

# 生物医学电子学

## 高级教程(第一册)

主编： 王保华 罗立民  
编委： 王保华 陈俊强 高上凯  
郑崇勋 罗立民 陆祖宏

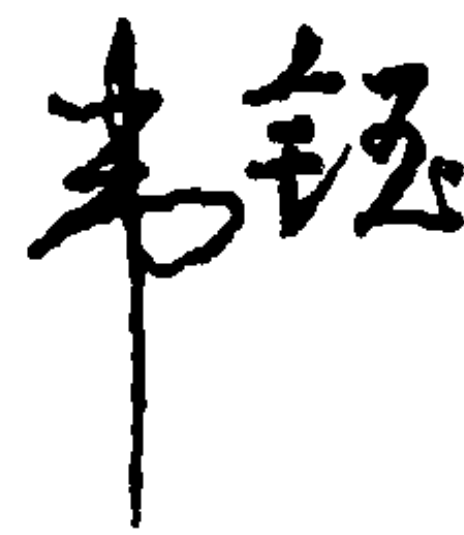
东南大学出版社  
·南京·

# 前 言

生物电子学是综合运用电子学和工程科学的理论和方法,深入研究生物和人体内各种结构与功能的关系,以解决生物学、生命科学和工程科学中有关问题的一门新兴交叉学科。它在 20 世纪 50 年代初作为一门学科正式问世后,已取得了惊人的成就,而且发展越来越快。从临床医学到生物信息学,从人工神经网络到生物芯片,学科的双向交叉越来越活跃。我国在改革开放以来的 20 多年中,实现了此学科的跨越式发展:不仅在一些重点大学中相继设立了有关的学科和系,建立了硕士和博士培养点,还成立了重点研究基地,成长出了一支水平高、能团结拼搏的学术梯队。

生物医学电子学学会是我国在此领域中成立得最早、影响最大的专业团体。20 世纪 80 年代,学会曾组织出版了 2 期生物医学电子学英文论文汇刊,向国内外学术同行重点推介了我国在该学科领域取得的研究进展和成果,获得了较大的成功。

为了介绍近几年来我国在生物医学电子学方面的主要研究前沿和成果,促进该领域高级人才的培养,学会组织编写了这套《生物医学电子学(高级教程)》。参加编写的作者中有我国该领域中的知名学者,而且大部分为学有成就,目前活跃在教学、科研第一线的优秀中青年学者。本书内容涉及生物医学测量与监控、医学成像、生物医学影像分析、图像存储与通信系统、生物芯片、药物药效研究和筛选中的生物医学工程方法等方面,范围十分广泛。由于各位作者在相应的研究方向上都有很好的研究基础,因此在书中,不仅对发展现状和方向有清楚的叙述,而且包含了作者们的研究心得和成果。我相信,此书对生物医学电子学和生物医学工程专业的高年级学生和研究生来说,应是一本很好的参考书。我愿向大家推荐。



2000 年 7 月于北京

## 本书作者

- 第1章 王保华(上海大学)  
第2章 高上凯(清华大学)  
第3章 鲍旭东 罗立民(东南大学)  
第4章 庄天戈(上海交通大学)  
第5章 郑筱祥(浙江大学)  
第6章 郑崇勋(西安交通大学)  
第7章 陆祖宏 何农跃 赵雨杰 孙 啸(东南大学)

# 目 次

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 第 1 章 生物医学测量与控制 .....           | 1  |
| 1.1 生物医学测量方法与系统 .....           | 1  |
| 1.1.1 生物医学测量方法的分类 .....         | 1  |
| 1.1.2 生物医学测量的特点 .....           | 3  |
| 1.1.3 生物医学测量系统 .....            | 4  |
| 1.1.4 创新是发展的原动力 .....           | 4  |
| 1.2 在体测量:无创测量与微创测量 .....        | 4  |
| 1.2.1 无创测量与微创测量的特点 .....        | 4  |
| 1.2.2 无创测量与微创测量的方法及技术: .....    | 5  |
| 1.2.3 无创测量与微创测量的研究热点 .....      | 11 |
| 1.3 在体测量:有创测量 .....             | 12 |
| 1.3.1 有创测量的方法 .....             | 12 |
| 1.3.2 有创测量的典型实例 .....           | 12 |
| 1.4 离体测量 .....                  | 18 |
| 1.4.1 离体测量的特点 .....             | 18 |
| 1.4.2 生化参数的测量与分析技术 .....        | 19 |
| 1.4.3 pH 值与血气测量 .....           | 21 |
| 1.4.4 电解质测定 .....               | 22 |
| 1.4.5 PCR 技术 .....              | 22 |
| 1.4.6 生物传感器的开发及其在离体测量中的应用 ..... | 23 |
| 1.4.7 离体测量与生化检验的发展方向 .....      | 24 |
| 1.5 生理参数的控制 .....               | 25 |
| 1.5.1 生理参数控制的意义 .....           | 25 |
| 1.5.2 血糖调控 .....                | 26 |
| 1.5.3 血压控制 .....                | 28 |
| 1.5.4 麻醉深度控制 .....              | 29 |
| 1.5.5 烧伤患者补液控制 .....            | 30 |
| 1.5.6 药物疗效或剂量的最佳控制 .....        | 30 |
| 1.5.7 机电控制假肢 .....              | 30 |
| 1.5.8 生理参数控制的发展前景 .....         | 31 |
| 1.6 生物医学中的遥测与遥控技术 .....         | 31 |
| 1.6.1 生物医学中遥测与遥控的类型 .....       | 31 |
| 1.6.2 无线遥测与遥控 .....             | 32 |
| 1.6.3 有线遥测与遥控 .....             | 33 |
| 1.6.4 存储式遥测 .....               | 34 |
| 1.6.5 生理信号传输的多路复用技术 .....       | 34 |
| 1.7 植入式测量与控制 .....              | 34 |
| 1.7.1 植入式测量与控制的类型 .....         | 34 |
| 1.7.2 植入式遥测 .....               | 35 |
| 1.7.3 植入式控制、调节与刺激系统 .....       | 42 |
| 1.8 生物医学测量与控制技术的发展方向 .....      | 45 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| <b>第 2 章 医学超声诊断中的工程方法</b>  | 47  |
| 2.1 医学超声诊断的发展过程            | 47  |
| 2.2 超声诊断的物理基础              | 47  |
| 2.2.1 超声在人体组织中的衰减          | 47  |
| 2.2.2 超声在人体组织中的传播速度        | 48  |
| 2.2.3 超声在人体组织中的反射、折射、衍射与散射 | 49  |
| 2.3 结构成像                   | 50  |
| 2.3.1 脉冲回波式超声成像系统          | 50  |
| 2.3.2 波束形成技术               | 53  |
| 2.3.3 数字扫描变换器              | 57  |
| 2.4 血流测量                   | 62  |
| 2.4.1 多普勒血流测量的基本原理与方法      | 62  |
| 2.4.2 超声彩色血流图              | 64  |
| 2.5 医学超声诊断的新技术与新方法         | 68  |
| 2.5.1 超声三维成像               | 68  |
| 2.5.2 宽带血流测量方法             | 72  |
| <b>第 3 章 生物医学图像分析</b>      | 78  |
| 3.1 生物医学图像及其处理系统           | 78  |
| 3.1.1 医学影像与图像处理            | 78  |
| 3.1.2 医学图像源                | 79  |
| 3.1.3 生物医学图像处理应用系统         | 80  |
| 3.2 图像处理                   | 81  |
| 3.2.1 图像处理过程               | 81  |
| 3.2.2 图像变换                 | 82  |
| 3.2.3 图像增强                 | 82  |
| 3.2.4 多分辨率图像分析             | 82  |
| 3.2.5 数学形态学方法              | 88  |
| 3.3 纹理分析                   | 90  |
| 3.3.1 纹理的特点                | 90  |
| 3.3.2 纹理特征提取方法             | 91  |
| 3.3.3 分形模型                 | 95  |
| 3.4 人工神经网络及其在图像处理中的应用      | 98  |
| 3.4.1 人工神经网络的特点            | 98  |
| 3.4.2 人工神经网络在图像处理中的应用      | 99  |
| 3.5 医学图像中的匹配与数据融合          | 102 |
| 3.5.1 匹配变换                 | 103 |
| 3.5.2 外部特征匹配               | 104 |
| 3.5.3 内在特征匹配               | 105 |
| 3.5.4 弹性匹配方法               | 106 |
| 3.6 三维图像数据处理与显示            | 108 |
| 3.6.1 三维图像数据处理与显示方法        | 108 |
| 3.6.2 表面绘制                 | 109 |
| 3.6.3 体积绘制                 | 110 |
| 参考文献                       | 113 |

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| <b>第4章 医学影像存档及通信系统</b>            | 118 |
| 4.1 医学图像存档及通信系统的特点与组成             | 118 |
| 4.1.1 医学图像存档及通信系统的特点              | 118 |
| 4.1.2 医学图像存档及通信系统的组成              | 119 |
| 4.2 医学图像的几个质量指标                   | 120 |
| 4.2.1 空间分辨率                       | 120 |
| 4.2.2 密度分辨率                       | 120 |
| 4.2.3 调制转移函数                      | 121 |
| 4.3 基本模块与设计原则                     | 125 |
| 4.3.1 基本模块                        | 125 |
| 4.3.2 设计原则                        | 129 |
| 4.4 图像采集——X线胶片图像的数字化              | 130 |
| 4.4.1 视频扫描系统                      | 130 |
| 4.4.2 激光扫描仪                       | 131 |
| 4.4.3 数码相机                        | 132 |
| 4.5 ACR-NEMA 300 标准               | 134 |
| 4.5.1 ACR-NEMA 300 标准的特点与内容       | 134 |
| 4.5.2 ACR-NEMA 模型与 ISO-OSI 模型的比较  | 135 |
| 4.5.3 报文格式                        | 138 |
| 4.5.4 报文内容                        | 142 |
| 4.6 DICOM 3.0 标准                  | 151 |
| 4.6.1 DICOM 3.0 标准的特点与内容          | 151 |
| 4.6.2 设计思想与模型                     | 155 |
| 4.6.3 信息对象定义                      | 157 |
| 4.6.4 服务类                         | 161 |
| 4.6.5 编码                          | 165 |
| 4.6.6 上层服务                        | 170 |
| 4.6.7 DICOM 应用举例                  | 171 |
| 4.7 图像显示及显示工作站                    | 173 |
| 4.7.1 图像显示的参数                     | 173 |
| 4.7.2 监视器的选择                      | 175 |
| 4.7.3 图像变形与图像处理                   | 176 |
| 4.7.4 图像显示工作站的类型                  | 178 |
| 4.8 系统举例                          | 178 |
| 4.9 医学图像存档及通信系统的发展方向              | 179 |
| 参考文献                              | 180 |
| <b>第5章 生物医学工程技术在中药药效研究与筛选中的应用</b> | 181 |
| 5.1 生物医学工程技术在心脑血管疾病中药药效评价与筛选中的应用  | 181 |
| 5.1.1 活体血栓模型的建立及对抗血栓、溶血栓药物的药效评价   | 182 |
| 5.1.2 内皮细胞-血小板的血栓模型及其定量分析系统       | 192 |
| 5.2 生物医学工程技术在神经系统疾病中药药效评价与筛选中的应用  | 198 |
| 5.2.1 神经递质作用机制研究与药物作用评价的意义        | 198 |
| 5.2.2 离子选择性电极的制作与应用               | 199 |
| 5.2.3 微电极/脑片癫痫实验模型的建立与应用          | 202 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| <b>第 6 章 监护技术</b>          | 207 |
| <b>6.1 医学临床监护技术与监护系统</b>   | 207 |
| 6.1.1 医学临床监护技术             | 207 |
| 6.1.2 监护系统的意义与作用           | 208 |
| 6.1.3 监护系统的分类              | 208 |
| <b>6.2 病房监护技术</b>          | 210 |
| 6.2.1 生理参数的多路实时监护          | 210 |
| 6.2.2 CCU 与 ICU 中的监护技术     | 213 |
| 6.2.3 手术监护                 | 216 |
| 6.2.4 产科与新生儿监护             | 217 |
| <b>6.3 动态监护技术</b>          | 219 |
| 6.3.1 动态心电监护               | 220 |
| 6.3.2 动态血压监护               | 223 |
| 6.3.3 消化道生理参数动态监测          | 224 |
| <b>6.4 远程监护与家庭保健监护</b>     | 228 |
| 6.4.1 远程监护技术               | 228 |
| 6.4.2 家庭保健监护               | 229 |
| <b>6.5 监护技术存在的问题与发展方向</b>  | 231 |
| 6.5.1 监护技术目前存在的问题          | 231 |
| 6.5.2 监护技术的发展方向            | 232 |
| <b>参考文献</b>                | 234 |
| <b>第 7 章 基因芯片的研究与应用</b>    | 235 |
| <b>7.1 基因芯片的特点、功能与相关技术</b> | 235 |
| <b>7.2 基因芯片的类型</b>         | 236 |
| <b>7.3 基因芯片的制备</b>         | 237 |
| 7.3.1 在片合成法                | 237 |
| 7.3.2 点样法                  | 242 |
| <b>7.4 靶基因样品的制备与杂交检测</b>   | 244 |
| 7.4.1 靶基因样品的制备             | 244 |
| 7.4.2 靶基因的杂交及其信号的检测        | 245 |
| <b>7.5 与基因芯片相关的生物信息学问题</b> | 246 |
| 7.5.1 基因芯片的设计              | 246 |
| 7.5.2 基因芯片的建库与数据分析         | 249 |
| <b>7.6 基因芯片的应用</b>         | 249 |
| 7.6.1 基因转录与表达谱图            | 249 |
| 7.6.2 基因型与单碱基多态性           | 251 |
| 7.6.3 基因诊断与药物基因组学          | 251 |
| <b>7.7 基因芯片研究的发展趋势</b>     | 252 |
| 7.7.1 基因芯片的相关研究            | 252 |
| 7.7.2 基因芯片与相关产业的展望         | 253 |
| <b>参考文献</b>                | 254 |

# 第1章 生物医学测量与控制

## 1.1 生物医学测量方法与系统

生物医学测量是对生物体中包含的生命现象、状态、性质、变量和成分等信息进行检测和量化的技术。在生命科学研究中,在医学研究及临床诊断、病人监护、治疗控制中,在人工器官及其测评中,以及在运动医学研究中,生物医学测量都是一种最重要的基础性技术。在生物医学工程的所有领域,包括生物力学、生物材料、生物医学电磁学、生理系统的建模与仿真等,都必须直接或间接应用生物医学测量技术。

### 1.1.1 生物医学测量方法的分类

生物医学测量的对象涉及人体各个系统的形态与功能。被测量主要包括物理量(压力、流量、速度、温度、生物电等)、化学量(血气、电解质)和生物量(酶活性、免疫、蛋白质等)。因此,生物医学测量的方法与技术呈现多样化,涉及的现代科学技术领域之多也是罕见的,这就必须从方法学角度加以分类,以便建立生物医学测量的科学体系。生物医学测量的分类方法很多,以下给出一些按照不同途径进行分类的常用的测量方法:有创测量,无创测量;无线测量,有线测量;直接测量,间接测量;在体测量,离体测量;体表测量,体内测量;单维测量,多维测量;接触式测量,非接触式测量;生物电测量,非生物电测量;形态测量,功能测量。为讨论方便起见,本章主要按照测量过程是否直接在生物活体上进行,以及按照被测量的性质来进行分类,前者可分为离体测量和在体测量,后者可分为生物电测量和非生物电测量。

#### 1.1.1.1 离体测量与在体测量

对离体的体液、尿、血、活体组织和病理标本之类的生物样品进行的测量,称为离体(*in vitro*)测量。离体测量检测条件稳定性和准确度高,已广泛用于病理检查和生化分析中。在人体和实验动物活体的原位对机体的结构与功能状态进行的测量,称为在体(*in vivo*)测量。

按照测量系统是否侵入机体内部,在体测量又可分为无创测量和有创测量两类。无创测量常在体表测量,又称非侵入式测量,通常采用间接测量方法;有创测量一般在体内测量,又称侵入式测量,通常采用直接测量的方法。无创测量不会造成机体的创伤,易被受试者接受,但大部分方法的准确度和稳定性较差;有创测量由于探测部分侵入机体,对机体会造成一定程度的创伤,给患者带来一定的痛苦,但其原理明确、方法可靠、测量数据精确,因此也可用于手术过程及术后的监测,以及作为无创测量方法的对照评估。

随着微电子技术的发展,已有许多测量装置可埋入人体内部进行植入式测量。采用植入式测量时,人体可处在无拘束的自然状态,测量结果准确,可进行实时、动态、长期监测,是生物医学测量发展的方向之一。另外,吸取有创测量和无创测量的优点,研究多种微创测量技术,已受到生物医学界的重视。

1.1.1.2 生物电测量与非生物电测量

对生物活体各部分的生物电位及电学特性(阻抗或导纳等)的测量,称为生物电测量。生物电位活动是生物存活的重要生命指征,人体不同部位的生物电,诸如心电、脑电、肌电、神经电、眼电、细胞电及皮肤电等均与相关器官的功能密切相关,是诊断相关疾病的重要手段。非生物电测量系统是指除生物电量以外的各种生命现象、状态、性质和变量的测量。

在生物体尤其是人体中,各类非生物电量,包括压力、体温在内的物理量,血气及电解质在内的化学量,以及酶和蛋白质在内的生物量之间,均有错综复杂而有序的联系,各种非生物电量也与生物电量一样是生命活动的表征,这些参量偏移正常范围后将会导致人体器官功能的失衡而引发各类病变。非生物电量的测量涉及能量变换的问题。为测量、处理与记录方便起见,通常由各类换能器(传感器)将各种非生物电量转换为相关的电量后进行测量,这就是非电量的电测技术。

表 1.1 给出了人体的某些生理、生化参数采用生物电测量及非生物电测量时所用的传感方法与技术。

表 1.1 人体某些生理、生化参数测量所用的传感方法与技术

| 人体参数                                                                                              | 传感方法与技术                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 生物电:心电(ECG),脑电(EEG),肌电(EMG),眼电,胃电,皮肤电,细胞电                                                         | 宏电极(铜、铂、银、Ag/AgCl、液体),微电极(玻璃、金属)                   |
| 压力:血压,心内压,脑内压,胃内压,胸腔内压,肺泡内压,眼球内压                                                                  | 金属应力计,半导体应变片,差动变压器,压电晶体                            |
| 流量与流速:血流,呼气及吸气的流量、流速,唾液的流量,血液的出血速度,排尿速度                                                           | 铂电极,核磁共振,热敏电阻,电磁法,超声多普勒法,色素稀释法,热稀释法,同位素            |
| 变量与位移:心脏的位置,皮肤的厚度,皮下脂肪的厚度,肿瘤的位置                                                                   | 应变片,半导体应变片,差动变压器,电气测微仪,可变电极电容,光电位计,光电管,光二极管,超声波法   |
| 振动:心音,呼吸音,血管音,柯尔苛夫音,负颤音                                                                           | 与测量压力的4种传感器相同,另有可动线轮、电容微音器、磁应变振动子、光电管、光二极管、水银加速度计等 |
| 时间:知觉时间,反应时间,脉波时间,传播时间,呼气吸气时间,脉波间隔                                                                | 用电子电路作计数器,同位素稀释法                                   |
| 温度:皮肤温度,直肠温度,口内温度,胃内温度,血液温度,呼气温度                                                                  | 热敏电阻,电阻温度计,容量温度计,热电偶,光温度计,红外温度计,液晶温度计              |
| 化学成分:血液、呼吸中的气体,组织内的O <sub>2</sub> 、CO <sub>2</sub> 、N <sub>2</sub> O、CO、H <sub>2</sub> O、He等生化学检查 | 热传导式气体分析仪,导电型液体浓度计,磁气测氧仪,光电式浓度计,pH计,X线分光分析仪,质量分析仪  |
| 放射计:X射线,同位素                                                                                       | 光传导放射线检测器,热敏电阻,光电管,发光二极管,同位素计数器,盖革计数器,光电倍增管        |

### 1.1.2 生物医学测量的特点

生物医学测量是以人体的生命现象作为基本对象,在测量方法、测量结果以及对测量结果的认识上,与工业测量及其他非生物医学测量相比,具有以下显著的特点,熟悉这些特点,对构建生物医学测量系统、正确操作和使用医学仪器具有十分重要的意义。

(1) 生命系统的多变量特性。生命体的生命活动是由多个生理及生化参量共同决定的,而在测量过程中,往往只针对某种效应和某些参量进行测量。生命系统的这种多变量特性,决定了测量方法和技术以及测量结果的涵义和结论都会带有明显的局限性。

(2) 需从大量干扰和无用信息中提取有用信息。生物医学测量过程中,由于被测参数往往十分微弱,易受外界环境干扰(例如工频交流电干扰)和来自人体自身的其他无用信息的干扰(例如在测量体表希氏束电位时,很易受来自肌电信号的干扰),人体活动时的体位变化、电极不良及传感器错位时也会产生伪差,必须采用抗干扰技术、排除伪差等方法提取有用信号。

(3) 测量结果会受被测对象的生理和心理因素的影响。在测量过程中,由于被测对象出现紧张,生理和心理都会发生变化。心理的变化会导致生理参数(心率、血压、体温等)变化。在测量过程中,被测者的不理解和不配合,尤其在进行麻醉以及经受物理和药物刺激时,受试者不能很好配合,直接影响测量过程中的伪差,从而影响测量的准确度。

(4) 被测对象具有闭环特性。生命体具有精确的自动调节功能,这是由于在生命体中存在多环路、多层次、多重控制的闭环系统特性所决定的。多种原因可导致同一生理参数的变化,同一原因又可导致多种生理参数的同时变化。因此,测量单一生理参数往往不能有效地评估生理和病理状态,需要采取多参数综合测试,以及采用适当方法使人体的闭环系统暂时开环,以测量某一环节的开环响应特性,正确地加以定位并确保测量结果的唯一性与正确性。

(5) 被测对象的安全性问题。生物医学测量的对象是生命体,尤其是人体,因此其安全性是极其重要的。测量过程中应防止各种电击的危害,尤其是在体内对心脏进行直接测量时,极微小的电流( $\mu\text{A}$ 级)也有可能导致室颤。其次,电流通过人体时,会产生许多物理变化(例如热效应)和化学变化,并会引起多种复杂的生理效应。另外,要求测量装置不能产生有毒物质,应与人体组织与血液有较好的生物相容性等。

(6) 新方法建立与评估的困难。生物医学测量的新方法,尤其是一些间接测量方法往往会涉及测试模型的建立问题。由于研究者对生命现象复杂程度了解不够,加上生物个体差异很大,因此测试模型往往带有片面性,在评估时也缺乏正确、有效的措施。

(7) 环境的限制。测量环境,例如温度、湿度、电磁场干扰、振动、冲击等,都会使测量产生困难。尤其是在进行细胞级的测量时,利用微电极测量细胞内的电位变化时,对环境要求很严,否则将影响测量结果的可靠性。

(8) 对生物医学先验知识的应用。由于研究者、设计者乃至操作者缺乏对生物医学的先验知识,可能对生物医学测量的结果以及表达产生影响。在临床诊断过程中,医生必须利用其对医学的先验知识结合仪器测量的结果进行综合判断。

(9) 适用性问题。任何测量方法与技术都有一定的局限性,尤其是在生物医学领域。生命体中的各个系统、组织和器官,同一测量对象可能有多种测量方法,每一种测量都在一定条件限制下进行的,因此,不同测量对象需要有其相关的测量手段与方法,在进行测量以前首先要研究方法与技术的适用性问题。

### 1.1.3 生物医学测量系统

生物医学测量系统通常包括信息获取、信号加工、显示和记录等三大部分。信息获取部分用来引导与感知被测对象的某种生理和生化量,并使之变为便于测量与加工的电信号,通常通过测量电极及传感器来完成。信号加工部分用来对获取的电信号进行放大、处理及变换,以适于对测量结果的分析与识别。显示和记录部分用来显示和记录测量结果。三个部分串接成一个生物医学测量系统,其输入和输出的关系可以是线性的,也可以是非线性的,后者主要用于需要获得较大动态范围的场合,例如在超声回波测量等场合。

根据被测对象的特征,以及显示和记录方式,测量系统应有一定的传输响应,包括稳态响应和瞬态响应;并由此提出测量系统的各项技术指标,包括精确度、准确度、灵敏度、非线性系数、滞环误差、稳定性、分辨力、频率特性、输入阻抗、输出阻抗等。医学测量系统大部分是一阶或二阶系统。对于一个二阶的医学测量系统(例如导管测压系统),必须合理选择系统参数,以同时保证系统测量准确度和稳定性。“指标达到,稳定可靠”,这是任何一个测量系统所必需的。对一个生物医学测量系统来说,有效性、安全性和适用性三个方面的要求均应受到重视,要用辩证的观点处理这三者的关系。同时,要使一个医学测量系统走向市场,服务社会,必须考虑该系统的性能价格比、可维护性以及便于操作等各项要求。

### 1.1.4 创新是发展的原动力

生物医学测量技术在生命科学研究以及其他新的科学技术发展的推动下,正在日新月异地发展。生命科学研究的需要及其研究成果均会对生物医学测量产生影响,新的发现会不断提出新的测量对象,从宏观到微观、从组织器官到细胞大分子,均会提出许多新的未知测量参数;同时,人体本身的复杂检测、调控系统也可能是新的测量方法的范本,随着人类对自身理解的不断深入,测量生命信息将会有新的构思;另外,相关学科的进展,尤其是电子信息科学的高速发展,也会为生物医学测量系统提供信息获取、加工以及显示与记录的新手段,为测量系统的微型化、智能化、自动化提供新思路。创新是发展的源动力。必须在生命科学研究以及利用相关新技术发展这两个方面,不断发现,不断创新,提出新的生物医学测量思想与方法,并学会应用新的科学技术成果,构建新的测量系统。

## 1.2 在体测量:无创测量与微创测量

### 1.2.1 无创测量与微创测量的特点

无创测量(noninvasive measurements),又称为非侵入式测量或间接测量,其重要特征是测量的探测部分不侵入机体,不造成机体创伤,测量时通常在体外,尤其是在体表间接测量人体的生理和生化参数。微创测量(minimally invasive measurements)是为了提高检测效果而采取的一种损伤最小的测量方法。无创测量和微创测量是生物医学中,尤其是临床诊断中最易被人们接受的一种测量方法。

人体内部的生理、生化信息经过组织传递到皮肤表面,信号幅度被衰减,信号形态发生畸变,因而在体表实现无创及微创测量的精确度和稳定性远不如采用直接测量。无创测量的结

果取决于许多器官及人体系统的特性,因此对结果的解释需要涉及许多生理和生化知识。

在体外(尤其在体表)采用光、电、声、化学、热等手段检测人体的各种相应的机体功能参数,以及利用各种电离辐射(X射线、 $\gamma$ 射线等)和非电离辐射(例如超声波)方法检测体内器官、组织的形态信息,是无创测量的主要技术手段。无创测量技术因被测对象不同,同一测量对象也可能有不同的检测方法。研究精确而简洁的测量方法是无创测量的主要任务。

必须指出,在生物医学领域,无创测量指的是非侵入机体的测量方法。无创伤不一定都对人体无损害,各种研究已经证明,X射线、 $\gamma$ 射线、射频波乃至超声波的能量经皮肤进入人体后,在体内传递的过程中,能携带许多人体生理和病理信息,但同时将有很大一部分能量积存在人体组织内,并转换成热能和化学能,这些能量会产生许多生物效应,有些生物效应在一定程度上有损于人体。因此,某些无创伤检测手段,包括一些非接触测量方法在内,并非是对人体无损害的,假如反复滥用各种无创检测手段(例如超声胎儿检查),也同样会造成许多不良后果。在选择无创测量技术时,当然应优选无损害的方法。

无创测量有时常常希望能实时、连续、长期、精确、无拘束地进行测量,并实现测量自动化。每一种要求均会对无创测量技术提出许多制约,而且这些要求间有时也往往互为制约因素,因此,必须根据被测对象和测量目的来提出无创测量的合理要求。例如,可行走病人的测量应采取无拘束或遥测技术,可采用磁记录等非实时测量方法;而在危重病人监护室内,危重病人生理参数的监测应要求长期、连续和实时,以便一旦出现危及生命的生理参数失常时,能立即报警,并及时采取抢救措施。

无创测量往往是经皮测量技术,在体表测量的许多生理和生化信息通常是微弱的,而且淹没在噪声和干扰(特别是机体中其他同类信息所造成的噪声与干扰)之中,因而需要采用许多合适的信号检测与处理技术,以提取有用信号,保证测量的精确度和可靠性。

## 1.2.2 无创测量与微创测量的方法及技术

### 1.2.2.1 常规生物电无创测量

生物电的无创测量是指在体表进行的生物电位及其他电特性(阻抗和导纳)测量。常规的心电、脑电、肌电、胃电、眼电、眼震电、皮肤电等生物电位的无创测量已渐趋成熟,是临床上应用最广的检查手段。但是科学技术的发展和进步是没有止境的,随着电子与信息科学技术及生命科学研究的进展,生物电位的无创测量也在不断深入与拓宽。以人们认为最成熟的R波检测为例,由于多类别心律失常自动分析的需要,自80年代起就出现了数以千计的算法,其目的均是在强干扰和噪声(包括人体的其他生物电噪声)背景下提高R波的检出率。心电图中的P波检测、S-T段分析、在母体体表提取胎儿心电的研究也在逐步深化。以眼电、脑电为代表的无创检测研究大部分集中在诱发电位的测量上,采用电、光(含图像)、声、触觉、嗅觉和味觉等外界刺激诱发生物电的研究,在自然环境或在特殊环境下的生理、病理、心理以及新的机体的整体反应规律的研究,以及对人类的认知规律的研究等相辅相成,都取得了许多进展。

生物电位(包括心电、脑电)的体表电位标测(body surface potential mapping),以及相应的逆问题研究,近几年来也取得了长足的进步。将检测到的数十乃至数百个体表电位,利用计算机的强大信息处理功能构建体表等电位图、极值轨迹图等,使心脏和脑的电活动及一些病变信息能用更清晰、明了的方法表达。

生物电阻抗测量技术也是近几年来生物电无创测量活跃的分支之一。由于生物电阻抗测量(包括生物电阻抗成像)的精度较差,临床标准也难以建立,生物电阻抗测量一度曾受到非议。近几年来由于技术的进步,采用先进的数字技术(激励源采用直接数字合成、测量部分采用数字解调技术,以及运用计算机分析和处理等),已能使测量精确度高于 0.1%,采集一组数据的时间不大于 40 ms,这就为采用电阻抗高速和高精度断层成像打下了良好的基础。

### 1.2.2.2 高频、低幅、多型非常规心电信息的检测

体表希氏束电位、心室晚电位、高频心电图等低幅(几  $\mu\text{V}$ ~几百  $\mu\text{V}$ )、高频( $>100\text{ Hz}$ , 延伸到 3 kHz)、多型的心电信息对诊断某些疾病的重要意义已被人们认知,加上近几年来显示和记录高频生理信息的技术已有不少手段,与高频心电图相关的动物实验模型的研究、在噪声与高频干扰中检测微弱生理信号的研究、临床诊断标准的研究这三项同步研究相辅相成,使这些高频、低幅、多型的非常规心电图检测技术正在沿着一条十分艰难的道路前进。其困难在于:(1)怎样在体表实现无损、实时、连续地在强噪声环境下检测每一心电节拍中的微弱高频信息;(2)怎样解释以及在临床上如何评估这些信息。因为大量动物实验已经表明,在高频心电图中,例如切迹和扭挫均携带许多生理和病理信息,但形成高频心电图的因素很多,切迹和扭挫的成因可能是病理的,也可能是非病理的,高频心电图中的切迹和扭挫是病理和非病理成因的综合结果,而且非病理信息在很大程度上取决于个体差异,因此在临床上难以确定这种高频心电图的病理指标。非常规心电图的特征及检测技术如表 1.2 所示。

表 1.2 非常规心电图的特征及检测技术

| 心电图类型             | 所处的位置                          | 信号特征                                                                                                                  | 典型检测技术指标                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 体表希氏束电图<br>(SHBE) | P-R 间期内                        | 1 $\mu\text{V}$ ~10 $\mu\text{V}$<br>10 Hz~300 Hz                                                                     | $A_v \geq 110\text{ dB}$<br>$\text{CMRR} \geq 120\text{ dB}$<br>BW: 10 Hz~300 Hz<br>$R_i \geq 10\text{ M}\Omega$ , $\text{RTI} \leq 0.5\text{ }\mu\text{V}$                                       |
| 心室晚电图<br>(VLP)    | S-T 段                          | 1 $\mu\text{V}$ ~10 $\mu\text{V}$<br>100 Hz~300 Hz                                                                    | $A_v \geq 80\text{ dB} \sim 100\text{ dB}$<br>$\text{CMRR} \geq 120\text{ dB}$<br>BW: 0.05 Hz~300 Hz<br>$R_i \geq 10\text{ M}\Omega$ , $\text{RTI} \leq 1\text{ }\mu\text{V}$                     |
| 高频心电图<br>(HFECG)  | QRS 复合波上                       | 出现高频切迹和扭挫<br>20 $\mu\text{V}$ ~300 $\mu\text{V}$<br>100 Hz~2 kHz<br>(集中在 100 Hz~500 Hz)                               | $A_v \geq 60\text{ dB}$<br>$\text{CMRR} \geq 100\text{ dB}$<br>BW: 0.05 Hz~500 Hz(1 kHz,<br>2 kHz)<br>$R_i \geq 10\text{ M}\Omega$ , $\text{RTI} \leq 3\text{ }\mu\text{V}$                       |
| 胎儿心电图<br>(FECG)   | 整个心电图周期                        | 7 $\mu\text{V}$ ~70 $\mu\text{V}$<br>MECG: 10 Hz~35 Hz<br>FECG: 15 Hz~40 Hz<br>30%的 MECG 与 FECG 重合<br>FECG 中只有 QRS 波群 | $A_v \geq 80\text{ dB}$<br>$\text{CMRR} \geq 100\text{ dB}$<br>BW: 0.05 Hz~70 Hz<br>$R_i \geq 1\text{ }000\text{ M}\Omega$ , $\text{RTI} \leq 2\text{ }\mu\text{V}$                               |
| 心电体表电位图<br>(BSPM) | 心电周期中<br>瞬间体表等电<br>位线的动态分<br>布 | 5 $\mu\text{V}$ ~10 mV<br>体表等电位图<br>体表等时线图<br>体表差分布图                                                                  | $A_v \geq 60\text{ dB}$<br>$\text{CMRR} \geq 80\text{ dB}$<br>BW: 0.05 Hz~500 Hz(100 Hz,<br>200 Hz, 500 Hz)<br>$R_i \geq 10\text{ }000\text{ M}\Omega$<br>$\text{RTI} \leq 10\text{ }\mu\text{V}$ |

### 1.2.2.3 弱生物磁测量技术

在强的背景磁场(地磁场和环境磁场)下测量心磁图(MCG)和脑磁图(EMG)等微弱生物磁信息场合,除靠屏蔽措施外,可采用 SQUID 超导量子干扰仪,因为 SQUID 具有高达  $10^{-14}\text{T}$  ~  $10^{-15}\text{T}$  的弱磁测量灵敏度,完全可测量心磁图的磁场( $10^{-10}\text{T}$ )和脑磁图的磁场( $10^{-12}\text{T}$ )等弱磁生物信号。SQUID 目前分为 DC-SQUID(直流超导量子干涉仪)和 RF-SQUID(射频超导量子干涉仪)两种。DC-SQUID 的灵敏度比 RF-SQUID 更高,但 RF-SQUID 的制造工艺、电路与器件的耦合比较容易,因而目前在实用中采用 RF-SQUID 较多。

SQUID 除具有高的弱磁测量灵敏度外,还由于它是一种非接触的无创测量方法,因而不受被测对象表面干扰状况的影响,可避免生物电测量中安放电极的麻烦,安全可靠。另外, SQUID 不像生物电那样,需测量体表两点之间的电位差,而只需在人体的某一点或某一部位进行非接触测量;而且 SQUID 能直接提取体内的生物磁信息,就不会像生物电那样需经人体组织传导至体表进行检测而导致信号的畸变。由于采用非接触测量,因而生物磁信息可采用探头在空间扫描的方法直接提取磁场强度分布,可以建立二维图像,而且还可提取多类别的人体功能信息。

### 1.2.2.4 生理声信息的检测

人体中许多器官都在按一定的规律运动着,运动时的振动会发出声(音)信息,这些生理声信息携带了许多相关器官的生理和病理特征,因而生理声信息的无创测量具有重要意义。

心音、肌音、语音、关节音、肺音、牙齿叩击音、吞水音、肠鸣音及耳声等生理声信息的测量,是生物医学测量、特别是无创测量的一个重要分支,只要弄清各种生理声信息的发声机理、声传播特性以及声信息特征与临床病理和生理之间的相关性,生理声信息测量一定会在许多疾病的诊断和治疗中发挥威力。

在生理声信息的无创测量过程中,也常伴有其他声信息(包括来自外部或者机体内部)的干扰,因而也属微弱信号检测范畴,需要采用低噪声放大、滤波、相关处理和自适应滤波等微弱信号检测方法。

生理声信息的无创测量方法也可分为自发(声信息)和诱发(声信息)两种。以耳声发射的测量为例,自发的或诱发的耳声,经过采用微型扬声器和传声器检测得到的电信号,经计算机分析处理后,可找到耳声信号波形与外周听觉系统,特别是耳蜗功能的相关性。耳声发射的无创检测系统可用于新生儿听力筛选,以及听力研究和耳科临床检查。

### 1.2.2.5 深部体温的测量

深部体温的测量随着各种热作用治疗而广为重视,尤其是加温治癌疗法的成功应用,要求加热温度控制在一个较窄的范围后,深部温度的测量成了一个研究的热点,各种有创、微创及无创方法都有报道。以在体表检测的深度体温检测方法——热流补偿法为例,在这种热补偿法的探头中采用 2 个温度敏感元件  $T_1$  和  $T_2$  来测量通过探头的热流,如图 1.1 所示。将探头内部的外侧加热器加温至热流  $t_1 - t_2 = 0$ ,而使热绝缘层几乎完全无热失散,由此体表温度与深部组织的温度就可达到平衡,深部体温的测量就变成了体表温度  $t_1$  的测量。探头的热开关是为了避免误动作而产生过热现象。实验及临床均已证明热流补偿法的有效性。其缺点是加

热器功耗较大,可采用绝热材料包覆的方法来减小功耗。

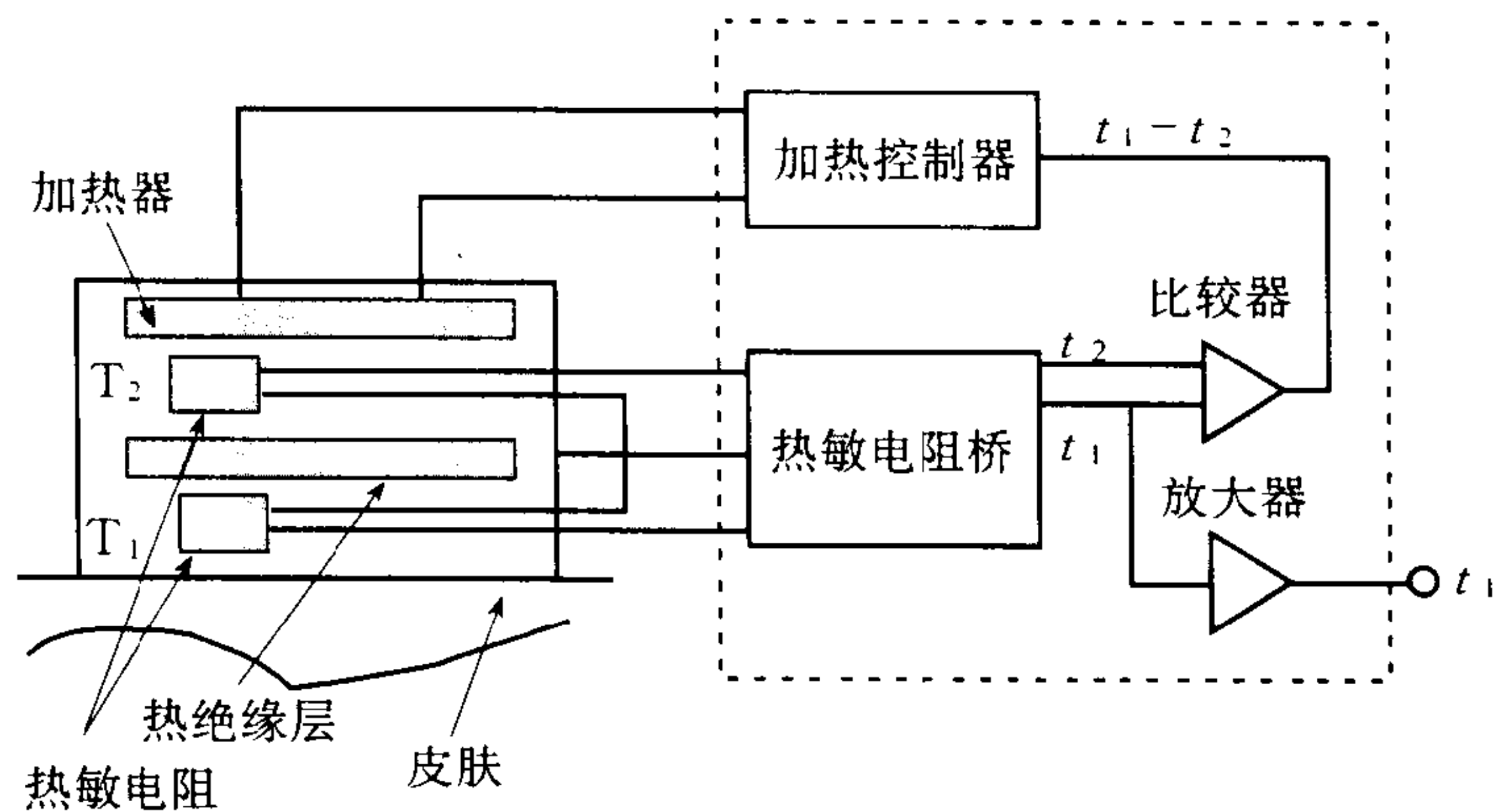


图 1.1 用热补偿法测量深部体温

1.2.2.6 口腔内压力的测量

口腔内压力的测量可应用双向传送的遥测体制,如图 1.2 所示,采用电磁耦合供电方式自体外经皮供给口腔内的测量装置能源,并将口腔内的压力测量装置测量的结果通过腔内线圈与体外线圈的耦合送至体外指示或显示。这种双向耦合方式在体内植入式电子系统中屡见不鲜。这里用来作为口腔内压力的测量,可看作是无创的。测量电路由牙科用树脂充填,以防水渗入。压力敏感元件采用单向偏移半导体应变片。

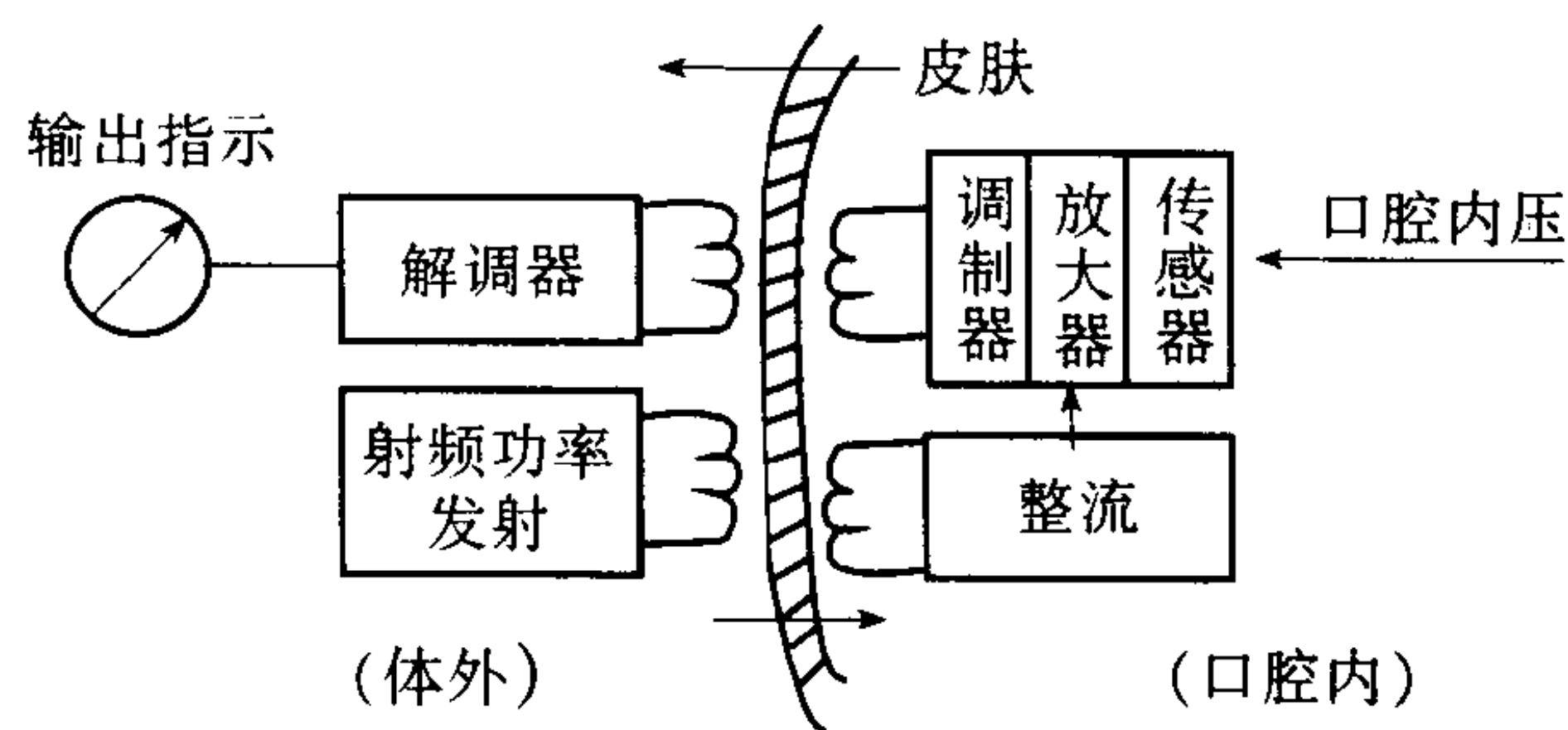


图 1.2 口腔内压测量原理

1.2.2.7 运动量的测量

随着运动医学的不断发展,人体运动量及能耗的测量显得非常重要。人在运动过程中通过摄取物质而得到的能量以热量和做功的形式消耗出去,故常用耗氧量  $V(O_2)$  和能量消耗 (EE) 来衡量运动量,运动量大时,耗氧量增加。目前,耗氧量和能量消耗可通过运动传感器实现实时和准确测量。大量的实验数据已表明:身体运动加速度对时间的积分与能量消耗或耗氧量成线性关系,故测量身体加速度绝对值的积分,即可对能量消耗进行较好的评估。目前已开发了对心电 (ECG)、身体加速度 (ACCEL) 进行长期、连续测量和记录的装置。如图 1.3 所示,用心电极测量心电 (心率),用加速度传感器测量加速度,用倾斜开关测量体位 (姿态),心率、加速度、体位等数据通过编码后存放在便携式记录盒中,可得到受试者 24 h 的连续记录,

记录数据进行高速回放和分析处理后,可获得心率(HR)、加速度输出(AO)。根据能量消耗与加速度输出的线性关系,就可从加速度求出能量消耗。

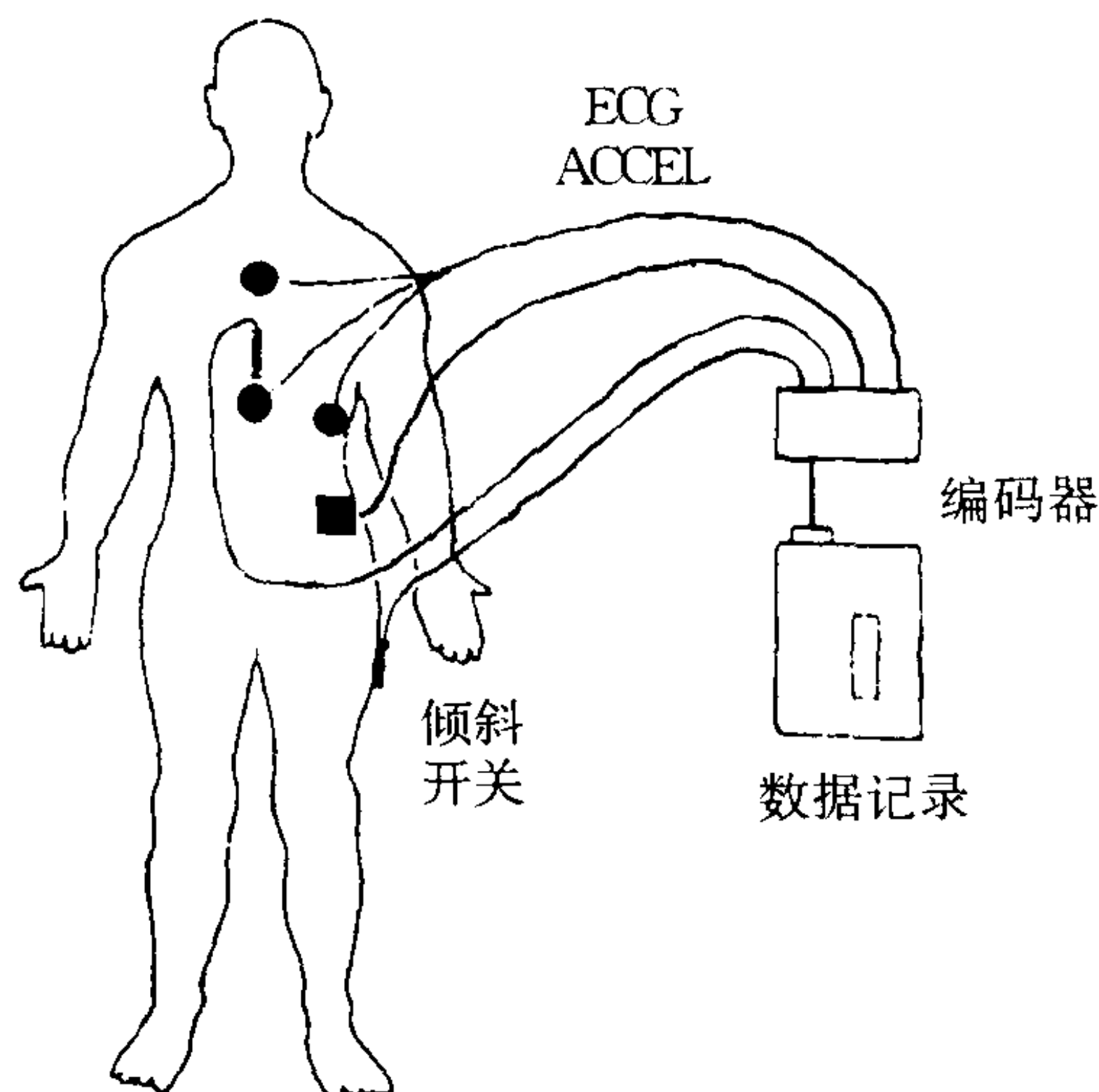


图 1.3 运动量的测量

实验同时证明:加速度输出(AO)与心率(HR)之间也有较好的对应关系。

#### 1.2.2.8 经皮血气参数的测量

血气  $P(O_2)$  和  $P(CO_2)$  是反映血液中酸碱平衡状态的常见指标。一般血气测量方法是通过间断地采集动脉血样来完成的。但在许多情况下,血气变化迅速,需要采用无创监测方法。目前常采用经皮的方法,被测血气从真皮至表皮和一层耦合液渗透到电化学传感器,传感器用一个扁平的双边胶圈固定在体肤上。在测量过程中,皮肤温度低于  $33\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 35\text{ }^{\circ}\text{C}$  时,皮肤内外的交换受到扩散的限制;当温度高于  $33\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 35\text{ }^{\circ}\text{C}$  时,通透性急剧增加,为了使皮肤保持一定的通透性,应采用不断加热方式(加至  $43\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 45\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),并必须选择具有良好的组织灌注的皮肤部位。经皮血气检测的关键是经皮血气传感器(电极)的开发,以及经皮血气监测方法的研究。实验研究证明,采用电化学传感技术、质谱仪和气相色谱分析方法均能有效地测量经皮氧分压  $tcP(O_2)$  和经皮二氧化碳分压  $tcP(CO_2)$ 。目前,这种经皮无创测量方法已在临床上应用于作为心肺疾病患者的应急试验,用于麻醉病人监测、呼吸治疗处理、最佳截肢位置估计、移植皮瓣存活力预测,以及一些药物疗效评估。

#### 1.2.2.9 皮肤钮扣的利用

采用各种离子电极、酶电极来直接测量体液成分已有许多报道,但是由于皮肤对气体以外的分子和离子几乎是不能透过的,因而很难在体表检测各种体液成分,而必须将这些传感电极插入体内,然而这种插管必须穿过皮肤,而且导线留在体外,容易造成感染。近几年采用与皮肤有良好接合的羟基磷灰石(hydroxyapatite)材料制成的皮肤钮扣获得了应用。皮肤钮扣是在皮肤上设置安全开口装置,在皮肤钮扣内插入葡萄糖电极后,就可用来对组织液中的葡萄糖浓度进行测量。

### 1.2.2.10 无创伤血氧饱和度的测量

血氧饱和度  $S_a(O_2)$  的无创连续测量对新生儿和危重病人监护具有很大的临床价值。通常  $S_a(O_2)$  的检测采用指尖和耳座的组织透射法,也可在胸、额、肢体等部位采用反射法测量。人体组织光吸收量的变化是由动脉血的成分变化而引起的,通过光从动脉血液中反射的情况能客观地反映  $S_a(O_2)$  的数值。

$S_a(O_2)$  可通过分析反射中的脉动成分获得,并通过下式进行计算:

$$S_a(O_2) = AR^2 + BR + C \quad (1.1)$$

式中:

$$R = \frac{\Delta I_{RED}}{\Delta I_{IR}} \quad (1.2)$$

$A$ 、 $B$ 、 $C$  是实验导出的常数,  $R$  为用红外(IR)和红光(RED)两种发光二极管(LED)作光源时的光电信号幅度  $I_{RED}$ 、 $I_{IR}$  变化量之比。

另外,用一个波谱较宽的光电二极管作为检测器件,光源和光检测器件共同构成一个血氧饱和度  $S_a(O_2)$  测量用光电传感器。

光电信号的脉动规律和心脏的活动一致,因此该方法可以同时检测脉动信号的重复周期,并指示脉率值。由于该方法是利用与分析两种光反射的脉动成分来测定血氧饱和度的,因而血氧饱和度通常习惯上称为脉搏血氧饱和度  $S_p(O_2)$ ,以区别于其他方法测定的  $S_a(O_2)$ 。

脉搏血氧饱和度仪由于能准确而快速测定动脉血液中的氧饱和度,因而近几年来已广泛应用于肺循环氧合作用的监护和呼吸系统循环功能的监护,用来及时发现低氧症,及时提示肺循环系统功能的改变,发现异常时能及时报警。目前,血氧饱和度的连续监测已成为患者能否离开手术室或复苏室,以及能否脱离氧疗的一个重要依据。

### 1.2.2.11 辐射、场与波的利用

利用辐射(包括电磁辐射和粒子辐射)和振动波作为能量穿过人体,或由人体反射的能量来测量机体形态或功能信息的方法,均属于无创检测范畴。

经被测对象传递的 X 射线包含有关体内物质数量的信息,这种信息包含在传出与射入的辐射能量分布之间的差异内。现已发展了一些测定体内结构成分的定量方法,包括胶片显像密度测定法(体内某种物质的含量,可以通过 X 线胶片变黑的程度大致地加以测定)和 X 线分光光度法(测量辐射的衰减度),这些方法主要用于测量骨骼矿物质化的程度。利用来自生物体的辐射,有时称为自体辐射,例如放射性核素( $\gamma$  射线)及热辐射,也可携带许多人体内部信息,这些信息可通过线性扫描和  $\gamma$  照相机,来测定放射性核素在体内的分布。在临床上也可利用红外线热像仪测定体表温度的分布。

人体的许多软组织结构,如肌肉、结缔组织、神经组织、血液、脂肪等,其质量衰减系数和密度一般不足以产生 X 射线对比度上的明显差异。与 X 射线成像不同,超声成像是利用超声经过不同声阻抗(密度与声速的乘积)的两种介质之间的交接面时产生的反射来测量的。身体的不同组织结构形成不同强度的超声反射,富于结缔组织的器官反射较强,这样软组织和体液之间,以及软组织与骨骼之间可以清晰地确定其交界面,从而提取体内的形态信息。利用超声的多普勒(Doppler)效应,也可提取体内的一些运动信息(例如血流等)。X 射线成像是由 X 射线