

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.10.018

医学信号处理与医学仪器

基于AFE4403模拟前端新生儿经皮黄疸测量模块设计

冯驰¹, 陈文建¹, 付威威², 周哲², 李莉³, 李颖³, 胡晓明³

1.南京理工大学电子工程与光电技术学院, 江苏 南京 210094; 2.中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215163;

3.首都儿科研究所附属儿童医院, 北京 100020

【摘要】便携式医疗监护设备在近年呈现出良好的发展趋势, 该文从无创、动态测量、便携医疗器械角度出发, 选择生物探测模拟前端AFE4403设计改进, 进行新生儿胆红素浓度测量。不同于现有的手持式经皮黄疸仪, 本模块光学前端设计采用双光源、单探测器的双波长法原理, 通过相应算法计算出胆红素浓度变化趋势。所设计的黄疸检测模块具有低功耗、连续测量、体积小等特点, 且实验结果可明确反映新生儿胆红素值变化, 并可扩展蓝牙功能, 实现实时监控预警, 可对胆红素浓度异常的患儿及时发现并采取治疗。

【关键词】模拟前端; AFE4403; 朗伯比尔定律; 无创检测; 小波去噪; Matlab

【中图分类号】TH772.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)10-1069-05

Design of neonatal jaundice transcutaneous measurement based on AFE4403 analog front end

FENG Chi¹, CHEN Wen-jian¹, FU Wei-wei², ZHOU Zhe², LI Li³, LI Ying³, HU Xiao-ming³

1. School of Electronic and Optical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China; 2. Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Science, Suzhou 215163, China; 3. Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Abstract: In recent years, portable medical monitoring device shows good development trend. Depend on the perspective of noninvasive, dynamic measurement, portable medical equipment, biosensor AFE4403 analog front end design is improved for neonatal bilirubin concentration measurement. Different from conventional hand-held transcutaneous jaundice meter, the optical front-end design in the module has dual sources, dual wavelength method of single detector for calculating the change trend of neonatal bilirubin concentration. The designed jaundice noninvasive detection module has the characteristics of low power consumption, small size, continuous measurement, and the experimental results clearly reflect the change of neonatal bilirubin value. Bluetooth functionality can also be added to realize real-time monitoring and early warning, timely observe the newborns with abnormal bilirubin concentration and take an appropriate treatment.

Key words: analog front end; AFE4403; Lambert-Beer's law; noninvasive measurement; wavelet denoising; Matlab

前言

新生儿黄疸是指新生儿时期, 由于胆红素代谢异常, 引起血液中胆红素浓度升高, 而出现于皮肤、黏膜及巩膜黄染的病症。若不及时治疗会导致中枢神经系统受损, 产生胆红素脑病, 并发核黄疸或脑组

织损害, 严重威胁新生儿生命和健康, 有较高死亡率^[1]。传统方法静脉血清胆红素测定一直是诊断新生儿高胆红素血症的金标准, 但新生儿需从股静脉抽取静脉血, 有一定难度, 且对患儿皮肤有损伤, 增加了出血和感染的机会。此外, 在治疗过程中需密切监测胆红素浓度变化, 如果反复抽血对新生儿损伤更大^[2]。经皮黄疸仪是一种较为直观且对新生儿无损伤的胆红素浓度测量仪器, 主要原理是利用皮肤中胆红素对光的吸收反射作用, 将光源入射皮肤后的反射光信号转化为胆红素浓度。现有手持式经

【收稿日期】2016-06-18

【作者简介】冯驰, 男, 硕士, 研究方向: 嵌入式系统开发、智能传感器应用, E-mail: ruacool@163.com

【通信作者】陈文建, 男, 教授, 研究方向: 光电仪器与系统、光纤应用技术, E-mail: chenwj@mail.njust.edu.cn

皮黄疸仪测量时需人工操作,对于需要时刻关注胆红素浓度值的黄疸患儿来说无法实现动态监测^[3-4]。本文根据胆红素浓度光学测量方法原理,使用AFE4403模拟前端进行测量,采用双光源、单探测器测量前端设计方案,结合MSP430单片机及其他外围电路设计经皮黄疸测量模块,对光电信号进行采集、放大、A/D转换,以及简单的滤波处理,之后根据胆红素浓度转换原理计算出胆红素浓度值,达到实时监控目的^[5]。

1 胆红素浓度测量原理及算法

胆红素浓度测量基于双波长法,根据3层皮肤模型,即表皮层、真皮层和皮下组织层。皮肤模型中各层的折射率均取1.4,表皮层厚度取0.007 cm,真皮层厚度0.113 cm,皮下组织厚度取 1×10^8 cm代表无穷大,这说明光子除扩散反射逃逸外,一直在皮肤内进行传输,不会通过透射脱离皮肤进入光学参数未知的其他组织。测量时,蓝光(460 nm)、绿光(550 nm)光源交替发光,入射皮肤,根据胆红素对460 nm波长光具有很好的吸收特性,将460 nm波长光入射皮肤,反射光携带皮肤组织信息,然而血红蛋白、黑色素均对460 nm波长光也存在一定吸收^[6],这部分影响需要被去除。

我国新生儿普遍出生1周内黑色素细胞发育不完全,皮肤色素层单薄,黑色素生成很少或几乎不生成,故黑色素影响可忽略不计。为了去除血红蛋白影响,寻找与460 nm处血红蛋白摩尔吸光系数相同的波长点550 nm(作为第二波长)测量吸收值 A_{550} ,此波长处胆红素的摩尔吸收几乎为零,所以对两波长吸收值进行差分运算 $A_{460}-A_{550}$ 得到的值即去除了血红蛋白的影响^[7]。模拟电信号在单片机中由A/D转换为数字电信号,然后此数字电信号经过放大、比较,成为携带信息的3个值,依次按460、550 nm设置为 x' 、 y' ,利用单片机编程得到以下算法 $k=x'-y'$,去除血红蛋白和黑色素的吸收影响输出值 k ,此值 k 与胆红素的吸收值相关。根据公式(1)朗伯比尔(Lambert-Beer)定律:

$$k=A=\varepsilon \cdot b \cdot c$$

(1)

其中 ε 为摩尔吸光系数, b 为光程, c 为浓度,可知 k 值仅与胆红素摩尔吸光系数、光程长和胆红素浓度有关。因为 ε 和 b 值已知,根据以下算法 $c=k/(\varepsilon \cdot b)$ 便可求得经皮胆红素摩尔值, $X=c$,其中光程 b 的单位为cm,之后,将测量值与标准值进行标定,确定 $y=ax+b$,转换系数^[8]。

2 硬件设计

本文硬件电路使用模拟前端AFE4403改进的光

电探头组合单片机MSP430F5529搭建,辅以外围电路如电源电路、诊断电路、单片机复位电路以及传输数据的USB接口电路等。整体结构图如图1所示。

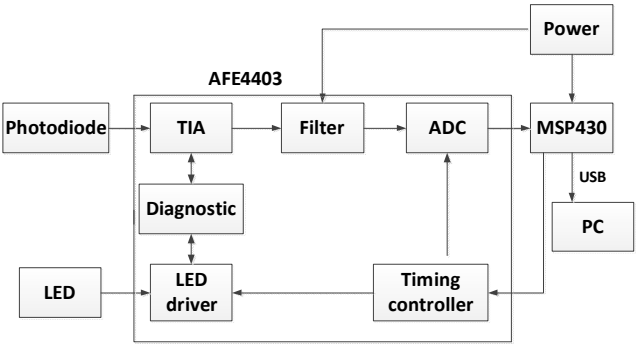


图1 硬件结构示意图
Fig.1 Schematic diagram of hardware structure

AFE4403是一款功能强大的模拟前端,模拟前端芯片包含集成双路LED驱动和针对传感器以及LED的故障检测诊断功能,110 dB动态范围,22位模数转换器的低噪声接收器通道。为了简化计时要求,提供低抖动时钟,并集成由外部晶振供频的振荡器,通过SPI接口与外部处理器MSP430F5529通信,接收指令并发送数据,可以选择在单片机中缓存数据或通过USB接口将数据发送至PC端,观察信号变化,进行算法分析^[9]。

本文将原心率血氧测量前端改装为双波长法胆红素测量前端,不同于现有手持式经皮黄疸仪前端设计。本模块前端由两个LED、两片滤光片和一个光电探测器组成,省去了手持式经皮黄疸仪光纤传输及分光棱镜部分,大大减少空间,示意图如图2所示。工作时LED交替闪烁发光,通过460、550 nm波长窄带滤光片后得到460 nm及550 nm波长入射光,经皮肤出射光被光电探测器接收,AFE4403提供4条通道信号采样,分别为LED1信号、LED1环境光信号、LED2信号、LED2环境光信号,其中环境光信号为关灯时背景光信号,用于去除环境光干扰。使用时将前端贴于婴儿额头,在PC端控制开始数据采集。具体设备实物图如图3所示。

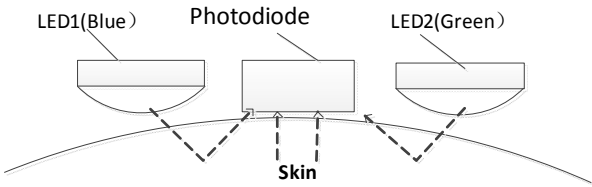


图2 探测前端示意图
Fig.2 Schematic diagram of probe

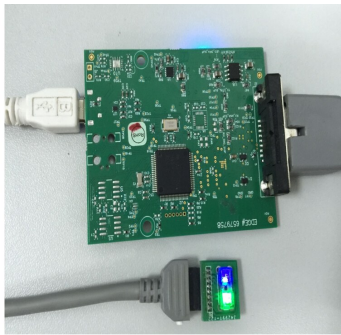


图3 AFE4403 经皮黄疸测量模块实物图

Fig.3 Picture of AFE4403 jaundice transcutaneous measurement module

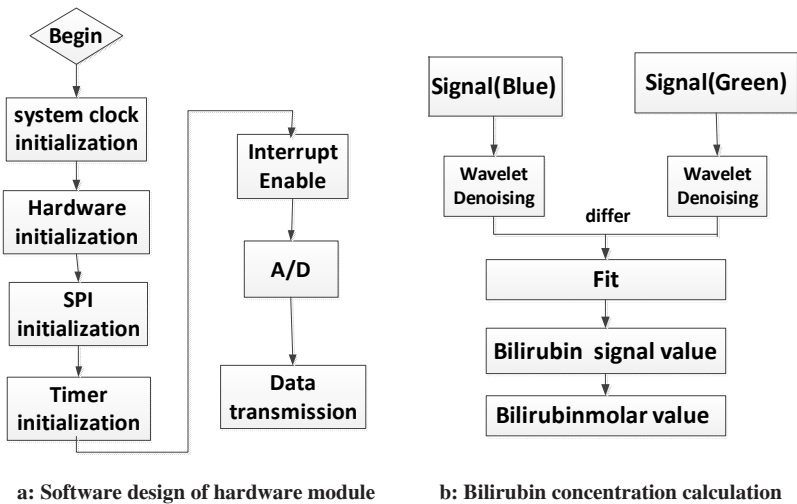


图4 AFE4403 采集及胆红素浓度计算流程图

Fig.4 Flow diagram of AFE4403 collection and bilirubin concentration calculation

两灯环境光信号,之后会在下个1/4周期内进行模数转换,发送到单片机进而发送到PC端,PC端可显示脉搏信号图,用于判定信号质量。PC端接收的数据存储在 excel 中,在 Matlab 中进行小波去噪以及胆红素浓度转换算法。

4 实验与数据处理

标定实验于首都儿科研究所附属儿童医院进行,选择出生黄疸患儿1名跟踪采集,以及其他健康患儿3名分散采集对比。出生黄疸患儿胆红素浓度变化范围大,数据跨度明显,对于标定、拟合方程有利,故选择黄疸患儿数据进行初步拟合方程计算,具体步骤为:使用3M医用胶带将黄疸测量模块探测前端贴于黄疸患儿额头,如图5所示,适当调节探头位置保证探头紧贴皮肤,试采集阶段在PC端观察信号,调节两个LED电流值,使得两个LED信号电压值有一定相差,选择LED总驱动电压1V,放大器放大倍数50k,以便增大信噪比,有明显心率波形且稳定时

3 系统软件设计

系统软件设计分为两个部分:模块部分及胆红素浓度转换部分。模块部分完成各个模块上电初始化、AFE4493 初始化、SPI 初始化、系统时钟初始化、相关硬件初始化、定时器初始化以及中断使能、寄存器配置等。胆红素浓度转换部分在 Matlab 中进行,包括信号值差分、小波去噪、数据拟合求均值、浓度值计算等^[10]。具体流程如图4所示。

完成模块初始化后开始测量,单片机产生定时器中断,模拟前端在一个周期内采集蓝、绿光信号及

开始正式采集数据。单组测量每次连续采集1min,存储数据,同时用JM103型手持式经皮黄疸仪在测量部位进行一次胆红素浓度标准值读取,记录对应数值,每天不同时段获得多组上述数据^[11]。

图6所示为信号值波形显示界面。由于人体血氧脉搏影响,所以信号值呈心率波动,这也是信号良好的一个特征,波形由于干扰产生一些毛刺。从上至下依次为蓝光信号值、蓝光环境光信号值、绿光信号值、绿光环境光信号值^[12]。根据图4数据处理软件流程,每组蓝、绿光信号首先分别减去相应环境光,之后对两个波长信号值进行db5小波3层默认阈值去噪,结果如图7b所示,去噪效果良好,为后面拟合准确性提供了保证。将去噪后数据提取出来,对两个波长信号数据差分,进行拟合处理并分散求均值,之后带入朗伯比尔定律方程,将每组测量信号值与胆红素浓度标准值拟合,确定浓度值转换方程^[13-14]。

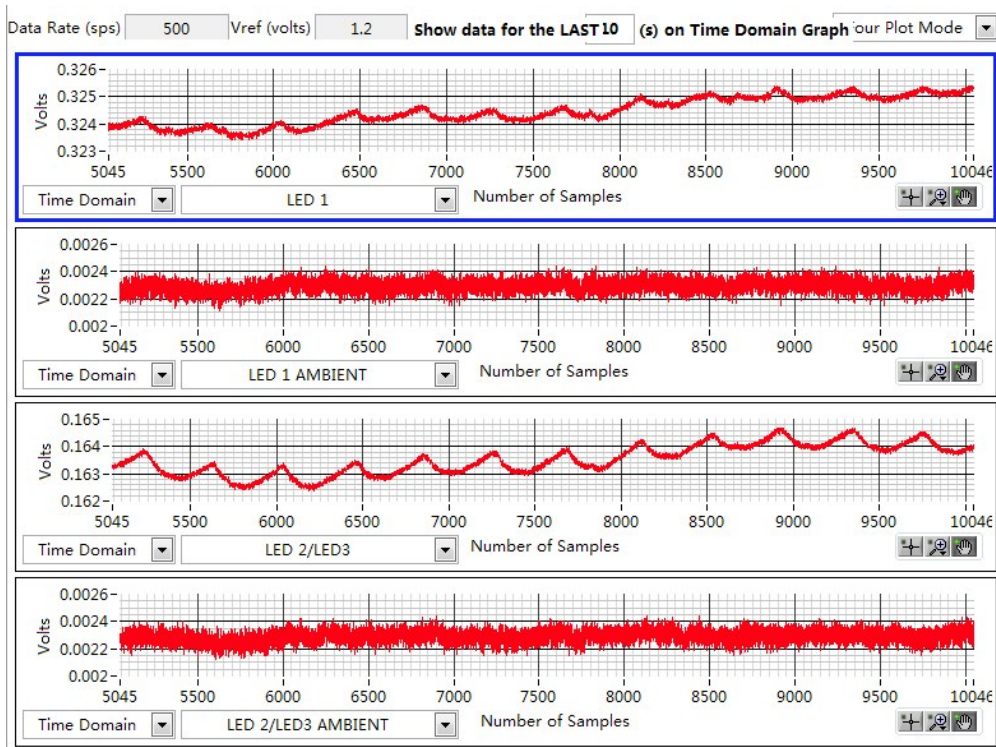
两个LED灯初始光强、放大倍数不同,转换方程会呈现不同结果。本次实验选择LED1电流(蓝光)24mA,



图5 临床标定
Fig.5 Clinical calibration

LED2(绿光)13 mA,采样率500 Hz,拟合得到转换方程:
$$y = -481.93x + 200.72$$
其中 x 为信号电压值, y 为胆红素浓度值, 单位: $\mu\text{mol/L}$ 。

为验证公式对不同婴儿普适性,选择健康新生儿3名,使用AFE4403经皮黄疸测量模块进行随机抽样测量,并根据算法进行胆红素浓度转换,同时使用手持式经皮黄疸仪进行胆红素标准值读取,误差见表1。受个体影响会有差别,参考柯尼卡美能达生产的JM103型手持式经皮黄疸仪测量精度标准:胆红



From the top to the bottom are respectively the blue light signal value, the blue light ambient light signal value, the green light signal value, and the green light ambient light signal value.

图6 信号值显示界面
Fig.6 Display interface of signal value

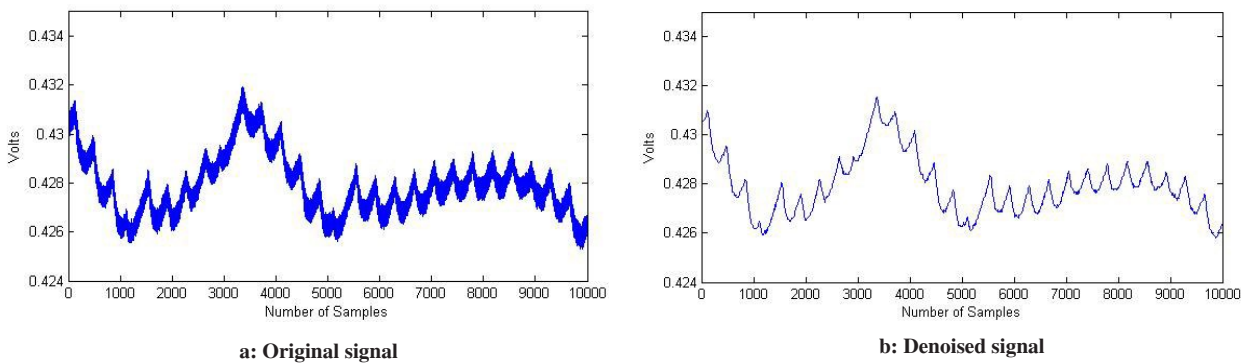


图7 部分蓝光波形图
Fig.7 Part of the blue waveform

素浓度 $\pm 1.5\text{ mg/dL}$ 或 $\pm 25.5\text{ }\mu\text{mol/L}$ ^[15],本模块总体误差在可接受范围之内,可知精确测量虽存在一定误差,但该模块可良好地反映新生儿出生后胆红素浓度变化趋势,可对黄疸患儿胆红素变化提供一定参考。

表1 3名新生儿测量值比对结果
Tab.1 Comparison of three neonatal measurements

Method	Neonatal 1 (Born 24-36 h)			Neonatal 2 (Born 12-24 h)			Neonatal 3 (Born 24-36 h)		
	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3
Bilirubin measurement value/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	93.1	101.5	103.7	86.7	90.9	106.2	120.7	150.4	160.2
Bilirubin standard value/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	91.4	98.3	106.4	80.5	88.3	100.9	116.3	140.9	153.6
Deviation/%	1.83	3.25	2.60	7.15	2.81	4.99	3.65	6.32	4.12

5 结束语

本文从无创新生儿胆红素浓度测量、光电技术、便携式医疗设备等方面出发,对 AFE4403 模拟前端进行改进,使用双波长法对皮下光信号进行采集、放大、滤波、A/D 转换,并进行小波去噪,利用朗伯比尔定律获得胆红素浓度转换算法,实验取得了良好效果。本模块可为新生儿胆红素浓度变化实时监控提供方便,实现无创、连续测量,在很大程度上减少新生黄疸患儿痛苦及患病风险。无创便携式医疗器械是医疗设备发展的大方向,本设计模块具有很高的使用价值与良好的发展前景,相比于手持式经皮黄疸仪,基于 AFE4403 的黄疸测量模块具有低功耗、高效率等特点,对于数据采集有更大优势。此外,双光源、单探测器前端设计可大大减小设备体积,今后考虑在模块上增加蓝牙传输功能,可在移动终端进行胆红素实时监控,成为一款智能便携式医疗设备。

【参考文献】

[1] NOLTING P R, KUSTERS D M, HUTTEN B A, et al. Biochemistry and molecular biology of the skin [J]. J Lipid Res, 2011, 52(9): 1755-1759.

[2] MC KENZIE J, PALMER B. Cost comparison of heel stick procedures and transcutaneous sample methods for bilirubin evalua [J]. Perinatol Neonatol, 2010, 23(5): 39-42.

[3] CHAIKEN J, GOODISMAN J. Transcutaneous bilirubinometer: a screening toll for neonatal jaundice in the Chinese population [J]. J Biomed Optics, 2010, 15(3): 1-15.

[4] KUROSAKA K, SENBA S, TSUBOTA H, et al. A new enzymatic assay for selectively measuring conjugated bilirubin concentration in serum with use of bilirubin oxidase [J]. Clin Chim Acta, 2008, 269(2): 125-136.

[5] YU B, FU H, BYDLON T, et al. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia [J]. Optics Lett, 2008, 33(16): 1783-1785.

[6] 蒋景英, 龚启亮, 徐可欣. 基于有限波长法的混沌介质成分浓度光学检测装置及方法 [D]. 天津: 天津大学, 2012.

JIANG J Y, GONG Q L, XU K X. The optical detection apparatus

and method of Chaotic medium component concentrations based on limited-wavelength method [D]. Tianjing: Tianjin University, 2012.

[7] 刘军, 王昌富. 胆红素的检测方法及其与临床疾病的关系 [J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(3): 273-274.

LIU J, WANG C F. Detection of bilirubin and its relationship with clinical disease [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2007, 13(3): 273-274.

[8] FINE I, SHVARTSMAN L. Method of optical measurement for determing various parameters of the patient's blood: US: 6711424 [P]. 2004.

[9] 马佳, 王毅超. 经皮及血清检测胆红素含量在新生儿黄疸诊断中的比较 [J]. 西南国防医药, 2006, 16(1): 51-52.

MA J, WANG Y C. Comparison of percutaneous and serum bilirubin levels detected in the diagnosis of neonatal jaundice [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2006, 16(1): 51-52.

[10] 胡淑贤. 胆红素及其光化学 [J]. 大学化学, 1993, 8(3): 29-33.

HU S X. Bilirubin and photochemical [J]. University Chemistry, 1993, 8(3): 29-33.

[11] 杨荣伟, 陈屹一, 殷舟. 4 种总胆红素常规检测方法的比较 [J]. 中国医学检验杂志, 2005, 6(2): 144-146.

YANG R W, CHEN Y Y, YIN Z. Comparison of four total bilirubin conventional detection method [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2005, 6(2): 144-146.

[12] Texas Instruments. SVTronics AFE4403 Watch EVM Development Guide 3[EB/OL]. [2015-12-01]. www.ti.com.

[13] 张崇. 便携式医疗电子设备应用及发展趋势探讨 [J]. 医疗装备, 2014, 27(2): 27-28.

ZHANG C. Discussion portable medical electronic equipment application and development trend [J]. Chinese Journal of Medical Device, 2014, 27(2): 27-28.

[14] 王建鸣. 朗伯-比耳定律的物理意义及其计算方法的探讨 [J]. 高等函授学报, 2000, 13(3): 32-33.

WANG J M. Lambert-Discussion and calculation methods than the physical meaning of the law of the ear [J]. Journal of Higher Correspondence Education, 2000, 13(3): 32-33.

[15] 于力, 王磊. 基于人体传感网络的普适式医疗设备 [J]. 集成电路应用, 2012, 12(2): 24-25.

YU L, WANG L. Pervasive medical equipment based on body sensor network [J]. IC Application, 2012, 12(2): 24-25

(编辑: 黄开颜)