



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107533070 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680017609.7

(22)申请日 2016.03.24

(30)优先权数据

15160600.1 2015.03.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.09.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/056545 2016.03.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/151087 EN 2016.09.29

(71)申请人 弗雷森纽斯医疗护理德国有限责任公司

地址 德国巴特洪堡

(72)发明人 P.钱尼 P.瓦贝尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 周学斌 杜荔南

(51)Int.Cl.

G01N 33/70(2006.01)

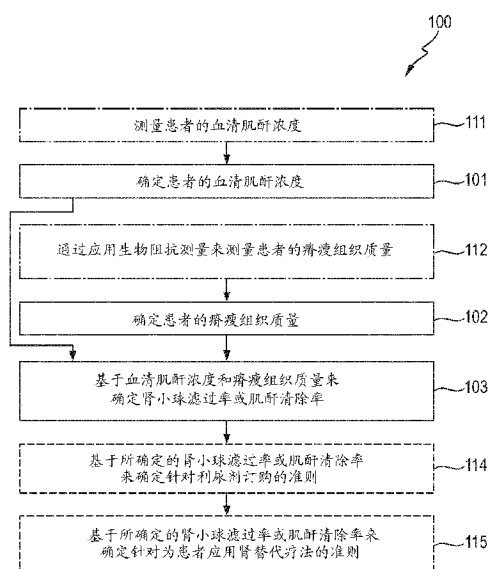
权利要求书2页 说明书9页 附图11页

(54)发明名称

用于确定患者的滤过率的方法和装置

(57)摘要

公开了用于确定或近似患者的肾小球滤过率或患者的肌酐清除率的方法和装置。该方法包括以下步骤:确定该患者的血清肌酐浓度,确定该患者的瘠瘦组织质量,以及基于该患者的血清肌酐浓度和该患者的瘠瘦组织质量来确定该患者的肾小球滤过率或该患者的肌酐清除率。



1. 用于确定或近似患者的肾小球滤过率或患者的肌酐清除率的方法(100,200),该方法包括步骤:确定该患者的血清肌酐浓度(101,204,205),确定该患者的瘠瘦组织质量(102,202),以及基于该患者的血清肌酐浓度和该患者的瘠瘦组织质量来确定该患者的肾小球滤过率或该患者的肌酐清除率(103,206)。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,确定瘠瘦组织质量的步骤包括测量瘠瘦组织质量。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,测量瘠瘦组织质量的步骤包括应用生物阻抗测量(112)。

4. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法,其中,确定血清肌酐浓度的步骤包括测量来自该患者的血液样本的血清肌酐浓度。

5. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法,其中,肾小球滤过率 Q_{sfr} 是通过应用下式来确定的:

$$Q_{sfr} = \frac{\alpha_{lm} M_{lrm}}{\beta_{ls} [Cr]_s},$$

其中, M_{lrm} 是该患者的瘠瘦组织质量, $[Cr]_s$ 是血清肌酐浓度,并且 α_{lm} 和 β_{ls} 是比例常数。

6. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法,包括基于所确定的该患者的肾小球滤过率或肌酐清除率来确定针对为该患者应用肾替代疗法的准则的步骤(114)。

7. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法,其中,该患者是经受间歇性肾替代疗法(诸如血液透析)的患者,并且其中确定血清肌酐浓度的步骤包括确定各治疗工作段之间的在第一时间处的第一血清肌酐浓度(205)以及确定各治疗工作段之间的在第二时间处的第二血清肌酐浓度(204),并且其中确定患者的肾小球滤过率或肌酐清除率的步骤是基于该第一肌酐浓度以及基于该第二肌酐浓度。

8. 根据权利要求7所述的方法,包括确定、特别是测量该患者在该第一时间与第二时间之间的体重增加的步骤(203),并且其中确定患者的肾小球滤过率或肌酐清除率的步骤是基于该患者的体重增加。

9. 根据权利要求7或8中的任一项所述的方法,包括确定该患者的身体总水分(201)、特别是通过应用患者的生物阻抗测量来测量身体总水分的步骤,并且其中确定患者的肾小球滤过率或肌酐清除率的步骤是基于该患者的身体总水分。

10. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法,其中,在多个时间处确定该患者的肾小球滤过率或肌酐清除率,并且其中确定该患者的肾小球滤过率或肌酐清除率的时间平均,并且其中从该时间平均的确定中丢弃离群值。

11. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法,包括基于所确定的该患者的肾小球滤过率或肌酐清除率来确定针对利尿剂订购的准则的步骤(114)。

12. 一种要给予患者的药物,优选地是利尿剂,其中该药物的剂量和/或给药方案是基于根据权利要求11所述的方法确定的准则而确定的。

13. 用于确定或近似患者的肾小球滤过率或患者的肌酐清除率的装置(300),该装置包括:被配置成确定该患者的血清肌酐浓度的第一确定单元(307),被配置成确定该患者的瘠瘦组织质量的第二确定单元(308),以及被配置成基于该患者的血清肌酐浓度和该患者的瘠瘦组织质量来确定该患者的肾小球滤过率或该患者的肌酐清除率的处理单元(306)。

14. 根据权利要求13所述的装置, 其中, 第二确定单元包括或被连接到用于测量瘠瘦组织质量的测量单元。

15. 根据权利要求14所述的装置, 其中, 用于测量瘠瘦组织质量的测量单元包括生物阻抗测量单元(317)。

16. 根据权利要求13到15中的任一项所述的装置, 其中, 该处理单元被配置成通过应用下式来确定滤过率 Q_{sfr} :

$$Q_{sfr} = \frac{\alpha_{lm} \cdot M_{LT_m}}{\beta_{ss} \cdot [Cr]_s}$$

其中, M_{LT_m} 是该患者的瘠瘦组织质量, $[Cr]_s$ 是血清肌酐浓度, 并且 α_{lm} 和 β_{ss} 是比例常数。

17. 根据权利要求13到16中的任一项所述的装置, 其中, 该处理单元(306)被配置成基于所确定的该患者的肾小球滤过率或肌酐清除率来确定针对利尿剂处方的准则。

18. 根据权利要求13到17中的任一项所述的装置, 其中, 该处理单元(306)被配置成基于所确定的该患者的肾小球滤过率或肌酐清除率来确定针对为该患者应用肾替代疗法的准则。

19. 根据权利要求13到18中的任一项所述的装置, 其被适配用于经受肾替代疗法的患者, 其中第一确定单元(307)被配置成确定各治疗工作段之间的在第一时间处的第一血清肌酐浓度以及确定各治疗工作段之间的在第二时间处的第二血清肌酐浓度, 并且其中处理单元(306)被配置成确定患者的肾小球滤过率或肌酐清除率是基于该第一肌酐浓度以及基于该第二肌酐浓度。

20. 根据权利要求19所述的装置, 包括第三确定单元, 其用于确定、特别是基于测量来确定该患者在该第一时间与第二时间之间的体重增加, 并且其中处理单元被配置成确定该患者的肾小球滤过率或肌酐清除率是基于该患者的体重增加。

21. 根据权利要求19或20中的任一项所述的装置, 包括用于确定该患者的身体总水分的第四确定单元, 特别是用于通过应用患者的生物阻抗测量来测量身体总水分的生物阻抗测量单元(317), 并且其中该处理单元被配置成基于该患者的身体总水分来确定患者的肾小球滤过率或肌酐清除率。

22. 根据权利要求19或21中的任一项所述的装置, 其中针对该处理单元定义第一和第二操作模式, 并且其中该处理单元在该第一操作模式中被配置成执行根据权利要求5所述的方法, 并且其中该处理单元在该第二操作模式中被配置成执行根据权利要求7到9中的任一项所述的方法。

23. 包括指令的计算机程序, 所述指令在被计算机执行时使该计算机执行根据权利要求1到11中的一项所述的方法。

24. 包括指令的计算机可读介质, 所述指令用于当在计算机上执行所述指令时执行根据权利要求1到11中的一项所述的方法。

用于确定患者的滤过率的方法和装置

技术领域

[0001] 本公开涉及用于确定患者的滤过率、特别是患者的肾小球滤过率或等价的肌酐清除率的方法。其进一步涉及对应的装置并且涉及利尿剂。最后，本公开涉及计算机程序产品和计算机程序。

背景技术

[0002] GFR(肾小球滤过率)的测量是用来在日常临床实践中评估肾功能的普遍应用的方法。患有慢性肾病或肾功能衰退的患者的管理很大程度上是通过GFR来确定的，并且因此，已经基于GFR来定义慢性肾病的阶段(CKD阶段)1-5。GFR(肾小球滤过率)是用于评估肾功能的重要临床参数。大多数所谓的床边方法(即，在临床实践中用于确定GFR的方法)是基于来自血液样本的肌酐(所谓的血清肌酐)的测量。

[0003] 肌酐是由肾脏自由分泌的——如果已知血液和尿液中的肌酐浓度并且可以在24小时上测量尿液排出量，则可以确定GFR。为此，使用诸如肌酐清除率之类的技术来直接测量GFR是可能的，[Rodrigo E等人的Measurement of renal function in pre-ESRD patients(国际肾脏增刊,2002年5月;(80):11-17)]。要求尿液样本的确定GFR的方法要求可靠的尿液数据，这由于各种各样的原因而通常是成问题的，并且结果导致在仅要求肌酐的血液(或血浆)样本的方法上已经花费了大量努力。

[0004] 在Cockcroft DW,Gault MH的“Prediction of creatinine clearance from serum creatinine”(Nephron,1976,16(1):31-41)中描述了仅要求肌酐的血液(或血浆)样本作为来自患者的样本的用于估计GFR的一个此类方法。

[0005] 该方法以及仅依赖于肌酐的血液(或血浆)样本作为来自患者的样本的其它方法的一个缺陷在于，根据群体特定的参数(诸如年龄或性别)应用的方程的相关性。因此，按照患者所属于的群体部分来解释肌酐值。相应地，通过所述方法提供的肾小球滤过率的估计的准确度受限于将患者关联到群体的特定部分的准确度。

[0006] 因此，本发明的主题是为了克服上面提到的缺陷并提供一种用于确定患者的肾小球滤过率或肌酐清除率的改进方法。

发明内容

[0007] 本主题通过根据独立权利要求的教导来处理。在从属权利要求中描述了有利实施例。

[0008] 在一个实施例中，提供了一种用于确定或近似患者的肾小球滤过率或患者的肌酐清除率的方法。该方法包括以下步骤：确定该患者的血清肌酐浓度，确定该患者的瘠瘦(lean)组织质量，以及基于该患者的血清肌酐浓度和该患者的瘠瘦组织质量来确定该患者的肾小球滤过率或该患者的肌酐清除率。

[0009] 在该方法的一个实施例中，确定瘠瘦组织质量的步骤包括测量瘠瘦组织质量。

[0010] 在一个实施例中，测量瘠瘦组织质量的步骤包括应用生物阻抗测量。这提供了特

别便利的方法。

[0011] 在一个实施例中,确定血清肌酐浓度的步骤包括测量来自血液样本的血清肌酐浓度。这提供了特别可靠的方法。

[0012] 在一个实施例中,滤过率 Q_{sfr} 是通过应用公式 $Q_{sfr} = \frac{\alpha_{itm} \cdot M_{LT_m}}{\beta_{ts} [Cr]_s}$ 而确定的,其中, M_{LT_m} 是该患者的瘠瘦组织质量, $[Cr]_s$ 是血清肌酐浓度,并且 α_{itm} 和 β_{ts} 是比例常数。特别地, α_{itm} 是使肌酐生成率 G_{cr} 与瘠瘦组织质量 M_{LT_m} 联系起来的比例常数,如下: $G_{cr} = \alpha_{itm} M_{LT}$ 并且

β_{ts} 是使肾小球滤过率 Q_{sfr} 与肌酐清除率 $K_{cr_{ws}}$ 联系起来的比例常数,如下: $Q_{sfr} \beta_{ts} = K_{cr_{ws}}$ 。针对比例常数 α_{itm} 的典型值是: $\alpha_{itm} = 0.0184$ mg/min/kg $_{MLT}$ 。针对无量纲比例常数 β_{ts} 的典型值是1.15。

[0013] 在另一实施例中,该方法包括基于所确定的该患者的肾小球滤过率或肌酐清除率来确定针对为该患者应用肾替代疗法的准则的步骤,所述肾替代疗法包括透析治疗、特别是血液透析治疗或腹膜透析治疗。该准则可以是是否要为该患者着手透析治疗的准则。该准则可以是是否要将对该患者应用的治疗模式从第一治疗模式改为第二治疗模式(例如从腹膜透析改为血液透析或相反)的准则。该准则可以是针对在应用肾替代疗法时应用某一剂量的准则,例如要从患者抽出的流体的量或者与血液透析工作段(session)相关联的目标清除率。

[0014] 在一个实施例中,该患者是经受肾替代疗法的患者,该肾替代疗法包括腹膜透析或血液透析。在该实施例中,确定血清肌酐浓度的步骤包括确定肾替代疗法的各治疗工作段之间的在第一时间处的第一血清肌酐浓度以及确定肾替代疗法的各治疗工作段之间的在第二时间处的第二血清肌酐浓度。该第一时间可以是紧接在结束的肾替代疗法之后,在血液透析的情况中:HD后;该第二时间可以是在准备肾替代疗法时,在血液透析的情况中:HD前。在该实施例中,确定患者的GFR或肌酐清除率的步骤是基于该第一肌酐浓度以及基于该第二肌酐浓度。

[0015] 在一个特定实施例中,该方法包括确定、特别是测量该患者在该第一时间与第二时间之间的体重增加的步骤,并且其中确定患者的GFR或肌酐清除率的步骤是基于该患者的体重增加。

[0016] 在一个实施例中,该方法包括确定该患者的身体总水分(total body water)、特别是通过应用患者的生物阻抗测量来测量身体总水分的步骤,并且其中确定患者的GFR或肌酐清除率的步骤是基于该患者的身体总水分。

[0017] 在该方法的一个实施例中,该患者的GFR或肌酐清除率是在多个时间处确定的,并且其中确定该患者的GFR或肌酐清除率的时间平均(timely average),并且其中从该时间平均的确定中丢弃一个或多个极端值或离群值。为此,可以应用中值滤波器以用于过滤时间序列。通过该方法,可以抑制源自于患者的饮食变化的对测量的影响。

[0018] 在一个实施例中,该方法包括基于患者的所确定的肾小球滤过率或肌酐清除率来确定针对促进产生尿液以供罹患肾小球滤过率降低或肌酐清除率降低的患者的治疗中使用的药物(即,利尿剂)的订购的准则的步骤。例如,该准则可以是是否要为该患者着手利尿剂疗法的准则。替换地或附加地,该准则可以是用于确定针对患者的利尿剂剂量的准则。在

一个实施例中,提供要给予患者的药物(优选地利尿剂),其中该药物的剂量和/或给药方案是基于所述所确定的准则来确定的。

[0019] 在另一实施例中,提供了一种用于确定或近似患者的GFR或患者的肌酐清除率的装置。该装置包括被配置成确定该患者的血清肌酐浓度的第一确定单元,被配置成确定该患者的瘠瘦组织质量的第二确定单元,以及被配置成基于该患者的血清肌酐浓度和该患者的瘠瘦组织质量来确定该患者的GFR或该患者的肌酐清除率的处理单元。

[0020] 该装置容许与上文公开的方法相同的有利修改或改进。

[0021] 在一个实施例中,为该处理单元定义第一和第二操作模式,并且其中该处理单元在该第一操作模式中被配置成通过应用如上所述的公式 $Q_{GFR} = \frac{\alpha_{Lr,m} \cdot M_{Lr,m}}{[Cr]_s}$ 来执行确定滤过率 Q_{GFR} 的方法,并且其中该处理单元在该第二操作模式中被配置成执行确定血清肌酐浓度的方法,所述方法包括:确定肾替代疗法的各治疗工作段之间的在第一时间处的第一血清肌酐浓度并且确定肾替代疗法的各治疗工作段之间的在第二时间处的第二血清肌酐浓度,如上文已经描述的那样。由此,提供了用于确定或近似患者的GFR或患者的肌酐清除率的装置,其可以应用于肾脏疗法的所有阶段,包括预ESRD疗法、肾替代疗法以及移植。

附图说明

[0022] 图1描绘了用于确定患者的滤过率或清除率的方法的流程图。

[0023] 图2描绘了用于确定患者的滤过率或清除率的另一流程图。

[0024] 图3示出了根据本公开的第一装置,其包括用于实现根据本教导的方法的控制器。

[0025] 图4示出了根据本公开的第二装置,其包括用于实现根据本教导的方法的控制器。

[0026] 图5-7分别示出了比较确定肌酐清除率的各方法的统计分析的散点图。

[0027] 图8-13分别示出了比较根据本教导的方法与确定GFR的常规方法的仿真测量结果。

具体实施方式

[0028] 图1描绘了用于确定或近似患者的肾小球滤过率(GFR)或患者的肌酐清除率的方法100。

[0029] 方法100包括确定患者的血清肌酐浓度的步骤101,在一个实施例中,步骤101之前有或者包括测量先前从患者取得的血液样本上的血清肌酐浓度的步骤111。替换地,手动地将血清肌酐浓度输入到系统300的用户接口中。

[0030] 方法100进一步包括确定患者的瘠瘦组织质量的步骤102。在一个实施例中,步骤102之前有或者包括通过应用生物阻抗测量来测量瘠瘦组织质量的步骤112。

[0031] 方法100还包括基于在步骤101中确定的患者的血清肌酐浓度以及基于在步骤102中确定的患者的瘠瘦组织质量来确定患者的GFR或患者的肌酐清除率的步骤103。

[0032] 在一个实施例中,肌酐清除率 $K_{Cr,ws}$ 是在步骤103中通过应用下式而确定的:

$$K_{Cr,ws} = \frac{\alpha_{Lr,m} \cdot M_{Lr,m}}{[Cr]_s}$$

其中, $M_{Lr,m}$ 是患者的瘠瘦组织质量, $[Cr]_s$ 是血清肌酐浓度,并且 $\alpha_{Lr,m}$ 是使肌酐生成率

G_{Cr} 与瘠瘦组织质量 $M_{Lr,m}$ 联系起来的比例常数,如下: $G_{Cr} = \alpha_{Lr,m} M_{Lr,m}$ 。

[0033] 针对比例常数 $\alpha_{Lr,m}$ 的典型值是: $\alpha_{Lr,m} = 0.0184 \text{ mg/min/kg}_{M_{Lr,m}}$ 。

[0034] 在另一实施例中,在步骤103中如下确定肾小球滤过率 Q_{GFR} :

$$Q_{GFR} = \frac{\alpha_{Lr,m} \cdot M_{Lr,m}}{\beta_{ts} \cdot [Cr]_s}$$

其中 $\alpha_{Lr,m}$ 、 $[Cr]_s$ 和 $M_{Lr,m}$ 是如之前所介绍的,并且 β_{ts} 是使肾小球滤过率 Q_{GFR} 与肌酐清除率 $K_{Cr,ws}$ 联系起来的比例常数,如下: $Q_{GFR} \cdot \beta_{ts} = K_{Cr,ws}$ 。

[0035] 针对无量纲比例常数 β_{ts} 的典型值是1.15。比例常数 β_{ts} 计及由肾脏的近端管的肌酐分泌。

[0036] 在一个实施例中,方法100包括基于患者的所确定的GFR或肌酐清除率来确定针对用于促进产生尿液以供罹患GFR降低或肌酐清除率降低的患者的治疗中使用的药物(即,利尿剂)的订购或剂量或给药方案的准则的步骤114。例如,该准则可以是是否要为该患者着手利尿剂疗法的准则。

[0037] 在另一实施例中,方法100包括基于所确定的患者的GFR或肌酐清除率来确定针对为患者应用肾替代疗法的准则的步骤115,所述肾替代疗法包括透析治疗、特别是血液透析治疗或腹膜透析治疗。该准则可以是是否要为该患者着手透析治疗的准则。该准则可以是是否要将对患者应用的治疗模式从第一治疗模式改为第二治疗模式(例如从腹膜透析改为血液透析或相反)的准则。该准则可以是针对在应用肾替代疗法时应用某一剂量的准则,例如要从患者抽出的流体的量或者与血液透析透析工作段相关联的目标清除率。

[0038] 图2描绘了用于确定经受肾替代疗法的患者的肌酐清除率和/或GFR的方法200,所述肾替代疗法包括腹膜透析或HD(血液透析)治疗。方法200包括确定肾替代疗法的各治疗工作段之间的在第一时间处的第一血清肌酐浓度的步骤205,该第一时间优选地紧接在结束的肾替代疗法之后,在血液透析的情况中:HD后。接下来,在该第一时间处的血清肌酐浓度将被称为: $C_0 = [Cr]_s(\text{后})$ 。

[0039] 方法200进一步包括确定肾替代疗法的各治疗工作段之间的在第二时间处的第二血清肌酐浓度的步骤204,在血液透析的情况中:HD前。在该第二时间处的血清肌酐浓度将被称为: $C = [Cr]_s(\text{前})$ 。

[0040] 方法200进一步包括确定、特别是测量该患者在该第一时间与该第二时间之间的体重增加的步骤203。体重增加将被称为: $Q \cdot t$,其中,t是在第一时间与第二时间之间流逝的时间,在优选实施例中,t是在各治疗工作段之间流逝的时间。

[0041] 方法200进一步包括确定患者的身体总水分、特别是通过应用患者的生物阻抗测量来测量身体总水分的步骤201,其优选地是在第一时间处,更优选地紧接在进行肾替代疗法之后,即HD后。TBW(身体总水分)将被称为: $V_0 = \text{TBW}(\text{后})$ 。

[0042] 此外,方法200包括从先前已通过应用生物阻抗测量确定的患者的瘠瘦组织质量来确定肌酐生成率的步骤202。

[0043] 因此,肌酐生成率可以被表达为 $G_{Cr} = \alpha_{Lr,m} M_{Lr,m}$,其中瘠瘦组织质量 $M_{Lr,m}$ 是患者的瘠瘦组织质量,并且 $\alpha_{Lr,m}$ 是使肌酐生成率与瘠瘦组织质量 $M_{Lr,m}$ 联系起来的比例常数,如上文关于图1描述的那样。

[0044] 最后,方法200包括基于在第一时间处(即,优选地在肾替代疗法之后)的血清肌酐

浓度 C_0 、在第二时间处(即,优选地在肾替代疗法之前)的血清肌酐浓度 C 、肌酐生成率 $G=G_{cr}$ 、身体总水分 V_0 以及在第一时间与第二时间之间(即,优选地在各治疗工作段之间)的体重增加 $Q \cdot t$ 来确定肌酐清除率 K_{cr} 的步骤206。

[0045] 为此,可以应用将肌酐清除率 $K = K_{cr}$ 关联到输入参数 G 、 C 、 C_0 、 V_0 和 $Q \cdot t$ 的下式:

$$C = \frac{G}{K+Q} \cdot \left(1 - \left(\frac{V_0 + Q \cdot t}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right) + C_0 \cdot \left(\frac{V_0 + Q \cdot t}{V_0} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

其中,

$$\alpha = \frac{-Q}{K+Q}$$

并且其中,求解该式,优选地迭代地求解该式,以求出 K 。

[0046] 肌酐清除率 K 的值是在步骤207处确定的,并且在步骤208中使用 $K_{cr_ws} = K$ 和

$$Q_{gfr} = \frac{K_{cr_ws}}{\beta_{ts}}$$

来确定肾小球滤过率 $GFR = Q_{gfr}$,其中 β_{ts} 是如上文关于图1解释的那样。

[0047] 这样确定的肾小球滤过率 Q_{gfr} 或肌酐清除率 K_{cr_ws} 可以用作针对应用某一剂量的肾替代疗法的准则,如上文关于图1描述的那样。

[0048] 图3描绘了被适配成用于实现上文关于图1或图2描述的方法中的任何的系统309。系统309包括装置300。

[0049] 装置300被连接到外部数据库302,外部数据库302包括对患者实行的测量的结果以及所描述的方法中的一个所需的全部其它数据。数据库302也可以是装置300的内部部件。

[0050] 装置300可以可选地具有用于输入数据并将所述数据提供给处理单元306的部件304。此类数据可以是与关于图1或图2描述的方法有关地需要的任何数据。

[0051] 装置300包括第一确定单元307,其被配置成基于测量或者基于从数据库302或从部件304接收到的数据来确定患者的血清肌酐浓度。

[0052] 此外,装置300包括第二确定单元308,其被配置成基于测量或者基于从数据库302或从部件304接收到的数据来确定患者的瘠瘦组织质量。

[0053] 仍另外,装置300包括处理单元306,其被配置成基于患者的血清肌酐浓度和患者的瘠瘦组织质量来确定患者的GFR或患者的肌酐清除率。

[0054] 处理单元可以进一步被适配成实现上文关于图1或图2的描述而描述的方法中的任何。

[0055] 可以将所述确定的结果显示在监视器305上或借助于数据库302或任何其它存储部件来存储所述确定的结果。

[0056] 图4描绘了系统310,其是系统309的修改。如从图4中描绘的系统310可以看到的,装置300可以(借助于线缆或无线地)与生物阻抗测量部件317连接,生物阻抗测量部件317作为用于提供测量结果以用于为确定单元308确定患者的瘠瘦组织质量的一个测量部件。替换地或附加地,生物阻抗测量部件317可以提供测量结果以为处理单元306确定患者的身

体总水分。

[0057] 可以如WO 2006/002685 A1中描述的那样来执行从生物阻抗测量确定患者的瘠瘦组织质量和/或从生物阻抗测量确定患者的身体总水分,藉此通过引用将其公开内容明确地并入本申请中。

[0058] 一般来说,可以除包括上文关于图1或图2描述的方法所需的数据和测量结果的数据库302之外或者替代所述数据库302而提供生物阻抗测量部件317。

[0059] 生物阻抗测量部件317可以能够自动地补偿对阻抗数据(比如接触电阻)的影响。

[0060] 生物阻抗测量部件317的示例是来自思创科技公司在商标Hydra™之下分发的设备,其在WO 92/19153中被进一步描述,藉此将其公开内容通过引用明确地并入在本申请中。

[0061] 生物阻抗测量部件317可以包括用于附接到患者的各种电极。在图4中,仅示出了被附接到生物阻抗测量部件317的两个电极317a和317b。当然也可设想附加电极。

[0062] 进而所隐含的每个电极都可以进而包括两个或更多个(“子”)电极。电极可以包括电流注入(“子”)电极和电压测量(“子”)电极。亦即,图4中所示的电极317a和317b可以包括两个注入电极和两个电压测量电极(即,总共四个电极)。

[0063] 该装置可以进一步具有用于测量要由该装置实现的方法所需的患者的身体参数的部件319。用于测量身体参数的部件319可以是用于测量患者的体重的秤或者用于确定患者的血清肌酐浓度所需的任何实验室装备。

[0064] 图5描绘了比较使用关于图1描述的方法与来自相关技术的基于使用血液和尿液样本二者的方法确定的肌酐清除率的结果的统计分析。将这两种方法应用于包括没有经受肾替代疗法的124位患者(所谓的预ESRD(终末期肾病)患者)的患者群。来自相关技术的测量用作参考并被标示为“Lab”。图5是绘出来自不同方法的测量结果之间的差异对比来自这两种方法的平均值的统计分析的绘图。在纵轴上绘出测量值之间的差异,其中在横轴上绘出平均值。来自关于图1描述的方法的结果被标示为“BCM”,而来自相关技术的方法的结果被标示为“Lab”。比较后一方法与来自现有技术的应用Bland-Altman分析的方法的结果,这得出了 -0.89 ± 13.2 ml/min的平均差异。

[0065] 图6描绘了与图5中提供的统计分析类似的统计分析,其中比较了来自相关技术的另一方法(所谓的Cockcroft Gault方法)的结果与基于血液和尿液样本的方法对相同的上文提到的患者群的结果,其中Cockcroft Gault方法的结果被标为“CG”。Bland-Altman分析的结果提供了 0.3 ± 14.7 ml/min的一致性。

[0066] 图7描绘了与在图5和图6中提供的统计分析类似的统计分析,其中比较了关于图1描述的方法的结果与来自Cockcroft Gault方法的结果。如可以看到的,两个方法之间的差异可以归因于患者是否可以被诊断为“肥胖的”或“瘠瘦的”。

[0067] 图8到13描绘了具有变化的身体组成和恒定的肾小球滤过率的患者身体模型的仿真结果。

[0068] 特别地,图8描绘了用于仿真的具有不同的身体组成的两个受试者(即肥胖的受试者(上图)和瘠瘦的受试者(下图)),在图10-13中描绘了其结果。特别地,图8中的图表中的下面的一个表示被馈送到仿真中的身体组成,其结果被示出在图10和图12中。图8的上图表示用在图11中和在图13中描绘的仿真中的身体组成。

[0069] 在图8的上图和下图中,都用椭圆形点来描绘不同的被仿真的天处的总体重的值。总体重包括MAT(脂肪组织的质量或脂肪组织质量)和MLT(瘠瘦组织的质量或瘠瘦组织质量)。叉状点表示脂肪组织质量的演变,其基本上是恒定的;矩形点表示变化的瘠瘦组织质量。

[0070] 图9描绘了仿真结果,其仿真了在图8的下图中描绘的模型身体中的肌酐浓度的时间演变。

[0071] 肌酐浓度的时间演变的该仿真是基于以下假设:

肌酐质量随时间的改变率 $\frac{dM_{Cr}}{dt}$ 取决于肌酐生成率 G_{Cr} 、肌酐浓度 $[Cr]$ 、肌酐清除率 K_{Cr} 以及还有身体总水分改变率 $\frac{dV_{TSW}}{dt}$ 。因此,

$$\frac{dM_{Cr}}{dt} = [Cr] \frac{dV_{TSW}}{dt} + V_{TSW} \frac{d[Cr]}{dt} = G_{Cr} - K_{Cr}[Cr]$$

针对 $d[Cr]/dt$ 重新整理,得出:

$$\frac{d[Cr]}{dt} = \frac{G_{Cr} - K_{Cr}[Cr] - [Cr] \frac{dV_{TSW}}{dt}}{V_{TSW}}$$

可以对该方程积分以仿真肌酐浓度取决于被馈送到该仿真中的身体组成参数和肌酐清除率 K_{Cr} 的时间演变。根据关系 $Q_{GFR} \beta_{TS} = K_{Cr_{wts}}$,肌酐清除率 K_{Cr} 与肾小球滤过率 Q_{GFR} 相关。

[0072] 肌酐在身体中的分布空间被视为等价于身体总水分(V_{TBW}),并且因此,这可以根据在WO 2006/002685中描述的方法来确定,即,

$$V_{TSW} = H_{tw_{LT}} M_{LT} + H_{tw_{AT}} M_{AT} + M_{FO}$$

其中,

M_{AT} 是脂肪组织质量,

M_{LT} 是瘠瘦组织质量,

$H_{tw_{LT}}$ 和 $H_{tw_{AT}}$ 是瘠瘦和脂肪组织的水合系数,

M_{FO} 是流体超负荷(OH(水分过量))的质量,如果存在的话。

[0073] 身体组成中的随时间(几周到几个月)的改变将修改整个身体,这改变了肌酐分布空间。因此,针对 V_{TBW} 的微分方程得出:

$$\frac{dV_{TSW}}{dt} = H_{tw_{LT}} \frac{dM_{LT}}{dt} + H_{tw_{AT}} \frac{dM_{AT}}{dt} + \frac{dM_{FO}}{dt}$$

随后将时间相关的肌酐浓度馈送到关于图1的方法描述的用于确定GFR的方法中。此外,从该时间相关肌酐浓度以及根据来自现有技术的用于确定GFR的估计的另外的方法(在后文中将被称为常规方法)的其它参数确定肾小球滤过率GFR。

[0074] 以下的常规方法用于仿真GFR的估计,并且在图10-13中描绘来自所仿真的估计的结果。

[0075] 来自在Cockcroft DW、Gault MH的“Prediction of creatinine clearance from serum creatinine”(Nephron 1976,16(1):31-41)中描述的方法的结果被称为“Cockcroft-Gault”并被绘出为三角形。

[0076] 来自应用关于图1描述的方法的结果被称为“BCM”并被绘出为圆形。

[0077] 来自在A.S. Levi TG、J.W. Kusek、G.J. Beck的“A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine”([摘要] J Am Soc Nephrol 2000,11:155A)中描述的方法的结果被称为“Abbrev 4 var MDRD”(肾病中饮食的简短的4变量修改的简称)并被绘出为星形。

[0078] 来自在Rule AD、Larson TS、Bergstralh EJ、Slezak JM、Jacobsen SJ、Cosio FG的“Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease”(内科医学年报,2004,141(12):929-937)中描述的方法的结果被称为“Quad Mayo”(Quadratic Mayo临床的简称)并被绘出为方形。

[0079] 来自在Murata K、Baumann NA、Saenger AK、Larson TS、Rule AD、Lieske JC的“Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations”(美国肾脏病学会临床杂志:CJASN 2011,6(8):1963-1972)中描述的方法的结果被称为“CKD EPI”并被绘出为菱形。

[0080] 图10描绘了针对仿真具有肾小球滤过率 $Q_{gfr} = 20 \text{ ml/min}$ 和20%的相对脂肪质量的瘠瘦的患者的身体模型的仿真测量结果。

[0081] 如果瘠瘦组织质量根据图8变化,那么图10的结果示出了在低肾小球滤过率处的瘠瘦的受试者中的结果,用于确定肾小球滤过率的常规方法低估了已被馈送到仿真中的参考GFR。显著地,常规方法示出了GFR的仿真测量中由于肌酐浓度的改变而导致的表面上的变化。针对这点的原因是用于确定GFR的常规方法没有针对瘠瘦组织的变化进行补偿。

[0082] 图11描绘了针对仿真具有肾小球滤过率 $Q_{gfr} = 20 \text{ ml/min}$ 和40%的脂肪组织分数的患者的身体模型(即,可以被表征为肥胖的受试者的患者的模型)的仿真测量结果。如仿真结果示出的,在肥胖的受试者的场景中,用于估计GFR的常规方法高估了已被输入到该仿真中的GFR。

[0083] 图12描绘了针对仿真具有肾小球滤过率 $Q_{gfr} = 100 \text{ ml/min}$ 和20%的脂肪组织(即,脂肪)分数的患者(即,仿真可以在生理学GFR处被表征为瘠瘦的受试者的患者)的身体模型的仿真测量结果。在该GFR水平处并且在瘠瘦的受试者中,在已被输入到仿真中的GFR(被描绘为BCM)与来自常规方法的结果中的大部分之间的一致性良好(通常是约 $\pm 5 \text{ ml/min}$)。被称为“Quadratic Mayo临床”的方法显著地高估了所输入的GFR。

[0084] 图13描绘了针对仿真具有肾小球滤过率 $Q_{gfr} = 100 \text{ ml/min}$ 和40%的脂肪组织(即,脂肪)分数的患者(即,仿真可以在生理学肾小球滤过率处被表征为肥胖的受试者的患者)的身体模型的仿真测量结果。如仿真结果所示,在肥胖的受试者中的生理学GFR表示出了在确定GFR的常规方法中的误差的最大来源中的一些。常规方法中的大部分生成高于GFR的生理学上限的GFR水平。

[0085] 图10-13与来自应用关于图1描述的方法的仿真结果相比较地描绘了使用在日常实践中使用的用于估计GFR的常规方法引入的误差的量值。所述仿真示出,假设在作为到仿真中的输入的肾功能以及因此的GFR中没有改变,则来自应用图1的方法的仿真测量结果也保持不变,而不管肌肉质量(MLT)中的变化。肌酐的浓度和其生成率将响应于MLT改变而变化,但是这不应影响GFR。换言之,GFR应与身体组成中的变化无关。这与用于估计GFR的常规

方法形成对照,所述常规方法示出了取决于被输入到仿真中的身体组成的变化的GFR估计的变化。

[0086] 公开了用于确定或近似患者的肾小球滤过率或患者的肌酐清除率的方法和装置。该方法包括以下步骤:确定该患者的血清肌酐浓度,确定该患者的瘠瘦组织质量,以及基于该患者的血清肌酐浓度和该患者的瘠瘦组织质量来确定该患者的肾小球滤过率或该患者的肌酐清除率。

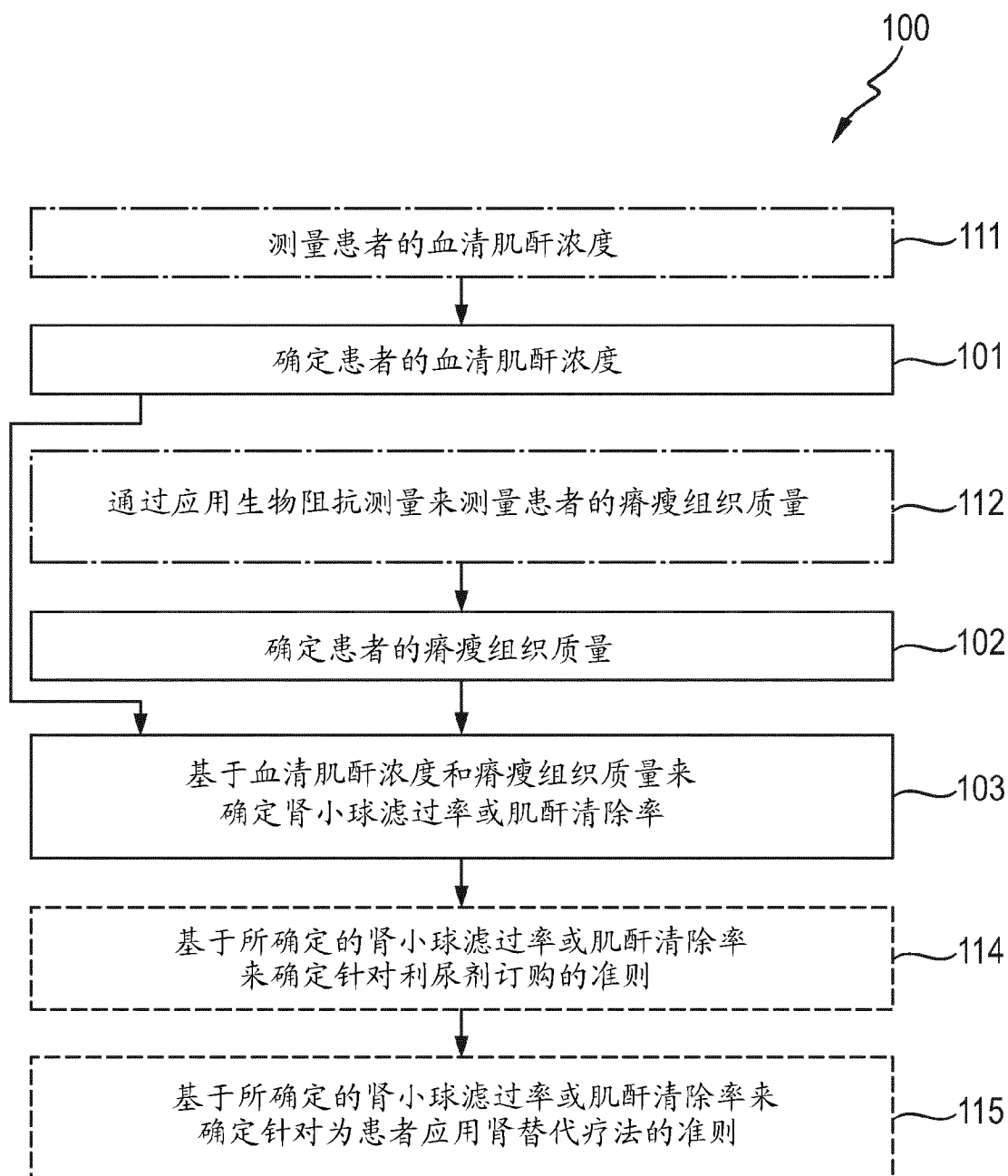


图 1

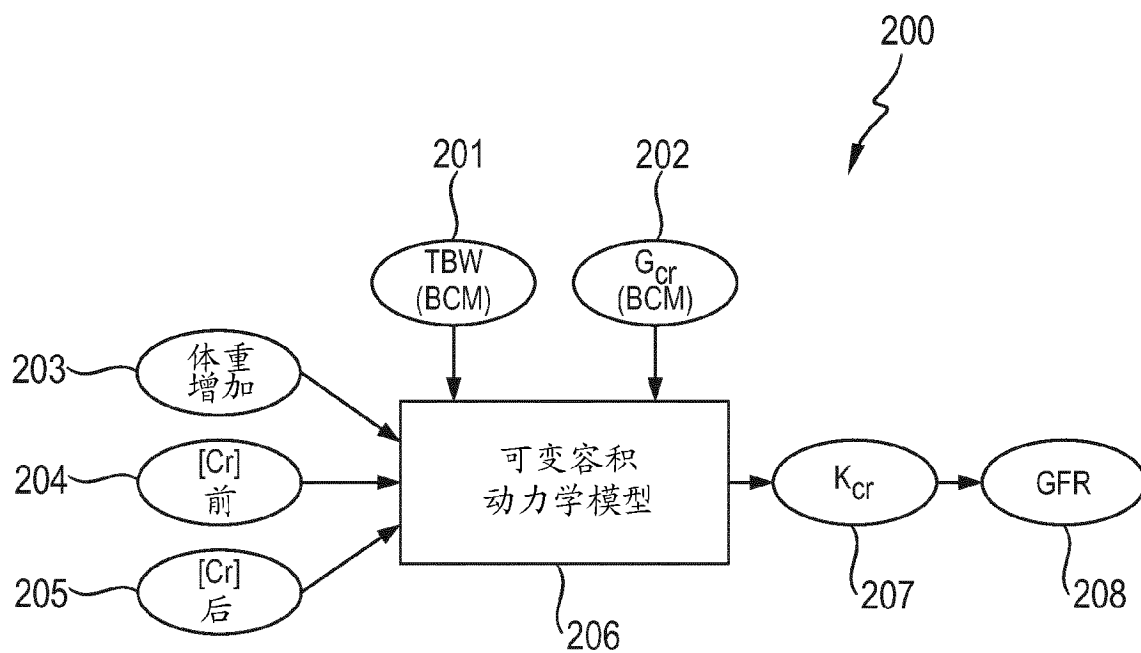


图 2

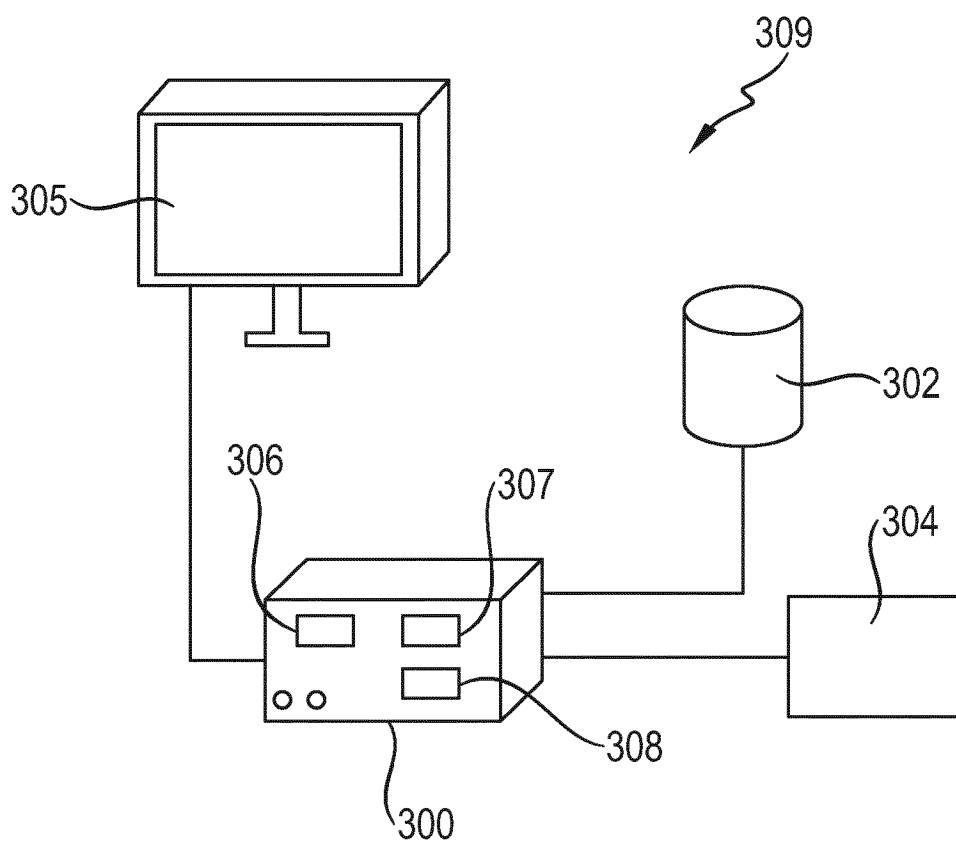


图 3

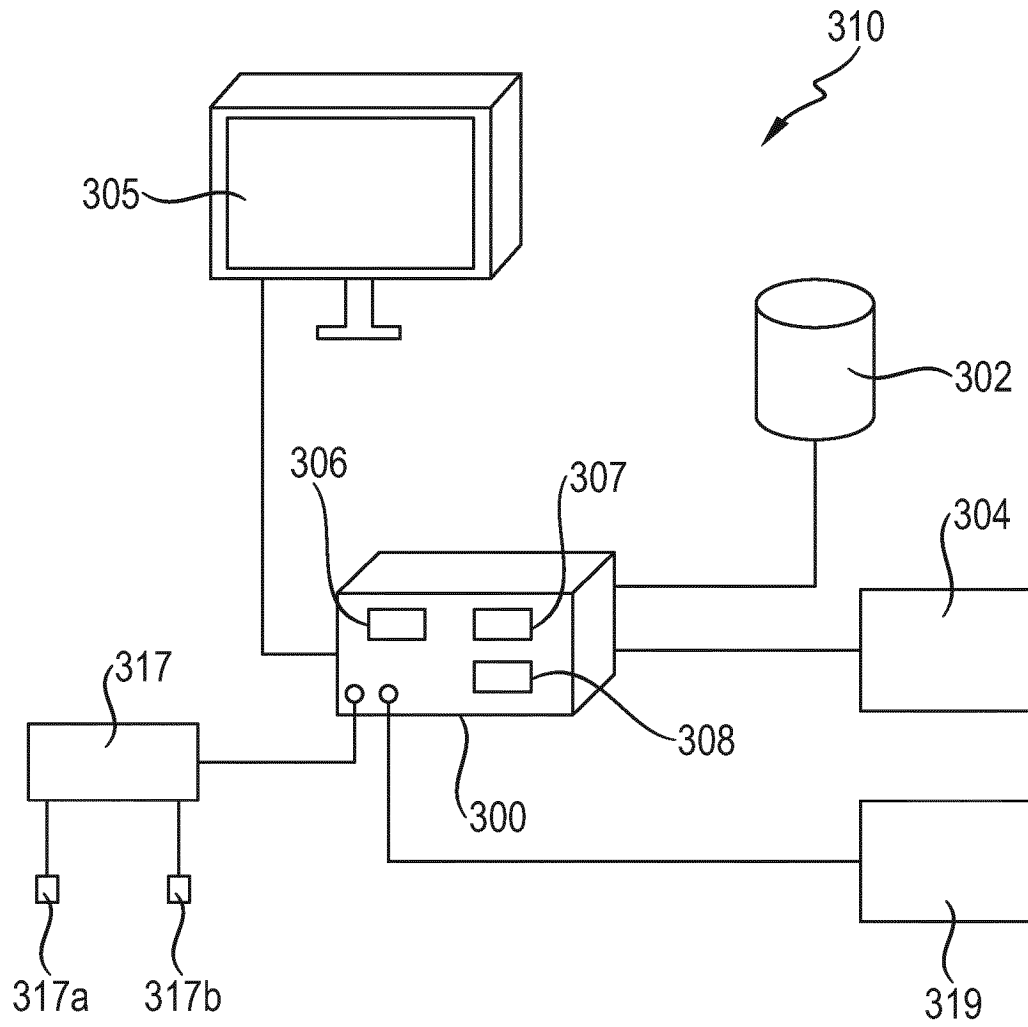


图 4

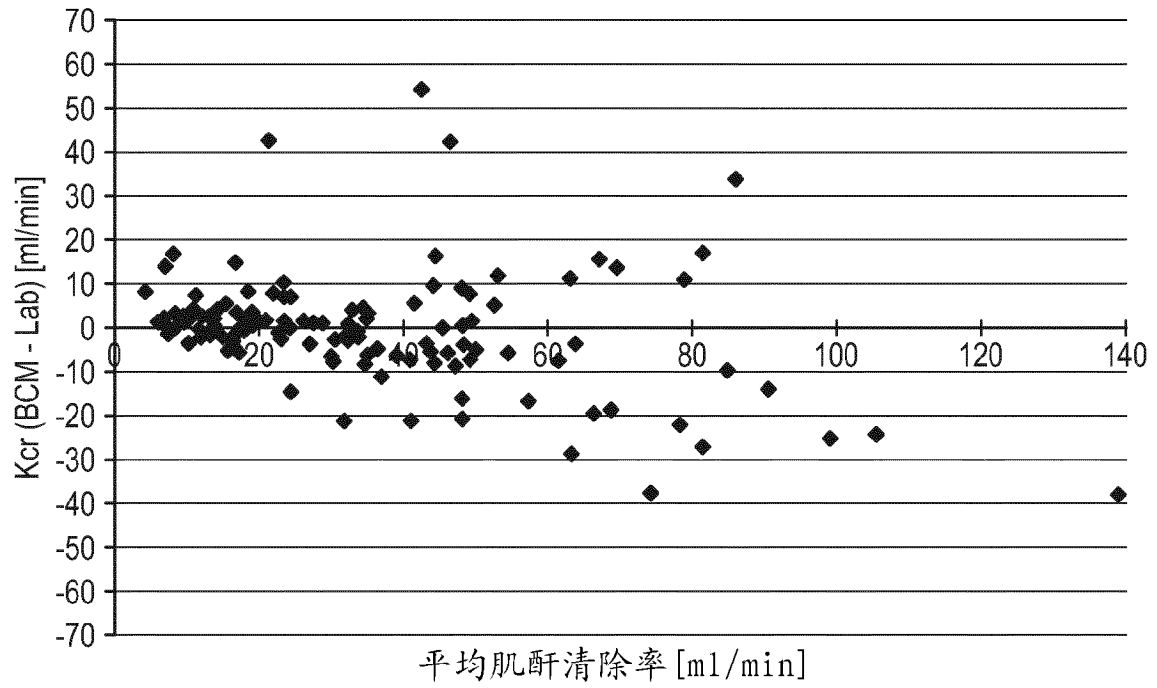


图 5

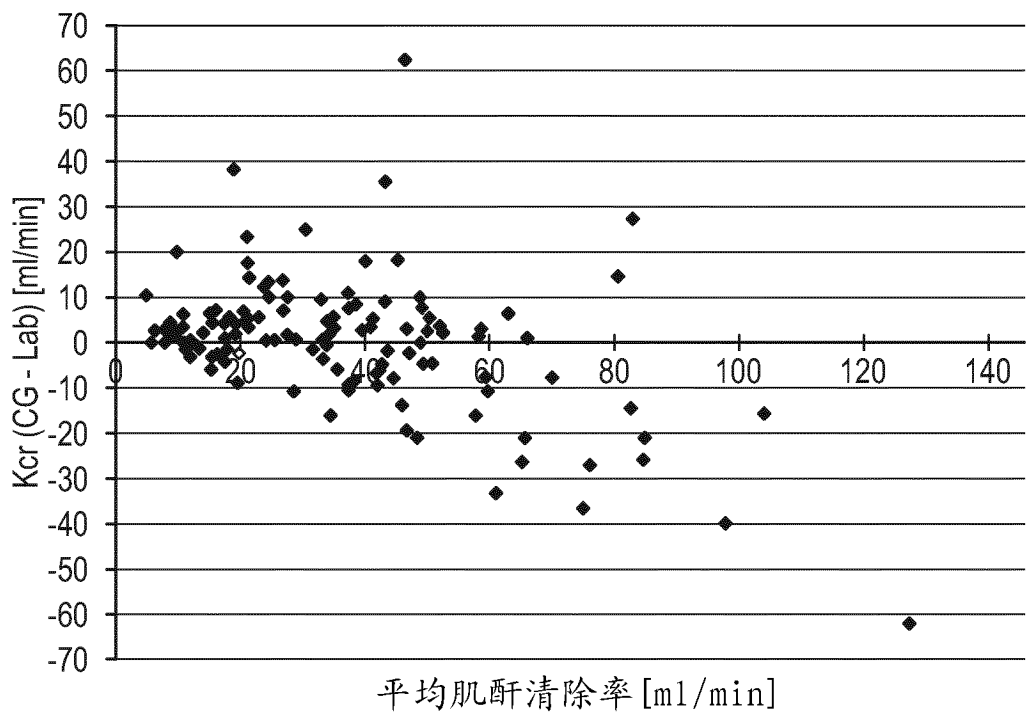


图 6

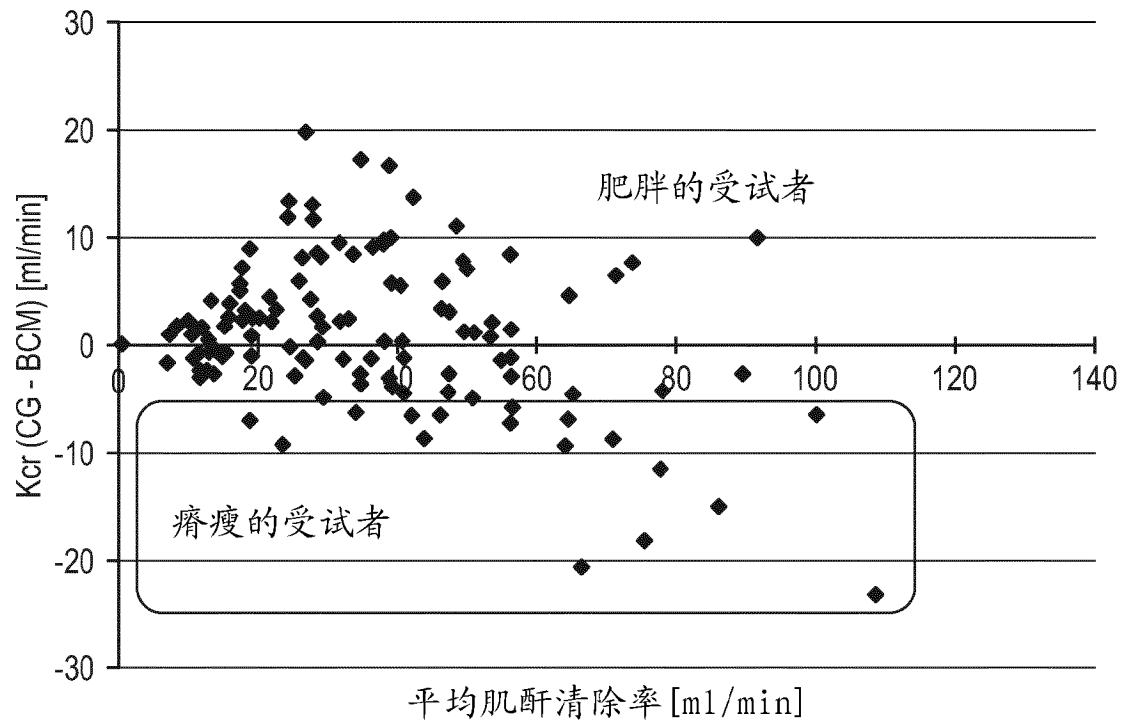


图 7

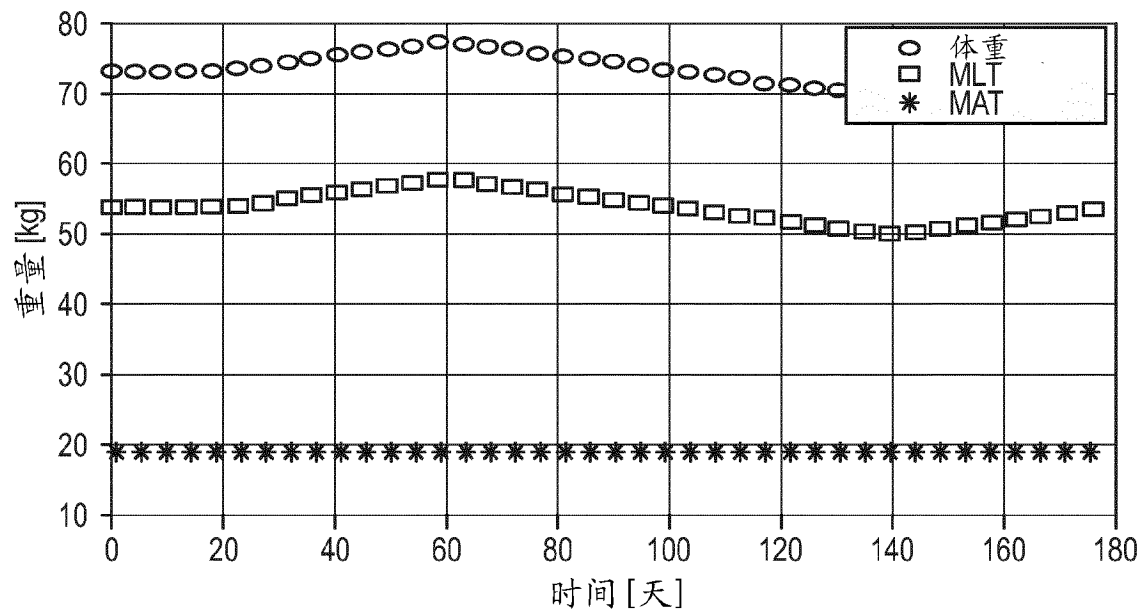
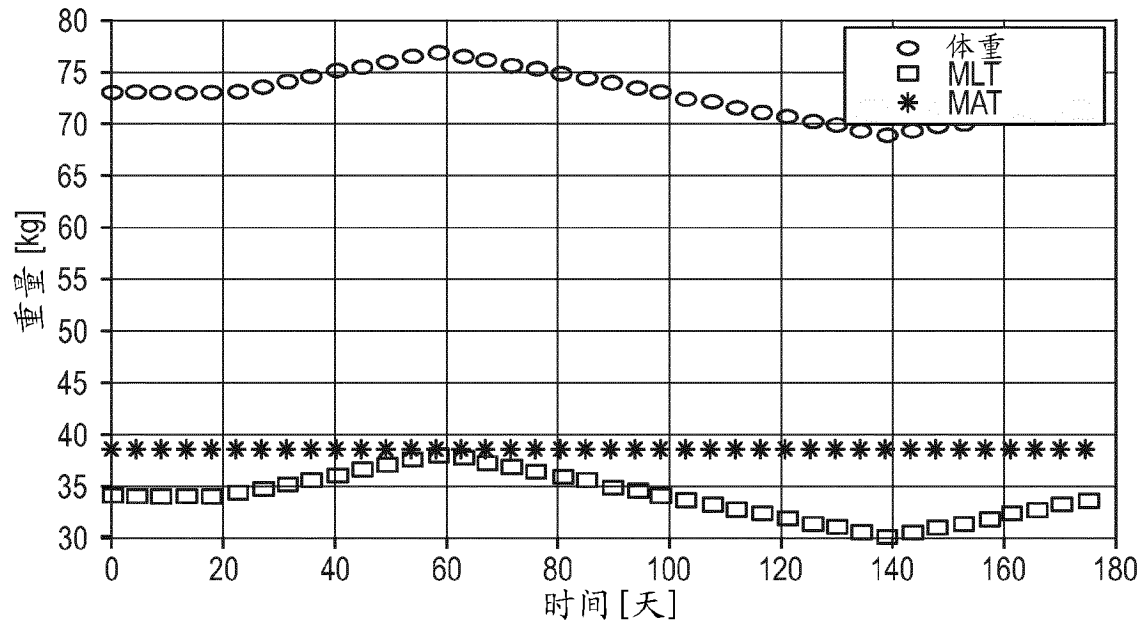


图 8

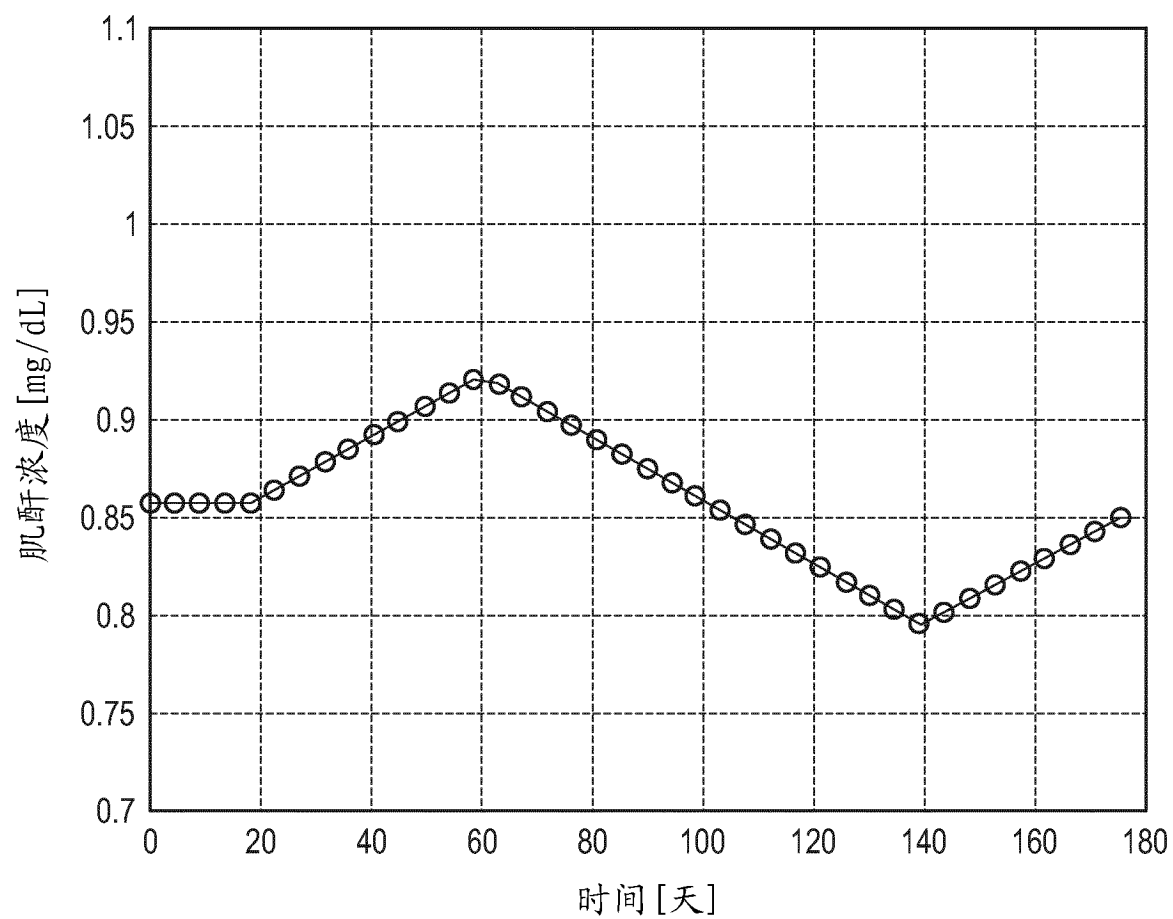


图 9

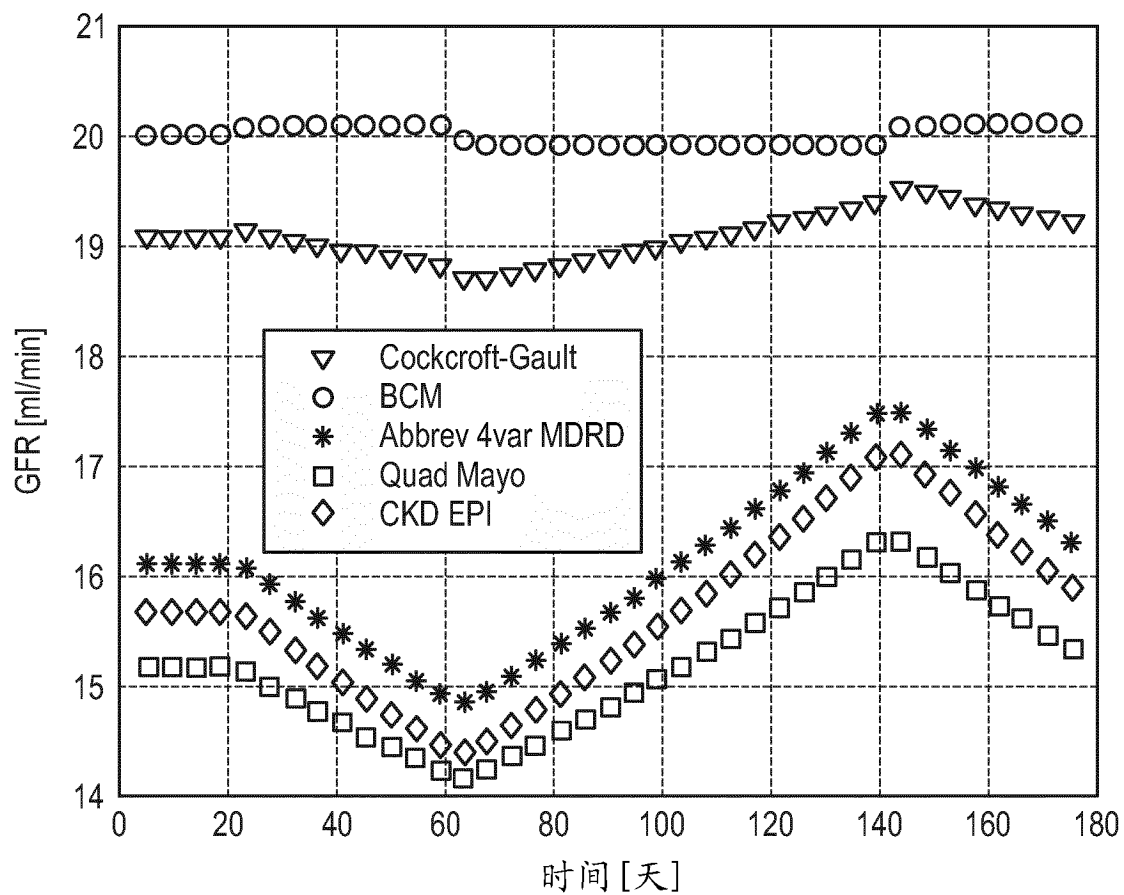


图 10

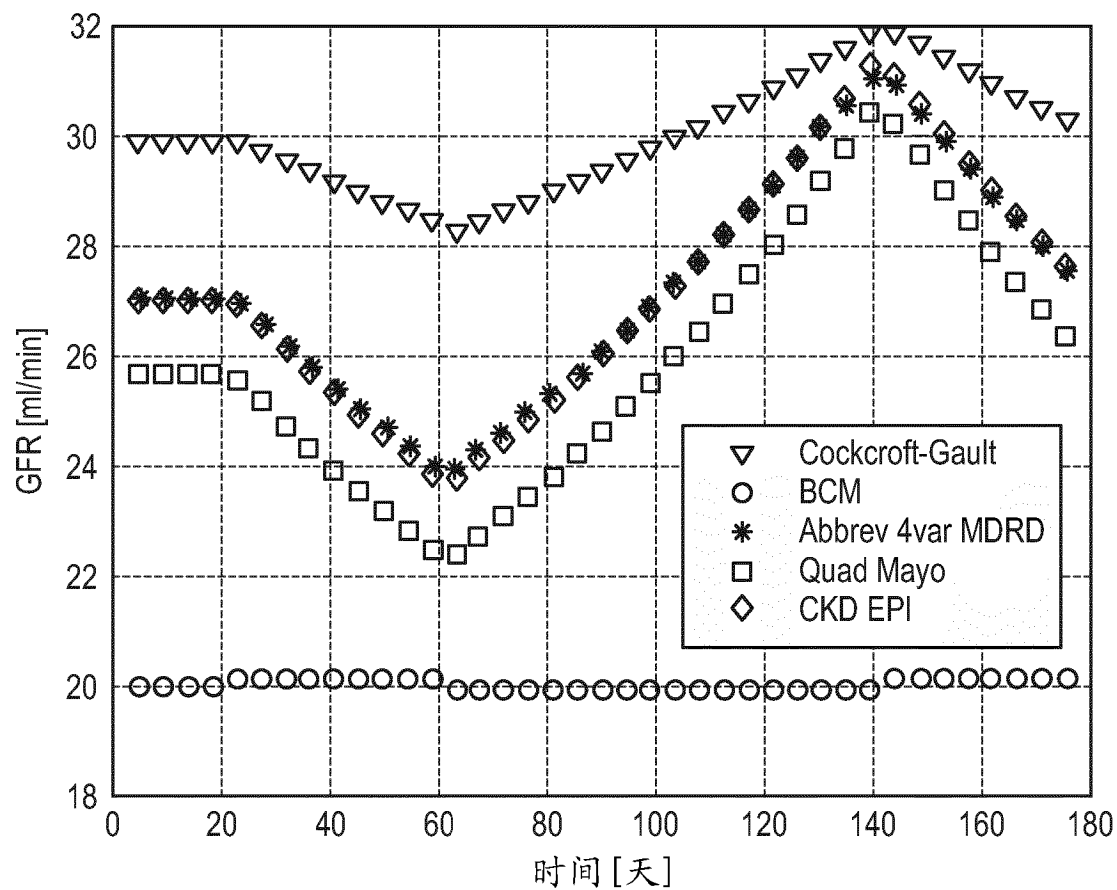


图 11

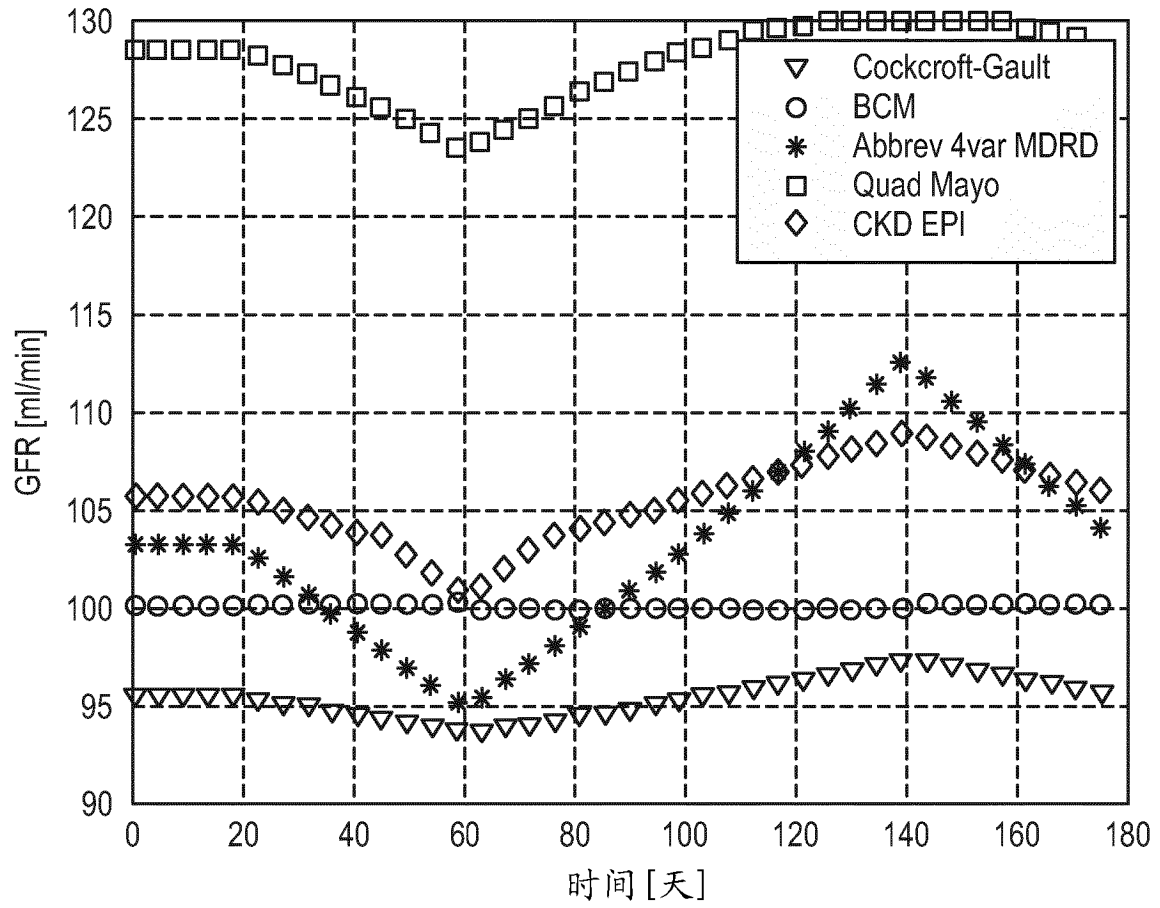


图 12

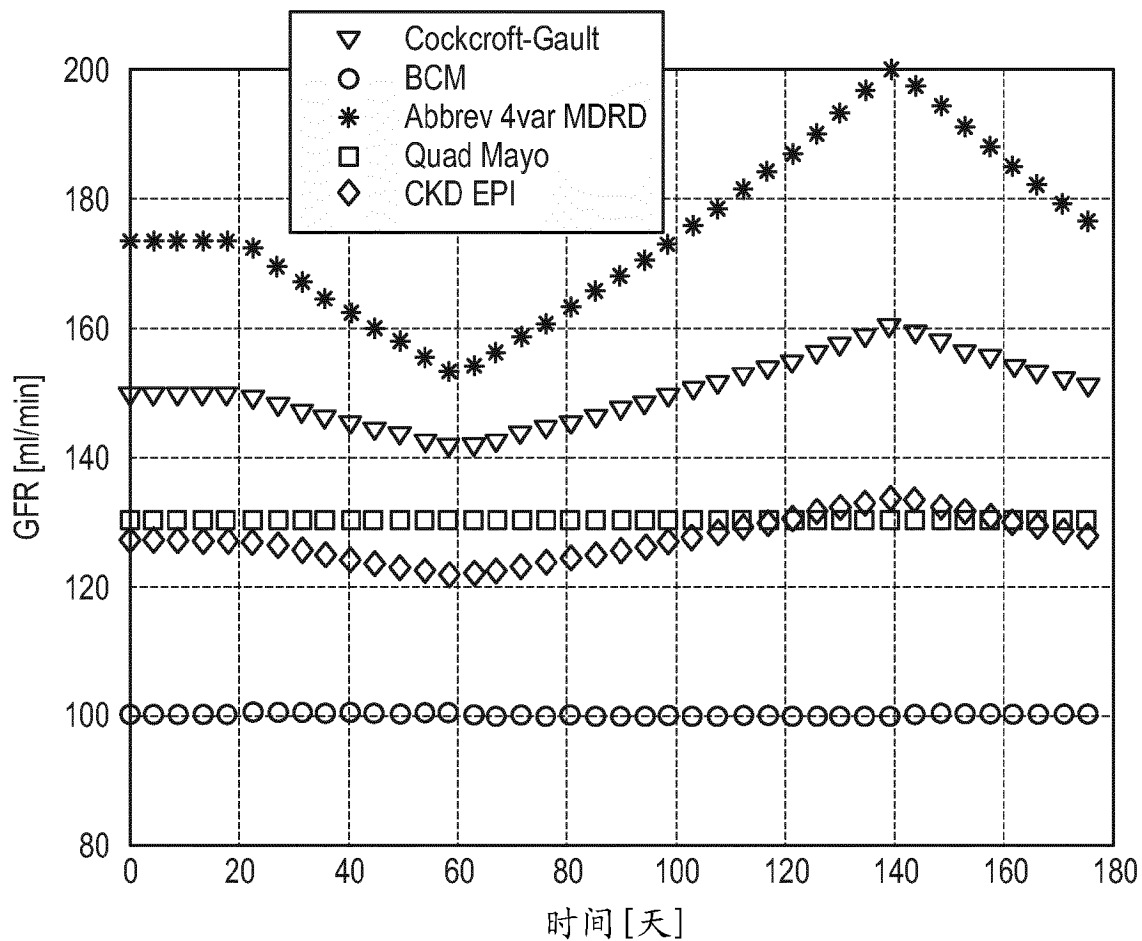


图 13