

基于多波长近红外无创血红蛋白检测仪

徐北平^{1,2}, 陈真诚², 朱健铭²

1. 桂林电子科技大学电子工程与自动化学院, 广西 桂林 541004; 2. 桂林电子科技大学生命与环境科学学院, 广西 桂林 541004

【摘要】为便携地检测人体血红蛋白的含量, 本文设计一种无创血红蛋白检测仪。系统设计分为低功耗的MSP430处理器和相应的信号调理电路, 信号调理电路主要将光电二极管接收到的微安级电流转换成电压并放大。基于近红外透射衰减原理和动态光谱法, 将采集到的数据与艾康生物技术公司生产的Mission Hb血红蛋白分析仪进行比对, 结果表明利用偏最小二乘法选取18组有用数据进行预测, 得到相关系数为0.675, 对临床有一定的应用价值。

【关键词】血红蛋白; 无创测量; 偏最小二乘法; 多波长; 检测仪

【中图分类号】R331; TN98

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)07-0712-05

Near-infrared noninvasive hemoglobin detector based on multi-wavelength

XU Bei-ping^{1,2}, CHEN Zhen-cheng², ZHU Jian-ming²

1. School of Electronic Engineering and Automation, Guilin University of Electronic Technology, Guilin 541004, China; 2. School of Life and Environmental Science, Guilin University of Electronic Technology, Guilin 541004, China

Abstract: A noninvasive hemoglobin detector was designed in the study to portably detect the human hemoglobin content. System design was divided into low-power MSP430 processor and the corresponding signal conditioning circuit. The signal conditioning circuit mainly transferred microampere-level current received by photodiode into voltage, and the voltage was amplified. Based on the attenuation principle of near-infrared transmission and dynamic spectrum method, the obtained data were compared with the results measured by Mission Hb hemoglobin analyzer of ACON biotechnology company. The comparative results showed that 18 groups of useful data were selected and predicted by partial least squares method, obtaining a correlation coefficient of 0.675, which provided a certain clinical application value.

Key words: hemoglobin; noninvasive detection; partial least squares method; multi-wavelength; detector

前言

在人体健康评估上, 血红蛋白浓度是一个与人体健康评估相关的重要参数, 贫血或出血有关的疾病往往会引起血红蛋白浓度降低。目前, 用于人体健康检测或临床的血红蛋白浓度检测大多属于有创或微创检测, 需要先对人体进行采取血样, 然后使用血细胞分析仪等仪器进行分析。这种检测方法麻烦耗时, 也会给病人带来肉体上的疼痛, 甚至可能使病

人伤口受到感染, 并且血液收集与分析之间延迟, 不能在紧急情况下实时监测患者的病情。而无创检测无需对人体采取血液血样, 只需把待测者手指或者其他部位放入相关仪器, 短时间内即可得到血红蛋白的浓度值^[1]。因此, 近几年无创在医学领域掀起一股热潮, 业内权威人士将无创性实验诊断技术视为21世纪可对传统实验医学有巨大影响并可改变现有实验医学运作模式的8大技术之一^[2]。首先无创技术在血氧方面取得突出成绩, 其次无创血糖成为热门研究课题, 并取得了不错的成绩。市面上有成熟的无创血氧仪出售, 无创血糖仪还在实验阶段, 无创血红蛋白仪在研发初步阶段, 这些都为研发无创测量血红蛋白仪提供必要条件。

1 基本原理

1.1 动态光谱原理

探测光在人体组织当中传播的时候, 除了动脉

【收稿日期】2016-03-10

【基金项目】国家自然科学基金(61271119); 国家科技支撑计划(2013BAI03B01); 广西自动检测技术与仪器重点实验室主任基金项目(YQ14116); 广西高等学校科学研究项目(KY2015YB096); 桂林电子科技大学创新项目(GDYC-SZ201479)

【作者简介】徐北平, 研究生, 研究方向: 智能传感器和医疗仪器, E-mail: xubeiping0930@163.com

【通信作者】陈真诚, 博士, 教授, 主要研究方向: 医疗仪器和脑电

的血红蛋白对其有吸收作用以外,人体的其他组织,如皮肤、脂肪、软组织、骨骼、静脉血和毛细血管血液也会有吸收作用。当光经过人体局部组织时候,光可以被搏动性的动脉血液及其他组织吸收,但是两者出射光强的变化不同。动脉血吸收光强度随着动脉压力波的变化而变化,而其他组织吸收的光强度不随脉搏和时间改变。搏动的时候,动脉随着膨胀,使光在动脉血当中的传播路径长度增加,光衰减增大;在两次搏动之间,动脉收缩,光传播路径变小,光衰减变小。两种情况的差值就是动脉血所吸收的光强度。动脉血液最低时,光强没有受到动脉脉搏的影响,此时出射光强最大(I_{\max}),将其作为脉动动脉血液入射光强(I_0);动脉血液最高时,光强受动脉脉动影响最大,此时出射光强最小(I_{\min}),将其作为脉动动脉血液出射光强(I)。记录动脉充盈至最大与收缩至最小时的吸光度差值,此值理论上只与血液组成成分有关,消除环境的影响。

根据朗伯比尔定律,对脉动血液层有:

$$\sum_{i=1}^n \alpha_{i,\lambda} c_i d_{\lambda} = \ln \frac{I_0(\lambda)}{I(\lambda)} = \ln \frac{I_{\min,\lambda}}{I_{\max,\lambda}} = A_{\lambda} \quad (1)$$

式中: $\alpha_{i,\lambda}$ 为组分 i 在波长为 λ 的单色光消系数; A_{λ} 为脉动动脉血液在波长为 λ 处的吸光度,若已知血液各组分的吸光系数和脉动动脉血液的等效光程 d ,根据朗伯比尔定律则可计算出各组分的含量 c_i 。

1.2 波长选择

根据人体组织对近红外光的吸收程度,采用不同波长的近红外光就能在接收端接收到不同强度的光,从而体现出人体各成分的含量高低。人体氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白在 660 nm 和 940 nm 波长时的吸收差最大^[3]。然而,波长在另外两个点 805 nm、730 nm 处也有明显特点,即在 805 nm 处是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白吸光度相同处,在 730 nm 处是脱氧血红蛋白吸收较低处,这两个波长也最能体现氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的特点。根据修正朗伯比尔定律^[4],选择 660、730、805 和 940 nm 近红外光作为检测的光源^[5-7]。

2 系统硬件设计

血红蛋白检测仪硬件框图(图1),主要包括LED驱动部分、接收部分、调理电路、控制及显示部分。其中主要部分在于调理电路,它包括 I/V 转换电路、放大电路和滤波部分。I/V 转换电路实现电流转成电压交给后端电路处理的工作,经过一系列的放大滤波处理后,得到幅值和信噪比都较为合适的采集信号,便于后端提取处理^[8]。

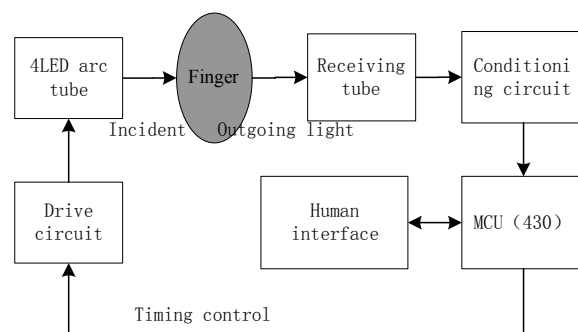


图1 无创血红蛋白检测框图

Fig.1 Block diagram of noninvasive hemoglobin detection

2.1 光源设计

测量血红蛋白浓度需要4个不同波长的LED,本文采用的是 Marubeni America Corporation 集成4个波长的LED发光管,其集成波长分别为 660、735、805 和 940 nm,结构如图2所示。这款传感器集成4个波长的LED,相比分立式方案的设计,在体积上更为小巧,对整个系统在便携、低功耗的设计上起到重大作用。选择的接收管是 HSPD-P2 光电二极管,它是利用硅 PN 接受光照后产生光电流的一种光电元器件。同一型号的光敏二极管在一定反偏电压、相同强度和不同波长入射光照射下,产生的光电流并不同,但有最大值。不同型号的光敏二极管在同一反偏电压、同一强度入射光照射下,所产生的光电流最大值也不同,且光电流最大值所对应的入射波长也不同。选择 HSPD-P2,一方面是相对倍增管较便宜,缩减整个系统的成本;另一方面是 HSPD-P2 在波长 940 nm 处响应达到峰值,在 660~940 nm 均达到 50% 以上,暗电流较小,为 5~30 nA,基本符合实验要求。

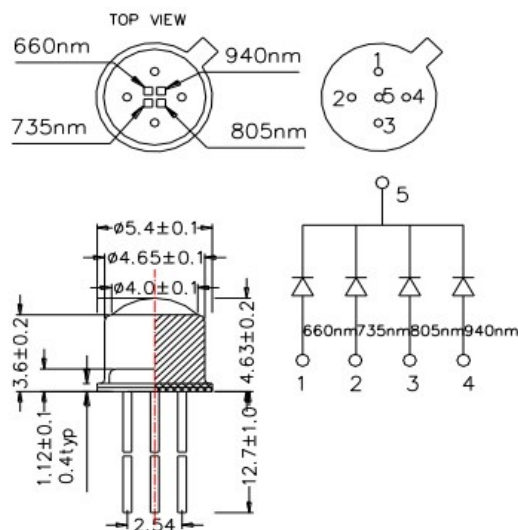


图2 二极管结构图

Fig.2 Chart of light-emitting diode

2.2 I-V转换电路

这部分电路主要是将光电接收管接收到的电流信号转换成电压信号,本文选择AD549实现电流信号转成电压信号的工作。输入级具有 $10^{15}\Omega$ 的共模阻抗,其输入电流与共模电压无关。 $700\mu\text{A}$ 的最大静态电流使输入电流和偏置电压的热效应降到最低。失调电流为 30pA ,重要的是AD549具有很小的输入电流和失调电压,这对整个系统的设计起到关键的作用。

因为接收到的电流很小,大概是 $70\sim 100\text{ nA}$,需要选择失调电流小一级的AD549。其应用电路如图3所示,通过一个 $1\text{ M}\Omega$ 的电阻可以得到毫伏级的电压。

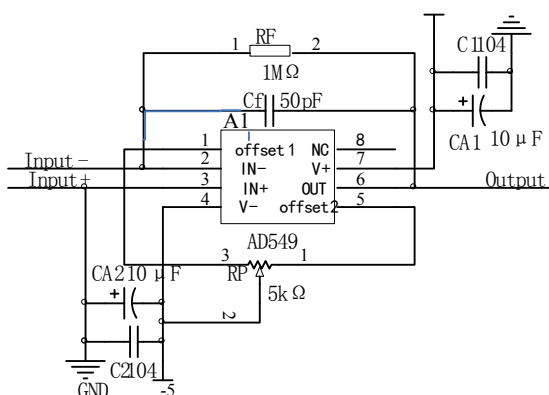


图3 I-V转换电路

Fig.3 I-V conversion circuit

2.3 放大电路

仪表放大电路的作用就是将前面I-V转换得到的毫伏级电压进行放大。选择的放大器是仪表运放AD620,因为它的电路较简单,对系统小体积便携式有一定帮助,只需1个外部电阻可达到 $1\sim 1000$ 倍的放大,且输入失调电压最大为 $50\mu\text{V}$,最大输入偏置电流为 1 nA , 100 dB 的高共模抑制比,带宽为 120 kHz ,对这个较小的电压有较好的放大效果,实际电路如图4所示。

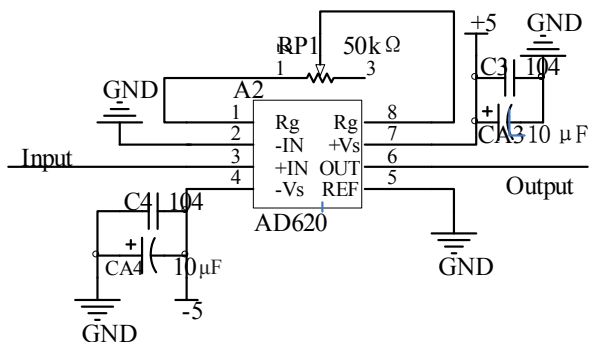


图4 仪表放大电路

Fig.4 Instrumentation amplifying circuit

2.4 滤波电路

这里选择二阶有源低通滤波器,运放选择的是通用LM358双运放,前级作为跟随器有隔离作用,后级作为滤波。这里选择1个约为 10 Hz 的低通滤波器,主要是考虑脉搏波范围主要是在 10 Hz 以下,另一方面能够对 50 Hz 工频有一定的作用。电路如图5所示,其中 $R_1=7.87\text{ k}\Omega$, $R_2=14.70\text{ k}\Omega$, $C_6=2.2\mu\text{F}$, $C_7=1.0\mu\text{F}$,根据 $\omega_c^2=1/R_1R_2C_6C_7$ 计算可得,低通滤波器的截止频率约为 10 Hz 。

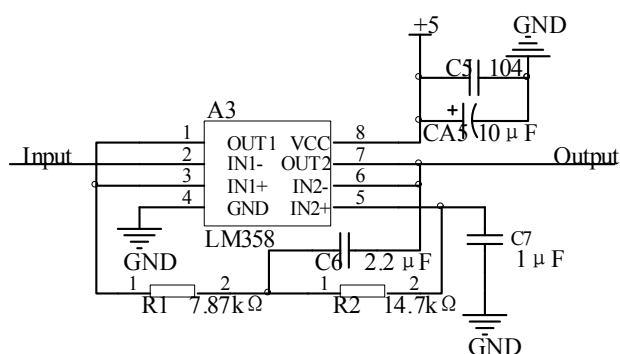


图5 低通滤波器

Fig.5 Low pass filter

3 实验及数据分析

3.1 数据采集

数据采集分为两个部分:一个是处理器采集得到的测量值;另一个则是微创值的采取。采集仪器为艾康生物技术(杭州)有限公司的Mission Hb 血红蛋白分析仪,型号为C111-3034,测量范围为 $45\sim 100\text{ g/L}$,标本类型为毛细血管或静脉血。本次实验是指尖采血,上液量为 $10\mu\text{L}$,检测时间 $<15\text{ s}$ 。血红蛋白标准:成年男性 $120\sim 160\text{ g/L}$,成年女性 $110\sim 150\text{ g/L}$,新生儿 $170\sim 200\text{ g/L}$,青少年(儿童) $110\sim 160\text{ g/L}$ 。通过微创和无创的方法共采集到20组数据。

3.2 经验模态分解(EMD)的应用

EMD是一种有较好滤除杂波的算法。图6为采集的一路原始波形图,原始波形有较多的毛刺,物理滤波效果不是很好。图7是EMD分解的各个参数,图8是原始波形通过EMD分解处理后的波形,去除较多的毛刺,达到较好的效果^[9]。

3.3 数据分析

偏最小二乘法(PLS)是一种光谱多元定量校正常用的方法,较多应用于建立近红外光谱定量模型。此处利用PLS对18个样本建立预测模型,采用原始的光谱数据进行建模,采用PLS建立与血红蛋白浓度的模型。测得的真实值和建模的预测值对比如

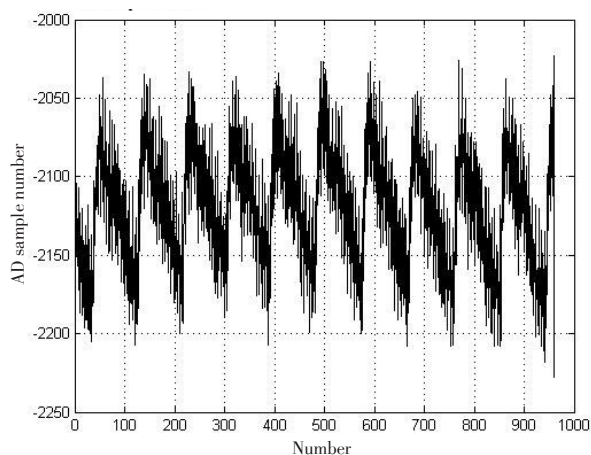


图6 采集的原始波形

Fig.6 Acquired original waveform

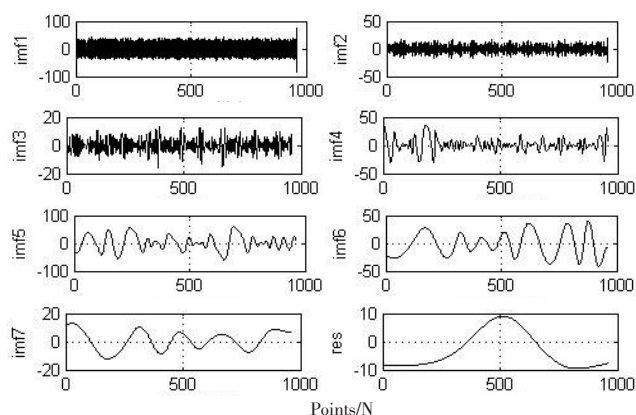


图7 EMD分解

Fig.7 Empirical mode decomposition (EMD)

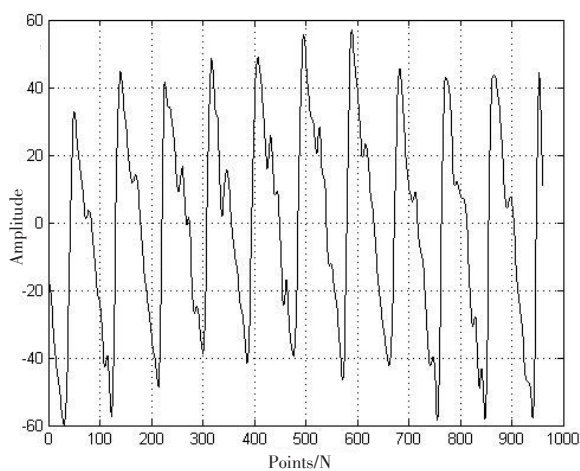


图8 EMD处理后的波形

Fig.8 Waveform processed by EMD

表1所示。

对以上数据进行相关性分析,其中女性6例,男性12例,得到18例受试者血红蛋白浓度预测值与真实值的相关性,其相关系数为0.675(图9)。

表1 18例受试者测量结果(g/dL)

Tab.1 Measurement results of 18 subjects (g/dL)

No.	Real value	Predicted value
1	12.3	13.22
2	12.9	13.83
3	14.6	14.14
4	14.1	13.62
5	13.6	12.14
6	14.5	15.47
7	12.9	13.62
8	13.5	12.33
9	12.9	13.65
10	14.9	15.87
11	13.1	12.21
12	12.6	12.12
13	11.5	12.36
14	15.3	14.68
15	14.5	13.75
16	13.2	14.11
17	12.6	13.34
18	11.7	12.66

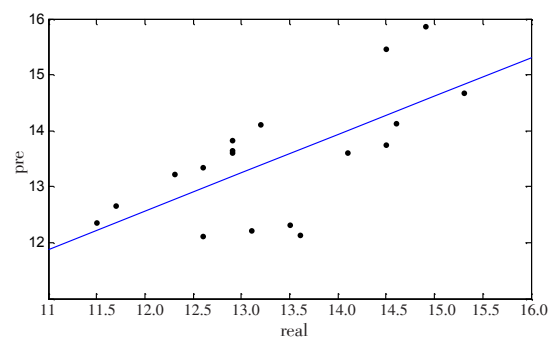


图9 18名受试者血红蛋白浓度预测值与真实值的相关性

Fig.9 Correlation between predicted value and real value of hemoglobin concentration of 18 subjects

4 结束语

本文基于动态光谱法的多波长近红外血红蛋白检测已经给出初步的实验验证,得到的实验相关性为0.675,对后续的研究有一定的借鉴作用。倘若要把它应用到临床,还需要更多的后续研究。本文并未考虑皮肤厚度、地域、年龄、性别等因素,还有较多的地方需要改进^[10]。对血红蛋白浓度再深入研究,必须要将人体温度、湿度等因素考虑在内。

【参考文献】

- [1] 黄博, 姚玉峰, 姜瑞举. 血红蛋白浓度的光学测量方法与装置[J]. 光学精密工程, 2009, 17(12): 2893-2898.
HUANG B, YAO Y F, JIANG R J. The optical measurement method and apparatus of hemoglobin concentration[J]. Optics and Precision Engineering, 2009, 17(12): 2893-2898.
- [2] 彭黎明. 无创性技术在检验医学中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(11): 8-11.
PENG L M. The application of non-invasive technique in laboratory medicine[J]. Journal of Laboratory Medicine, 2004, 27(11): 8-11.
- [3] KRAITL J, TIMM U, EWALD H, et al. Non-invasive sensor for an *in vivo* hemoglobin measurement[J]. IEEE Sensors, 2011, 25(35): 276-279.
- [4] 李国军, 唐飞, 王晓浩, 等. 基于TMS320F2812DSP的无创血红蛋白浓度检测仪设计[J]. 传感器与微系统, 2012, 31(12): 120-123.
LI G J, TANG F, WANG X H, et al. The design of noninvasive hemoglobin concentration detector based on TMS320F2812DSP[J]. Sensors and Microsystems, 2012, 31(12): 120-123.
- [5] SUZAKI H, KOBAYASHI N, NAGAOKA T, et al. Noninvasive measurement of total hemoglobin and hemoglobin derivatives using multiwavelength pulse spectrophotometry: *in vitro* study with a mock circulatory system[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2006, 1: 799-802.
- [6] 李娜. 基于多波长LED的动态光谱测量系统[D]. 天津: 天津大学, 2009.
LI N. Dynamic spectrometry system based on multi-wavelength LED[D]. Tianjin: Tianjin University, 2009.
- [7] 刘庆珍. 近红外光谱法无创测量人体血红蛋白浓度的研究[D]. 天津: 天津大学, 2005.
LIU Q Z. Near infrared spectroscopy study of human noninvasive measurements of hemoglobin concentration [D]. Tianjin: Tianjin University, 2005.
- [8] 曾小辉. 基于MSP430F169的便携式血氧仪的设计与实现[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
ZENG X H. Design and implementation of potable oximeter based on MSP430F169[D]. Changsha: Central South University, 2014.
- [9] 林凌, 李威, 周梅, 等. EMD算法在动态光谱无创测量血红蛋白浓度中的应用[J]. 光谱学与光谱分析, 2014, 34(8): 2106-2111.
LIN L, LI W, ZHOU M, et al. The application of EMD algorithm in dynamic spectrum noninvasive measurement of hemoglobin concentration [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2014, 34(8): 2106-2111.
- [10] 吴太虎, 徐可欣, 刘庆珍, 等. 近红外光谱法无创测量人体血红蛋白浓度[J]. 激光生物学报, 2006, 15(2): 204-208.
WU T H, XU K X, LIU Q Z, et al. Near infraed spectroscopy noinvasive measurement of the concentration of human hemoglobin[J]. Acta Laser Biology Sinica, 2006, 15(2): 204-208.

(编辑:陈丽霞)

(上接711页)
明fs-LASIK术后眼像差的变化是缓慢调整的过程。

本研究初步探讨了波前像差引导对全眼、全角膜及角膜前后表面高阶像差变化的影响规律,为临床实践提供理论依据。本研究中术前i-LASIK组平均年龄较fs-LASIK组大,随时间推移随访样本量逐渐缩小,可能对研究结果造成一定偏移影响。

【参考文献】

- [1] SOLOMON K D, LUIS E, DE CASTRU F. LASIK world literature review: quality of life and patient satisfaction[J]. Ophthalmology, 2009, 16(4): 691-701.
- [2] KEIR N J, SIMPSON T, JONES L W, et al. Wavefront-guided LASIK for myopia: effect on visual acuity, contrast sensitivity, and higher order aberrations[J]. Refract Surg, 2009, 25(6): 524-533.
- [3] MORENO-BARRIUSL E, LIOVES J M, MARCOS S, et al. Ocular aberrations before and after myopic corneal refractive surgery: LASIK-induced changes measured with laser ray tracing [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(6): 1396-1403.
- [4] OSHIKA T, KLYCE S D, APPLGATE R A, et al. Comparison of corneal wavefront aberrations after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis [J]. Am J Ophthalmol, 1999, 127(1): 1-7.
- [5] NAYORI Y, KAZUNORI M, TOMOKAZU S. Ocular higher-order aberrations and contrast sensitivity after conventional laser *in situ* keratomileusis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(11): 80-86.
- [6] MROCHEN M, KAEMMERER M, SEILER T. Wavefront-guided laser *in situ* keratomileusis: early results in three eyes [J]. J Refract Surg, 2000, 16(2): 116-121.
- [7] ZHANG J, ZHOU Y H, WANG N L, et al. Comparison of visual performance between conventional LASIK and wavefront-guided LASIK with iris-registration [J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(2): 137-142.
- [8] 王铮, 杨斌, 张醇, 等. Zyoptix波前引导准分子激光原位角膜磨镶术治疗近视眼的临床疗效分析[J]. 中华眼科杂志, 2004, 40(1): 9-12.
WANG Z, YANG B, ZHANG C, et al. Wavefront-guided laser *in situ* keratomileusis for myopia [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2004, 40(1): 9-12.
- [9] ARTAL P, GUIRAO A. Contributions of the cornea and the lens to the aberrations of the human eye [J]. Opt Lett, 1998, 23(21): 1713-1715.
- [10] MARCOS S, BARBERO S, LLORENTE L, et al. J. Optical response to LASIK surgery for myopia from total and corneal aberration measurements [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(13): 3349-3356.
- [11] HOFER H, ARTAL P, SINGER B, et al. Dynamics of the eye's wave aberration [J]. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis, 2001, 18(3): 497-506.

(编辑:黄开颜)