

基于近红外光谱实现心输出量无创检测的色素谱分析方法

卢蒙蒙¹, 王红宣², 刘光达^{1*}, 辛桂杰³, 于永¹, 查雨彤¹

1. 吉林大学仪器科学与电气工程学院, 吉林 长春 130061

2. 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所激光与物质相互作用国家重点实验室, 吉林 长春 130033

3. 吉林大学第一医院, 吉林 长春 130021

摘要 针对当前临床上心输出量参数检测技术存在的有创伤、操作复杂和患者易受感染而死亡的问题, 研究了一种基于近红外光谱原理, 动态测量和分析作为指示剂的吲哚氰绿色素在患者动脉血液中的浓度变化情况, 从而根据其特征参数实现心输出量连续测量的无创检测方法。将吲哚氰绿色素经肘静脉注入患者体内后, 光电脉搏色素谱测量装置作为下位机, 连续、同步采集和记录其指端处的 805 和 940 nm 两个特征波长点的脉搏波信号, 并将数据上传至上位计算机, 由后者绘制色素稀释和排泄的浓度衰减曲线, 以及计算平均循环时间等关键参数, 最后推导出心输出量的数值。将该方法与作为“金标准”的热稀释法的测量结果相比较, 其最大相对误差为 9.76%, 而平均相对误差为 4.39%。该试验结果表明, 所提出的方法为临床上的心输出量检测, 提供了一种操作简便、无创和连续测量的解决方案。

关键词 色素谱; 吲哚氰绿; 脉搏波; 平均循环时间; 心输出量

中图分类号: O657.3 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2013)12-3175-05

引言

心输出量(cardiac output, CO)定义为单侧心室每分钟向循环系统泵出的血液总量, 是临床上心脏功能与心血流动力学参数的重要评价指标^[1]。静息时, 人体的心输出量数值范围为 4~8 L·min⁻¹。在不同的生理和病理条件下, 心输出量受心脏和循环系统的控制与调节, 而表现出很大的差异性。此外, 心输出量也与心脏的机械功能、心脏代偿能力、外周循环血量和血管状态等因素密切相关。心输出量的准确评估对于血液循环的容积、流量、压力和阻力等参数的测量具有重要意义。因此, 与心电、动脉血压和血氧饱和度等心血管参数一样, 心输出量在临床的急危重症病情评估与手术监测中具有重要参考价值^[2]。

热稀释法被称为心输出量测量的“金标准”, 图 1 是其原理示意图: 由锁骨下静脉穿刺置入 Swan-Ganz 导管, 进入右心房、右心室和肺动脉; 向右心房快速、平稳地注入温度已知的指示剂, 使其与血液混合后发生温度变化; 利用导管前方的热敏传感器, 记录混合物的温度传导时间曲线 T' 。

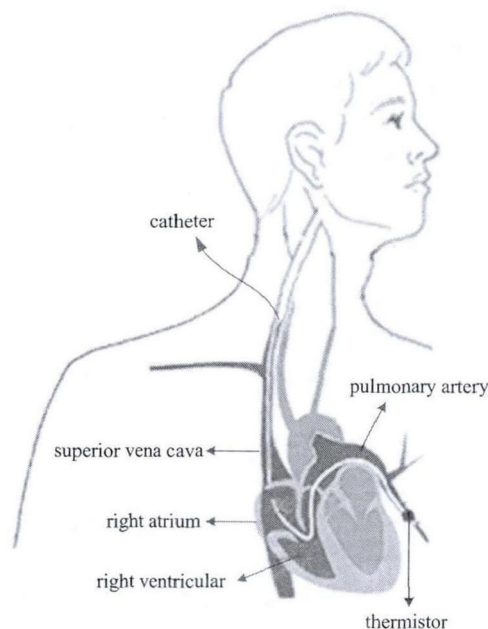


Fig. 1 Cardiac output measured by the thermodilution

收稿日期: 2013-03-31, 修订日期: 2013-06-09

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项的子题(120111222867002), 国家自然科学基金项目(21207047), 高等学校博士学科点专项科研基金项目(20120061110092)和吉林省科技发展计划重点项目(20120328)资助

作者简介: 卢蒙蒙, 1988 年生, 吉林大学仪器科学与电气工程学院硕士研究生 e-mail: mmlu11@mails.jlu.edu.cn

* 通讯联系人 e-mail: gdliu@jlu.edu.cn

(t); 根据 Stewart-Hamilton 热量守恒方程, 计算得到心输出量数值, 如式(1)所示

$$CO = \frac{V_1(T_b - T_1)K_1K_2}{\int_0^\infty T'_b(t)dt} \quad (1)$$

式中, V_1 是注入溶剂的容量, T_1 是其温度, T_b 为血液温度, K_1 是与指示剂和血液比热容以及密度有关的常数, K_2 是导管供应商提供的无单位系数, $T'_b(t)$ 为注入指示剂后测得的血液温度——时间函数^[3]。

热稀释法具有准确度高和重复性好的优点, 但是作为一种有创伤测量方法, 容易引起并发症而导致患者死亡。此外, 在临床操作时须将导管及时移除以免感染, 这使得测量时间受到限制。因此, 热稀释法并不适用于重症患者和病人常规检查^[4]。

吲哚氰绿(indocyanine green, ICG)是一种对人体无毒性仅在血管内分布的水溶性染料, 经静脉注入血液后能迅速而完全的与血红蛋白(Hb)结合, 随动脉血分布全身。ICG 注入血液后, 只被肝细胞清除, 无肠肝循环, 并最终排泄至胆汁中, 导致其在血浆中的浓度呈指数规律下降^[5]。一般人体静注 20 min 后约有 97% 从血中排除。因此, ICG 是一种理想的测量人体心血流参数的指示剂。目前, 临床研究中多采用定时采血进行光学比色分析的方法来测量 ICG 色素浓度。这种方法不能进行连续的色素浓度测量, 并且时间不能精确控制, 导致产生测量误差^[6]。

近红外光谱技术应用于人体生理信息检测具有无创伤、测量速度快、操作简单等优点, 近年来已经成为生物医学工程领域的研究热点之一^[7]。由于人体组织中水和血液对光子的吸收作用, 当波长较长和较短的光子穿越人体组织时很快被吸收, 穿透性都很差。但是相关研究表明, 恰好可以在近红外波段找到一种“光学窗”用于人体生理信号的无创检测, “光学窗”的波长范围为 650~950 nm^[8]。

基于近红外光谱原理, 在色素稀释法的基础上, 本工作根据 ICG 和 Hb 吸收光谱的差异, 用 LED 双波长光源照射指端皮肤并采集两种吸光物质的动脉脉搏波信号, 建立和分析了 ICG 的稀释曲线, 实现了心输出量的无创检测。

1 色素谱分析法检测心输出量原理

如图 2(a)所示色素稀释法是指将总量为 I 的色素注入到静脉中, 色素与血液在血管中均匀混合, 混合后的色素浓度为 c 。单位时间(1S)内流过动脉血管横截面 ϕ 的血液体积为 V , 全部色素微粒通过该横截面的时间为 T , 则有

$$I = VcT \quad (2)$$

所以, 单位时间内通过该截面的血液体积为

$$V = I/(cT) \quad (3)$$

因此, 60 s 内通过截面 ϕ 的总血量, 即心输出量为

$$CO = 60I/(cT) \quad (4)$$

如图 2(b)所示, 实际测量时色素注入到人体后, 色素成分不可能按照上述理想方式到达检测部位。受试部位的色素浓度曲线 $c(t)$ 是随时间变化的, 所以式(4)可转变为

$$CO = 60I/(\bar{c} \cdot T) \quad (L \cdot \min^{-1}) \quad (5)$$

其中 $\bar{c}$ 为色素平均浓度, T 为从色素注入时刻到最后一个色素微粒通过检测部位时刻的时间间隔, I 为指示剂注入量^[9]。

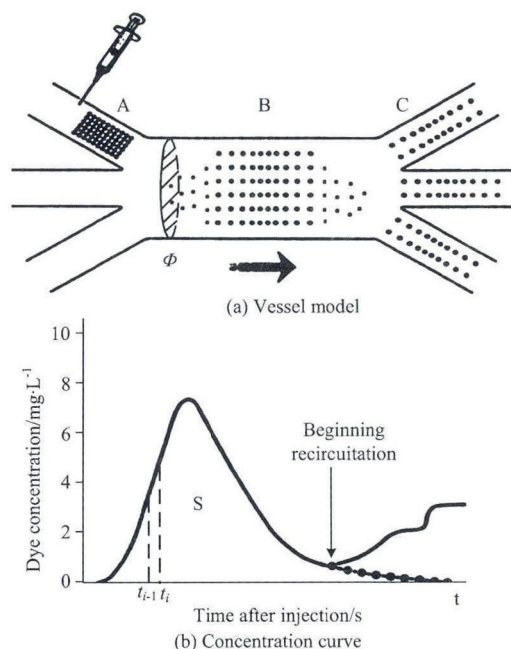


Fig. 2 Vessel model and concentration curve of dye-dilution

将色素浓度曲线 $c(t)$ 按时间平均分成 n 等份, 第 i 个区间用 $[t_{i-1}, t_i]$ 表示, 间隔为 T/n 。每个区间中 $c(t)$ 取右边界值, 即

$$c(\xi_i) = c(i \cdot T/n) \quad (6)$$

当 $n \rightarrow \infty$ 时, 则平均浓度 $\bar{c}$ 为

$$\bar{c} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n c(\xi_i) = \frac{1}{T} \sum_{i=1}^n c(\xi_i) \frac{T}{n} \quad (7)$$

所以式(5)可改写为

$$CO = \frac{60I}{S} \quad (8)$$

式中, S 表示曲线 $c(t)$ 在时间 T 上的积分, 即 $c(t)$ 与时间轴围成闭合图形的面积。

根据上述分析, 只要确定注入色素的总量和色素随时间的浓度变化曲线, 就能够计算出心输出量。由于色素在血液中近似呈均匀分布, 因此实际检测位置选择在指端末梢动脉。光电手段测量脉搏波形时, 根据光电探测器接收位置的不同, 测量方式可以分为透射式和反射式两种。反射式测量时信号强度随光路的不同而改变, 应用比较少。目前, 临床监护中多采用透射式测量, 技术已比较成熟。所以, 文中选择透射方式无创检测心输出量。

根据朗伯—比尔定律, 当波长为 λ , 光强为 I_0 的平行光通过均匀介质后, 透射光强度为 I , 有

$$A^1 = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon^1 c D \quad (9)$$

式中, A^1 定义为吸光度, ϵ^1 为介质的吸光系数, D 为均匀介质的厚度, c 为其浓度。

如图 3 所示, 当一束光照射到人体指端时, 出射光强同时受到动脉血和固定组织的影响。这两者的作用形式不同, 前者随动脉脉搏的变化而改变, 称为交流成分 AC ; 而后的透射光强保持稳定, 不随脉搏变化, 称为直流成分 DC 。假设动脉搏动前吸光度为 A_1^{λ} , 搏动时吸光度为 A_2^{λ} , 则有

$$\Delta A^{\lambda} = A_2^{\lambda} - A_1^{\lambda} = \epsilon^{\lambda} \cdot c \cdot \Delta D \quad (10)$$

式中, ΔA^{λ} 和 ΔD 分别为搏动时吸光度变化量和厚度增加量。

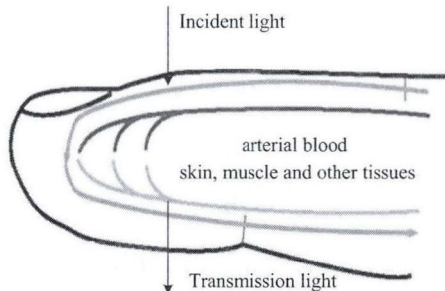


Fig. 3 Schematic diagram of fingertip light transmission

由于透射光中交流成分占直流成分的比例远小于 1, 若动脉搏动前透射光强为 I , 搏动时透射光强 $I - \Delta I$, 根据式(9)可知

$$\Delta A^{\lambda} = \log\left(\frac{I}{I - \Delta I}\right) \approx \frac{\Delta I}{I} = \frac{AC^{\lambda}}{DC^{\lambda}} \quad (11)$$

式中, ΔI 为透射光的变化量, AC^{λ} 和 DC^{λ} 分别为搏动时的交流成分和直流成分。

根据光电脉搏血氧仪的原理, 在血液中仅有两种吸光物质的条件下, 用两种不同波长的光源照射指端时, 若其中一种物质的浓度确定, 就能确定另一种吸光物质的浓度^[10]。当指示剂注入到血液后, 指端末梢动脉血中的主要吸光物质为 Hb 和 ICG, 其中血红蛋白分为氧合血红蛋白 (O_2Hb) 和还原血红蛋白 (RHb), 图 4 是血液中三种物质的吸光系数随波长变化的光谱曲线^[11]。

光源波长为 λ 时, Hb 的吸光系数可表示为

$$\epsilon_{Hb} = S\epsilon_{O_2Hb} + (1-S)\epsilon_{RHb} \quad (12)$$

式中: S 为血氧饱和度, ϵ_{Hb} , ϵ_{O_2Hb} 和 ϵ_{RHb} 分别代表 Hb, O_2Hb 和 RHb 在 λ 波长点的吸光系数。

在 805 nm 波长处, ICG 具有最大的吸光系数, O_2Hb 和 RHb 的吸光系数相同, 即

$$\epsilon_{Hb}^{805} = \epsilon_{O_2Hb}^{805} = \epsilon_{RHb}^{805} \quad (13)$$

因此该波长上的 Hb 吸光度受血氧饱和度波动的影响最小, ICG 色素的吸光度变化也具有最大的灵敏性。

在 940 nm 处, O_2Hb 和 RHb 的吸收曲线都比较平缓且相接近, 光源偏离理想波长或血氧发生变化时都不会明显影响光的被吸收程度, ICG 的吸光系数为零, 有

$$\epsilon_{ICG}^{940} = 0 \quad (14)$$

因此, 为了降低血氧波动对测量结果的影响程度和提高 ICG 色素浓度测量的准确性, 选择波长分别为 805 和 940 nm 的双波长 LED 光源做测量。

由式(10)和式(11)可得

$$c_1 = \frac{\epsilon_{Hb}^{940} c_{Hb} \psi_{805/940} - \epsilon_{Hb}^{805} c_{Hb}}{\epsilon_{ICG}^{805} - \epsilon_{ICG}^{940} \psi_{805/940}} \quad (15)$$

其中: c_1 , c_{Hb} 分别为 ICG 和 Hb 的浓度; ϵ_{ICG}^{805} , ϵ_{ICG}^{940} , ϵ_{Hb}^{805} , ϵ_{Hb}^{940} 分别表示 ICG 和 Hb 在 805 和 940 nm 波长的吸光系数; $\psi_{805/940}$ 表示两种波长点处吸光度变化量的比值, 即

$$\psi_{805/940} = \frac{AC^{805}/DC^{805}}{AC^{940}/DC^{940}} \quad (16)$$

动脉血氧饱和度 S 一般情况下都大于 95%, 在此我们假设血氧饱和度为 100%, 则有

$$\epsilon_{Hb}^{940} = \epsilon_{O_2Hb}^{940} \quad (17)$$

所以, 式(15)可改写为

$$c_1 = \frac{\epsilon_{O_2Hb}^{940} c_{Hb}}{\epsilon_{ICG}^{805}} \psi_{805/940} - \frac{\epsilon_{O_2Hb}^{805} c_{Hb}}{\epsilon_{ICG}^{805}} \quad (18)$$

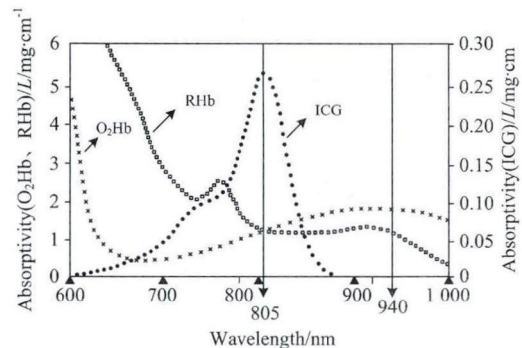


Fig. 4 Absorption spectra of oxygenated hemoglobin and reduced hemoglobin, as well as ICG

实际测量时, 同时采集 DC^{805} , DC^{940} , AC^{805} , AC^{940} 四路信号。ICG 注入量一般根据病人体重来确定, 按照 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的标准注入静脉。然后以血常规检测中提供的 c_{Hb} 作为参考值, 再结合式(18), 建立 ICG 的稀释曲线, 从而计算出 CO 的值。

2 ICG 稀释曲线的建立和分析

2.1 第一循环曲线的确定

当 ICG 注入人体后血液中的吸光物质逐渐增多, 所以 805 nm 处的透射光强会慢慢变小, 即信号强度会逐渐降低。而 ICG 在 940 nm 波长的吸光系数为零, 所以 940 nm 处信号强度基本不变。然而随着肝脏对 ICG 的吸收排泄, 血液中的 ICG 浓度又会慢慢降低, 信号强度会逐渐增强, 直至恢复如初。

由于脉搏波信号频率主要集中在 10 Hz 以内, 所以将采集到的 4 路模拟信号以 200 Hz 的采样率转化成数字信号上传到上位机进行后续处理。如图 5(a) 所示, 是一组实测信号。图 5(b) 是其信号的局部放大, 可见交流成分夹杂在直流中, 且相对于直流幅度较小。 DC^{805} 和 DC^{940} 取值为各脉搏周期信号的峰值。

将图 5(a) 所示脉搏波信号通过截止频率为 0.05 Hz 的二阶有源高通滤波器去掉其中的直流成分, 再将剩下的频率成分放大便得到所需要的交流信号, 如图 6 所示。取各脉搏周期中峰值与谷值的差作为 AC^{805} 和 AC^{940} 的值。把采集的直

交流数据带入式(18)可得 ICG 的浓度曲线, 如图 7 所示。

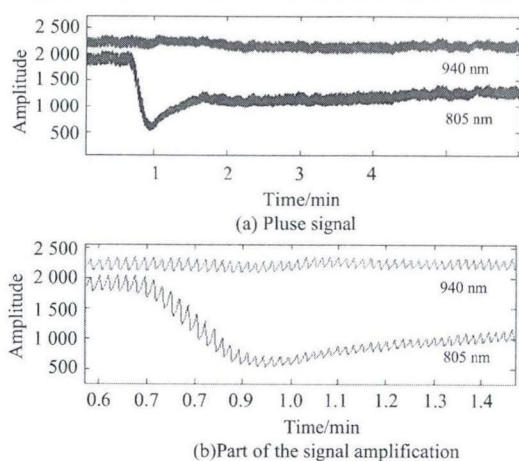


Fig. 5 Photoelectric pulse wave signals

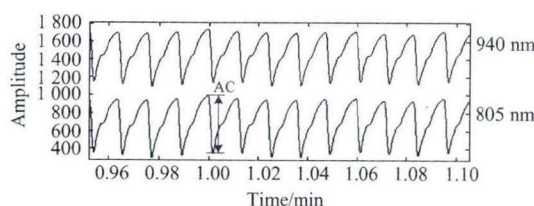


Fig. 6 AC pulse wave signal

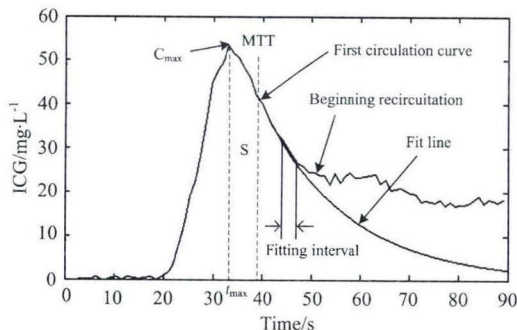


Fig. 7 Circulation and dilution curve of ICG

2.2 浓度曲线的消散

所有色素微粒往往不能在一个循环周期内通过测试点, 为了消除再循环的影响, 需要在浓度曲线的下降支顺势拟合一条与时间轴围成闭合图形的曲线来表示色素浓度的准确消散^[12]。

为了得到消散曲线, 首先要确定拟合区间。由于浓度曲线 $c(t)$ 是在各脉动周期中实现 DC 和 AC 信号分离计算出的, 所以确定拟合区间前先对浓度曲线 $c(t)$ 以步长 0.1 进行线性插值。将插值后的浓度曲线 $c_1(t)$ 的峰值点 $(t_{\max}, c_{\max})$ 作为起点, 5 为间隔, 将曲线 $c_1(t)$ 的下降支分成 n 个子区间, 即

$$D_i = [t_{\max} + 5i, t_{\max} + 5(i+1)] \quad (19)$$

其中 D_i 表示峰值后第 i 个区间, $i=0, 1, 2, \dots$ 。

然后对各区间进行线性拟合, 拟合直线的方程为

$$\hat{y}_i = K_i x + b_i \quad (20)$$

式中 K_i 为拟合直线 $\hat{y}_i$ 的斜率, b_i 是纵轴上的截距。

将 K_i 取绝对值, 并求出 $|K_i|$ 中的最大值 $K_{\max}$, 即

$$K_{\max} = \max(|K_0|, |K_1|, \dots, |K_i|, |K_{i+1}|, \dots) \quad (21)$$

可知, $K_{\max}$ 对应的区间 $D_{\max}$ 即为消散曲线的拟合区间, 如图 7 所示。

3 实验结果

选取 10 例心血管病患者, 年龄在 55.7 ± 8.61 岁之间, 性别 6 男 4 女。首先对患者行漂浮导管植入, 并让其保持静卧姿势。将 ICG 稀释液经左臂肘正中静脉注入到患者体内, 右手食指接入光电指夹式传感器, 用项目组自制的光电脉搏色素浓度测量装置同步记录注射后的脉搏波信号并将检测数据上传到计算机进行相关计算, 同时用 Swan-Ganz 导管的热稀释法测量其当时的心输出量, 并记录两种方法的测量结果。

表 1 是两种方法的检测数据, 利用 SPSSv19.0 软件对两组数据进行线性相关分析, 相关系数为 0.99, 如图 8 所示。

Table 1 Cardiac output measurement results contrast

Patient	CO/(min · L ⁻¹)		Relative error/%
	Thermodilution	Noninvasive	
1	4.71	4.96	5.31
2	7.67	7.23	5.74
3	7.78	7.69	1.16
4	4.07	4.29	5.41
5	4.02	4.15	3.23
6	2.97	2.68	9.76
7	9.13	9.29	1.75
8	3.71	3.94	6.20
9	5.32	5.42	1.88
10	5.28	5.46	3.41

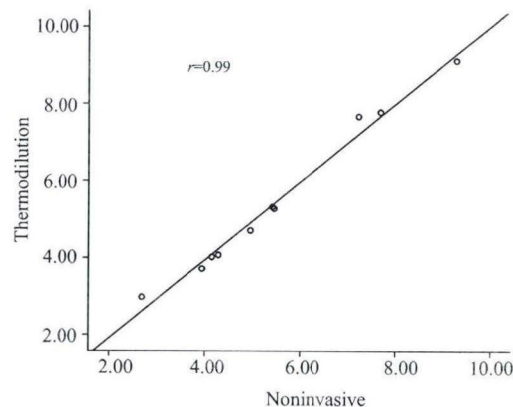


Fig. 8 Correlation analysis of the two methods

4 结论

以近红外光谱法和朗伯-比尔定律为理论依据, 结合色

素稀释法和脉搏波分析技术, 研究了一种心输出量的无创检测方法。该方法不仅测量精度能够满足医学临床的实际要

求^[13, 14], 也为人体心血流参数的无创检测和常规检查, 提供了一种经济实用的方法。

References

- [1] XU Jun, WANG Zhong, YU Xue-zhong, et al(徐 军, 王 仲, 于学忠, 等). International Journal of Emergency and Critical Care Medicine(世界危急重病医学杂志), 2007, 4(1): 1697.
- [2] Jacquet L, Honore P, Beale R, et al. Intensive Care Medicine, 2000, 26(6): 686.
- [3] ZHAO Ze, WANG Ling, PAN Song-xin, et al(赵 泽, 王 玲, 潘颂欣, 等). Chinese Journal of Biomedical Engineering(中国生物医学工程学报), 2010, 29(4): 619.
- [4] Goedje O, Hoeke K, Liectwarck M, et al. Critical Care Medicine, 1999, 27(11): 2407.
- [5] LU Sen, HUANG Xin-li, LI Xiang-cheng, et al(陆 森, 黄新立, 李相成, 等). Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery(中国普外基础与临床杂志), 2010, 17(6): 543.
- [6] Liu Zhe, Qu Zengqiang, Li Xiaodong, et al. Journal of Surgical Research, 2012, 175(2): 61.
- [7] HONG Wen-xue, ZHANG Zhong-peng, SONG Jia-lin, et al(洪文学, 张仲鹏, 宋佳霖, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2012, 32(11): 2939.
- [8] Gary S, David A, Jeffrey P. Biological Psychiatry, 2002, 52(7): 679.
- [9] Hamilton W, Remington J, et al. American Journal Physiology, 1947, 148(1): 35.
- [10] LIU Guang-da, GUO Wei, ZHU Ping, et al(刘光达, 郭 维, 朱 平, 等). Laser & Infrared(激光与红外), 2009, 39(2): 169.
- [11] Masahiko Kanda, Shin-ichiro Niwa. Apply Optics, 1992, 31(31): 6668.
- [12] Jean-Michel I, Daniel P, Juji Harimoto. Anesthesiology, 2004, 100(6): 1476.
- [13] Marije Reekers, Mischa J, Fred Boer, et al. Anesthesia & Analgesia, 2009, 209(2): 441.
- [14] YANG Hao-min, LU Qi-peng, HUANG Fu-rong(杨皓旻, 卢启鹏, 黄富荣). Journal of Infrared and Millimeter Waves(红外与毫米波学报), 2011, 30(6): 522.

A Dye Densitometry Analysis Method for Noninvasive Measurement of Cardiac Output Based on NIRS

LU Meng-meng¹, WANG Hong-xuan², LIU Guang-da^{1*}, XIN Gui-jie³, YU Yong¹, ZHA Yu-tong¹

1. College of Instrumentation and Electrical Engineering, Jilin University, Changchun 130061, China

2. State Key Laboratory of Laser Interaction with Matter, Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, China

3. First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract Currently, there exist technology problems in cardiac output (CO) parameter detection clinically, such as invasive and complex operation, as well as possibility of infection and death for patients. In order to solve these problems, a noninvasive and continuous method based on NIRS for CO detection was presented. In this way, the concentration changing of indocyanine green (ICG) dye in the patient's arterial blood was dynamically measured and analyzed, so that the CO could be noninvasively and continuously measured according to the characteristic parameters of dye densitometry curve. While the ICG dye was injected into the patient's body by the median cubital vein, block of photoelectric pulse dye densitometry measurement system as the lower machine acquired pulse wave data and uploaded the data to upper computer. In the scheme, two specialized light sources of LED at 940 and 805 nm were used to capture the signals of sufferer's fingertip pulse wave synchronously and successively. The CO value could then be successfully calculated through drawing complete ICG concentration variation of dye dilution and excretion process and computing mean transmission time (MTT) by upper computer. Compared with the "gold standard" method of thermodilution, the maximum relative error of this method was below 9.76%, and the mean relative error was below 4.39%. The result indicates that the method can be used as a kind of convenient operation, noninvasive and continuous solution for clinical CO measurement.

Keywords Dye densitometry; Indocyanine green; Pulse wave; Mean transmission time; Cardiac output

* Corresponding author

(Received Mar. 31, 2013; accepted Jun. 9, 2013)