



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103209639 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201180049716. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 10. 12

A61B 5/103(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/393, 544 2010. 10. 15 US

(56) 对比文件

US 2006/0122540 A1, 2006. 06. 08,

CN 1960672 A, 2007. 05. 09,

US 2009/0062730 A1, 2009. 03. 05,

US 3536258 A, 1970. 10. 27,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 04. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/055916 2011. 10. 12

王凌航 等. 生物电阻抗分析法在评价血液透析患者干体重中的应用. 《国外医学移植与血液净化分册》. 2004, 第 2 卷 (第 6 期),

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/051261 EN 2012. 04. 19

审查员 田文文

(73) 专利权人 费森尤斯医疗保健控股有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 N·W·莱文 F·朱

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张欣

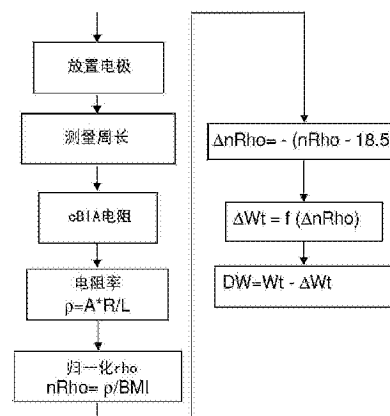
权利要求书3页 说明书17页 附图10页

(54) 发明名称

干燥重量预测器

(57) 摘要

提供了用于预测 / 估算个体的干燥重量的方法, 个体例如是经受透析治疗的患者。该技术在个体的小腿(101)上采用生物阻抗测量(303)来获得与小腿的细胞外体液体积有关的信息。使用小腿周长的测量(309), 电阻率值被计算、用个体的身体质量指数(BMI)来归一化、且然后用参考值偏置来获得新的变量, $\Delta nRho$, 通过与“黄金标准”(图 5-9)之间的比较, 其被图示为高度有效用于预测 / 估算干燥重量(图 10-13 和 15-16)。在基本不增加透析过程的复杂度或成本的情况下, 该技术易于使用并提供准确的干燥重量预测 / 估算。还可对于并非肾脏患者的个体使用该技术, 例如, 经受其中可发生体液过多的其他疾病的患者、运动员、健身爱好者等。



1. 一种预测 / 估算个体的干燥重量的方法, 所述个体具有 BMI 值, 所述方法包括:

(a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的所测得的值;

(b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值;

(c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值以及所述个体的 BMI 值来确定指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的归一化值;

(d) 确定步骤 (c) 的所述归一化值和所述归一化值的参考值之间的差值; 和

(e) 使用步骤 (d) 的所述差值来确定所述个体的干燥重量的预测 / 估算的值。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 在步骤 (d) 中使用的所述参考值是通过在至少一组参考个体上执行步骤 (a) 到 (c) 而获得的。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其特征在于, 所述参考个体是正常对象。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 (a) 的所述所测得的值是电阻值, 步骤 (c) 的所述归一化的值是电阻率值除以个体的 BMI, 且步骤 (c) 包括估算如下形式的式:

$$DW = WT - \{ \alpha \cdot (K - \rho_N) + \beta \}$$

其中 DW 是预测 / 估算的干燥重量, WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时所述个体的重量, ρ_N 是步骤 (c) 的归一化值, K 是步骤 (d) 的参考值, 且 α 和 β 是常数。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, α 和 β 是通过使用由黄金标准技术确定的干燥重量值的拟合过程确定的。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 (a) 的所述所测得的值是电阻值, 步骤 (c) 的所述归一化的值是电阻率值除以个体的 BMI, 且步骤 (c) 包括估算如下形式的式:

$$DW = WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot (K - \rho_N) / (\text{欧姆} \cdot \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi]$$

其中 DW 是预测 / 估算的干燥重量, WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时所述个体的重量, ρ_N 是步骤 (c) 的归一化值, K 是步骤 (d) 的参考值, ρ_N 和 K 的单位是欧姆 - 米³/ 千克、且 λ 和 ξ 是常数。

7. 如权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, λ 和 ξ 是通过使用由黄金标准技术确定的干燥重量值的拟合过程确定的。

8. 一种计算机实现的用于预测 / 估算个体的干燥重量的系统, 所述个体具有 BMI 值, 所述系统包括:

(a) 用于使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的所测得的值的装置;

(b) 用于获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值的装置;

(c) 用于从装置 (a) 和装置 (b) 的所测得的值以及所述个体的 BMI 值来确定指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的归一化值的装置;

(d) 用于确定装置 (c) 的所述归一化值和所述归一化值的参考值之间的差值的装置; 和

(e) 用于使用装置 (d) 的所述差值来确定所述个体的干燥重量的预测 / 估算的值的装置。

9. 一种为个体建立目标干燥重量的方法, 所述个体具有 BMI 值, 所述方法包括:

(a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的所测得的

电阻值 R , 所述生物阻抗测量技术使用间隔距离 L 的记录电极;

(b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值;

(c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值、个体的身体质量指数 (BMI) 值、和以下形式的式子来确定指示个体的小腿的细胞外液体体积的归一化电阻率值 ρ_N :

$$\rho_N = R \cdot C^2 / (4 \pi L \cdot \text{BMI});$$

(d) 使用如下形式的式来确定步骤 (c) 的归一化值 ρ_N 和归一化值的参考值 K 之间的差值 $\Delta nRho$:

$$\Delta nRho = -(\rho_N - K); \text{和}$$

(e) 使用步骤 (d) 的差值来确定目标干燥重量;

其中目标干燥重量 TDW 满足下式:

$$WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta) - 1.0 \leq TDW \leq WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta) + 1.0$$

其中该式单位为千克、 WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时的个体重量、且 α 和 β 预确定的常数。

10. 一种计算机实现的为个体建立目标干燥重量的系统, 所述个体具有 BMI 值, 所述系统包括:

(a) 用于使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外液体体积的所测得的电阻值 R 的装置, 所述生物阻抗测量技术使用间隔距离 L 的记录电极;

(b) 用于获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值的装置;

(c) 用于使用从装置 (a) 和 (b) 的所测得的值、个体的身体质量指数 (BMI) 值、和以下形式的式子来确定指示个体的小腿的细胞外液体体积的归一化电阻率值 ρ_N 的装置:

$$\rho_N = R \cdot C^2 / (4 \pi L \cdot \text{BMI});$$

(d) 用于使用如下形式的式来确定装置 (c) 的归一化值 ρ_N 和归一化值的参考值 K 之间的差值 $\Delta nRho$ 的装置:

$$\Delta nRho = -(\rho_N - K); \text{和}$$

(e) 用于使用装置 (d) 的差值来确定目标干燥重量的装置;

其中目标干燥重量 TDW 满足下式:

$$WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta) - 1.0 \leq TDW \leq WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta) + 1.0$$

其中该式单位为千克、 WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时的个体重量、且 α 和 β 预确定的常数。

11. 一种为个体建立目标干燥重量的方法, 所述个体具有 BMI 值, 所述方法包括:

(a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外液体体积的所测得的电阻值 R , 所述生物阻抗测量技术使用间隔距离 L 的记录电极;

(b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值;

(c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值、个体的身体质量指数 (BMI) 值、和以下形式的式子来确定指示个体的小腿的细胞外液体体积的归一化电阻率值 ρ_N :

$$\rho_N = R \cdot C^2 / (4 \pi L \cdot \text{BMI});$$

(d) 使用如下形式的式来确定步骤 (c) 的归一化值 ρ_N 和归一化值的参考值 K 之间的差值 $\Delta nRho$:

$$\Delta nRho = -(\rho_N - K); \text{和}$$

(e) 使用步骤 (d) 的差值来确定目标干燥重量；

其中目标干燥重量 TDW 满足下式：

$$WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta nRho / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi] - 1.0 \\ \leq TDW \leq$$

$$WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta nRho / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi] + 1.0$$

其中该式单位为千克、WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时的个体重量、 ρ_N 和 K 单位为欧姆 - 米³/ 千克、且 λ 和 ξ 是常数。

12. 一种计算机实现的为个体建立目标干燥重量的系统, 所述个体具有 BMI 值, 所述系统包括：

(a) 用于使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的所测得的电阻值 R 的装置, 所述生物阻抗测量技术使用间隔距离 L 的记录电极；

(b) 用于获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值的装置；

(c) 用于使用从装置 (a) 和 (b) 的所测得的值、个体的身体质量指数 (BMI) 值、和以下形式的式子来确定指示个体的小腿的细胞外体液体积的归一化电阻率值 ρ_N 的装置：

$$\rho_N = R \cdot C^2 / (4 \pi L \cdot \text{BMI}) ;$$

(d) 用于使用如下形式的式来确定装置 (c) 的归一化值 ρ_N 和归一化值的参考值 K 之间的差值 $\Delta nRho$ 的装置：

$$\Delta nRho = -(\rho_N - K) ; \text{和}$$

(e) 用于使用装置 (d) 的差值来确定目标干燥重量的装置；

其中目标干燥重量 TDW 满足下式：

$$WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta nRho / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi] - 1.0 \\ \leq TDW \leq$$

$$WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta nRho / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi] + 1.0$$

其中该式单位为千克、WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时的个体重量、 ρ_N 和 K 单位为欧姆 - 米³/ 千克、且 λ 和 ξ 是常数

13. 一种为减少个体的体液过多的方法, 所述个体具有 BMI 值, 所述方法包括：

(a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的所测得的值；

(b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值；

(c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值以及所述个体的 BMI 值来确定指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的归一化值；

(d) 确定步骤 (c) 的所述归一化值和所述归一化值的参考值之间的差值；

(e) 使用步骤 (d) 的所述差值来确定所述个体的干燥重量的预测 / 估算的值；和

(f) 至少部分地基于所预测 / 估算的干燥重量来减少个体的体液过多。

干燥重量预测器

[0001] 用于美国国家阶段申请的交叉参考的相关案

[0002] 此申请依据 35 USC 119(e) 要求 2010 年 10 月 15 日提交的美国临时专利申请 No. 61/393,544 的权益,该申请的内容通过参考整体结合于此。

技术领域

[0003] 本公开涉及对于个体的干燥重量的预测 / 估算。尽管是大体的值,对于个体干燥重量的了解对于经受透析手术的肾病患者来说是特别重要的。

背景技术

[0004] 水合状况是长期透析患者的重要事项且涉及临床结果。慢性水合过度与左室肥大、左室扩张、动脉性高血压关联,且最终发展为充血性心力衰竭。在慢性过度水合之外,较高的透析内重量增加进一步增加了心血管系统的负担。水合状况的管理涉及限制钠摄取,且在可能的范围内且在一段时间,使得透析后重量等于患者的干燥重量。

[0005] 干燥重量可被定义为当个体尽可能接近于正常水合状态而不经历指示过度水合或欠水合的症状时的重量。临床上而言,干燥重量被确定为在不发展出透析中或透析间症状情况下患者可忍受的最低重量。这个临床估定受到如下事实的牵制:在水肿变得在临床上明显之前数升体液可累积在体内,且没有考虑随时间的瘦体重、胖体重、或营养状况的变化。此外,一些患者可能于心脏病或较高的超滤速率,在仍然过度水合时即具有透析的症状。

[0006] 针对对于干燥重量的更客观的测量,已经研发了各种方法,诸如血量监测、下腔静脉直径的超声估定、和数个生理化学参数,诸如脑部或心房利钠肽。然而,这些测量中没有一个给出对于干燥重量的准确估算。因此,大多数透析患者可能是过度水合的,特别是由于过度水合相关联于无症状的透析。

[0007] 过去已经做出了努力,使用生物阻抗技术来帮助干燥重量确定过程 (prescription process)。见,例如,Kuhlmann 等,“Bioimpedance, dry weight and blood pressure control:new methods and consequences”, Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2005, 14:543-549。已经发布了三个不同的生物阻抗方法来确定干燥重量。等融 - 超容斜线方法 (见例如, Chamney 等, “A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance”, Kidney Int, 2002, 61:2250 - 2258) 应用整个身体多频率生物阻抗来固定透析前整个身体的细胞外液体体积并在血容量过多时将该细胞外液体体积 / 身体重量关系与等容个体中的标准值进行比较。电阻 - 电抗曲线方法 (见例如, Piccoli 等 “A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis”, Kidney Int, 1994:534-539) 使用在 50kHz 处的整个身体单频生物阻抗用于从高度被调节的电阻和电抗来估定水合状态和营养状况。相关于等容人群中的分布范围来设置所得到的电阻 - 电抗向量。可选的方法 (见,例如 Zhu 等 “Adjustment of dry weight in hemodialysis patients using

intradialytic continuous multifrequency bioimpedance of the calf,"Int J Artif Organs, 2004, 12:104-109、和 Zhu 等 "A method for the estimation of hydration state during hemodialysis using a calf bioimpedance technique,"Physiol Meas, 2008:S503-S516) 使用形式为连续的透析内小腿 (calf) 生物阻抗的部分的生物阻抗来记录透析过程中小腿细胞外体积的变化。通过这个方法获得的干燥重量被定义为,在超滤进行时没有血压过低症状的情况下,小腿细胞外体积不会进一步被减少时的重量。

[0008] 这些生物阻抗方法没有一个获得了很好的普及。部分原因是缺乏干燥重量确定的所建立的“黄金标准”。此外,透析内方法对于透析过程(本身已经是昂贵且耗时的)提出了增加的成本和复杂度。

[0009] 因此,存在对于预测干燥重量的改进方法的需要,特定地,是对于易于使用并生成可靠的干燥重量预测/估算的改进的生物阻抗方法的需要。本公开旨在解决本领域中长期存在的这一问题。

发明内容

[0010] 根据第一方面,公开了用于预测/估算个体的干燥重量的方法,该方法包括:

[0011] (a) 使用生物阻抗测量技术(303)来获得指示个体的小腿(101)的细胞外体液体积的所测得的值;

[0012] (b) 获得指示个体小腿(101)的周长尺寸C的所测得的值(309);

[0013] (c) 从步骤(a)和(b)的所测得的值以及个体的身体质量指数(BMI)值来确定(301)指示个体的小腿(101)的细胞外体液体积的归一化值;

[0014] (d) 确定步骤(c)的归一化值和归一化值的参考值之间的差值;和

[0015] (e) 使用(301)步骤(d)的差值来确定个体干燥重量的预测/估算的值。

[0016] 上述方案中,所述药剂可为利尿剂或钙通道阻滞药。

[0017] 根据第二方面,公开了用于建立个体的目标干燥重量的方法,该方法包括:

[0018] (a) 使用生物阻抗测量技术(303)来获得指示个体的小腿(101)的细胞外体液体积的所测得的电阻值R;

[0019] (b) 获得指示个体小腿(101)的周长尺寸C的所测得的值(309);

[0020] (c) 从步骤(a)和(b)的所测得的值、个体的身体质量指数(BMI)值、和以下形式的等式来确定(301)指示个体的小腿(101)的细胞外体液体积的归一化电阻率值:

[0021] $\rho_N = R \cdot C^2 / (4 \pi L \cdot BMI)$;

[0022] (d) 使用如下形式的等式来确定(301)步骤(c)的归一化值 ρ_N 和归一化值的参考值K之间的差值 $\Delta nRho$:

[0023] $\Delta nRho = -(\rho_N - K)$;和

[0024] (e) 使用(301)步骤(d)的差值来确定目标干燥重量;

[0025] 其中目标干燥重量TDW满足下式:

[0026] $WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta) - 1.0 \leq TDW \leq WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta) + 1.0$

[0027] 其中该式单位为千克、WT是在执行步骤(a)和(b)时的个体重量、且 α 和 β 是预确定的常数。

[0028] 根据第三方面,公开了用于建立个体的目标干燥重量的方法,该方法包括:

[0029] (a) 使用生物阻抗测量技术 (303) 来获得指示个体的小腿 (101) 的细胞外体液体积的所测得的电阻值 R ;

[0030] (b) 获得指示个体小腿 (101) 的周长尺寸 C 的所测得的值 (309) ;

[0031] (c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值、个体的身体质量指数 (BMI) 值、和以下形式的式子来确定 (301) 指示个体的小腿 (101) 的细胞外体液体积的归一化电阻率值 :

[0032] $\rho_N = R \cdot C^2 / (4 \pi L \cdot \text{BMI})$;

[0033] (d) 使用如下形式的等式来确定步骤 (c) 的归一化值 ρ_N 和归一化值的参考值 K 之间的差值 $\Delta n\text{Rho}$:

[0034] $\Delta n\text{Rho} = -(\rho_N - K)$;和

[0035] (e) 使用 (301) 步骤 (d) 的差值来确定目标干燥重量 ;

[0036] 其中目标干燥重量 TDW 满足下式 :

[0037] $WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta n\text{Rho} / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi] - 1.0$

[0038] $\leq \text{TDW} \leq$

[0039] $WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta n\text{Rho} / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi] + 1.0$

[0040] 其中该式单位为千克、 WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时的个体重量、 ρ_N 和 K 单位为欧姆 - 米³/ 千克、且 λ 和 ξ 是常数。

[0041] 根据第四方面, 公开了用于减少个体的体液过多的方法, 该方法包括 :

[0042] (a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示个体的小腿 (101) 的细胞外体液体积的所测得的值 ;

[0043] (b) 获得指示个体小腿 (101) 的周长尺寸 C 的所测得的值 (309) ;

[0044] (c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值以及个体的 BMI 值来确定 (301) 指示个体的小腿 (101) 的细胞外体液体积的归一化值 ;

[0045] (d) 确定步骤 (c) 的归一化值和归一化值的参考值之间的差值 ;

[0046] (e) 使用 (301) 步骤 (d) 的差值来确定个体干燥重量的预测 / 估算的值 ;和

[0047] (f) 至少部分地基于所预测 / 估算的干燥重量来减少个体的体液过多。

[0048] 根据第五方面, 公开了一种药剂, 用于减少个体的体液过多的方法中, 该方法包括如下步骤 :

[0049] (a) 使用生物阻抗测量技术 (303) 来获得指示个体的小腿 (101) 的细胞外体液体积的所测得的值 ;

[0050] (b) 获得指示个体小腿 (101) 的周长尺寸 C 的所测得的值 (309) ;

[0051] (c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值以及个体的 BMI 值来确定 (301) 指示个体的小腿 (101) 的细胞外体液体积的归一化值 ;

[0052] (d) 确定步骤 (c) 的归一化值和归一化值的参考值之间的差值 ;

[0053] (e) 使用 (301) 步骤 (d) 的差值来确定个体干燥重量的预测 / 估算的值 ;和

[0054] (f) 通过至少部分地基于所预测 / 估算的干燥质量来确定该药剂的剂量和 / 或管理方案, 从而减少个体的体液过多。

[0055] 还公开了用于实践上述方法的装置 (如, 1-7、103、105、和 301-311)。

[0056] 在以上本公开的各方面的概要中使用的附图标记仅仅用于方便读者, 而不打算且不应该解释为限制本发明的范围。更一般而言, 可以理解, 以上的一般描述和以下的详细描

述两者仅仅是对本发明的示例性说明,并且它们旨在提供用于理解本发明的本质和特性的概观或框架。

[0057] 在之后的详细描述中阐述本发明的其它特征和优点,且本领域的技术人员根据该描述将容易地理解部分特征和优点,或者通过如此处描述所实践那样地实施本文所述的发明而意识到部分特征和优点。所包括的附图用于提供对本发明的进一步理解,且被结合到本说明书中并构成其一部分。要理解,在说明书和附图中揭示的本发明的各个特征可以任何和全部组合形式使用。

附图说明

[0058] 图 1 是示出生物阻抗测量的元件的示意图。

[0059] 图 2 是示出对于小腿执行生物阻抗测量而在个体小腿上电极的代表性放置的示意图。

[0060] 图 3 是示出用于实践此处公开的干燥重量预测 / 估算技术的硬件和软件组件的示意图。

[0061] 图 4 是示出此处公开的干燥重量预测 / 估算技术的一实施例的流程图。

[0062] 图 5 是示出对于被用于展示此处公开的干燥重量预测 / 估算技术的有效性的黄金标准技术的归一化的电阻率 (曲线 51) 和 $R(t=0)/R(t)$ (曲线 53) 相对于时间的曲线。

[0063] 图 6 是示出黄金标准技术的步骤的流程图。

[0064] 图 7 是示出用在黄金标准技术中的实验性治疗方案的示意图。

[0065] 图 8 是示出在预测 / 估算干燥重量值时的黄金标准技术的有效性的曲线。

[0066] 图 9 是示出在预测 / 估算干燥重量值时的黄金标准技术的有效性的进一步的曲线。

[0067] 图 10 是将此处公开的干燥重量预测 / 估算技术 (水平轴) 与连续的小腿生物阻抗光谱技术 (黄金标准技术) (垂直轴) 进行比较的曲线。

[0068] 图 11 是图 10 的数据的 Bland-Altman 曲线。

[0069] 图 12 是将此处公开的干燥重量预测 / 估算技术 (水平轴) 与黄金标准技术 (垂直轴) 进行比较的进一步的曲线。

[0070] 图 13 是图 12 的数据的 Bland-Altman 曲线。

[0071] 图 14 是在用于预测 / 估算干燥重量的整个身体生物阻抗技术和黄金标准技术之间的比较的 Bland-Altman 曲线。

[0072] 图 15 和 16 是将此处公开的干燥重量预测 / 估算技术与整个身体生物阻抗技术进行比较的曲线。每一个图中的垂直轴示出以千克为单位的所预测 / 估算的干燥重量值和环境标准值之间的差异。水平轴示出以对象的基线水合 (阶段 1) 开始且以实现黄金标准的干燥重量 (阶段 4) 结束的透析治疗方案的四个阶段。在每一个图中绘出了相同的数据,而图 15 示出标准偏差,且图 16 示出平均值。

[0073] 图中使用的参考标号涉及下述:

[0074] 1 刺激电极

[0075] 2 记录电极

[0076] 3 压力臂套

[0077]	4	记录电极
[0078]	5	刺激电极
[0079]	7	张力传感器
[0080]	51	nRho 曲线
[0081]	53	$R(t=0)/R(t)$ 曲线
[0082]	55	三小时线
[0083]	57	$R(t=0)/R(t)$ 曲线的平坦化
[0084]	101	个体的小腿
[0085]	103	生物阻抗刺激系统
[0086]	105	生物阻抗记录系统
[0087]	107	小腿的截面
[0088]	151	式 (7b) 曲线
[0089]	153	式 (7a) 曲线
[0090]	155	式 (10) 曲线
[0091]	301	CPU
[0092]	303	生物阻抗系统
[0093]	305	输入模块
[0094]	307	显示模块
[0095]	309	周长测量模块
[0096]	311	张力测试模块

具体实施例方式

[0097] 如上所述,本公开涉及预测 / 估算个体的干燥重量的问题。个体一般是由于肾衰竭的结果而经受血液透析或腹膜透析的患者,所理解的是此处公开的过程和装置也可被用于估定患有肾衰竭(急性肾病)之外的疾病的患者的水合状态,如,心脏衰竭、肝脏衰竭、营养失调、血栓静脉炎、和 / 或还没有导致需要透析治疗的慢性肾病。特定地,对于干燥重量的了解对于采用利尿治疗以减少其体液值的心脏衰竭患者是有价值的。当在透析中,了解患者的干燥重量对于决定处方多少利尿剂是有临床上的重要性的。

[0098] 此外,可在估算正常对象的水合状态时使用这些过程和装置,正常对象例如,在高温和 / 或高湿度条件下参与紧张赛事的个体(运动员)。更一般地,了解个体的干燥重量在控制个体饮食中矿物质(特别是含钠的矿物质)摄取方面可能是有利的,如,通过将他或她的重量与根据本公开确定的估算的干燥重量进行比较,个体(患者或正常对象)可监测他或她作为钠摄取的结果的保水性。对于健身爱好者和特别关系自己健康状态的其他人可特别对于具有有关干燥重量的信息感兴趣。无论是患者或正常对象,此处公开的过程和装置一般将在时间上的各点被采用,从而预测 / 估算的干燥重量将同步于个体身体组分的变化,如,作为饮食和 / 或练习或缺乏饮食或练习的结果的个体脂肪和 / 或肌肉内容的变化。

[0099] 此处公开的干燥重量确定(干燥重量估定或预测)是基于在个体小腿上执行生物阻抗测量。根据本公开,该测量的目的是获取有关小腿细胞外体积(ECV)的信息,因为如在下文全面讨论的,已经发现,通过使用个体身质量指数(BMI)归一化这样的所测得的值且

然后确定该归一化的值和常数（如，对于相关的正常对象人群确定的常数，诸如平均值减去人群的归一化生物阻抗值的一个标准偏差）之间的差异，实现了预测 / 估算干燥质量和使用黄金标准确定的实际干燥重量之间的高度关联。

[0100] 图 1 是示出涉及在个体小腿 101 上生物阻抗测量的执行有关的基本元件的示意图。如图所示，该生物阻抗系统包括在个体小腿表面上间隔开的两个位置处施加 AC 电流的刺激系统 103、和检测在间隔开的两个位置处所得到的 AC 电压差异的记录系统 105，其一般（优选地）位于刺激位置内。然后使用该 AC 电压来计算生物阻抗值、或在一些情况下仅计算电阻 (R) 值。在一个频率（如，5 千赫）、或在其中该技术通常被称为生物阻抗频谱分析 (BIS) 的技术中在多个频率处，执行该过程。

[0101] 图 2 示出在生物阻抗过程中使用的刺激电极 (E_{11} 和 E_{12}) 和记录电极 (E_{s1} 和 E_{s2}) 在个体小腿上的代表性位置。如在这个附图中所示， E_{s1} 的便利位置是在小腿的最大周长处、 E_{s2} 被放置低于 E_{s1} 10 厘米处、 E_{11} 和 E_{12} 被分别放置在 E_{s1} 和 E_{s2} 之上和之下 5 厘米处。图 3 示出用于接收和分析生物阻抗和将预测 / 估算其干燥质量的个体的其他数据的代表性处理系统。如这个附图中所示，该系统可包括中央处理单元 (CPU) 301，其从生物阻抗系统 303 接收所测得的数据、和来自输入模块的其他类型的输入，如，涉及个体的性别、重量、身高等的输入，这些数据可被键入或电子地提供。该系统还可包括显示模块 307，特定地是采用液晶显示器 (LCD) 的显示模块，用于向用户提供信息，还有连接至输入模块 305 的键盘（未示出），使用该键盘，用户可向该系统提供信息。

[0102] 如图 3 中所示，生物阻抗系统 303 可采用压力臂套 3，其携带刺激电极 1、5（如，图 2 的 E_{11} 和 E_{12} ）和记录电极 2、4（如，图 2 的 E_{s1} 和 E_{s2} ）。按期望，这些电极可以是可丢弃或可再使用的。如，通过使用周长模块 309，可使用压力臂套作为确定患者小腿的周长值的过程的一部分。在一个实施例中，使用张力传感器 7，通过张力测试模块 311 可执行张力测试，来确定在确定周长之前，个体小腿是否已经被压缩至期望程度。可通过诸如 PCT 专利公开 WO 2005/027717 中公开的这种类型的电阻技术之类的各种方法来确定周长，该专利的内容通过参考整体并入此处。特定地，可在电极 2 和 4 的位置（或在一个或多个其他便利位置处）测得周长，且如果做出多个测量，进行求平均从而提供平均值。除了使用压力臂套，可使用柔性带测量来手动地确定周长。同样，可使用一次测量、或可作出多次测量然后求平均。按需可使用用于确定个体小腿周长的其他技术。不论是如何确定的，周长值被最终提供至 CPU301 且然后被用于确定个体小腿的电阻率值。

[0103] 由下式确定该电阻率值。

$$[0104] \quad \rho = R \cdot A / L = R \cdot C^2 / (4 \pi L) \quad \text{式 (1)}$$

[0105] 其中，如图 1 中所示，L 是在生物阻抗过程中所使用的记录电极之间的间距、A 是个体小腿的代表性截面 107 的面积、C 是从在小腿上执行的一个或多个周长测量获得的个体小腿的周长值、且 R 是从生物阻抗过程中获得的小腿的电阻值。实践中，已经发现，从 5 千赫的刺激频率获得的电阻值导致高度准确的干燥重量的预测 / 估算，可理解可使用其他频率且除了电阻值外，可使用在 5 千赫或另一个频率处的阻抗 ($|Z|$) 的大小的值。以类似的方式，可使用在多个频率处的电阻值和 / 或阻抗值的组合，如，如果期望的话可使用平均的 R 值、平均的 $|Z|$ 值、或在多个频率（如，1、5、和 10 千赫）的 R 和 $|Z|$ 值上取的平均。对于用在预测过程中的从生物阻抗过程输出的特定数据的其他变化对于本领域技术人员而

言将从本公开中变得明显。为便于表述,在以下讨论中,将假设在 5 千赫处的电阻值已经被选择为生物阻抗值。

[0106] 接着,通过将从式 (1) 获得的 ρ 值除以个体的身体质量指数 (BMI) 来归一化 ρ 值,即,由下式给出归一化的电阻率 ρ_N (也被称为“nRho”) :

[0107] $\rho_N = \rho / \text{BMI}$ 式 (2)

[0108] 其中个体的 BMI 是以千克为单位的他 / 她的质量除以以米为单位的他 / 她身高的身高的平方。

[0109] 然后用归一化电阻率值的参考值来偏移该归一化电阻率值,从而产生新的变量 ΔnRho ,如下式所示,该变量已经被认为在预测 / 估算干燥重量方面高度有效。特定地, ΔnRho 由下式给出 :

[0110] $\Delta \text{nRho} = -(\rho_N - K)$; 式 (3)

[0111] 其中 K 是参考值 (此处还被称为“偏置常数”或简称为“K 值”)。

[0112] 可用各种方法来确定偏置常数的值。已经被认为有效起作用的一个方法是使该常数基于代表参考个体人群 (如,正常对象、特定地,健康对象) 的归一化电阻率值,其中期望获得干燥重量值的个体是该参考个体人群的成员。例如,对于男性个体,人群可以是正常男性,且对于女性个体,人群可以是正常女性。然后,代表人群的归一化电阻率值可以是对人群的代表性样本测得的平均的归一化电阻率值。为了最小化所预测 / 估算的干燥重量太低的可能性,实践中,已经发现从平均值中减去一个标准偏差并使用这个值作为偏置常数是有帮助的。由于细胞外体积减少时归一化电阻率增加,减去一个标准偏差意味着在计算 ΔnRho 时个体的 ρ_N 值被与正常的更水合的一端相比较。

[0113] 用于确定 K 值的人群可相比仅男性 / 女性而言更为特定。特定地,人群可以是特定年龄、人种、和 / 或种族划分的男性和 / 或女性。类似地,人群可随着地理位置而变化。在确定 K 的值来用于计算 ΔnRho 时,还可依赖于物理特性。例如,已经发现对于极为肥胖的男性,通过使用 18.8×10^2 欧姆 - 米³ / 千克 (ohm-meter³/kilogram) 的 K 值、相比在非极为肥胖个体中成功起作用的 18.5×10^2 欧姆 - 米³ / 千克的值,获得更佳的干燥重量预测 / 估算。对于女性,对于极为肥胖的女性而言是对应值是 16.4×10^2 欧姆 - 米³ / 千克,对于非极为肥胖女性而言是 19.4×10^2 欧姆 - 米³ / 千克。因此,在特定实施例,具有基于个体的年龄、性别、人种、种族、肥胖程度等和 / 或其组合来提供合适的 K 值的查询表 (如,查询多维矩阵) 和 / 或查询功能或功能组可有所帮助。

[0114] 如上所示,本公开的核心方面在于发现了在预测 / 估算干燥重量方面, ΔnRho 是极为有效的变量。特定地,已经发现在测量 ΔnRho 时个体的重量 (WT) 和个体的干燥重量 (DW) 之间的重量上的差异 (ΔWT) 是 ΔnRho 的函数 :

[0115] $\Delta \text{WT} = f(\Delta \text{nRho})$ 式 (4)

[0116] 其中

[0117] $\Delta \text{WT} = \text{WT} - \text{DW}$. 式 (5)

[0118] 另外,在很多情况下,该函数可 $f(\Delta \text{nRho})$ 以是简单的线性依赖,即, ΔWT 可被写为 :

[0119] $\Delta \text{WT} = \alpha \cdot \Delta \text{nRho} + \beta$, 式 (6a)

[0120] 其中 α 和 β 是常数。

[0121] 将式 (6) 代入式 (5) 中并重整然后给出：

[0122] $DW = WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta)$. 式 (7a)

[0123] 如下文所述, 在本公开的初始应用中, α 和 β 分别是 $0.5 \times 10^2 \text{ kilogram}^2 / \text{ohm-meter}^3$ 和 0.84 千克的值, 是对 27 个患者人群所确定的。对于这个人群的九位成员的子集, 确定了 α 和 β 值分别为 $0.2 \times 10^2 \text{ kilogram}^2 / \text{ohm-meter}^3$ 和 0.4 千克。在每一个情况下, 使用拟合过程来获得这些值, 在拟合过程中, 将式 (7a) 拟合为使用用于估算 / 预测干燥重量的“黄金标准”技术 (此处也被称为“黄金标准方法”) 获得的干燥重量数据。当然, 这些特定值, 仅是 α 和 β 、用在本公开的任何应用中的取决于用于确定一个或多个 K 值的一个或正常对象的特定值、以及用于确定 α 和 β 参数的人群的数量的代表性值, 越大的人群一般产生更可靠的值。另外, 如果期望, 式 (7a) 可被修改来包括附加项和拟合参数用于特定应用。对于这样的经修改的式, α 和 β 的值可被期望为不同。更一般而言, 除了简单的线性函数, 函数 $f(\Delta nRho)$ 可更为复杂, 特定地是二次多项式, 具有更多 / 不同的拟合系数。然而, 不论其为何特定形式, 根据此处的教导, 用于预测 / 估算干燥重量的公式至少部分地是 $\Delta nRho$ 的函数。

[0124] 特定地, 在一个实施例中, $f(\Delta nRho)$ 可具有如下形式：

[0125] $\Delta WT = f(\Delta nRho) = \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta nRho / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi]$ 式 (6b)

[0126] 从而 DW 是如下形式：

[0127] $DW = WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta nRho / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi]$ 式 (7b)

[0128] 其中 λ 和 ξ 是常数, 且如上所述, 以欧姆 - 米³ / 千克为单位测得 $\Delta nRho$ 。

[0129] 对于上述九个成员人群, λ 和 ξ 值分别为 $0.4 \times 10^2 \text{ kilograms}^2 / \text{ohm-meter}^3$ 和 1/3, 是使用被用于确定 α 和 β 参数的相同的黄金标准所确定的。使用 α 和 β 参数, λ 和 ξ 的特定值可取决于被用于确定这些值的人群, 包括这些人群的数量。同样, 如果期望, 式 (7b) 可被修改来包括附加项和拟合参数用于特定应用。为便于表述, 在讨论可应用这两个式的本公开的特征时, 式 (7a) 和 7(b) 在下文将被称为式 (7)。

[0130] 在一些情况下, 处方医师可使用基于 $\Delta nRho$ 的干燥重量预测 / 估算, 如基于式 (7) 的预测 / 估算, 作为用于设置透析进程的目标重量的、相对于最终处方值的起始点。在一个实施例中, 医师可设置比式 (7) 预测 / 估算的更高 / 更低的目标重量, 因为患者对于临床症状的易感性 / 缺乏易感性相关联于过量的体液移除。然而, 一般而言, 目标干燥重量可以在使用 $\Delta nRho$ 分析的预测 / 估算的 ± 1 千克范围内, 且在很多情况下在 ± 0.5 千克范围内。在一个实施例中, 所处方目标重量 (TDW) 可满足下式：

[0131] $WT - \Delta WT - 1.0 \leq TDW \leq WT - \Delta WT + 1.0$ 式 (8)

[0132] 或者, 在很多情况下, 满足下式：

[0133] $WT - \Delta WT - 0.5 \leq TDW \leq WT - \Delta WT + 0.5$, 式 (9)

[0134] 其中, 如上所定义地, WT 是测量 $\Delta nRho$ 时个体的重量, 且由式 6(a) 或式 6(b) 中给出 $\Delta WT = f(\Delta nRho)$ 。如将明显地, 式 (8) 和 (9) 的单位是千克。

[0135] 图 4 示出过程的上述步骤的流程图, 开始于电极的放置且结束于预测 / 估算 的干燥重量值的计算。图中使用的 18.5 值对于男性患者, 对于女性患者的对应值是 19.4。在肥胖患者的情况下, 对于男性和女性的数字分别是 18.8 和 16.4。在临床实践方面, 执行这些步骤的估算时间在五分钟数量级上, 因此使得该过程对于常规使用是完全有实践意义

的。特别对于透析患者,可就在透析进程前、就在进程后(优选时间)、和/或在进程之间的任何时间容易地获得干燥重量预测/估算,且由处方医师使用该预测/估算来建立在下一次进程过程中要从患者中移除的体液量。在一个实施例中,还可在透析进程过程中获得干燥重量预测/估算。无论何时被获取,干燥重量预测/估算可被随时间绘图来跟踪作为例如饮食和/或运动级别的变化引起的个体身体构成的变化。

[0136] 现在我们转向讨论被用于确定上述式(7a)中的 α 和 β 值的黄金标准技术。然后,使用此处公开的小腿生物阻抗过程与基于整个身体生物阻抗的现有技术之间的比较,我们示出本公开的过程的预测能力并最终对式(7a)的讨论给出结论。在这些讨论之后,我们转向式(7b)并说明其对于经受透析的患者预测/估算干燥重量的能力。

[0137] 此处使用的干燥重量预测/估算的黄金标准技术是基于通过在经受治疗的患者上执行连续小腿生物阻抗频谱分析(cBIS)测量获得的血液透析患者人群的干燥重量确定。使用(1)小腿细胞外电阻曲线和(2)归一化电阻率 ρ_N 与代表正常对象的水合状态之比的增加,的组合来确定(估算)干燥重量值(Zhu等,Physiol Meas 2008)。图5和6示出所使用的过程,图7示出代表性患者的实验性治疗方案(protocol),且图8和9示出所获得的结果。

[0138] 图5是治疗过程已经将患者带至透析进程结束时的点的男性患者的代表性曲线,该患者的重量在所期望的结束点时是他的干燥重量。特定地,曲线51是单位为 10^2 欧姆-米³/千克的 ρ_N 归一化电阻率(右手垂直轴)相对于以分钟为单位的时间(水平轴)的曲线,而曲线53是相对于时间的函数 $R(t=0)/R(t)$ (左手垂直轴),其中 R 是在5千赫测得的小腿生物阻抗电阻。垂直轴55标记了三小时,这是透析进程的常规持续时间。如图中可见, $R(t=0)/R(t)$ 曲线(曲线53)在进程开始时快速下降且然后变得基本平坦(见附图编号57),而归一化电阻率随时间增加,最终达到 18.5×10^2 欧姆-米³/千克的值,这被认为是这些实验中的男性患者的正常水合。

[0139] 图6示出用在这些实验中用于确定黄金标准干燥重量值的策略的流程形式。如这个附图中所示,平坦化和大于或等于 18.5×10^2 欧姆-米³/千克的归一化电阻率值(nRho值)的组合被认为是已经达到他的干燥重量的男性患者的表示,且因此透析过程被停止在这个点且记录下患者的重量(干燥重量)。在上文提到的Zhu等Physiol Meas中定义了平坦化,该文章的内容通过参考全部并入此处。对于女性患者,使用 19.4×10^2 欧姆-米³/千克作为已经达到她的干燥重量的患者的标准,而不是在图6的过程中和图5的曲线中的 18.5×10^2 欧姆-米³/千克。

[0140] 图7示出典型患者的完整的实验性治疗方案(如,24个透析进程)。垂直轴示出以毫升为单位的在每一个进程过程中从患者移除的体液量。对于二十个患者的人群,在研究开始时患者的平均重量(基线平均透析后重量)是78.3千克,而在透析进程结束后,是77.1千克(最终平均透析后重量,即,平均干燥重量)。这个检验标记示出那些进行了小腿生物阻抗测量的进程。用圆圈1记号所标记的进程是在此处观察到平坦化和指示患者已经达到干燥质量的 ρ_N 值(如,对于男性患者是 18.5×10^2 欧姆-米³/千克,且对于女性患者是 19.4×10^2 欧姆-米³/千克)的第一进程。因此,对于这个代表性患者,在进程12处的患者重量可被认为是黄金标准干燥重量。研究的各成员的治疗过程不是相同的,但是图7的治疗方案是代表性的。

[0141] 图 8 示出在将患者带至他们的干燥重量时上述黄金标准技术的有效性。在这个附图中,垂直轴示出单位为 10^2 欧姆-米³/千克的归一化电阻率,而第一列和第三列示出在实验(如,在图 7 的代表性患者的进程 6)的开始时透析前和透析后患者的归一化电阻率值,且第二和第四栏示出在治疗过程已经进行充分长时间段后从而患者在透析进程(如,图 7 的代表性患者的进程 12)结束时达到干燥重量的透析前和透析后患者的归一化电阻率值。第五栏示出正常对象的归一化电阻率值。在每一栏中,水平线示出归一化电阻率的平均值,这对于第一栏是 14.99 ± 0.52 ,且对于第五栏是 21.04 ± 0.3 。(对于具有小于 30 的 BMI 值的正常男性而言, $nRho$ 的平均是 $19.6 \pm 2.3 \times 10^2$ 欧姆-米³/千克,而对于女性是 $20.9 \pm 2.7 \times 10^2$ 。)如从这个附图中可见,用于定义此处使用的干燥重量的黄金标准方法增加了透析前和透析后的患者的归一化电阻率并最终使得透析后的值上至基本等于正常对象的值。

[0142] 作为黄金标准方法的另一个确定,在达到干燥重量值(如,图 7 中的透析进程 12)之后,继续该实验(IRB 批准的),每一个进程移除的体液量缓慢地增加直到患者显示出表现出太多体液的临床表现(如,抽筋、头痛、低血压)为止。对于图 7 的代表性患者,用圆圈 2 记号所标记的进程构成了第一个这样的进程。干燥重量的黄金标准应该接近于这个水平但不能达到。图 9 示出通过平坦化和等于正常对象的归一化电阻率的归一化电阻率的组合实现的每个透析进程所移除的体液足够接近但没有太过分之间的这个细线。

[0143] 特定地,图 9 比较了其中处方的重量是基于常规临床实践(第一栏)和其中处方的重量是基于上述干燥重量的黄金标准(第二栏)的透析进程的处方的目标重量(干燥重量)。水平点线标记了移除太多体液的水平,且垂直轴示出以千克为单位的在处方的重量和点线之间的差异。理想地,处方的重量应该尽可能接近该点线但是不位于其下。如图 9 中可见,此处使用的黄金标准方法实现了这个目的,而基于常规临床实践的处方示出大致散开且其中很多处方处于点线之下或基本在其之上。量化地而言,使用临床方法,处方的重量和点线之间的平均差异是 1.39 ± 2.18 千克,而使用黄金标准方法,仅是 0.75 ± 0.55 千克。

[0144] 尽管,如图 8 和 9 的数据显示,此处使用的黄金标准方法在预测/估算干燥重量方面是卓越的,但是该技术受制于需要在透析进程中执行生物阻抗测量的实际问题。如将显示地,本公开的技术克服了这个问题且允许几乎在任何时间使用少至一次的生物阻抗测量来准确地预测/估算干燥重量。

[0145] 表 1 示出采用的实验性数据。二十七个患者被随机地分为两组,第一组具有十二个患者且第二组具有十五个。对于第二组,获得干燥重量的黄金标准确定,以及在其中已经实现了黄金标准干燥重量的透析进程结束时的 WT 和 $\Delta nRho$ 值。然后通过将式 (7a) 拟合至这个数据来,执行最小二乘拟合来获得 α 和 β 值。即,第二组中的患者提供预测/估算技术的“学习”数据。

[0146] 然后在式 (7a) 中使用由此获得的 α 和 β 值,以及 WT 和 $\Delta nRho$ 测量,来计算第一组中患者的预测/估算干燥重量 (DW) 值。对于第一组中的患者也获得黄金标准干燥重量值。结果被图示于表 1 中且绘制在图 10 和 11 中。特定地,图 10 中的垂直轴示出使用式 (7a) 且 α 和 β 值分别是 $0.5 \times 10^2 \text{ kilogram}^2/\text{ohm-meter}^3$ 和 0.84 千克的以千克为单位的预测/估算干燥重量,且垂直轴示出黄金标准干燥重量,也是以千克为单位。图 10 中的斜线(基本 45°) 是对于数据点的最小二乘拟合,且具有 0.9499 的斜率和 4.177 千克的截距

(intercept)。该拟合的 R^2 值是 0.9891, 对于生物系统而言是非常高的值。

[0147] 图 11 是同样这些数据的 Bland-Altman 曲线, 其中水平轴绘出单位为千克的黄金标准和式 (7a) 值的平均, 且垂直轴示出它们的差异, 也是单位为千克。点线代表了差异的平均差异 ± 1.96 标准偏差。特定地, 在图 11 中, 平均差异是 -0.5 千克且标准偏差是 0.78 千克。如图 10 和 11 中所示, 式 (7a) 值和黄金标准值之间的关联是良好的。

[0148] 图 12 和 13 遵循图 10 和 11 的相同格式, 但是并非仅使用第一组的患者, 这些附图使用所有 27 个患者的数据。图 12 中的最小二乘线具有 0.9983 的斜率和 0.1916 的截距。在这个情况下的 R^2 值是 0.9922。图 13 中的 Bland-Altman 曲线中的差异的平均值是 0.025 千克且标准偏差是 1.3 千克。

[0149] 图 14 是采用黄金标准技术和在 Chamney 等 "A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues," Am J Clin Nutr, 2007, 85:80-89 中描述的这种类型的整个身体技术的类似实验的 Bland-Altman 曲线。在这个情况下差异的平均值是 1.83 千克且标准偏差是 2.6 千克。本公开的小腿生物阻抗过程的优越性从这个数据充分得以显现。

[0150] 图 15 和 16 示出式 (7b) 来预测 / 估算经受透析的患者的干燥重量的能力。在表 1 的患者子集, 即, 九个患者构成的子集上执行这个分析。以与上述结合式 (7a) 描述一样的方式来执行将式 (7b) 拟合至黄金标准数据。特定地, 如上所述, 使用九个患者的黄金标准数据, 确定 λ 和 ξ 值为 $0.4 \times 10^2 \text{ kilograms}^2 / \text{ohm-meter}^3$ 和 $1/3$ 。除了 λ 和 ξ 值外, 还对于九个成员人群确定式 (7b) 的 α 和 β 值, 即 α 和 β 值分别是 $0.2 \times 10^2 \text{ kilogram}^2 / \text{ohm-meter}^3$ 和 0.4 千克 (见上文)。最后, 使用下式进行使用上文引用的 Chamney 等人的全身技术的分析:

$$[0151] \quad \text{EFV}_{\text{WBM}} = 1.136 \cdot \text{wECV} - 0.43 \cdot \text{wICV} - 0.114 \cdot \text{BW}$$

[0152] 其中 EFV_{WBM} 、wECV、wICV、和 BW 被定义在 Chamney 等人的文章中, 且从下式获得干燥重量 (DW) 值:

$$[0153] \quad \text{DW} = \text{WT} - \text{EFV}_{\text{WBM}} \quad \text{式 (10)}$$

[0154] 从基线水合到干燥重量的治疗步骤被分为四个阶段, 基线是阶段 1, 且干燥重量是阶段 4。图 15 的曲线 151 绘出式 (7b) 的预测 / 估算的干燥重量和四个阶段的黄金标准干燥重量之间以千克为单位的差异, 而曲线 153 和 155 分别示出式 (7a) 和 (10) 的差异。图 16 绘出柱状形式的相同数据, 从而较好地说明估算 / 预测的干燥重量的差异的大小。如从这些附图中可见地, 式 (7a) 和 (7b) 明显比式 (10) 优越, 而在四个阶段的每一个阶段, 式 (7b) 比式 (7a) 更好。

[0155] 显然, 可使用各种计算机装置和各种编程语言和数学计算模块 (诸如 EXCEL (微软公司、雷蒙德、华盛顿)、MATHEMATICA (Wolfram Research, Champaign, 伊利诺亚州)、MATLAB (MathWorks of Natick, 马萨诸塞州) 等) 来实现这些数学过程。这些过程的结果可以是电子和 / 或纸件副本形式的, 且可以各种格式被显示, 包括表格和图形形式。此处描述的过程的软件实施例可以各种形式被存储和 / 或分布, 如, 在硬盘驱动器、磁盘、CD、闪存等上。该软件可在各种计算平台上运行, 包括个体计算机、工作站、主机等。

[0156] 基于上文, 本公开包括但不限于下述特征 / 实施例。各特征 / 实施例, 还有各段落和子段落, 可被以任何和全部组合使用。仅作为一个示例, 权利要求 24 的计算机程序可被

编程来执行其之后的任一方法,即,特征/实施例 1-17 中的任一个。对于本领域技术人员而言,从本公开中,这些和其他类型的进一步组合将变得明显。

[0157] 1. 一种预测/估算个体的干燥重量的方法,所述个体具有 BMI 值,所述方法包括:

[0158] (a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的所测得的值;

[0159] (b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值;

[0160] (c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值以及所述个体的 BMI 值来确定指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的归一化值;

[0161] (d) 确定步骤 (c) 的所述归一化值和所述归一化值的参考值之间的差值;和

[0162] (e) 使用步骤 (d) 的所述差值来确定所述个体的干燥重量的预测/估算的值。

[0163] 2. 如特征/实施例 1 所述的方法,其特征在于,步骤 (a) 的所述测得的值是电阻值。

[0164] 3. 如特征/权利要求 2 所述的方法,其特征在于,所述电阻值是在 5 千赫的频率处获得的。

[0165] 4. 如特征/实施例 1 所述的方法,其特征在于,在步骤 (b) 中,指示所述个体的小腿的所述周长尺寸 C 的所述所测得的值是使用由张力传感器控制的压力臂套获得的。

[0166] 5. 如特征/实施例 1 所述的方法,其特征在于,步骤 (c) 包括将步骤 (a) 的所述所测得的值除以所述个体的 BMI 值。

[0167] 6. 如特征/实施例 1 所述的方法,其特征在于:

[0168] (i) 所述生物阻抗测量技术采用间隔距离 L 的记录电极;且

[0169] (ii) 步骤 (c) 包括将步骤 (a) 的所述所测得的值乘以 C^2 并除以 $4\pi L$ 与 BMI 值的乘积。

[0170] 7. 如特征/实施例 1 所述的方法,其特征在于,在步骤 (d) 中使用的所述参考值是通过在至少一组参考个体上执行步骤 (a) 到 (c) 而获得的。

[0171] 8. 如特征/实施例 7 所述的方法,其特征在于,所述参考个体是正常对象。

[0172] 9. 如特征/实施例 1 所述的方法,其特征在于,在步骤 (d) 中使用的所述参考值是基于所述个体的至少一个特性确定的。

[0173] 10. 如特征/实施例 9 所述的方法,其特征在于所述个体的至少一个特性包括所述个体的性别。

[0174] 11. 如特征/实施例 9 所述的方法,其特征在于所述个体的至少一个特性包括所述个体的肥胖程度。

[0175] 12. 如特征/实施例 1 所述的方法,其特征在于,步骤 (a) 的所述所测得的值是电阻值,步骤 (c) 的所述归一化的值是电阻率值除以所述个体的 BMI,且步骤 (e) 包括估算如下形式的式:

$$[0176] \quad DW = WT - \{ \alpha \cdot (K - \rho_N) + \beta \}$$

[0177] 其中 DW 是预测/估算的干燥重量,WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时所述个体的重量, ρ_N 是步骤 (c) 的归一化值, K 是步骤 (d) 的参考值,且 α 和 β 是常数。

[0178] 13. 如特征/实施例 12 所述的方法,其特征在于, α 和 β 是通过使用由黄金标准技术确定的干燥重量值的拟合过程确定的。

[0179] 14. 如特征 / 实施例 1 所述的方法, 其特征在于, 步骤 (a) 的所述所测得的值是电阻值, 步骤 (c) 的所述归一化的值是电阻率值除以个体的 BMI, 且步骤 (e) 包括估算如下形式的式:

$$[0180] \quad DW = WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot (K - \rho_N) / (\text{欧姆} \cdot \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi]$$

[0181] 其中 DW 是预测 / 估算的干燥重量, WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时所述个体的重量, ρ_N 是步骤 (c) 的归一化值, K 是步骤 (d) 的参考值, ρ_N 和 K 的单位是欧姆 - 米³ / 千克、且 λ 和 ξ 是常数。

[0182] 15. 如特征 / 实施例 14 所述的方法, 其特征在于, λ 和 ξ 是通过使用由黄金标准技术确定的干燥重量值的拟合过程确定的。

[0183] 16. 如特征 / 实施例 1 所述的方法, 其特征在于, 所述个体患有如下中的一种或多种: 心脏衰竭、肝功能衰竭、营养失调、血栓静脉炎、慢性肾衰竭、或急性肾衰竭。

[0184] 17. 如特征 / 实施例 1 所述的方法, 其特征在于, 所述预测 / 估算的干燥重量被用于确定药剂的剂量。

[0185] 18. 如特征 / 实施例 17 所述的方法, 其特征在于, 所述药剂是利尿剂或钙通道阻滞药。

[0186] 19. 一种给患者服用的药剂, 其中所述药剂的剂量和 / 或给药方案是至少部分地基于如特征 / 实施例 1 所述的方法预测 / 确定的干燥重量确定的。

[0187] 20. 如特征 / 实施例 19 所述的药剂, 其特征在于, 所述药剂是利尿剂或钙通道阻滞药。

[0188] 21. 一种给患者服用的饮食, 其中所述饮食是至少部分地基于如特征 / 实施例 1 所述的方法预测 / 确定的干燥重量确定的。

[0189] 22. 如特征 / 实施例 21 所述的饮食, 其特征在于, 所述饮食是低钠饮食。

[0190] 23. 一种装置, 包括计算机系统, 所述计算机系统已经被编程为:

[0191] (i) 接收与特征 / 实施例 1 的步骤 (a) 和 (b) 的生物阻抗和周长测量有关的输入; 且

[0192] (ii) 使用这些输入执行特征 / 实施例 1 的步骤 (c) 到 (e)。

[0193] 24. 一种制品, 包括非易失性计算机可读存储器介质, 具有嵌入在其中的计算机可执行代码, 用于执行特征 / 实施例 1 的步骤 (c) 到 (e)。

[0194] 25. 一种计算机程序, 包括指令, 当所述指令由计算机执行时, 使得所述计算机执行如特征 / 实施例 1 的方法。

[0195] 26. 一种为个体建立目标干燥重量的方法, 所述个体具有 BMI 值, 所述方法包括:

[0196] (a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外液体体积的所测得的电阻值 R;

[0197] (b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值;

[0198] (c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值、个体的身体质量指数 (BMI) 值、和以下形式的式子来确定指示个体的小腿的细胞外液体体积的归一化电阻率值 ρ_N :

$$[0199] \quad \rho_N = R \cdot C^2 / (4 \pi L \cdot \text{BMI});$$

[0200] (d) 使用如下形式的式来确定步骤 (c) 的归一化值 ρ_N 和归一化值的参考值 K 之间的差值 $\Delta n\text{Rho}$:

- [0201] $\Delta nRho = -(\rho_N - K)$;和
- [0202] (e) 使用步骤 (d) 的差值来确定目标干燥重量 ;
- [0203] 其中目标干燥重量 TDW 满足下式 :
- [0204] $WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta) - 1.0$
- [0205] $\leq TDW \leq$
- [0206] $WT - (\alpha \cdot \Delta nRho + \beta) + 1.0$
- [0207] 其中所述式单位为千克、WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时的个体重量、且 α 和 β 预确定的常数。
- [0208] 27. 如特征 / 实施例 26 所述的方法,其特征在于,在步骤 (c) 中使用的所述参考值是通过在至少一组参考个体上执行步骤 (a) 到 (c) 而获得的。
- [0209] 28. 如特征 / 实施例 27 所述的方法,其特征在于,所述参考个体是正常对象。
- [0210] 29. 如特征 / 实施例 26 所述的方法,其特征在于,在步骤 (d) 中使用的所述参考值是基于所述个体的至少一个特性确定的。
- [0211] 30. 如特征 / 实施例 29 所述的方法,其特征在于所述个体的至少一个特性包括所述个体的性别。
- [0212] 31. 如特征 / 实施例 29 所述的方法,其特征在于所述个体的至少一个特性包括所述个体的肥胖程度。
- [0213] 32. 如特征 / 实施例 26 所述的方法,其特征在于, α 和 β 是通过使用由黄金标准技术确定的干燥重量值的拟合过程确定的。
- [0214] 33. 如特征 / 实施例 26 所述的方法,其特征在于,所述个体患有如下中的一种或多种 :心脏衰竭、肝功能衰竭、营养失调、血栓静脉炎、慢性肾衰竭、或急性肾衰竭。
- [0215] 34. 如特征 / 实施例 26 所述的方法,其特征在于,所述目标干燥重量被用于确定药剂的剂量。
- [0216] 35. 如特征 / 实施例 34 所述的方法,其特征在于,所述药剂是利尿剂或钙通道阻滞药。
- [0217] 36. 一种给患者服用的药剂,其中所述药剂的剂量和 / 或给药方案是至少部分地基于如特征 / 实施例 26 所述的方法建立的目标干燥重量确定的。
- [0218] 37. 如特征 / 实施例 36 所述的药剂,其特征在于,所述药剂是利尿剂或钙通道阻滞药。
- [0219] 38. 一种给患者服用的饮食,其中所述饮食是至少部分地基于如特征 / 实施例 26 所述的方法建立的目标干燥重量确定的。
- [0220] 39. 如特征 / 实施例 38 所述的饮食,其特征在于,所述饮食是低钠饮食。
- [0221] 40. 一种装置,包括计算机系统,所述计算机系统已经被编程为 :
- [0222] (i) 接收与特征 / 实施例 26 的步骤 (a) 和 (b) 的生物阻抗和周长测量有关的输入 ;且
- [0223] (ii) 使用这些输入执行特征 / 实施例 26 的步骤 (c) 到 (e)。
- [0224] 41. 一种制品,包括非易失性计算机可读存储器介质,具有嵌入在其中的计算机可执行代码,用于执行特征 / 实施例 26 的步骤 (c) 到 (e)。
- [0225] 42. 一种计算机程序,包括指令,当所述指令由计算机执行时,使得所述计算机执

行如特征 / 实施例 26 的方法。

[0226] 43. 一种为个体建立目标干燥重量的方法,所述个体具有 BMI 值,所述方法包括:

[0227] (a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外液体体积的所测得的电阻值 R ;

[0228] (b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值;

[0229] (c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值、个体的身体质量指数 (BMI) 值、和以下形式的式子来确定指示个体的小腿的细胞外液体体积的归一化电阻率值 ρ_N :

[0230] $\rho_N = R \cdot C^2 / (4 \pi L \cdot \text{BMI})$;

[0231] (d) 使用如下形式的式来确定步骤 (c) 的归一化值 ρ_N 和归一化值的参考值 K 之间的差值 $\Delta nRho$:

[0232] $\Delta nRho = -(\rho_N - K)$; 和

[0233] (e) 使用步骤 (d) 的差值来确定目标干燥重量;

[0234] 其中目标干燥重量 TDW 满足下式:

[0235] $WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta nRho / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi] - 1.0$

[0236] $\leq \text{TDW} \leq$

[0237] $WT - \lambda \cdot \exp[(100 \cdot \Delta nRho / (\text{欧姆} - \text{米}^3 / \text{千克}))^\xi] + 1.0$

[0238] 其中该式单位为千克、WT 是在执行步骤 (a) 和 (b) 时的个体重量、 ρ_N 和 K 单位为欧姆 - 米³/ 千克、且 λ 和 ξ 是常数。

[0239] 44. 如特征 / 实施例 43 所述的方法,其特征在于,在步骤 (d) 中使用的所述参考值是通过在至少一组参考个体上执行步骤 (a) 到 (c) 而获得的。

[0240] 45. 如特征 / 实施例 44 所述的方法,其特征在于,所述参考个体是正常对象。

[0241] 46. 如特征 / 实施例 43 所述的方法,其特征在于,在步骤 (d) 中使用的所述参考值是基于所述个体的至少一个特性确定的。

[0242] 47. 如特征 / 实施例 46 所述的方法,其特征在于所述个体的至少一个特性包括所述个体的性别。

[0243] 48. 如特征 / 实施例 46 所述的方法,其特征在于所述个体的至少一个特性包括所述个体的肥胖程度。

[0244] 49. 如特征 / 实施例 43 所述的方法,其特征在于, λ 和 ξ 是通过使用由黄金标准技术确定的干燥重量值的拟合过程确定的。

[0245] 50. 如特征 / 实施例 43 所述的方法,其特征在于,所述个体患有如下中的一种或多种:心脏衰竭、肝功能衰竭、营养失调、血栓静脉炎、慢性肾衰竭、或急性肾衰竭。

[0246] 51. 如特征 / 实施例 43 所述的方法,其特征在于,所述目标干燥重量被用于确定药剂的剂量。

[0247] 52. 如特征 / 实施例 51 所述的方法,其特征在于,所述药剂是利尿剂或钙通道阻滞药。

[0248] 53. 一种给患者服用的药剂,其中所述药剂的剂量和 / 或给药方案是至少部分地基于根据如特征 / 实施例 43 所述的方法建立的目标干燥重量确定的。

[0249] 54. 如特征 / 实施例 53 所述的药剂,其特征在于,所述药剂是利尿剂或钙通道阻滞药。

[0250] 55. 一种给患者服用的饮食,其中所述饮食是至少部分地基于如特征 / 实施例 43 所述的方法建立的目标干燥重量确定的。

[0251] 56. 如特征 / 实施例 55 所述的饮食,其特征不在于,所述饮食是低钠饮食。

[0252] 57. 一种装置,包括计算机系统,所述计算机系统已经被编程为:

[0253] (i) 接收与特征 / 实施例 43 的步骤 (a) 和 (b) 的生物阻抗和周长测量有关的输入;且

[0254] (ii) 使用这些输入执行特征 / 实施例 43 的步骤 (c) 到 (e)。

[0255] 58. 一种制品,包括非易失性计算机可读存储器介质,具有嵌入在其中的计算机可执行代码,用于执行特征 / 实施例 43 的步骤 (c) 到 (e)。

[0256] 59. 一种计算机程序,包括指令,当所述指令由计算机执行时,使得所述计算机执行如特征 / 实施例 43 的方法。

[0257] 60. 一种为减少个体的体液过多的方法,所述个体具有 BMI 值,所述方法包括:

[0258] (a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的所测得的值;

[0259] (b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值;

[0260] (c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值以及所述个体的 BMI 值来确定指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的归一化值;

[0261] (d) 确定步骤 (c) 的所述归一化值和所述归一化值的参考值之间的差值;

[0262] (e) 使用步骤 (d) 的所述差值来确定所述个体的干燥重量的预测 / 估算的值;和

[0263] (f) 至少部分地基于所预测 / 估算的干燥重量来减少个体的体液过多。

[0264] 61. 一种药剂,用在用于减少个体的体液过多的方法中,所述方法包括如下步骤:

[0265] (a) 使用生物阻抗测量技术来获得指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的所测得的值;

[0266] (b) 获得指示所述个体小腿的周长尺寸 C 的所测得的值;

[0267] (c) 从步骤 (a) 和 (b) 的所测得的值以及所述个体的 BMI 值来确定指示所述个体的小腿的细胞外体液体积的归一化值;

[0268] (d) 确定步骤 (c) 的所述归一化值和所述归一化值的参考值之间的差值;

[0269] (e) 使用步骤 (d) 的所述差值来确定所述个体的干燥重量的预测 / 估算的值;和

[0270] (f) 通过至少部分地基于所预测 / 估算的干燥质量来确定该药剂的剂量和 / 或管理方案,从而减少个体的体液过多。

[0271] 62. 如特征 / 实施例 61 所述的药剂,其特征不在于,所述药剂是利尿剂。

[0272] 本领域的技术人员根据上述公开将清楚不背离本发明的范围和精神的修改。特定地,可使用上述和图 5-9 中图示的那个之外的黄金标准技术,来确定拟合系数。且,当然,可在拟合过程中,按需使用更多(或更少)的个体。以下的权利要求旨在覆盖本文阐述的特定实施例以及上述和其他类型的这些实施例的修改、变型和等价方案。

[0273] 表 1

[0274]

患者	性别	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	黄金标准 DW (kg)	预测的 DW (kg)
1	F	72	166	57.8	55.5	56.1
2	M	74	153	71.5	68.0	68.4
3	F	55	165	90.9	88.8	87.5
4	M	42	174	67.0	64.8	65.6
5	F	61	164	53.1	51.2	51.3
6	F	45	159	98.9	95.6	96.8
7	M	66	157	56.9	51.9	53.6
8	M	34	164	60.6	59.4	60.1
9	M	62	180	67.4	64.2	65.4
10	F	54	154	74.8	73.3	73.4
11	M	64	183	84.8	82.6	83.4
12	M	51	162	56.9	54.7	54.4
13	F	56	162	99.5	98.7	97.3
14	M	68	164	67.2	66.5	64.5
15	F	61	162	56.5	54.4	55.2
16	M	52	176	68.8	67.1	65.8
17	M	66	185	61.9	61.3	58.2

[0275]

18	F	49	162	83.7	82.6	81.3
19	M	42	178	73.8	71.6	72.3
20	M	57	173	91.5	87.9	90.0
21	M	26	175	75.9	75.3	75.0
22	F	63	174	64.2	63.7	62.3
23	M	46	166	100.3	98.7	97.8
24	M	44	175	73.6	69.5	70.6
25	F	57	146	54.6	54.4	53.0
26	M	61	177	90.0	89.4	88.3
27	F	39	155	83.0	79.2	80.8

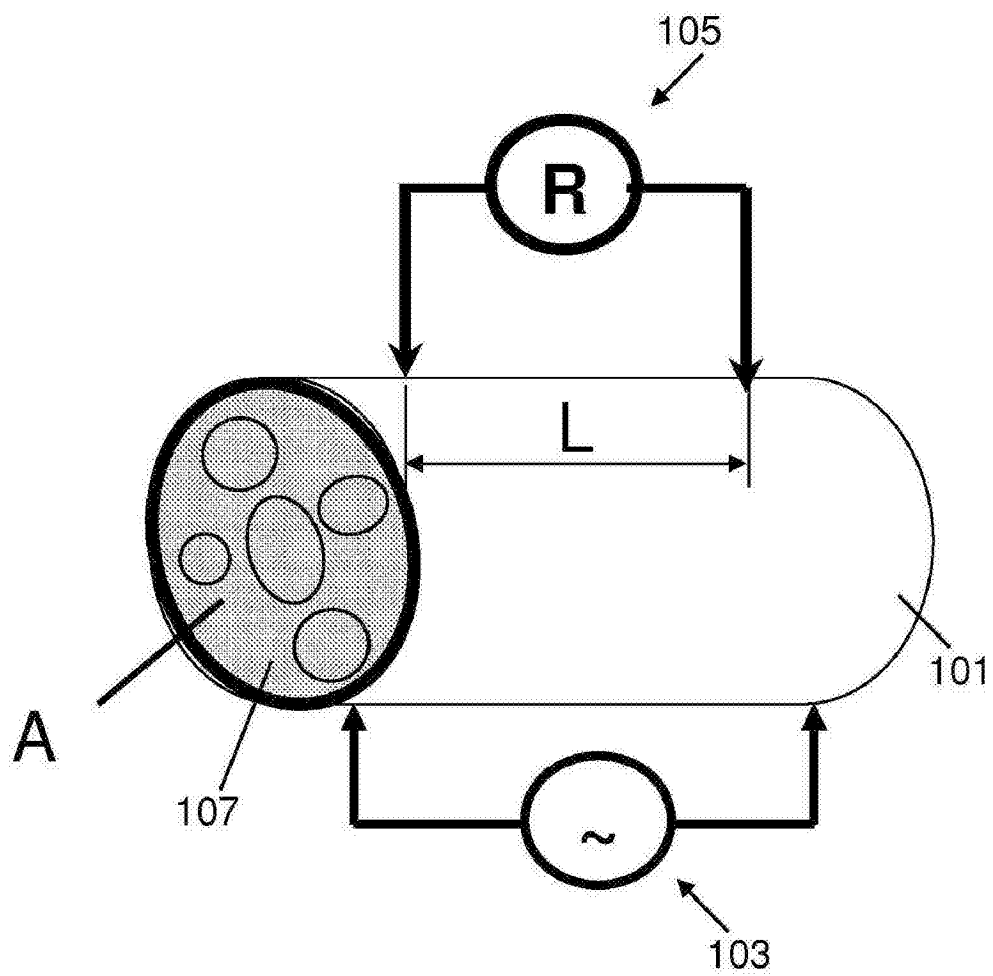


图 1

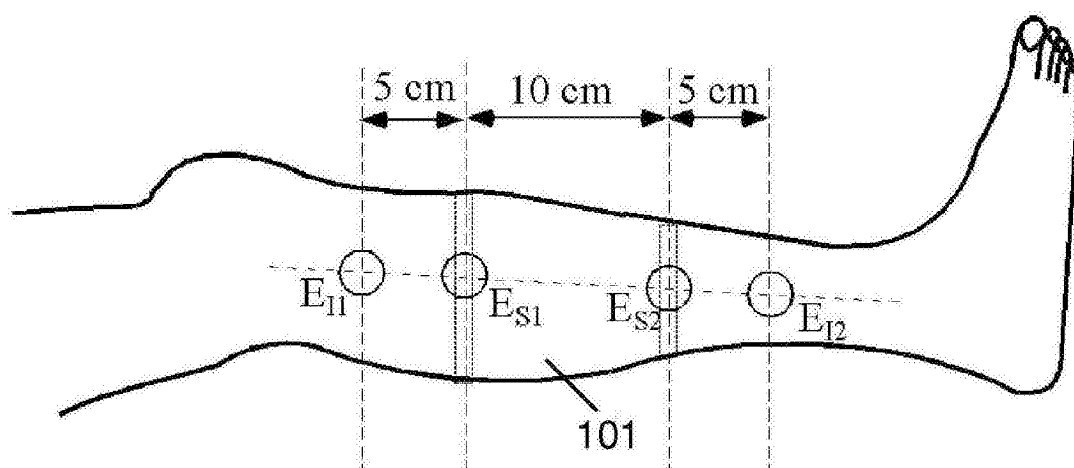


图 2

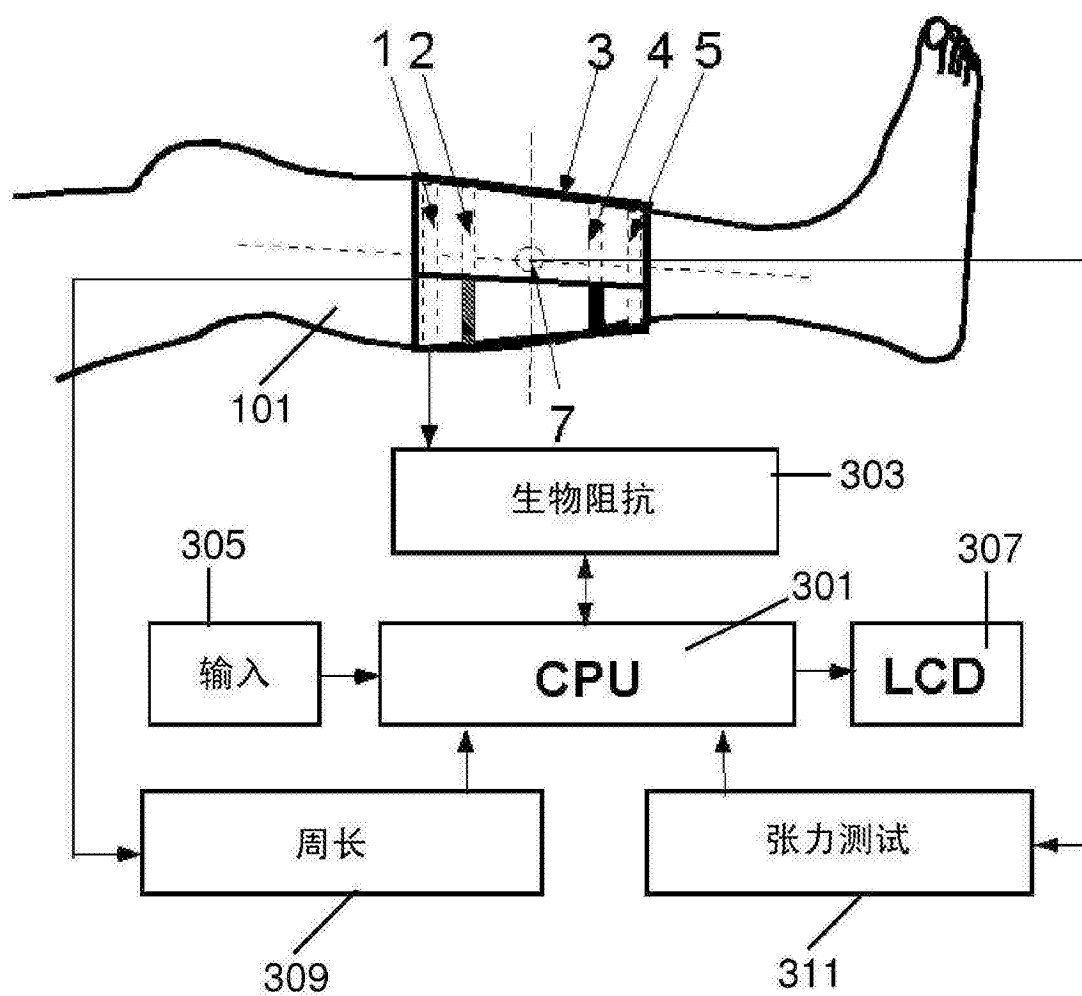


图 3

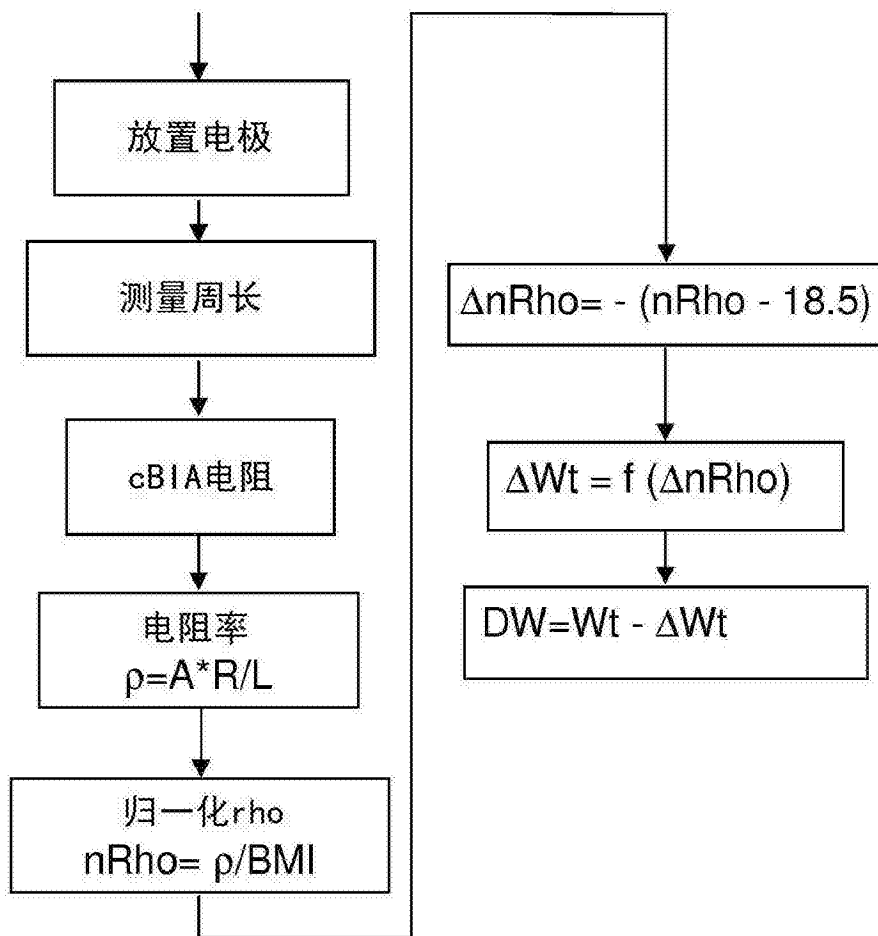


图 4

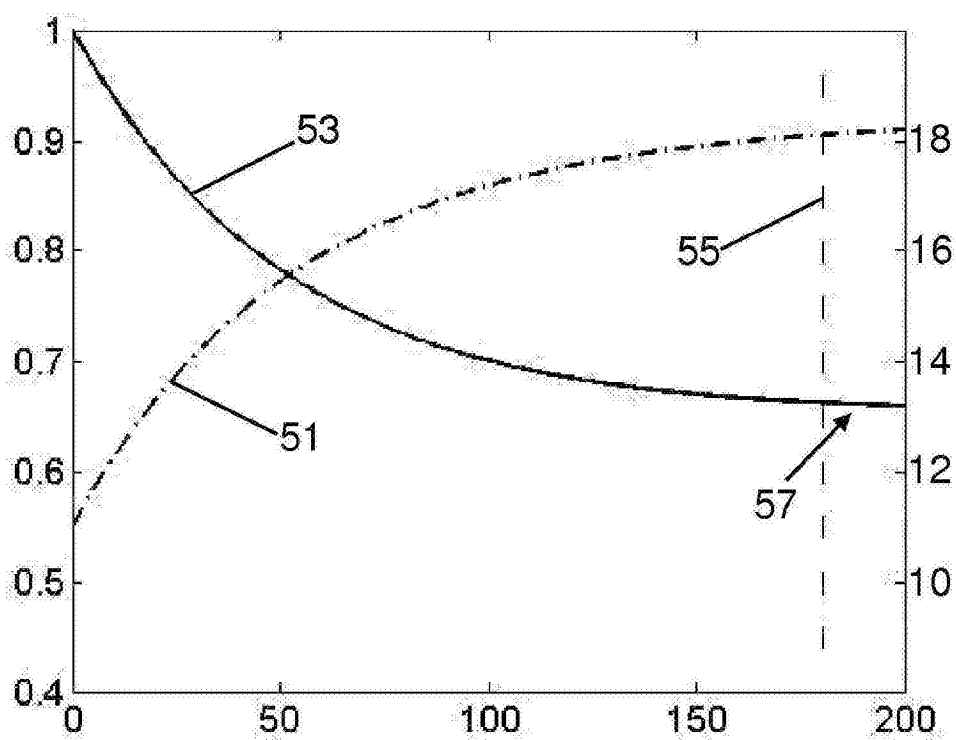


图 5

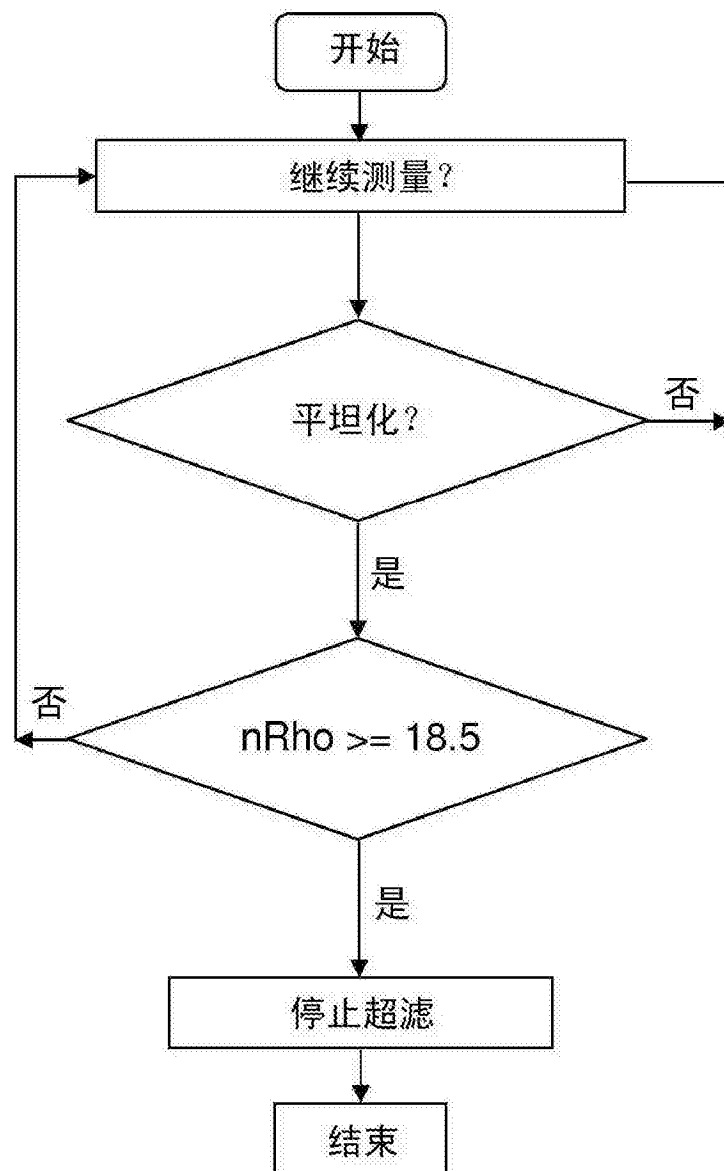


图 6

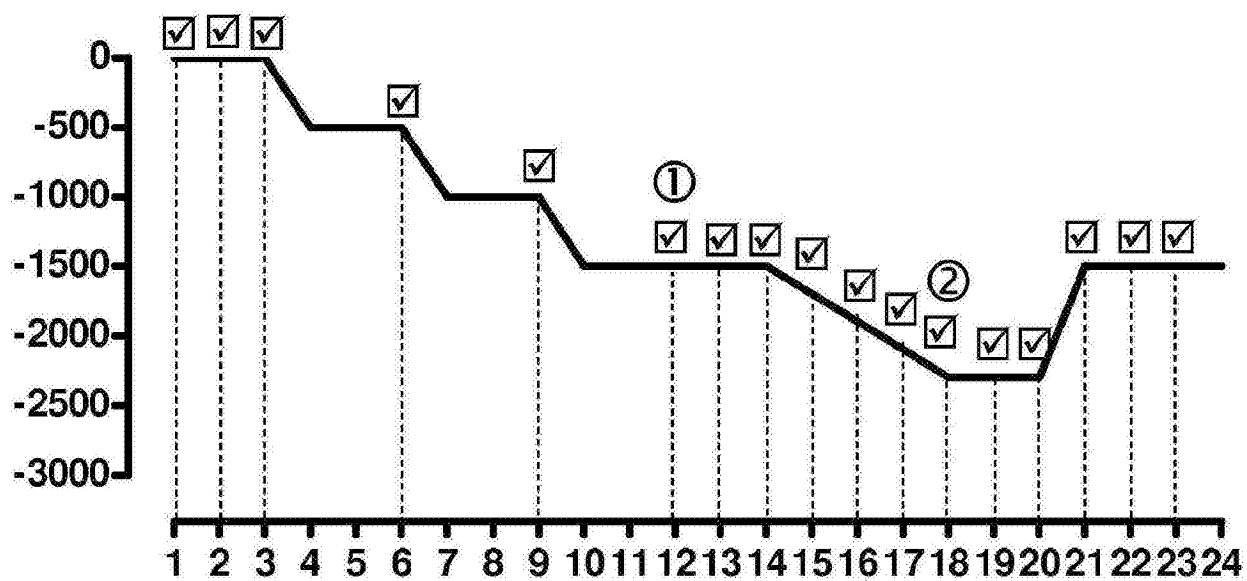


图 7

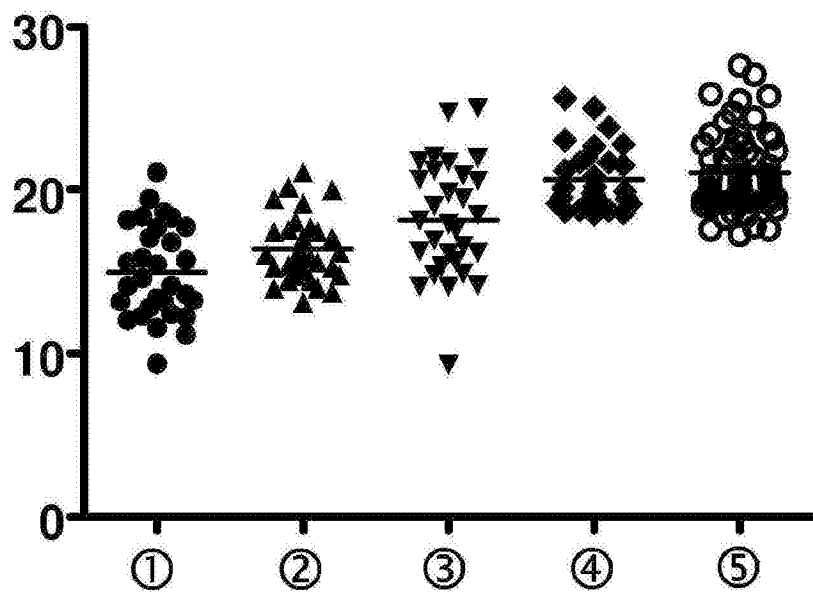


图 8

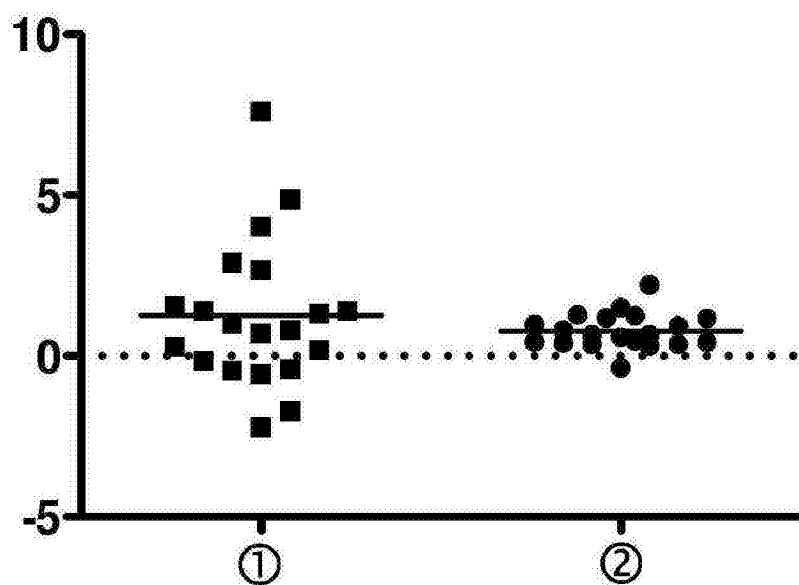


图 9

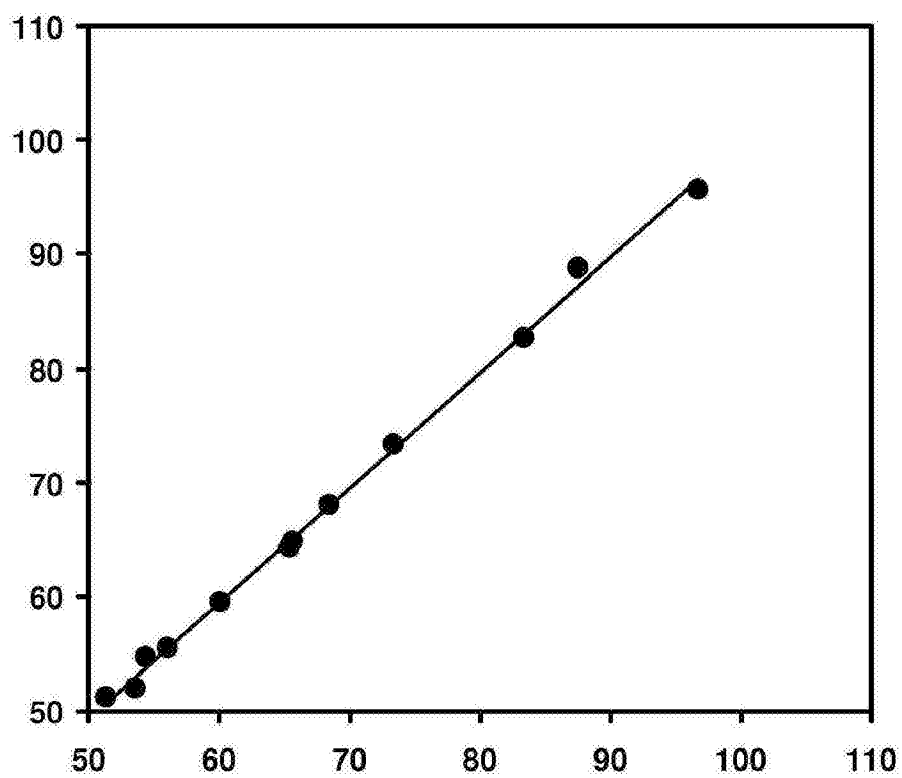


图 10

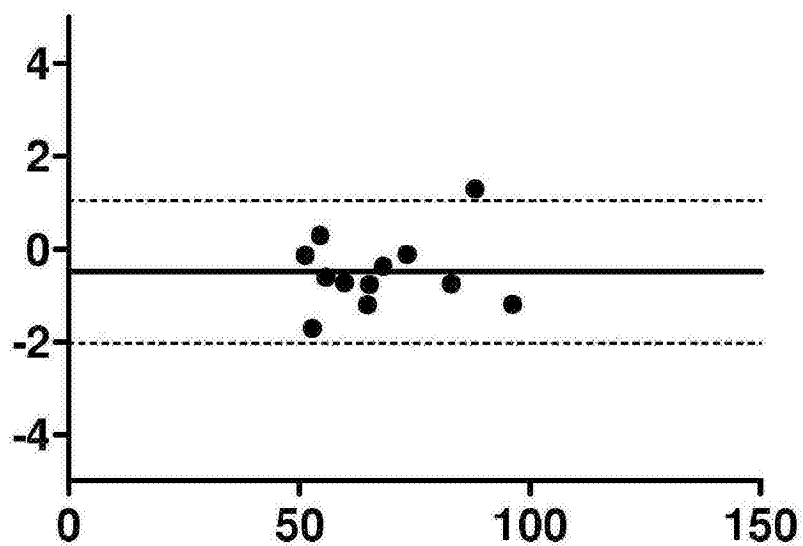


图 11

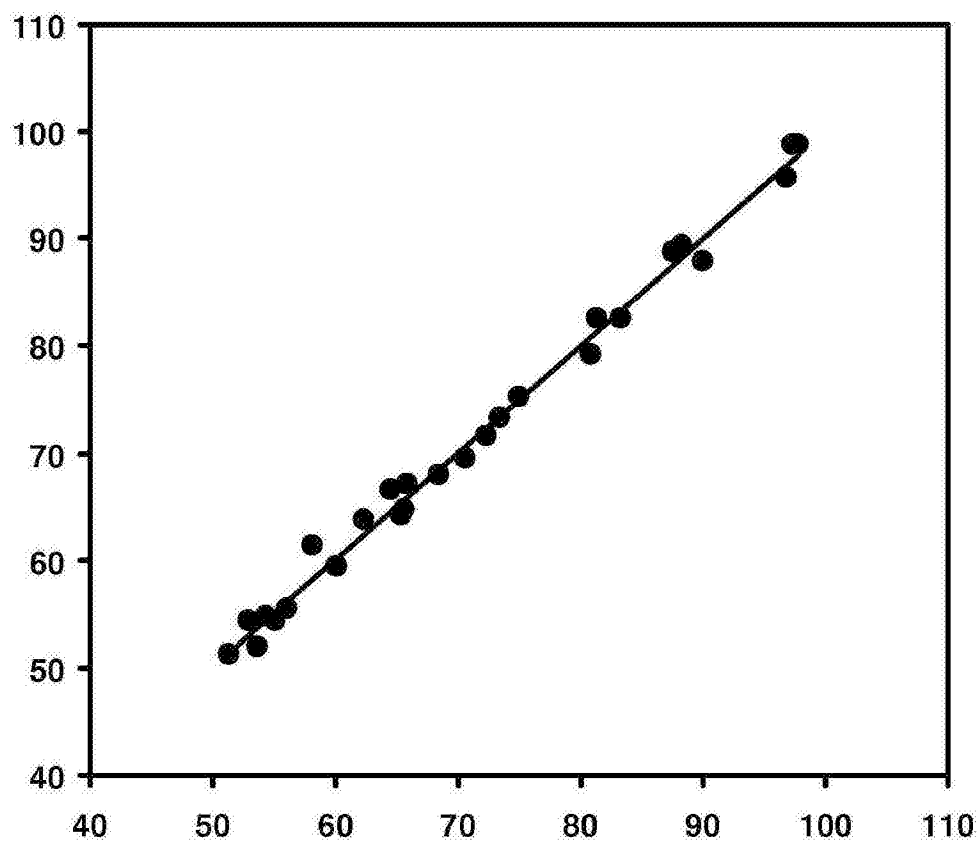


图 12

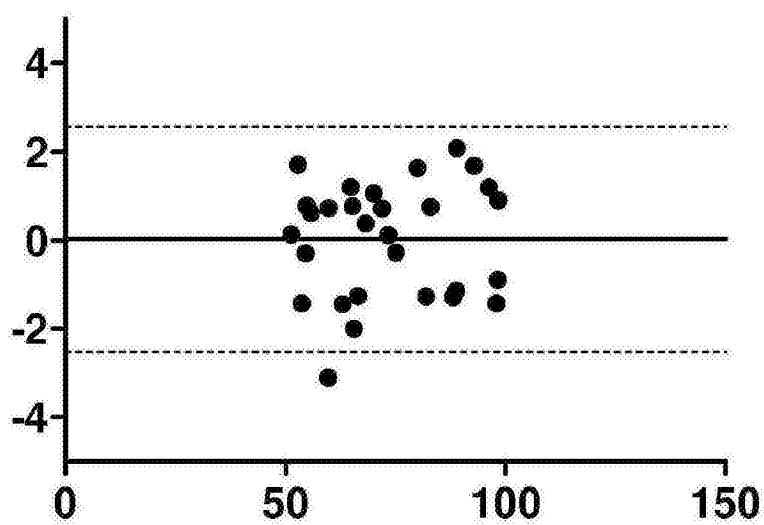


图 13

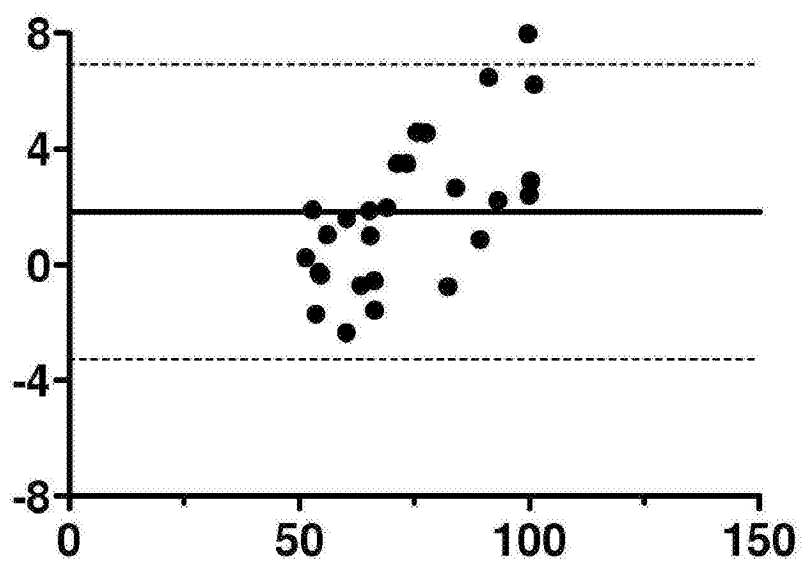


图 14

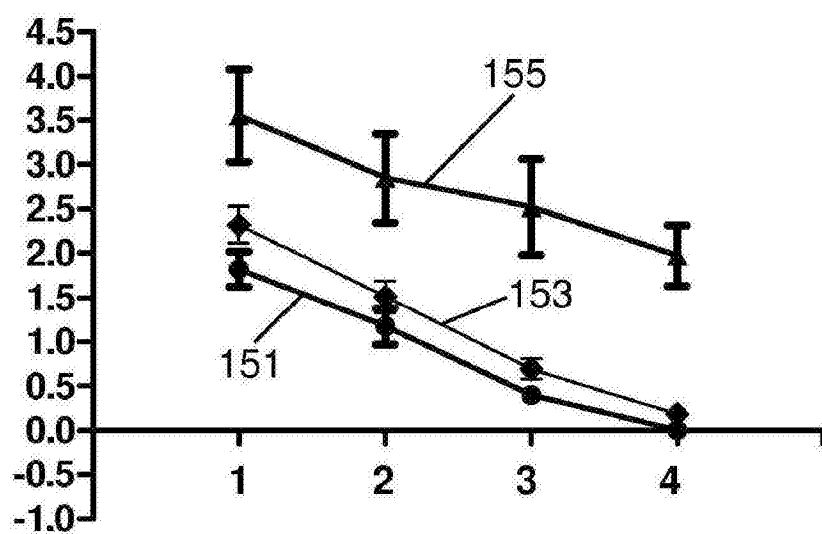


图 15

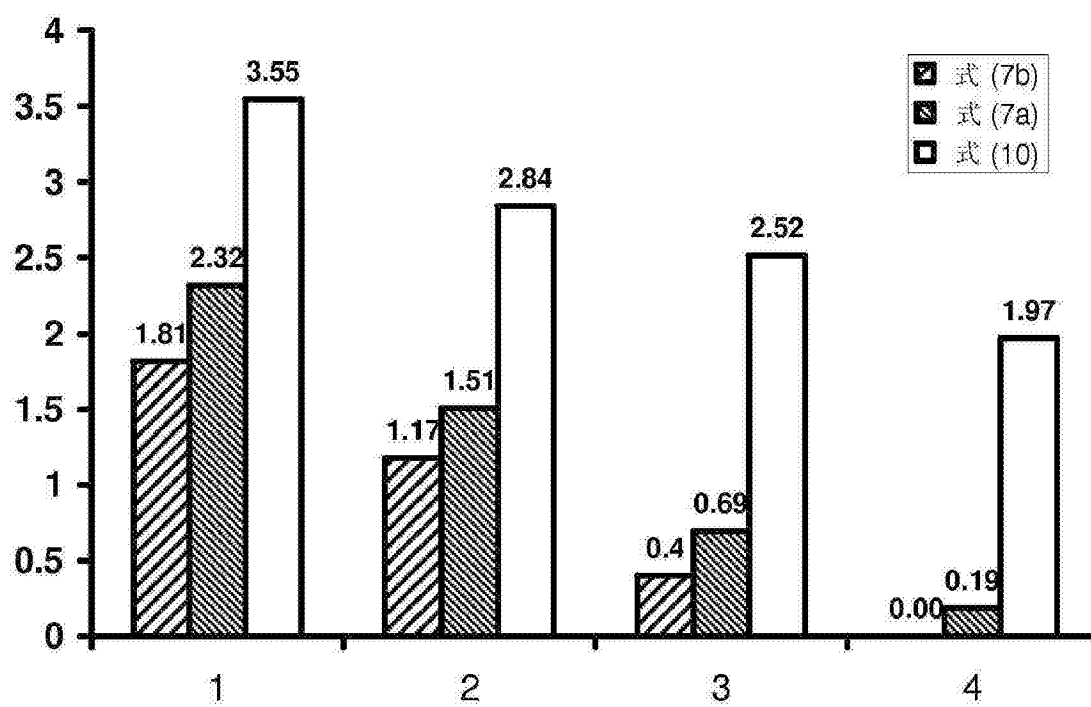


图 16