统的中央隔室的集总参数模型和负责远端至近端传递的集总参数模型。耦合系统的双模型结构确保了测量的远端压力到近端(中心)压力的变换被准确地完成,并且获得的结果可以用于人类心脏的后续分析和诊断,其精度接近使用侵入性测量获得的结果。

[0070] 根据非限制性实施方案的详细描述和附图,另外的特征和优点将更加明显。应当理解,除非另有说明,否则说明书和权利要求书中呈现的所有实施方案及其所有特征可以以任意顺序和数量组合在一起以产生形成本公开内容的一部分的新实施方案。

附图说明

[0071] 现在,将参考附图更详细地描述本发明,在附图中:

[0072] 图1呈现了根据本发明的实施方案的方法的总体视图,

[0073] 图2呈现了单隔室集总参数循环模型基本变化形式的示意性块图表示:(2WM)两要素Otto Frank、(3WM)三要素Nicolaas Westerhof和(4WM)四要素Nikos Stergiopoulos,

[0074] 图3呈现了根据本发明的优选的实施方案的功能构建块单隔室(CRL)和广义形式的多隔室(n-CRL)Windkessel模型,

[0075] 图4呈现了血液循环系统的中央隔室的集总参数模型和功能构建块,

[0076] 图5呈现了在临床试验中使用侵入性方法获得的和使用根据本发明的非侵入性方法获得的患者中的连续血压波形测量值的两个示例性完整记录,

[0077] 图6呈现了处于静息和充血状态的中心动脉压力波形与来自主动脉内导管的参考信号的重建一五个周期的窗口,

[0078] 图7呈现了根据本发明的实施方案的使用局部和全局最小化算法的模型参数的收敛的过程,并且

[0079] 图8呈现了使用根据本发明的方法的实施方案获得的收缩压和舒张压重建的准确性的评价。

[0080] 详细描述

[0081] 在本发明的优选的实施方案中,基于图3中呈现的集总参数多隔室模型块来执行从远端非侵入性测量值重建中心动脉压力波形。如图所示,使用CRL功能块(CRL-顺应性(C_i)、阻力(R_i),和惯性(L_i))构建多隔室模型。输入和输出参数由一对压力(p)和流速(q)的方程连接:

$$q_{i-1} = C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} + q_i \xrightarrow{\text{产生}} \Delta q_i = q_{i-1} - q_i = C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt}, \quad (8)$$

[0082]

$$p_{i-1} = R_i q_i + L_i \frac{dq_i}{dt} + p_i \xrightarrow{\text{产生}} \Delta p_i = p_{i-1} - p_i = R_i q_i + L_i \frac{dq_i}{dt}, \quad (9)$$

[0083] 因此,对于单个CRL功能块,我们有以下方程:

$$p_{i-1} = R_i \left(q_{i-1} - C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \right) + L_i \frac{d}{dt} \left(q_{i-1} - C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \right) + p_i. \quad (10)$$

[0085] 因此,对于n-CRL块链,我们得到以下方程:

$$q_0 = C_0 \frac{dp_0}{dt} + q_1, q_1 = C_1 \frac{dp_1}{dt} + q_2, \dots, q_{n-1} = C_{n-1} \frac{dp_{n-1}}{dt} + q_n, \quad (11)$$

[0086]

$$p_0 = R_1 q_1 + L_1 \frac{dq_1}{dt} + p_1, p_1 = R_2 q_2 + L_2 \frac{dq_2}{dt} + p_2, \dots, p_{n-1} = R_n q_n + L_n \frac{dq_n}{dt} + p_n. \quad (12)$$

[0087] 以上所有导致更普遍的结论,即近端和远端压力总是有界的,其可以通过以下方式表示:

$$p_0 = \underbrace{\sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i}_{\Delta p} + \underbrace{p_n}_{\text{远端}}, \quad (13)$$

[0089] 其中 Δp 需要计算以获得远端至近端的变换。

[0090] 以非侵入性方式使用远端(通常为桡动脉)压力来确定近端(中央主动脉)压力的问题(反之亦然)需要确定未知的远端至近端(传递)函数,其可以由下式表示:

$$\Delta p = \sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i = \sum_{i=1}^{n-1} f(q_i(C_i, R_i, L_i)), \quad (14)$$

[0092] 并且其指出所选位置之间的压力下降与血流速率(q_i)相关,其使用包含顺应性(C_i)、阻力(R_i)和/或惯性(L_i)的血管树区段表示。在特定且最简单的实施方案(图3,1-CRL)中,这是使用1-隔室CRL完成的。在该实施方案中,远端至近端传递函数具有由下式表示的1-方程关系的形式:

$$\Delta p = \left(L_1 \frac{dq_0}{dt} + R_1 q_0 - L_1 C_0 \frac{dp_0}{dt} - R_1 C_0 \frac{dp_0}{dt} \right). \quad (15)$$

[0094] 在另一种实施方案中:2-方程关系被用于2-隔室CRL(图3,2-CRL)。在另一种实施方案中,n-方程关系被用于n-隔室CRL(图3,n-CRL)。

[0095] (11)、(12)和特别是(15)形式的远端至近端传递函数的实际实现,除了经验的患者特异性参数,诸如 $\{C_i, R_i, L_i\}$ 需要关于流速的精确知识。让我们注意:在 $n=1$ 隔室模型(1-CRL)的情况下,该模型必须由附属的 $\{q_0\}$ 流动关系完成,而对于n-隔室一通过 $\{q_0, q_1, \dots, q_{n-1}\}$ 关系完成。为了绘制远端和中心压力图,需要了解循环的中心隔室,或者至少了解中心流速。在一些情况下,还可能关于另外的流速的知识。

[0096] 在本发明的优选的实施方案中,所述中心 $\{q_0\}$ 或隔室 $\{q_0, q_1, \dots, q_{n-1}\}$ 流速用邻接集总参数Windkessel模型表示。因此,与许多先前提到的寻找传递函数的尝试相反,我们不假设传递关系的结构刚性,但我们假设提供找到缺失的血液动力学状态量所需的关系的演变规律。这是本发明的关键思想之一——我们放弃了需要将远端测量的位置视为外周循环区域的一部分的概念。中央隔室的模型仅提供(11)和(12)或(15)的缺失关系,但不分析从主动脉到外周区域的血液分布。请注意,如果我们分别计算缺失的流速,并且然后使用它们来建立压力波传递函数,我们将得到一个完全解耦和分离的现象学模型:一个中心隔室分布到外周,并且外周隔室每周(如果有的话)连接到中心。

[0097] 在本发明的优选的实施方案中,使用至少一个集总参数功能块CRL(图4(a)呈现的)来构建血液循环系统的中央隔室的模型。所述集总参数功能块CRL可以包含作为心脏瓣膜建模二极管的阀。二极管应被理解为单向流动的模型,符合该领域中使用的术语。该模型可以包含单闭环回路图4(d)或双闭环回路图4(c)。在这些实施方案中,中央隔室模型包含

至少两个CRL功能块:第一个代表展现出显著惯性-弹性效应的大型和中型弹性血管,并且第二个代表表现出电阻-电容效应。在图4(c)的优选的实施方案中,该模型包含右心脏周期类比(作为两个CRL构建块的叠加:惯性-弹性由 $C_{i-1}=C_{pa}, R_i=R_{pa}, L_i=L_{pa}$ 确定,并且电阻-电容由 $C_{i-1}=C_{pv}, R_i=R_{pv}$ 和 $L_i=0$ 确定)和左心脏周期类比(同样,惯性-弹性CRL块,其中 $C_{i-1}=C_{sa}, R_i=R_{sa}, L_i=L_{sa}$,并且电阻-电容由 $C_{i-1}=C_{sv}, R_i=R_{sv}$ 和 $L_i=0$ 确定)。在本发明的又一个优选的实施方案中,可以基于体循环的单闭环回路(如图4(d)描绘)来构建具有足够精度的中央隔室模型,其中惯性-弹性CRL功能块由 $C_{i-1}=C_{sa}, R_i=R_{sa}, L_i=L_{sa}$ 确定,并且电阻-电容由 $C_{i-1}=C_{sv}, R_i=R_{sv}$ 并且 $L_i=0$ 确定)。本发明的这些实施方案在图4的图(c)和(d)中呈现,而包括在所述实施方案中的方程服从本文公开的方程(8)和(9)。与图4(d)的实施方案相比,图4(c)的实施方案更精确。然而,当与图4(c)上的实施方案相比时,图4(d)的实施方案在保持足够精度的同时能够更快地提供结果。在提供血液循环系统的中央隔室的甚至更详细描述另外的实施方案中, L_i 不等于“0”。在其他实施方案中,图4(c)和图4(d)中使用的时变弹性概念(E)被心肌纤维应力和应变概念(MF)部分或完全取代。

[0098] 为了再现生理条件,如本文描述的中央隔室的任意闭环回路优选地形成自激振荡器。因此,它由模拟心脏的血液动力学作用的部件完成。边界条件的适当使用是所述自激振荡器的可选的方案。为了结合所述振荡器,以下考虑将适用。心脏的内部解剖显示四个腔室(左心房和右心房以及左心室和右心室),其形式为由纤维壁心内膜、心外膜和体积大得多的心肌包围的腔(如Barrett K等人.(2019)Ganong's Review of Medical Physiology, McGraw-Hill Education, Pappano AJ, Wier WG (2019) Cardiovascular Physiology, Elsevier, Klabunde RE (2018) Cardiovascular Physiology Concepts, Lippincott Williams&Wilkin描述的)。两个心房分别接受从身体的组织和从肺部返回心脏的血液,而心室将血液泵送到肺部和所有其他器官。每个腔室都配备有保持单向流动的自身瓣膜。每个瓣膜根据瓣膜每侧的血压差被动地打开和关闭(大致)。因此,跨瓣膜流动以及由此腔室流出(根据图4(b)上呈现的块)可以表示为:

$$[0099] \quad q_i = \frac{\langle p_{i-1} - p_i \rangle}{R_i}, (16)$$

[0100] 而腔室体积可以表示为:

$$[0101] \quad -\frac{dV}{dt} = q_i - q_{i-1}. (17)$$

[0102] 我们可以很容易地扩展腔室模型,如许多出版物所示(例如, Kim HJ等人. On coupling lumped parameter heart model and a three-dimensional finite element aorta model. Annals of Biomedical Engineering. 2009; 37(11): 2153-69, Itu L, Sharma P, Suci C. (2017) Patient-specific hemodynamic computations: application to personalized diagnosis of cardiovascular pathologies. Springer, Hongtao L.等人. (2020) A numerical model applied to the simulation of cardiovascular hemodynamics and operating condition of continuous-flow left ventricular assist device. J. Mathematical Biosciences and Engineering, 17(6): 7519-7543)以提高预测的质量。然而,由于心脏的各个腔室的血液动力学活动没有显著差异—在大约相同的时间间隔,泵送相似体积的血液通过瓣膜—任意延伸都不会产生质量的显著改善。值得

注意的是,由于供应到右(肺)和左(全身)回路的流量特性显著不同,因此压力也不同(参见Caro CG等人.(2012)The Mechanics of the Circulation,Cambridge University Press)。因此,寻找心房和心室腔压力-体积特性的共同表示是合理的。

[0103] 在本发明的优选的实施方案中,所述心脏腔室压力-体积关系是使用可变弹性概念制定的(参见Suga H.(1969)Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various enddiastolic volume.Jpn Heart J.1969;10(6):509-15,Walley KR(2016)Left ventricular function:time-varying elastance and left ventricular aortic coupling.Critical Care 20(270):1-11,Bozkurt S(2019)Mathematical modeling of cardiac function to evaluate clinical cases in adults and children.PloS One.2019;14(10):e0224663,Li W(2020)Biomechanics of infarcted left ventricle:a review of modelling.Biomedical Engineering Letters.10(3):387-417),其可以由以下方程表示:

$$[0104] \quad E(t_n) = E_{min} + E_n(t_n)(E_{max} - E_{min}), \text{ 和 } t_n = \frac{t\%T}{t_{max}}, t_{max} = t@E(t) = E_{max}, \quad (18)$$

[0105] 因此

$$[0106] \quad p(t) = E(t) (V(t) - V_0). \quad (19)$$

[0107] 可变弹性概念(E)更容易实施,并在执行该方法所需的时间和该方法的结果的准确性之间提供了良好的平衡。

[0108] 在本发明的另一种实施方案中,闭环集总参数中央隔室模型中的心脏腔室压力-体积闭合关系可以直接根据心肌纤维应力和应变概念表示(MF,参见Mirotta K(2008)Constitutive Models of Vascular Tissue.Solid State Phenomena.Vol.144,100-105,Avazmohammadi R等人.AContemporary Look at Biomechanical Models of Myocardium.Annual Review of Biomedical Engineering.2019Jun 4;21:417-442,Voigt JU,Cvijic M(2019)2-and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease.JACC Cardiovasc Imaging.12(9):1849-1863)。通常,对于所有薄壁和(近)旋转对称几何形状,纤维应力(σ_f)变化与体积模量成正比 $1/V \cdot dp/dV \sim \sigma_f$,并且因此一积分后一空腔压力的关系(p)和纤维应力(σ_f)比率由以下方程表示:

$$[0109] \quad \frac{p}{\sigma_f} = \frac{1}{3} \ln \left(1 + \frac{V_w}{V} \right). \quad (20)$$

[0110] 由(19)或(20)表示的所述心脏腔室压力-体积关系完成了中央隔室模型的结构,并因此完成了提供远端至近端过渡的模型。

[0111] 当与可变弹性概念(E)相比时,心肌纤维应力和应变概念(MF)要复杂得多。原因是它覆盖了心肌纤维中的变形和应变。该概念允许更准确的描述,其在某些情况下将产生甚至更准确的结果。

[0112] 图1描绘了根据本发明的方法的实施方案。该实施方案将被用于详细描述本发明。本实施方案的方法包括五个步骤:1)收集患者的一般人口统计学和健康数据,2)通过选定的非侵入性方法测量患者的收缩压、患者的舒张压和患者的心率,3)在选定的时间窗口内记录远端压力波形的单个块,4)执行集总参数模型的参数识别,包括模型的迭代细化直到达到收敛,以及一最后一5)使用细化的模型确定中心(近端)压力和近端流量。在图1中未示

出的其他实施方案中,使用测量的远端压力波形来假定所述压力和心率的值。选择任意时间窗口,使得该方法将包括至少一个完整的心动周期。然而,在异常缓慢的呼吸速率(呼吸缓慢)的极端情况下,可以使用呼吸周期长度的一半。技术人员将理解,可以使用R波进行这样的选择。在优选的实施方案中,将选择任意时间窗口,使得该方法将包括两个、三个、四个、五个或更多个完整的心动周期。

[0113] 在第一步中,收集与患者体内的压力脉冲传播相关的患者人口统计学和一般医学数据。虽然所述数据仅用于与模型的参数识别相关的步骤4)中,但所述数据影响方法的效率。效率可以通过达到该方法的结果所需的时间来测量。在一种实施方案中,收集与性别、年龄、体重和身高有关的数据(根据Smulyan H等人.(1998) Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *Journal of the American College of Cardiology*. 31 (5) :1103-9, Christofaro DGD等人.(2017) Relationship between Resting Heart Rate, Blood Pressure and Pulse Pressure in Adolescents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 108 (5) :405-410, Evans JM等人.(2017) Body Size Predicts Cardiac and Vascular Resistance Effects on Men's and Women's Blood Pressure. *Front Physiol*. 9;8:56 1, Gallo C等人.(2021) Testing a Patient-Specific In-Silico Model to Noninvasively Estimate Central Blood Pressure. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 12(2) :144-157)。药物疗法也可能影响患者体内的脉搏波传播。特别地,可以观察到患者服用选自由 β -肾上腺素能阻断剂(BLOCK)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACE)和/或抗心律失常剂(AARR)组成的组的药物的影响(参见Harris WS, Schoenfeld CD, Weissler AM(1967) Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic preejection period, heart rate, and arterial pressure in man. *Journal of Clinical Investigation*. 46(11) :1704-14, Morgan TO等人.(1974) A comparison of beta adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Postgraduate Medical Journal*. 50 (583) :253-259, Nyberg G(1976) Effect of beta-adrenoreceptor blockers on heart rate and blood pressure in dynamic and isometric exercise. *Drugs*. 11 SUPPL 1:185-95, Fitzpatrick MA, Julius S(1985) Hemodynamic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in essential hypertension: a review. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 7 Suppl 1: S35-9, Ting CT等人.(1993) Arterial hemodynamics in human hypertension. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 22 (6) :839-46, Jobs A et al.(2019) Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in hemodynamic congestion: a meta-analysis of early studies. *Clinical Research in Cardiology*. 108 (11) :1240-1248, Block PJ, Winkle RA(1983) Hemodynamic effects of antiarrhythmic drugs. *American Journal of Cardiology*. 52 (6) :14C-23C, Weiner B(1991) Hemodynamic effects of antidysrhythmic drugs. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 5(4) :39-48)。在一些实施方案中,药物疗法被包括在方法中,在其他实施方案中,药物疗法包括上面列出的药物。其他药物也可以影响患者体内的脉搏波传播,并且因此,其他实施方案包括其他药物疗法。应当注意,药物疗法还包括不同的给药方案以及药物疗法的任何另外的医学作用。上述因

素中的每一个可以单独使用或以任何方式组合使用,以获得用于特定患者病例的模型识别过程的更好的初始值(启动)。更好的初始值直接影响根据本发明的方法的效率。预期在某些实施方案中,仅收集选定的患者特异性数据,例如性别、年龄或选定的药物。

[0114] 在第二步骤中,在一种实施方案中,基于以任意单位(AU)进行的远端压力波形的测量来假设收缩压(SYS)、舒张压(DIA)和心率(HR)。技术人员知道如何从测量的远端压力波形假设SYS、DIA和HR值。这种方法的主要动机是获得a)来自独立于远端压力波形采集的源和b)允许校准中央隔室集总参数模型的数据。这是重要的,因为通常假设远端压力波形测量仅提供关于波形形态的信息。在这种情况下,可以接受的是,远端压力波形的非侵入性测量的结果以任意单位表示,并且不一定以压力单位表示。因此,在一种实施方案中,使用任意单位(AU)进行远端压力波形的非侵入性测量。被用于记录远端压力波形的一些装置具有独立测量SYS、DIA和HR参数的能力—例如,如果它们配备有上臂袖带—则这样的测量的结果将被用作前述数据的来源。因此,预期在其他实施方案中,在第二步骤中,以压力为单位进行远端压力波形的非侵入性测量,并且不需要假设SYS、DIA和HR的值,因为SYS、DIA和HR由相同或不同的装置独立地测量。在这些实施方案中,包括远端压力波形的测量值可以直接用于中央隔室集总参数模型的校准。

[0115] 在其他实施方案中,可以校准整个耦合系统或者仅校准耦合系统中包括的模型中的一个。在一个具体实施方案中,使用例如,来自桡动脉、主动脉的测量结果并使用患者的人口统计学和一般医学数据来校准远端至近端传递集总参数模型。

[0116] 在第三步骤中,进行远端压力波形的非侵入性连续记录。大多数装置提供非侵入性测量能力以将远端压力波形缩放到以压力单位(通常以毫米汞柱表示,在此表示为mmHg或mm Hg)表示的值,这在本发明中不是必需的。测量的远端压力可以用任意单位表示(本文表示为AU),因为信号本身的形态是至关重要的。考虑到测量连续非侵入性血压(CNBP)的临床实践的限制和偏好,在本发明的优选的实施方案中,假设在桡动脉中进行远端压力测量。优选的测量方法包括指套光电体积描记术和/或压平眼压术。远端压力的记录和分析可以在覆盖与心脏的收缩-舒张作用相对应的预定数量的完整周期的信号块的窗口内执行。在本发明的优选的实施方案中,分析宽度对应于呼吸周期长度的窗口(参见Rodriguez-Molinero A(2013) Normal respiratory rate and peripheral blood oxygen saturation in the elderly population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 61(12):2238-2240, Park C, Lee B(2014) Real-time estimation of respiratory rate from a photoplethysmogram using an adaptive lattice notch filter. *Biomedical Engineering Online*. 17;13:170, Scholkmann F, Wolf U(2019) The Pulse-Respiration Quotient: A Powerful but Untapped Parameter for Modern Studies About Human Physiology and Pathophysiology. *Front Physiol*. 9;10:371)。在包括异常缓慢的呼吸速率(呼吸缓慢)的极端情况的其他实施方案中,使用呼吸周期长度的一半。

[0117] 在第四步骤中,执行模型参数识别过程。受参数识别的模型的结构由耦合系统定义,该耦合系统包含两个不同的模型:血液循环系统的中心隔室的集总参数模型和远端至近端传递集总参数模型。该步骤中的整个模型参数识别过程分三个子步骤进行。首先,使用血液循环系统的闭环中心隔室的集总参数模型计算近端压力和流速。应该强调的是,在基

本和优选的实施方案中,血液循环系统的中央隔室的模型包含体循环和肺循环(即,左心动周期和右心动周期),以获得最详细和准确的结果。然而,血液循环系统的中心隔室的模型可以仅限于体循环,而不会显著地损失预测精度。使用在该方法的第一步中收集的患者人口统计学和一般医学数据来提供先前描述的初始经验参数的值。更确切地说,它们是根据所述患者人口统计学和一般医学数据计算的,并且如果需要,使用文献参考。此外,根据远端至近端集总参数模型确定远端至近端压力近似值。由于形成耦合系统的两个模型都被分析为耦合的,因此误差函数经由下面给出的方程定义(其中 β 是估计的模型参数集):

$$[0118] \quad \left\| p_0 - \sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i - p_n \right\| = \ell(\beta) \leq \varepsilon(\beta). \quad (21)$$

[0119] 在该过程的第三子步骤中,根据方程(21)计算误差向量,以便在下一个步骤中修改模型的参数的值,并进行寻求最小化误差函数的另一迭代。关于该主题的文献为高效和有效地解决这样的任务提供了大量有用的方法(例如,Walter E(1997) *Identification of Parametric Models:from Experimental Data*.Springer,Bock HG(2013) *Model Based Parameter Estimation*.Springer,Khoo M(2018) *Physiological Control Systems: Analysis,Simulation,and Estimation* John Wiley&Sons Bittanti S(2019) *Model Identification and Data Analysis*.John Wiley&Sons)。

[0120] 在本发明的优选的实施方案中,上文描述的经验参数的提供被制定为优化任务,其可以基于最小化方法(参见Villaverde AF等人.(2019) *Benchmarking optimization methods for parameter estimation in large kinetic models*.Bioinformatics.35(5):830-838,Kreutz C(2019) *Guidelines for benchmarking of optimization-based approaches for fitting mathematical models*.Genome Biol.20(1):281,Schmiester L(2020) *Efficient parameterization of large-scaledynamic models based on relative measurements*.Bioinformatics.36(2):594-602)。因此,误差函数(21)被用作优化算法的损失函数。这种提供经验参数的方法比已知的经典参数识别方法灵活得多。因此,在本发明的优选的实施方案中,该方法的设计包括在耦合系统的数学结构之上的局部搜索(最小化)算法。其任务是为了直接控制方法的第四步中经验参数值的选择过程,并逐渐提高中心动脉压预测的质量。在本发明的优选的实施方案中,三种局部搜索(最小化)算法可以作为替代或以任何组合使用。在一种实施方案中,可以使用Nelder-Mead的相对稳定和适度复杂的方法(参见Nelder J,Mead R(1965) *A simplex method for function minimization*.Computer Journal,7(4):308-313,Gao F,Han L(2010) *Implementing the Nelder-Mead simplex algorithm with adaptive parameters*.Computational Optimization and Applications,51:1,259-277)。该方法不需要计算导数,并且仅使用目标函数的值作为n维单纯形,然后对其进行几何变换。在另一种实施方案中,局部搜索(最小化)算法使用序贯最小二乘编程方法(参见Kraft D(1988) *A software package for sequential quadratic programming*.DFVLR,Braunschweig, Köln)和/或Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno(参见Zhu C,Byrd RH,Nocedal J(1997).Algorithm 778.L-BFGSB:Fortran routines for large scale bound constrained optimization.ACMTransactions on Mathematical Software,23(4),550-560)之一。这些

方法中的每一种都搜索基于牛顿型方程 $\nabla^2 f(x) \cdot \vec{p} = -\nabla f(x)$ 的解确定方向的空间 \vec{p} 。

[0121] 关于一般原理,形成循环模型的微分方程组产生了对初始条件非常敏感的非线性自激振子。在这样的情况下寻找特定的或优选的解充满了相当大的失败风险。一个更安全的策略,尽管计算效率较低,是执行某一组解的初始识别。只有这样,人们才能搜索位于局部最小值的解。因此,在本发明的另一种实施方案中,局部搜索由全局搜索补充,例如,以用于全局最优化的自适应存储器编程 (AMPGO) 和/或单纯同调全局优化 (SHGO) 的形式。在包括 AMPGO 的实施方案中,在每个步骤,局部提供的问题通过任何先前提及的方法解决(因此: Nelder-Mead, 序列最小二乘规划, 或 L-BFGSB)。然而,局部结果不直接在下一步使用,而是经历隧穿阶段(参见 Lasdon L 等人. (2010) Adaptive memory programming for constrained global optimization. Computers & Operations Research, 37 (8) :1500-1509)。AMPGO 是非常高效的且高度可靠的。AMPGO 的显著缺点是计算工作量大,并且因此对计算能力要求高。对于 AMPGO,典型的硬件平台可能无法提供足够的功率,并且因此可能会受到限制。在优选的实施方案中,全局算法是 SHGO (参见 Endres S (2017) A simplicial homology algorithm for Lipschitz optimization. Department of Chemical Engineering, University of Pretoria, Pretoria)。在该实施方案中,构建了目标函数的超曲面的 k 链元素覆盖,并且使用连续单纯复形来解决局部任务(参见 Mirotta K (2008) Topological structure of finite element models of continuum mechanics. Bulletin of the Military University of Technology, LVII:2, 91-102)。

[0122] 无论所使用的方法如何,耦合系统的经验参数的值可以针对中心动脉压力和/或近端流速的恒定的或改变的值迭代地细化,直到达到收敛。术语“迭代细化”具有既定含义,并且本领域技术人员将理解其所涵盖的内容。这同样适用于术语“收敛”。在一种实施方案中,收敛可以被实施为对所有或仅选择的经验参数的值的变化的约束。在其他实施方案中,收敛可以根据误差(例如,平均绝对误差)来定义。在另一种实施方案中,收敛可以被定义为对中心动脉压力和/或近端流速或其任意参数表示的值的变化的约束。可以使用技术人员已知的多种数值和统计测试来确定是否达到收敛。

[0123] 最后,第五步骤被用于基于参数识别步骤的结果来计算中心动脉压力和近端流速的值。为了避免疑问,参数识别步骤的结果包括具有针对特定患者微调的经验参数的耦合系统。用该方法计算的值可以以任何合适的方式和形式输出。关于给定时间窗口中的所述近端(中心)动脉压力和所述近端流速的知识允许重建中心动脉压力波形形态。这在诊断和治疗升高的血压和/或高血压中是有用的。

[0124] 详细评价了本发明的方法的多种实施方案。下面是实施图 4(c) 的模型的实施方案的验证的结果,其中 $X=E$ 。基于来自多中心、非随机临床试验的医学实验结果验证了本发明的方法。患者的人口统计学和健康数据以及测量的结果总结在下表 1 中(测量值表示为平均值 \pm 标准偏差)。

表 1. 临床试验人群的基线特征			
参数	女性	男性	所有病例
病例数量	30 (54.5%)	25 (45.5%)	55 (100%)
心肌缺血	8 (26.7%)	17 (68.0%)	25 (45.5%)
年龄[年]	68.57±8.49	67.12±8.96	67.91±8.65
[0125] 身高[cm]	161.53±5.67	174.24±7.52	167.31±9.12
体重[kg]	72.00±11.33	88.52±14.09	79.51±15.03
HR [1/min]	68.30±5.06	68.72±6.02	68.49±5.47
SYS [mm Hg]	131.83±11.03	136.72±13.46	134.05±12.32
DIA [mm Hg]	79.47±9.93	82.56±8.09	80.87±9.19
HCT [ml/100 ml]	40.43±3.12	42.20±4.45	41.24±3.85
RBC [$10^3/\mu\text{l}$]	4.41±0.42	4.58±0.60	4.49±0.51
HGB [g/dl]	13.49±1.10	14.24±1.69	13.83±1.44
PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	241.17±59.69	201.56±50.95	223.16±58.85
[0126] BBLOCK	21 (70.0%)	17 (68.0%)	38 (69.1%)
ACE	7 (23.3%)	12 (48%)	19 (34.5%)
AARR	22 (73.3%)	17 (68%)	39 (70.9%)
HR - 心率、SYS 和 DIA - 收缩压和舒张压、HCT - 红细胞压积、RBC、HGB、PLT - 红细胞、血红蛋白、血小板计数、BBLOCK - β -肾上腺素能阻断剂、ACE - 血管紧张素转换酶抑制剂、AARR - 抗心律失常剂			

[0127] 一般来说,在这项研究中,所有入院的患者都具有冠状动脉疾病的临床指征。对于每个患者,以100Hz的采样率对桡动脉进行连续非侵入性血压测量(CNBP)。此外,使用示波法在肱动脉中进行独立的非侵入性测量。

[0128] 由于患者接受了侵入性诊断,主动脉内导管压力测量的结果被用作参考数据。使用侵入性测量获得的压力信号以200Hz采样。作为示例,图5示出了两个患者(标记为病例A和病例B)的完整压力记录,其中非侵入性(使用指套光电体积描记技术进行)记录在上图,并且侵入性(使用动脉内导管进行)记录在下图。

[0129] 如与病例B相关的记录所示,存在明显的心律失常的迹象(参见心跳不规则和节律障碍)。根据临床病例报告表(CRF),对患者使用AARR(抗心律失常)药物进行治疗。

[0130] 图6示出了根据图5中呈现的两个病例的参考数据的中心动脉压力重建的结果。虽然两个病例的重建结果都完全令人满意,但病例B心律失常的负面影响清晰可见。

[0131] 可以使用局部或全局最小化算法或两种类型的最小化算法的组合来进行中心动脉压的重建。

[0132] 中心动脉压力重建方法的优选的实施方案是基于局部最小化算法,包括,例如,Nelder-Mead、SLAQP和/或L-BFGSB。在图7中,可以看到使用Nelder-Mead、SLAQP或L-BFGSB实现的最小化过程的收敛(患有心律失常的患者,病例B)。很明显,每个局部最小化算法都成功地完成了重建任务。以MAE(平均绝对误差)测量的误差分别为:0.1196667、0.1203333和0.1203333。类似地,RMSE(均方根误差)的计算给出:0.1401587、0.1407667和0.1408015。然而,收敛的性质却大不相同。在Nelder-Mead算法的情况下,迭代过程相当稳定地收敛,但非常慢。相比之下,SLAQP和L-BFGSB收敛得更快,尽管需要另外的努力来抑制数值振荡并实现收敛。

[0133] 可选地或另外地,可以使用一个或更多个全局最小化算法。图7的底部部分示出了使用两种全局算法AMPGO和SHGO的收敛结果。图8中示出了用实施全局算法的本发明的方法获得的结果的最终总结。该图总结了从侵入性测量和从实施本发明方法的计算获得的收缩压和舒张压的值(分别为图的左侧和右侧)。图的上半部分包含相关性图,并且下半部分包含Bland-Altman图(Tukey均差图),用于在包含五个周期的窗口中呈现临床试验中包含的所有病例。图8中呈现的250多个验证病例清楚地示出了侵入性获得的结果与使用根据本发明的方法获得的结果之间的非常好的一致性。应当注意的是,在用AMPGO和/或SHGO算法或除了AMPGO和/或SHGO算法的方法中,可以使用其他一个或更多个全局最小化算法。

[0134] 在另一种实施方案中,局部和全局最小化算法的多种组合被用于获得例如,收缩压和舒张压。所述多种组合被用于满足特定的实施需求。在所述实施方案中,一个或更多个局部最小化算法(例如,Nelder-Mead、SLAQP和/或L-BFGSB)可以在一个或更多个全局最小化算法(例如,AMPGO和/或SHGO)之前、之后和/或被作为所述一个或更多个全局最小化算法的分层使用。在一些实施方案中,可以仅使用一个或更多个局部最小化算法。由于所述算法的计算要求较低,因此它们可以更快地获得结果,或者仅包括所述算法的实施方案可以在可以具有较低计算能力的便携式装置上实现。在其他实施方案中,便携式装置被用于与被配置为进行所有要求计算的服务器通信。所述通信可以使用本地网络或因特网。

[0135] 根据本发明的方法的任意计算步骤或子步骤可以使用计算机或计算机程序来实现。在一些特定实施方案中,使用存储在计算机上或任何类型的存储器装置上或两者上的计算机程序来完成一些或所有计算。在另一种实施方案中,用于该方法的目的的一些或所有计算可以例如,使用基于云的基础设施远程完成,该基础设施可以包括使用互联网或本地网络。

[0136] 虽然本文描述的所有测量方法和最小化算法旨在定义本发明的参数并提供将与临床试验比较的有形结果,但绝不是限制性的,而是示例性的。像“包括”或“包含”这样的词语不是限制性的,并且例如,当要素A包括另一要素B时,除了要素B之外,要素A还可以包括一个或更多个其他要素。单数或复数形式的使用不限制本公开内容的范围,并且例如,指示要素A包含要素B的描述的一部分,该部分还公开了多个要素B被包含在一个要素A中并且多个要素A被包含在一个要素B中以及其中多个要素A包含多个要素B的实施方案。在回顾本公开的内容后,许多其他实施方案对于本领域技术人员将是明显和清楚的。因此,本发明的范围应参考所附权利要求连同所述权利要求有权利要求的等效物的整个范围来确定。

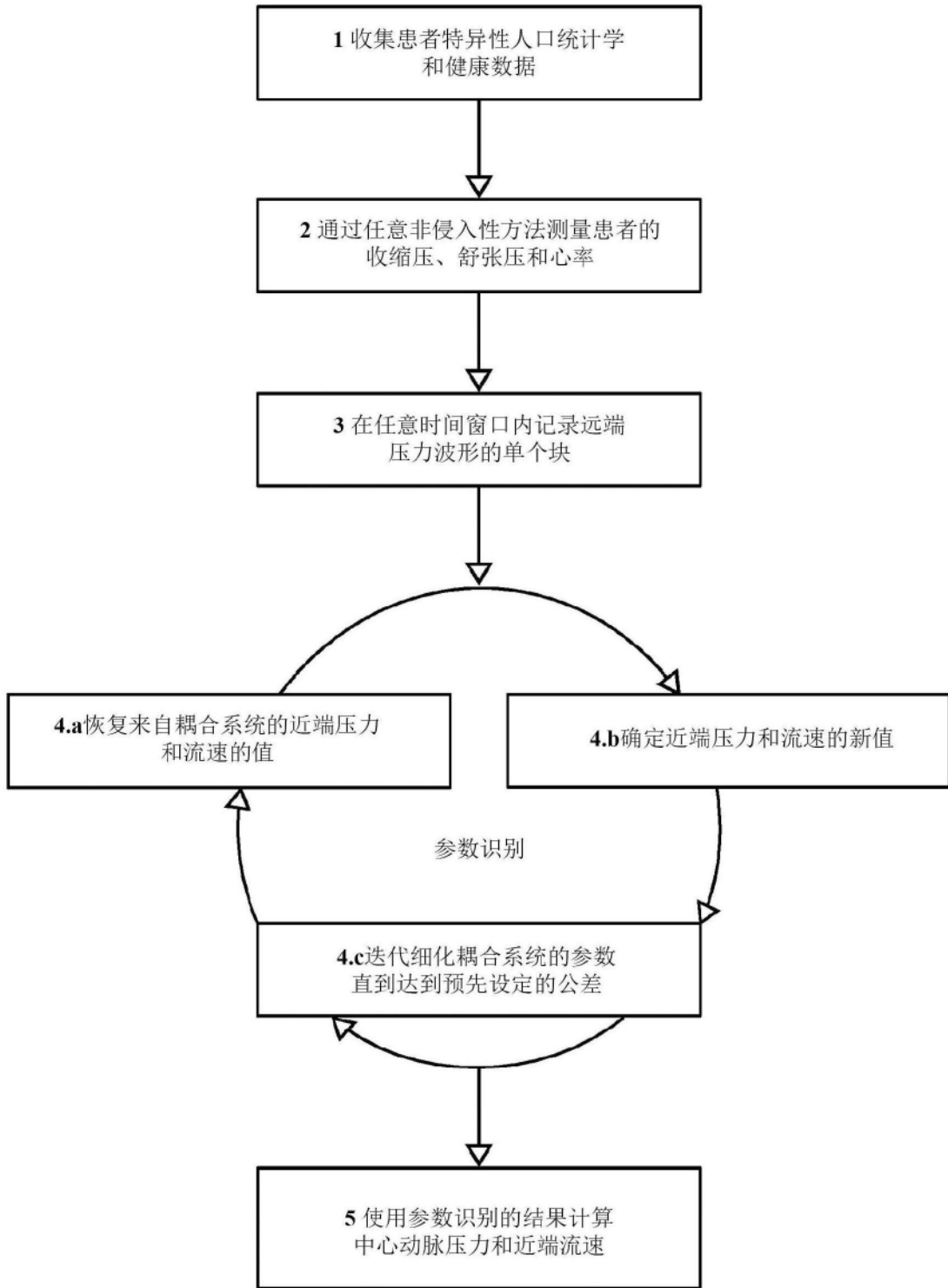
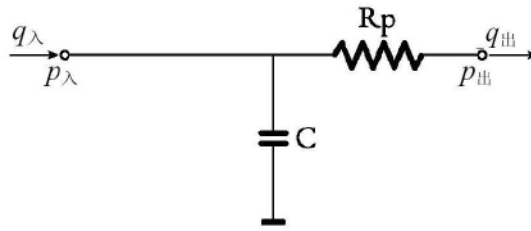


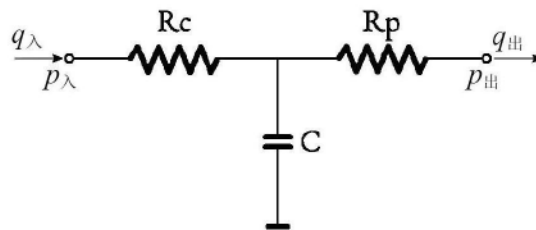
图1

2WM:Otto Frank的两要素
Windkessel模型



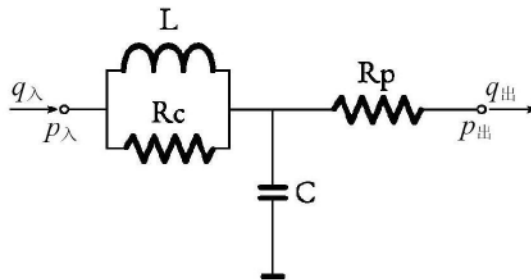
Frank O. Die Grundform des Arteriellen Pulses .
Zeitschrift für Biologie. 1899;37: 483-526

3WM:Nicolaas Westerhof的
三要素Windkessel模型



Westerhof N 等人 Analog studies of the human systemic arterial tree.
J Biomech. 1969; 2(2):121-143

4WM:Nikos Stergiopoulos的
四要素Windkessel模型

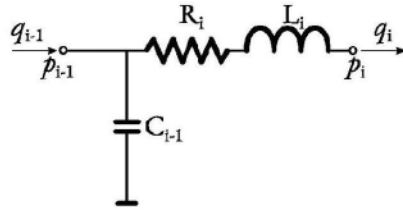


Stergiopoulos N等人 Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model.
Am J Physiol. 1999; 276(1):H81-88

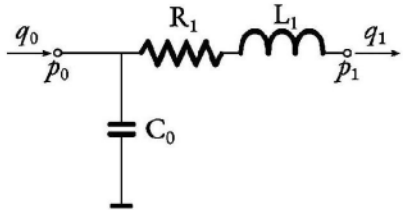
$p_{\text{入}}, q_{\text{入}}$ 隔室的入口处的压力和流速
 $p_{\text{出}}, q_{\text{出}}$ -隔室的出口处的压力和流速
 R_c, R_p, C, L - 近端和远端阻力、顺应性和惯性

图2

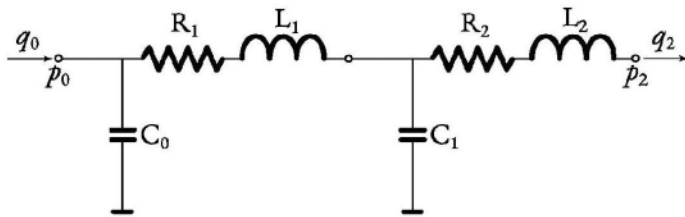
CRL:集总参数模型的构建块



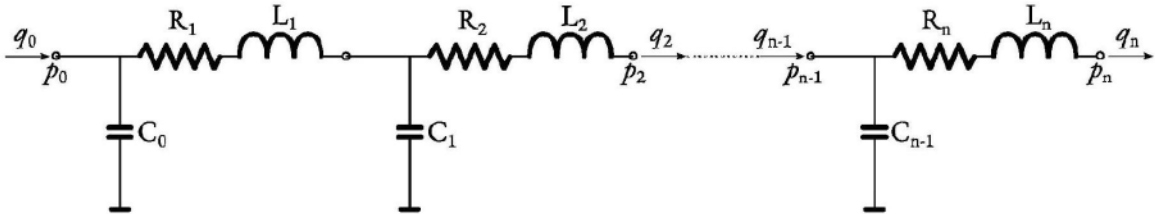
1-CRL:1-隔室CRL集总参数模型



2-CRL:2-隔室CRL集总参数模型



n-CRL:n-隔室CRL集总参数模型



p, q - 隔室的入口和出口处的压力和流速
 R, L, C - 阻力、惯性和顺应性

图3

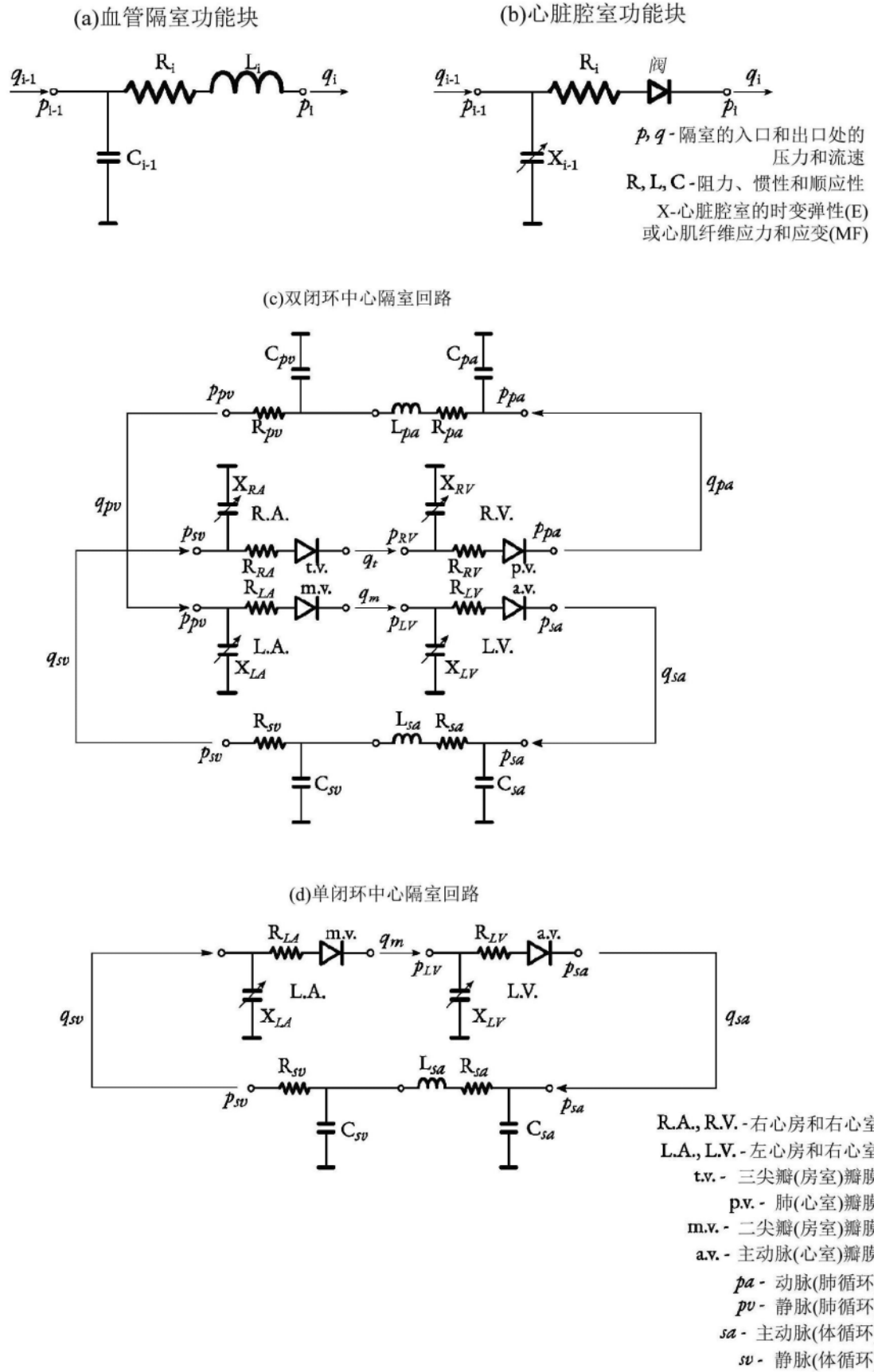


图4

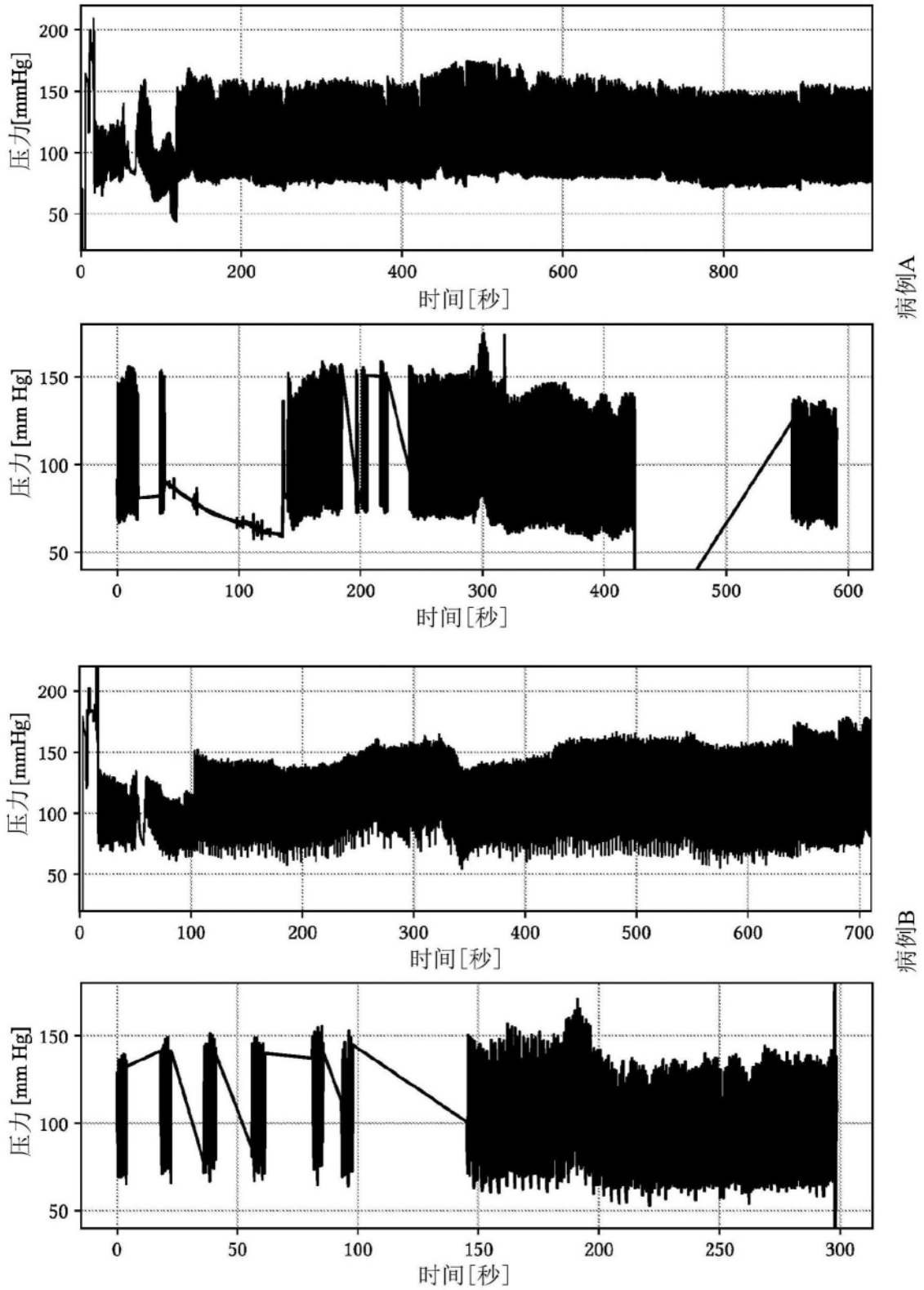


图5

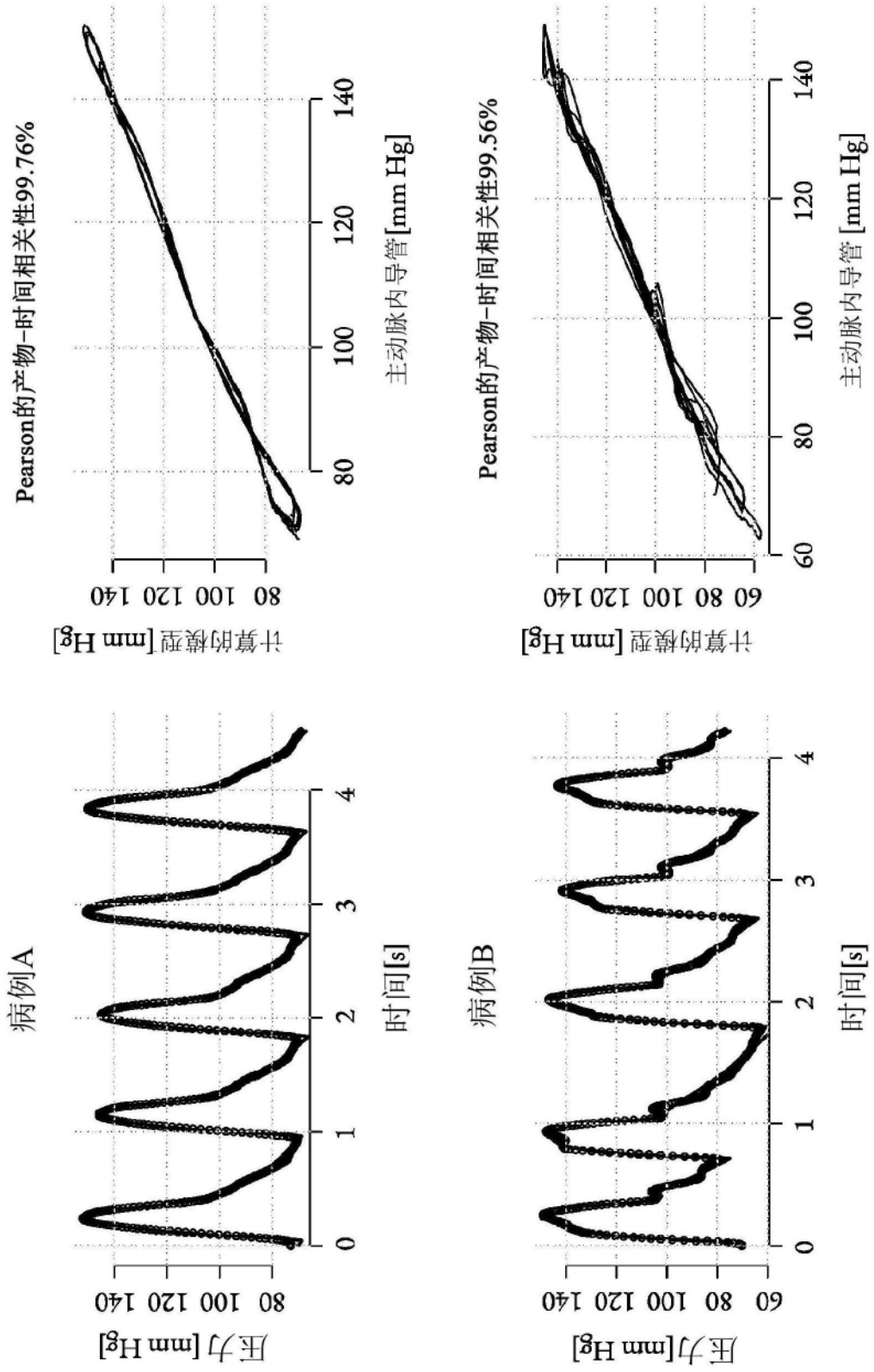
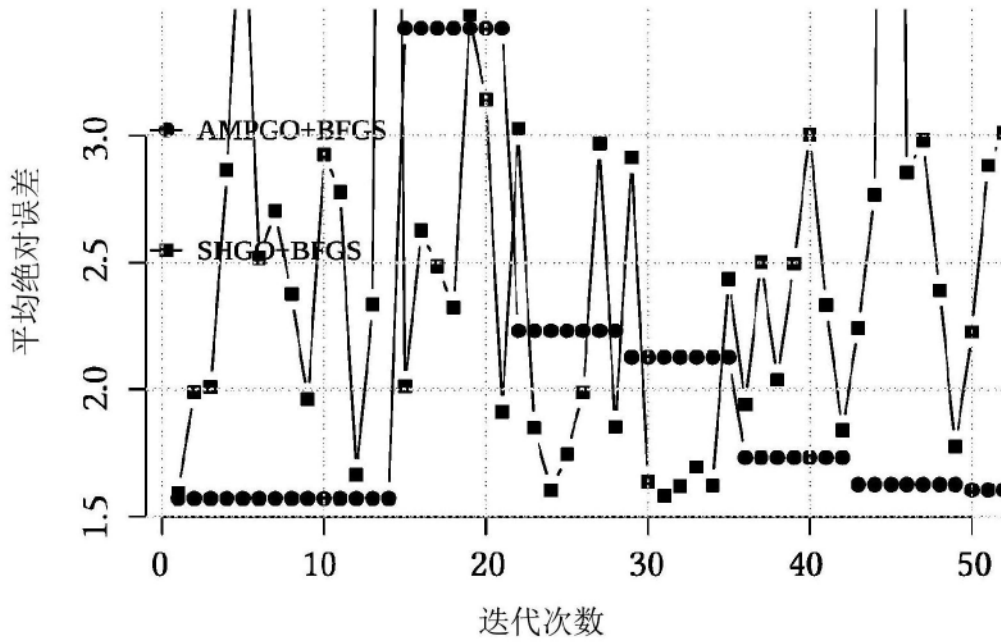


图6

中心压力重建的全局方法的收敛



中心压力重建的局部方法的收敛

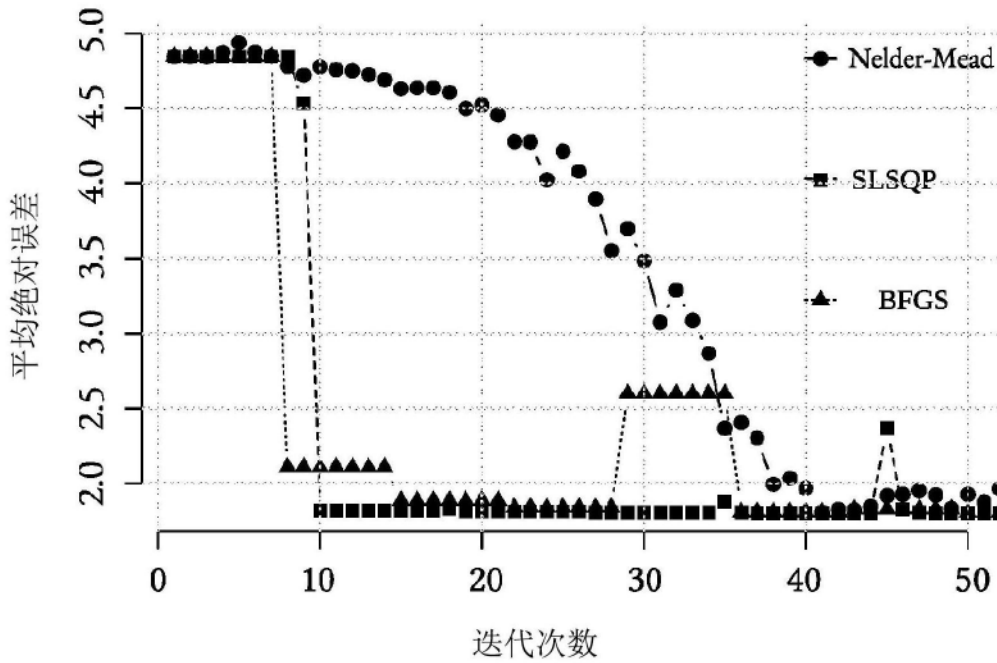


图7

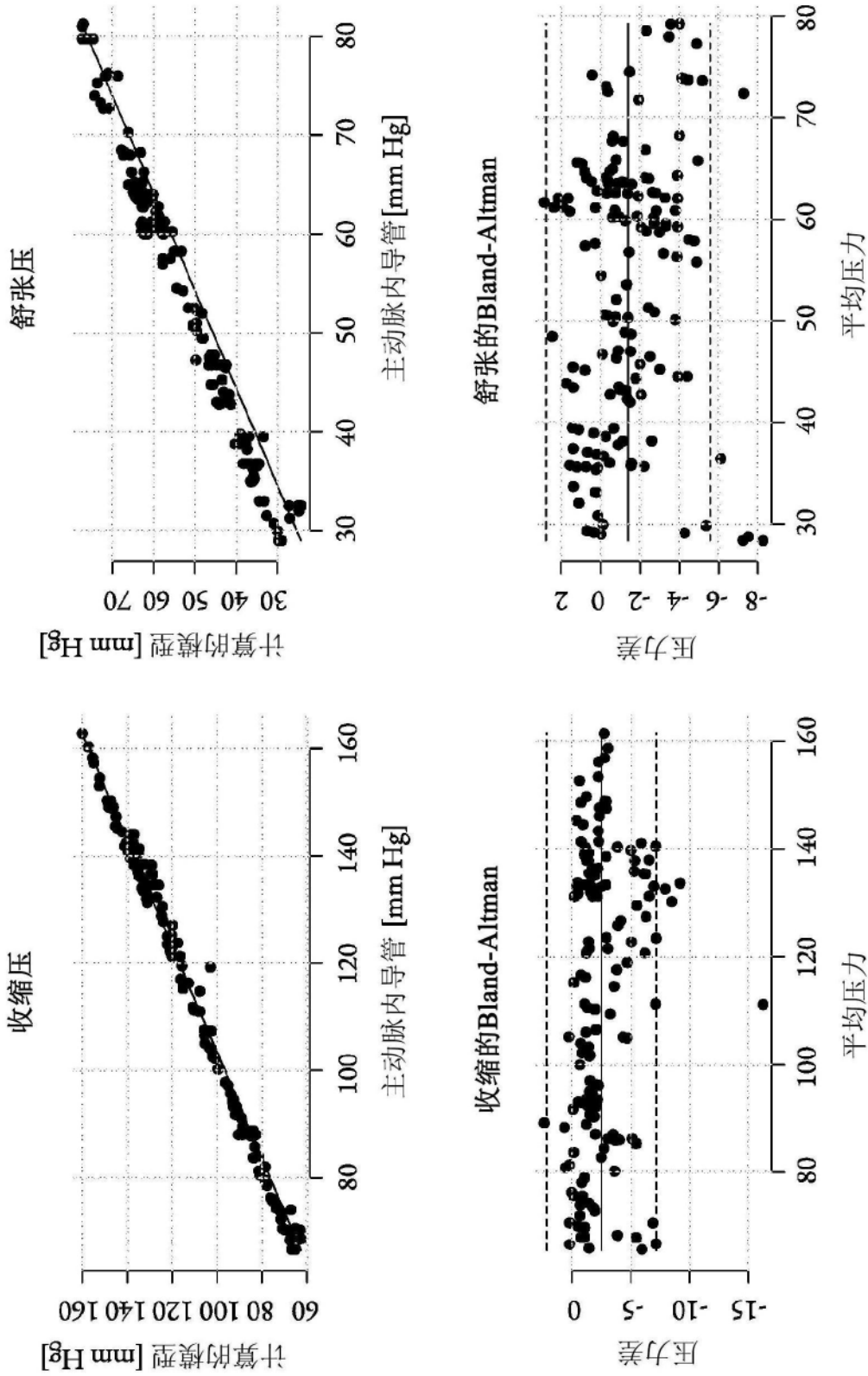


图8