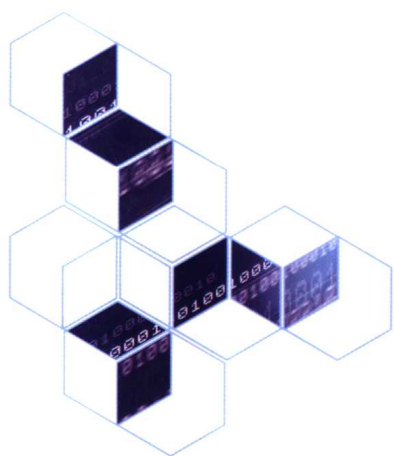




国家生命科学与技术人才培养基地系列教材



生物医学 信号处理

刘海龙 编著



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

Chemical Industry Press

国家生命科学与技术人才培养基地系列教材

生物医学信号处理

刘海龙 编著



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

生物医学信号处理/刘海龙编著. —北京: 化学工业出版社, 2006.3
国家生命科学与技术人才培养基地系列教材
ISBN 7-5025-7897-8

I. 生… II. 刘… III. 生物医学工程-信号处理-教材 IV. R318.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 020644 号

国家生命科学与技术人才培养基地系列教材

生物医学信号处理

刘海龙 编著

责任编辑: 周 旭 蔡 虹

责任校对: 陈 静

封面设计: 胡艳玮

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 22 $\frac{3}{4}$ 字数 607 千字

2006 年 4 月第 1 版 2006 年 4 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7897-8

定 价: 45.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

生物医学信号处理是生物医学工程专业工作者必须具备的基本知识。本教材根据编者多年的教学经验总结整理而成。全书共分 16 章。

本教材的参考学时数为 80 学时。主要内容有：生物电磁现象产生机制及其测量；随机信号的基本知识；检测和估计的任务及基本原理；匹配滤波、维纳滤波、卡尔曼滤波、自适应滤波的理论、设计和应用；功率谱估计经典方法、现代方法的基本理论和各种算法；高阶谱分析理论和技术基础；心电图、脑电图、脑诱发电位的分析、提取和处理；脑神经网络胞外锋电位的处理等。为加深读者对基本概念和基本理论的理解，加强对基本方法和基本技能的掌握，在各章末安排了一定数量的习题。

生物医学信号处理是一门理论和技术发展十分迅速、应用广泛的前沿交叉性学科。它有两点特点：一是随机性；二是强背景噪声。随机性是指影响生物医学信号的因素很多，它们所遵循的规律尚未被人们清楚认识，因此生物医学信号一般不可能用确定性的数学函数来描述，它的规律主要从大量的统计结果中呈现出来。强背景噪声是指淹没研究或提取的有用信号的无用信号。如诱发脑电总被自发脑电所淹没；其他电生理信号总是被伴随的肢体动作、精神紧张等带来的伪迹及工频干扰等淹没。本书从随机信号角度出发来分析和处理生物医学信号，从而提高其信噪比。但各种理论和由此而提出的处理方法都只适用于某种特定情况，对实际生理信号处理要根据具体的情况灵活运用，因为生理信号从本质上来分析是一种时变的非平稳随机信号，而在某些特定情况下可以改变它的时变性和非平稳性，从而简化处理。因此，在使用本教材时，要特别注意对基本概念、基本理论、基本方法和基本技能的掌握。在此基础上，努力把理论和实际应用很好地结合起来，不断跟踪本学科和本应用领域的新发展。这样，才有可能在自己的工作中争取做出创造性的成果。

由于编者水平有限，书中难免还存在一些缺点和错误，敬请读者批评指正。

编 者

2005 年 8 月于武汉

内 容 提 要

本书共分 16 章：主要内容有生物电磁现象产生机制及其测量；随机信号的基本知识；检测和估计的任务及基本原理；匹配滤波、维纳滤波、卡尔曼滤波、自适应滤波的理论、设计和应用；功率谱估计经典方法、现代方法的基本理论和各种估计算法；高阶谱分析理论和技术基础；心电图、脑电图、脑诱发电位的分析、提取和处理；脑神经网络胞外锋电位的处理。

本书是目前关于生物信号处理内容较全面、系统的一本教材，作者长期在科研、教育的第一线上工作，使本书经典内容深入浅出且言简意赅，同时又紧跟学科前沿。另外，根据作者多年教学工作，针对内容的重点和疑点，本书有较多的例题和习题来帮助读者学习。

本书既可作为生物医学工程专业本科生的教材，也可作为生物医学工程专业研究生和从事生物医学信号处理的研究人员的参考书。

目 录

第 1 章 生物电磁现象产生机制及其测量

1.1 概述	1
1.2 生物电磁现象及其产生机制	1
1.2.1 细胞的生物电现象	1
1.2.2 生物电现象的产生机制	2
1.3 生物电磁信号的测量与分析	5
1.3.1 场电位和电流源密度的定量分析	6
1.3.2 生物容积导体的特性	8
1.4 生物电磁信号测量技术的应用	8
1.4.1 偶极子理论	8
1.4.2 心电图	9
1.4.3 心磁图	9
1.4.4 心电图与心磁图的比较	10
习题	11

第 2 章 随机信号分析

2.1 概述	12
2.2 随机信号的特征	13
2.2.1 概率密度函数	13
2.2.2 数字特征	14
2.2.3 自相关函数	15
2.2.4 功率谱	17
2.3 常见的随机过程	18
2.3.1 高斯(正态)过程	18
2.3.2 白噪声过程	19
2.3.3 高斯-马尔可夫过程	19
2.4 随机信号的联合特征	20
2.4.1 互相关函数	20
2.4.2 互谱密度	21
2.5 离散时间随机信号的特征	22
2.5.1 随机信号的采样定理	22
2.5.2 离散随机信号的统计特性	22
2.6 非白噪声的正交展开	25
2.6.1 卡南-洛伊夫(Karhunen-Loeve)展开式	25
2.6.2 狄拉克(Dirac) δ 函数的性质	27
习题	28

第 3 章 随机信号通过线性时不变系统

3.1 概述	31
3.2 二端线性时不变系统	32
3.2.1 基本特征	32
3.2.2 两个随机过程的相干函数	33
3.3 多端线性时不变系统	34
3.4 离散随机信号通过线性时不变系统	37
习题	42

第 4 章 信号检测

4.1 概述	45
4.1.1 检测分类	45
4.1.2 检测的各种概率描述	46
4.2 常见检测准则(检测判据)	46
4.2.1 极大后验概率准则	46
4.2.2 最小失速率准则	50
4.2.3 贝叶斯准则	50
4.2.4 纽曼-皮尔逊准则	51
4.3 多次观察	53
4.4 多元检测	56
4.4.1 离散型随机变量观察值	57
4.4.2 连续型随机变量观察值	58
习题	60

第 5 章 信号的参数估计

5.1 概述	63
5.2 非线性估计	65
5.2.1 贝叶斯估计	65
5.2.2 极大似然估计	67
5.2.3 观察是矢量情况	67
5.3 应用举例	68
5.4 估计量的性质	74
5.4.1 非随机参数的克拉美-劳下限和极大似然估计	74
5.4.2 随机参数的克拉美-劳不等式及极大后验概率估计	76
5.4.3 均方估计的无偏性	77
5.5 线性估计	77

5.5.1 概述	77
5.5.2 线性均方估计	78
5.5.3 递归线性最小均方估计	81
5.5.4 最小二乘估计	85
习题	88
第 6 章 功率谱估计的经典方法	92
6.1 概述	92
6.2 自相关序列的估计	93
6.2.1 自相关序列的无偏估计	93
6.2.2 自相关序列的有偏估计	95
6.3 周期图及其估计质量	96
6.3.1 周期图的定义	96
6.3.2 周期图的带通滤波器组解释	97
6.3.3 周期图的估计质量	99
6.3.4 周期图的随机起伏	106
6.3.5 自相关的无偏估计的傅里叶变换	106
6.4 改善周期图质量的方法	107
6.4.1 修正周期图法: 数据加窗	107
6.4.2 Bartlett 法: 周期图的平均	110
6.4.3 Welch 法: 修正周期图的平均	114
6.4.4 Blackman-Tukey 法: 周期图的加窗平滑	115
6.4.5 各种周期图计算方法的比较	117
习题	119
第 7 章 功率谱估计的现代方法	122
7.1 概述	122
7.2 谱估计的参数模型方法	122
7.3 AR 模型的 Yule-Walker 方程	124
7.4 Levinson-Durbin 算法	125
7.5 AR 模型的稳定性及其阶的确定	128
7.6 AR 谱估计的性质	130
7.6.1 AR 谱估计隐含着自相关函数的外推	130
7.6.2 AR 谱估计与线性预测谱估计等效	131
7.6.3 AR 谱估计与最大熵谱估计 (MESE) 等效	134
7.6.4 AR 谱估计等效于最佳白化处理	136
7.6.5 AR 谱估计的界	138
7.7 格形滤波器	138
7.8 AR 模型参数提取方法	140

7.8.1 Yule-Walker 法	141
7.8.2 协方差法	141
7.8.3 Burg 法	142
7.9 AR 谱估计的异常现象及其补救措施	144
7.9.1 虚假谱峰	145
7.9.2 谱线分裂	145
7.9.3 噪声对 AR 谱估计的影响	146
7.10 MA 和 ARMA 模型谱估计	148
7.10.1 MA 模型谱估计	148
7.10.2 ARMA 模型谱估计	149
习题	151
第 8 章 确定性信号的提取	154
8.1 概述	154
8.2 白噪声背景下的匹配滤波器	154
8.2.1 匹配滤波器的作用	154
8.2.2 匹配滤波器的理论分析	155
8.2.3 匹配滤波器的特性	156
8.3 离散时间形式的匹配滤波器	158
8.4 相关检测——似然比检验的扩展	158
8.4.1 问题的提出与分析	158
8.4.2 检测性能	159
8.4.3 似然比检验和匹配滤波间的关系	161
8.4.4 多元检测	162
8.5 非白噪声中已知信号的检测	163
8.5.1 卡南-洛伊夫展开法	163
8.5.2 非白噪声下的匹配滤波器	165
8.6 应用实例	168
8.7 相干平均法提取脑诱发电位	170
8.7.1 基本原理	170
8.7.2 噪声相关的情况	171
8.7.3 响应波形随机性的影响	172
8.7.4 潜伏期随机性的影响	173
8.7.5 减少累加次数	173
习题	175
第 9 章 维纳滤波	178
9.1 概述	178
9.2 波形线性均方估计的正交原理	178
9.3 维纳-霍夫 (Wiener-Hopf) 积分方程	180
9.4 非因果的维纳滤波问题	180
9.4.1 连续时间形式的解答	181
9.4.2 离散时间形式的解答	181

9.5 因果的维纳滤波器	182	11.3.3 自适应系统辨识	228
9.5.1 FIR 型处理	183	11.4 随机梯度法的引申	230
9.5.2 预白化处理	183	11.4.1 扩大算法的应用范围	230
9.6 预测问题	185	11.4.2 改进算法的性能	231
9.6.1 一般解答	185	11.5 格形结构的随机梯度法	232
9.6.2 用有限项 FIR 滤波器实现	186	11.5.1 基本原理	232
9.7 后验维纳滤波与互补维纳滤波	187	11.5.2 应用实例	236
9.7.1 后验维纳滤波	187	11.6 递归的最小二乘法	237
9.7.2 互补维纳滤波	189	11.6.1 递归最小二乘法的含义	237
9.8 矢量情况下的离散维纳滤波	190	11.6.2 传统算法的推导	238
9.9 时空多通道离散维纳滤波	191	11.6.3 进一步讨论	240
9.10 线性变换等效离散维纳滤波	192	习题	241
9.10.1 线性变换	192		
9.10.2 等效对角线维纳滤波的线性 变换	193	第 12 章 高阶谱分析	242
9.11 应用实例	193	12.1 概述	242
9.11.1 后验维纳滤波提取视觉诱发 电位	193	12.2 三阶相关和双谱的定义及其 性质	242
9.11.2 体感觉诱发电位	196	12.2.1 三阶相关函数的对称性	242
9.11.3 肌电信号提取	196	12.2.2 双谱的对称性、周期性和 共轭性	243
习题	197	12.2.3 确定性序列的双谱	243
第 10 章 卡尔曼滤波	199	12.2.4 双谱中的相位信息	243
10.1 概述	199	12.3 累量和多谱的定义及其性质	244
10.2 纯量卡尔曼滤波	200	12.3.1 随机变量的累量	244
10.2.1 数学描述	200	12.3.2 随机过程的累量	246
10.2.2 算法推导	201	12.3.3 多谱的定义	247
10.3 纯量一步预测	203	12.3.4 累量和多谱的性质	247
10.3.1 由 $\hat{s}_k$ 导出 $\hat{\epsilon}_{k+1 k}$	203	12.4 累量和多谱估计	250
10.3.2 编程	204	12.5 基于高阶谱的相位谱估计	251
10.3.3 推广结果	205	12.5.1 由 ψ_3 推算 $\varphi(\omega)$	251
10.3.4 推导预测	207	12.5.2 由 ψ_4 推算 $\varphi(\omega)$	252
10.4 矢量卡尔曼滤波器	209	12.6 基于高阶谱的模型参数估计	253
10.4.1 提法的推广	209	12.6.1 AR 模型参数估计	253
10.4.2 算法的推广	212	12.6.2 MA 模型参数估计	255
10.5 应用实例	214	12.6.3 ARMA 模型参数估计	257
习题	218	12.7 利用高阶谱确定模型的阶	258
第 11 章 自适应滤波	220	12.8 多谱的应用	259
11.1 概述	220	习题	261
11.2 横向结构的随机梯度法	221	第 13 章 心电信号的 QRS 复波 检测	263
11.2.1 基本原理	221	13.1 概述	263
11.2.2 性能讨论	222	13.2 ECG 的功率谱	263
11.3 应用实例	224	13.3 带通滤波方法	263
11.3.1 自适应噪声抵消	224	13.3.1 双极点递归滤波器	264
11.3.2 自适应谱线增强	227	13.3.2 整数型滤波器	264

13.3.3 不同 Q 值的滤波器响应	265
13.4 差分法	265
13.5 模板匹配法	266
13.5.1 模板互相关	266
13.5.2 模板减去法	266
13.5.3 基于句法的模板匹配	267
13.6 QRS 复波检测算法	267
13.6.1 整数型带通滤波器	268
13.6.2 微分	270
13.6.3 平方函数	272
13.6.4 移动窗口积分	272
13.6.5 设置阈值	273
13.6.6 回检方法	274
13.6.7 性能测试	274
习题	274

第 14 章 自发脑电信号的处理 276

14.1 概述	276
14.2 脑电图瞬态的提取	278
14.3 准平稳分段	281
14.3.1 旧的分段算法的缺点	281
14.3.2 自适应算法	281
14.4 特征提取——传统方法	282
14.4.1 时域波形的直接分析	282
14.4.2 频域上提取脑电特征	284
14.5 特征提取——现代方法	284
14.5.1 参数模型	285
14.5.2 递归估计	287
14.5.3 用小波变换模极大值对的方法 检测癫痫脑电棘波	289
14.5.4 基于独立分量分析的脑电消噪 与特征提取	291
习题	295

第 15 章 诱发脑电信号的处理 296

15.1 概述	296
15.2 听觉诱发电位的提取与处理	297

15.2.1 脑干听觉诱发响应的提取	298
15.2.2 客观的听力阈值检测	307
15.3 视觉诱发电位的处理	309
15.3.1 从噪声中提取视觉诱发电位的 几种方法	310
15.3.2 视觉诱发电位的分解	315
习题	323

第 16 章 脑神经网络胞外锋电位的处理 324

16.1 概述	324
16.2 胞外锋电位数据序列的获取	325
16.2.1 数据的获取系统	325
16.2.2 数据采集	326
16.3 Spike 脉冲的提取	328
16.3.1 阈值提取法	328
16.3.2 窗口提取法	329
16.3.3 改进窗口提取法	330
16.4 Spike 脉冲的分类	332
16.4.1 阈值分类	333
16.4.2 形状分类	333
16.4.3 模板分类	333
16.4.4 主成分分类	334
16.4.5 独立成分分类	336
16.4.6 小波分类	338
16.4.7 人工神经网络分类	340
16.5 相关	345
16.5.1 相关分析	345
16.5.2 结果	346
16.6 爆发 (burst) 信号的处理	347
16.6.1 定义	347
16.6.2 爆发 (burst) 信号的处理 设想	350
习题	351

参考文献 352

第1章 生物电磁现象产生机制及其测量

1.1 概述

1800年 Galvani 做了一个非常重要的实验，第一次观察到生物电现象的存在：在将青蛙标本中的一根坐骨神经放置到一肌肉的切口上时，他观察到了肌肉的颤搐，从而首次发现在可兴奋组织中存在膜电位。

活的细胞或组织不论在安静时还是活动时，都产生电的变化，称为生物电现象。临床上广泛应用的心电图、脑电图、肌电图和视网膜电图等，就是心脏、大脑皮层、骨骼肌和视网膜等器官或组织活动时记录下来的生物电变化的图形。这些生物电变化的图形是该器官的许多细胞电变化的综合反映。为了从细胞水平观察电变化的过程和数值，并分析其产生机制，需要采用单个细胞进行实验，常用的方法是将一根玻璃微电极通过细胞膜插入细胞内，另一极置于细胞膜的外侧面，两电极之间电位差叫细胞膜电位。可将细胞膜电位引导到示波器上进行观察，拍照或记录到纸上。

细胞的生物电现象主要有两种表现形式：一是安静时细胞膜内外存在的电位差，称静息电位；二是细胞受到刺激时所产生的膜电位的变化，称动作电位。

1.2 生物电磁现象及其产生机制

1.2.1 细胞的生物电现象

1.2.1.1 细胞的静息膜电位

细胞在静息状态下存在于细胞半透膜内外两侧之间的电位差，称为跨膜静息电位，简称静息膜电位或静息电位。体内所有细胞的静息电位都表现为细胞膜内侧带负电，外侧带正电。这种膜内带负电、膜外带正电的状态称为膜的极化状态。大多数细胞的静息电位都是一种稳定的直流电位。如果规定膜外电位为零，则膜内电位大都在 $-10 \sim -100\text{mV}$ 之间。各种不同的细胞有各自相对稳定的静息电位值，哺乳动物神经和肌肉细胞的静息电位值为 $-70 \sim -90\text{mV}$ 。

1.2.1.2 细胞的动作膜电位

一切活细胞或组织都具有对刺激发生反应的特性，即兴奋性。由于各种细胞的结构和功能不同，其中神经细胞、肌肉细胞和腺细胞对刺激发生反应的表现特别明显，因而这三类细胞通常被称为可兴奋细胞。神经细胞、肌肉细胞在受到刺激发生兴奋时，细胞膜在原有静息电位的基础上发生一次迅速而短暂的电位波动，这种电位波动可向周围扩布，称为动作电位。动作电位是各种可兴奋细胞发生兴奋时所具有的特征性表现。

当细胞受到足够强度的刺激时，膜内、外的电位差迅速减小直至消失，而且可进一步出现膜两侧电位极性倒转的现象，即膜外带负电，膜内带正电，如果以膜外电位值为零时，则膜内电位值为 $+20 \sim +40\text{mV}$ 。然而，这种膜电位极性倒转现象只是暂时的，很快就恢复到受刺激前膜外正，膜内负的极化状态，即静息电位水平。膜电位这种迅速而短暂的波动即为动作电位。动作电位的幅值为 $90 \sim 130\text{mV}$ ，即从原来膜内为 $-70 \sim -90\text{mV}$ 的静息电位值变到 $+20 \sim +40\text{mV}$ 。在动作电位发生和发展过程中，膜内、外电位差从静息值逐步减小直

至消失,这一过程称为去极化或除极化;膜两侧电位倒转,成为膜外带负电、膜内带正电,称为反极化或超射;膜电位恢复到膜外带正电、膜内带负电的静息状态,称为复极化。其示意图如图 1.1 所示。

1.2.2 生物电现象的产生机制

1.2.2.1 细胞膜内外的离子分布及膜对离子的通透性

上述生物电现象的产生与细胞膜两侧带电荷离子分布相关。细胞膜内外离子分布很不相同,膜内有较多的 K^+ 和带负电的大分子有机物,膜外有较多的 Na^+ 和 Cl^- 。据测定,各类细胞在膜内的 K^+ 浓度为膜外的 20~40 倍,而 Na^+ 浓度则膜外为膜内的 7~12 倍。

细胞膜的分子结构液态镶嵌模型学说认为:镶嵌于脂质双分子层中的各种通道蛋白质,分别对某种离子有选择性的通透能力,这种通透能力在各种生理条件下是可变的。用膜对物质转运形式的通道学说来解释认为:膜对离子通透能力的大小取决于离子通道开放、关闭以及开放的数量等,从而使细胞膜对各种离子的通透性发生改变。各种离子通道开放或关闭的状态不同,决定着膜的功能特性的差异。例如,在安静情况下,膜对 K^+ 的通透性最大,对 Cl^- 次之,对 Na^+ 的通透性很小;对带负电的大分子有机物则几乎不通透;而兴奋时,膜对 Na^+ 的通透性突然增大。其示意图如图 1.2 所示。

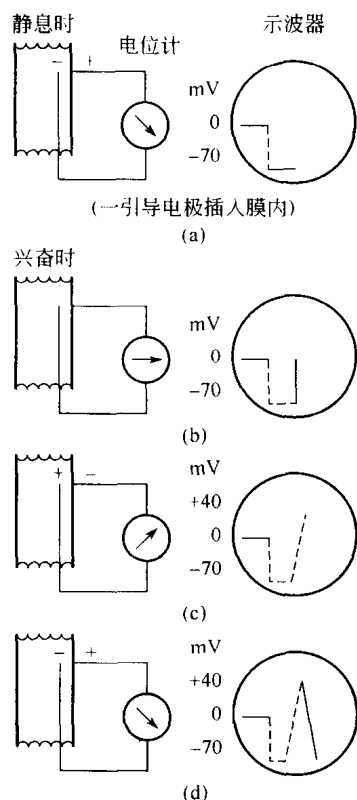


图 1.1 细胞膜电位变化示意图

- (a) 极化;(b) 去极化;
(c) 反极化;(d) 复极化

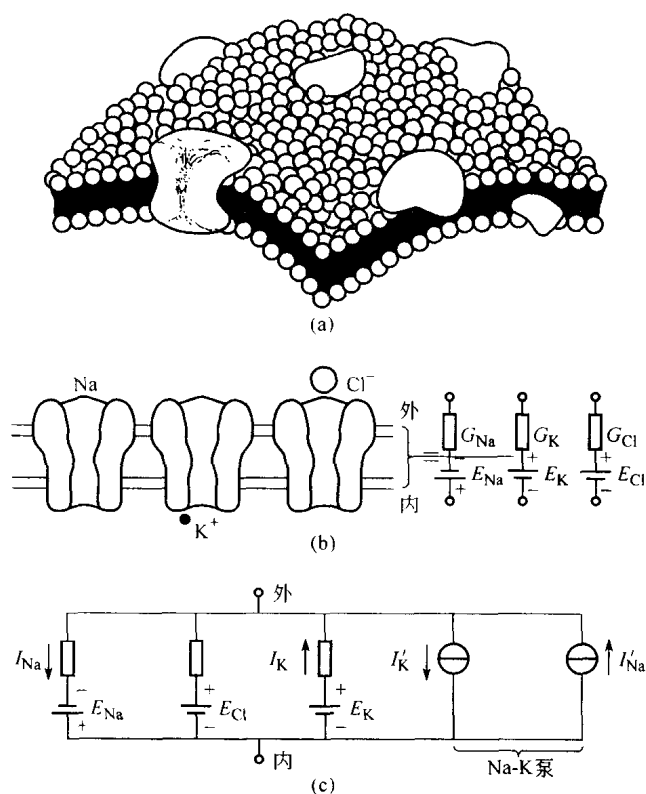


图 1.2 细胞膜及其离子通道的结构与电路示意图

- (a) 细胞膜的结构示意图(双脂质层内填满了膜蛋白,其中包含有离子通道,而离子通道中间的孔连接着细胞膜的内外);
(b) Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 三离子通道示意图(左)及其等效电路(右);
(c) 兴奋膜的等效电路(展示了 Na^+ 和 K^+ 的可变导电性以及 Na-K 泵的电势源)

上述细胞膜内外离子种类不同,离子浓度也存在着差别,细胞膜对各种离子的通透性又有选择性差异,因此使细胞膜两侧具备了产生浓度差电动势,形成膜两侧平衡电位(即膜电

位)的条件。

1.2.2.2 静息电位与 K^+ 平衡电位

如上所述,正常时各种细胞膜内 K^+ 浓度高于膜外, Na^+ 浓度则膜外高于膜内。在这种情况下, K^+ 必然有一个向膜外扩散的趋势;而 Na^+ 有向膜内扩散的趋势。但是在安静时细胞膜只对 K^+ 有选择通透,因此,只允许 K^+ 向膜外扩散。当 K^+ 向膜外扩散时,膜内带负电的大分子有机物由于细胞膜对它几乎不通透而留在细胞内。这样,膜的两侧就产生了电位差,即膜外带正电,膜内带负电。由于膜内外 K^+ 浓度差的存在, K^+ 将不断向膜外扩散,使膜两侧电位差逐渐加大;然而,随着 K^+ 外流的增加,这种逐渐加大的膜两侧的电位差,使同性电荷相斥和异性电荷相吸的力量也不断增加,即阻止 K^+ 外流的力量也不断加大。因此, K^+ 的外流不会无限制地进行下去。当浓度差(即促使 K^+ 外流的动力)和电位差(即阻止 K^+ 外流的阻力)使 K^+ 移动的效应达到平衡时,膜对 K^+ 的净通量为零。于是,由于 K^+ 外流所造成的膜两侧的电位差也稳定于某一数值不变,这个电位差称为 K^+ 的平衡电位。根据 Nernst (能斯特) 公式, K^+ 平衡电位 (E_K) 的数值可由膜两侧原有的 K^+ 浓度算出,即

$$E_K = \frac{RT}{nF} \ln \frac{[K^+]_O}{[K^+]_I} \quad (\text{mV}) \quad (1.1)$$

式中, R 为气体常数; T 为绝对温度; n 为离子价数; F 为法拉第常数,相当于 96 500C/mol; $[K^+]_O$ 和 $[K^+]_I$ 为变量,分别代表膜外、膜内的 K^+ 浓度。

如果室温以 27°C 计算,再把自然对数转成常用对数,则式 (1.1) 可简化为

$$E_K = 59.5 \lg \frac{[K^+]_O}{[K^+]_I} \quad (\text{mV}) \quad (1.2)$$

由 Nernst 公式计算得到的 K^+ 平衡电位的数值,与实际测得的静息电位的数值非常接近,由此也证明,安静时膜两侧形成的静息电位主要是由 K^+ 外流所造成。 K^+ 外流的动力是细胞膜内、外的浓度差, K^+ 外流的条件是安静时细胞膜对 K^+ 有通透性。

通常静息电位的绝对值要比 K^+ 平衡电位的理论值小一些。例如,蛙缝匠肌的静息电位是 -90mV,其 K^+ 平衡电位的数值为 -105mV,哺乳动物骨骼肌的静息电位是 -90mV, K^+ 平衡电位是 -95mV。目前已证明,这是由于在安静时膜不仅对 K^+ 有通透性,而且对 Na^+ 也有较小的通透性(只有 K^+ 通透性的 1/100~1/50), Na^+ 移入膜内将抵消一部分 K^+ 外流所造成的膜内负电位,因此使静息膜电位比 K^+ 平衡电位的数值小一些。另外,安静时细胞膜对 Cl^- 也有一定的通透性, Cl^- 的内流也会造成膜内带负电,但通常由 K^+ 外流所形成的静息电位,几乎正好抵消膜外高浓度 Cl^- 内流的趋势,所以一般不出现 Cl^- 的跨膜净移动。如果考虑到膜两侧是 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 的混合离子溶液,而且膜对这些离子都有不同程度的通透性(分别以 P_K 、 P_{Na} 、 P_{Cl} 表示),那么膜两侧所造成的平衡电位 (E) 可由式 (1.3) 算出,即

$$E = 59.5 \lg \frac{P_K [K^+]_O + P_{Na} [Na^+]_O + P_{Cl} [Cl^-]_I}{P_K [K^+]_I + P_{Na} [Na^+]_I + P_{Cl} [Cl^-]_O} \quad (1.3)$$

对于静息电位形成的机制,还有人认为可能与细胞膜上钠泵对 Na^+ 、 K^+ 不等比例的转运有关,即将细胞内三个 Na^+ 泵出膜外,同时将细胞外两个 K^+ 泵入膜内。这样,膜外的阳离子数目多于膜内,造成膜外带正电、膜内带负电,形成静息电位。由于这个原因,有人将钠泵称为“生电泵”。

1.2.2.3 动作电位与 Na^+ 平衡电位

细胞受刺激发生兴奋时,膜电位发生迅速而短暂的波动。这时不仅膜内的负电位消失,而且出现膜内、外电位倒转的现象,即膜外出现负电位而膜内为正。根据这一事实,设想细

胞在受刺激时可能使膜对 Na^+ 的通透性突然增大, 并暂时超过了对 K^+ 的通透性, 使大量 Na^+ 由细胞外流入细胞内而形成动作电位。这一设想在神经和骨骼肌等可兴奋细胞上都得到了证实。由于细胞膜外 Na^+ 浓度大于膜内, 浓度差的存在使 Na^+ 具有向膜内扩散的趋势, 而且静息膜电位具有相当数量的电位差, 外正内负的电场力也要吸引 Na^+ 向膜内移动。但是, 在安静时膜上大多数钠通道处于关闭状态, 膜对 Na^+ 相对不通透, 因此 Na^+ 不可能大量内流。当细胞受刺激发生兴奋时, 钠通道蛋白质的结构由于被“激活”, 并变构使大量钠通道开放, 膜对 Na^+ 的通透性突然增大, 并超过膜对 K^+ 的通透性, 这时大量 Na^+ 迅速流入膜内, 于是膜内负电位也随着正电荷的进入而迅速被抵消, 进而使膜内出现正电位, 形成动作电位。在动作电位发生的过程中, 细胞膜两侧 Na^+ 的浓度差以及静息膜电位 (膜内带负电) 是 Na^+ 内流的动力, 而 Na^+ 内流所造成的膜内正电位, 则是 Na^+ 进一步内流的阻力。随着 Na^+ 内流的增加, 这种阻力也不断增大, 当 Na^+ 内流的动力与阻力达到平衡时, 膜上 Na^+ 的净通量为零, 这时膜两侧的电位差达到了一个新的平衡点, 即 Na^+ 的平衡电位。将膜内、外 Na^+ 的浓度代入 Nernst 公式可计算出 Na^+ 平衡电位的数值, 该数值与实验中实际测得的动作电位的超射值很接近。动作电位的时程很短, 当细胞膜内出现正电位后, 并不停留在正电位状态, 而是很快出现复极过程。这是因为膜上钠通道开放的时间很短, 很快就进入所谓“失活”状态, 即钠通道关闭状态, 从而使膜对 Na^+ 的通透性变小。这时, 膜对 K^+ 的通透性进一步增大, 很快超过对 Na^+ 的通透性, 于是膜内 K^+ 又由于浓度差和电位差 (膜内带正电) 的推动而向膜外扩散, 使膜内电位由正值向负值发展, 直至回到原初安静时接近于 K^+ 平衡电位的静息电位水平。此时钠通道的“失活”状态解除, 回复到可被激活或备用状态, 膜对 K^+ 的通透性也恢复正常, 细胞又能接受新的刺激。实验结果也证明动作电位的形成与 Na^+ 的内流有关。如果用不能透过细胞膜的蔗糖或氧化胆碱替代细胞浸浴液中的 Na^+ , 使细胞外液 Na^+ 浓度减小而渗透压不变, 这时所发生的动作电位的幅度或其超射值减小, 减小的程度和 Na^+ 平衡电位减小的预期值相一致。

综上所述, 当神经和骨骼肌细胞受刺激而兴奋时, 细胞膜上的离子通道被激活而迅速开放, 随即又关闭, 从而导致 Na^+ 、 K^+ 等先后移动, 形成动作电位的不同组成部分 (图 1.3)。其过程简述如下:

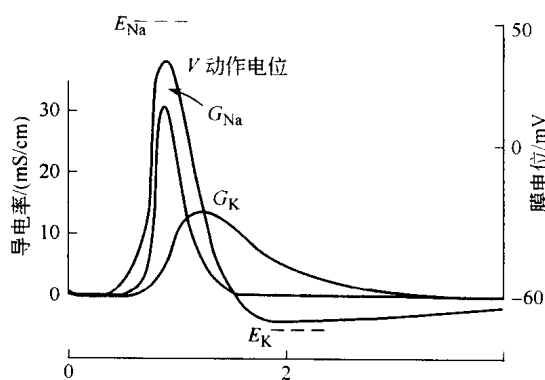


图 1.3 神经动作电位与膜的 Na^+ 、 K^+ 电导关系

(1) 去极相 (即上升支) 主要由细胞外 Na^+ 快速内流而产生。 Na^+ 内流的动力是膜内、外 Na^+ 的浓度差及静息状态下膜两侧的电位差。 Na^+ 内流的条件是细胞膜对 Na^+ 通透性的突然增大。去极相发展的最高水平, 即动作电位的幅度相当于静息电位绝对值与 Na^+ 平衡电位绝对值之和。

(2) 复极相 (即下降支) 主要由细胞内 K^+ 外流而产生。 K^+ 外流的动力是膜内、外 K^+ 的浓度差以及反极化状态下的电位差。 K^+ 外流的条件是细胞膜对 K^+ 通透性的增加。 K^+ 的外流使膜电位由反极化状态回复到静息电位的水平。

(3) 复极后 膜电位已恢复到静息电位水平, 细胞膜对 Na^+ 、 K^+ 的通透性也恢复, 但是膜内、外离子分布尚未恢复。此时细胞内 Na^+ 浓度稍增加, 细胞外 K^+ 浓度也增加 (据估计, 神经纤维每兴奋一次, 进入细胞内 Na^+ 的量大约使膜内 Na^+ 浓度增加 $1/80000$, 逸出的 K^+ 量也近似这个数值)。这种膜内 Na^+ 增多, 膜外 K^+ 增多的状态激活了细胞膜上的钠泵,

使其加速运转,将细胞内多余的 Na^+ 运至细胞外,将细胞外多余的 K^+ 运回细胞内,从而使细胞膜内外的离子分布恢复到原初安静时的水平。

下面以研究较深入的神经纤维在传导兴奋时的电位变化为例,进一步说明动作电位形成的细节。

哺乳动物神经纤维的静息电位约为 -70mV 。当神经纤维兴奋时,兴奋部位发生去极化和反极化,其膜电位由 -70mV 变为 $+20\sim+40\text{mV}$,然后很快又回复到静息电位水平,形成动作电位。神经纤维的动作电位可分为两个组成部分:锋电位和后电位。锋电位是动作电位的主要组成部分,由于其持续时间短、幅度高、形状锋利而得名。它是由于 Na^+ 突然大量流入膜内而形成的。后电位是锋电位完全回复到静息电位水平之前,膜电位还要经历一些微小而缓慢的波动。最先看到的是一种残存的膜的轻度去极化状态,该处膜外电位较静息时稍负,称为负后电位。接着是膜的轻度超极化,即膜外电位较原静息时更正一些,称为正后电位。后电位产生的机制还不十分清楚。有人认为,负后电位是膜复极时 K^+ 迅速外流而积聚于膜外附近,使膜内外 K^+ 浓度差变小,因而暂时阻碍了 K^+ 外流的结果;正后电位则可能由于此时钠泵活动加强,由于钠泵的作用(泵出的 Na^+ 超过泵入的 K^+)而使膜电位暂时出现轻度的超极化。哺乳动物的 A 类神经纤维锋电位的幅度为 $90\sim110\text{mV}$,持续时间约为 0.5ms ;负后电位幅度为锋电位的 $5\%\sim6\%$,持续时间约为 15ms ;正后电位幅度约为锋电位的 0.2% ,持续时间约为 80ms 。

1.2.2.4 兴奋源

(1) 自动节律 人体内的自动组织(如心脏或肠)无需外界刺激便能刺激自身,这种自动节律是由具有“不密闭”膜的可兴奋细胞所产生,可见它们的静息膜电位不再是静止不变,而是呈现时变的电位特性。这是由于某些离子持续地从半通透的膜上泄漏所形成的持续去极化所致,每当去极化达到阈值,细胞将产生一个动作电位然后将膜电位“拉到”初始水平,这一节律可以受中央神经系统或内分泌行为的调制。从被隔离的心脏可看到这种自动节律的存在。

(2) 内部动力 兴奋的触发源自人体内部为内部刺激,肢体随意运动是一例,这种随意运动是由大脑产生的神经命令传到骨骼肌所致,在大脑某一地方(可能是大脑皮质区)首先产生运动的决定,随后将命令信号送到运动皮层来控制骨骼肌的动作。

(3) 外部刺激 神经细胞群以及相连的肌肉群的激活输入可能源于对各种感受器的刺激,对人类而言,眼睛和耳朵是高度进化了的感觉器官,当光进入眼睛时可在视网膜上记录到诱发电位(称为视网电图,ERG),而短暂声刺激耳朵时,在脑干也能记录到诱发电位(称为脑干听觉诱发电位,BAEP)。

感官刺激也可能导致不随意神经系统的反应,尽管有些刺激可以产生较明显的反应(如心脏可随感官刺激改变它的跳动节律),然而,许多刺激所产生的反应可能并不像肌肉的收缩那样显而易见。不过,却可以通过一些方法检测到这些并不是直接与肌肉收缩有关的变化,最好的例子就是在身体的体表记录到深层电位的变化,如肌电图(EMG)、心电图(ECG)和脑电图(EEG)。

1.3 生物电磁信号的测量与分析

1819年 Orsted 观察到当电流流经一个导体,在导体周围会产生一个磁场,Maxwell(麦克斯韦)在 1864 年将电与磁的这种基本关系用一组方程精确地表达出来,Maxwell 方程奠定了电磁场理论的基础。对于生物电磁信号来说,当组织内部的电活动产生一个生物电场时,同时也产生了一个生物磁场,组织的生物电活动是生物电磁信号的起源,可以用电磁场

理论对它们进行测量和定量分析。

生物电磁信号的测量是现代医学生理研究和临床诊断的基础,首先介绍容积导体的概念:容积导体这一术语用来描述聚集在生物电信号源附近的导电的被动组织。置于容积导体内的电极所测量的是所有动作电位源所产生的电场,一般在对容积导体内的生物电场进行分析时,总是假设容积导体的时间不变性是成立的,虽然生物组织被普遍认为是不同质及各向异性的。由于身体组织和体液是导电体,电流可从激活(去极化)的区域流向静息(或复极化)的区域,因此,用一对电极便可记录到两个区域间的电位差。根据电极对于生物电产生源的距离,细胞外记录可分为远场和近场记录两类,用肌肉内电极进行的记录是近场记录的一个例子,而头皮 EEG 电极记录则是远场记录。通常近场记录能得到更可靠的结果,但是,这种记录常常是侵入性的,往往容易造成组织的损伤。

记录电极所得到伪波形类别大致与下列因素有关:电极的尺寸及放置的位置;去极化-复极化过程的时间特性;组织与结构电介质的特性。

1.3.1 场电位和电流源密度的定量分析

通常仪器所能检测到的量是场电位 Φ ,而有时人们感兴趣的是源电流密度 I , I 指的是在容积导体中任意点上经由单位微小体积表面流出与流入电流的代数和, $I > 0$, 表示该点存在源电流的源; $I < 0$, 表示该点存在源电流的汇。为了找出 Φ 和 I 的关系,需用到其他项变量,一个是电流密度 J , 这是一个矢量,表示与该点流向相垂直的微小单位面积通过的电流,既有大小又有方向;第二个是电场强度 E , 也是一个矢量;最后一个是容积导体的电导率 σ , 是电阻率的倒数。

1.3.1.1 场电位及电流源的 Poisson 方程

通常,假定生物动作电位源产生的电磁场具有似稳性。对于一容积导体的封闭表面 S , 流经 S 的总电流为 $\int_S J dS$, 其中 dS 是表面基元。根据电流守恒定理,流经 S 的总电流必须等于内部产生的净电流 $\int_V I dV$, 其中 dV 是表面 S 所包围的容积 V 的体积基元, 即有

$$\int_S J dS = \int_V I dV \quad (1.4)$$

为了得到更加有用的微分形式,可使用 Gauss (高斯) 定理:一矢量的面积分可用该矢量散度的体积分来代替,在直角坐标上矢量的散度表示为 $\nabla \cdot J = \left(\frac{\partial J_x}{\partial x}, \frac{\partial J_y}{\partial y}, \frac{\partial J_z}{\partial z} \right)$, 在式 (1.4) 的左边利用 Gauss 定理得

$$\int_S J dS = \int_V (\nabla \cdot J) dV \quad (1.5)$$

合并式 (1.4) 和式 (1.5) 得

$$\int_V (\nabla \cdot J - I) dV = 0 \quad (1.6)$$

或

$$\nabla \cdot J = I \quad (1.7)$$

由于不能够测量到 J 和 I , 希望找到 J 与 Φ 的关系, 根据欧姆定理有

$$J = \sigma E \quad (1.8)$$

由于电场强度 E 是场电位 Φ 的负梯度, 即 $E = -\nabla \Phi$,

$$J = -\sigma \nabla \Phi \quad (1.9)$$

再将式 (1.9) 代入式 (1.7) 得

$$\nabla \cdot \sigma \nabla \Phi = -I \quad (1.10)$$

式 (1.10) 描述的是场电位 Φ 与源电流密度 I 之间的一般关系。假定电导率 σ 是均匀的, 则

式 (1.10) 可写为

$$\nabla \cdot \nabla \Phi = \nabla^2 \Phi = -\frac{I}{\sigma} \quad (1.11)$$

式中, 符号 ∇^2 是 Laplace (拉普拉斯) 算子, 其基本定义是“取……的梯度的散度”, 在直角坐标上表达式为

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (1.12)$$

式 (1.11) 是一个二阶偏微分方程, 称为 Poisson (泊松分布) 方程, 若给定源电流密度 I , 可计算出场电位 Φ , 也可利用该方程根据记录到的场电位来计算源电流密度。

1.3.1.2 场电位的计算

利用 Green (格林) 定理可得到式 (1.11) 的解为

$$\Phi(x, y, z) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int_V \frac{I(x', y', z') dV'}{R} \quad (1.13)$$

式中, (x, y, z) 为测量点坐标; (x', y', z') 为源电流的位置; dV' 为容积单元; R 为从测量点到源电流点的距离, $R = [(x-x')^2 + (y-y')^2 + (z-z')^2]^{\frac{1}{2}}$; 容积 V , 包括所有容积导体 (也包括源电流点) 并假定为无穷大。由式 (1.13) 可见, 任意点的电位 Φ 是源电流 I 的加权积分, 加权系数为 $\frac{1}{4\pi\sigma R}$ 。如果将生物容积导体的特性考虑在内, 式 (1.13) 应写为

$$\Phi(x', y', z') = \frac{1}{4\pi(\sigma + j\omega\epsilon)} \int_V \frac{I(x', y', z') e^{-jkR} dV}{R} \quad (1.14)$$

式中, ϵ 称为电容率或介电常数, 可见式 (1.13) 是式 (1.14) 的简化。式 (1.13) 中的 k 满足 $k^2 = -j\omega\mu$, μ 为容积导体的磁导率。

1.3.1.3 源电流密度的计算

从式 (1.10) $\nabla \cdot \sigma \nabla \Phi = -I$ 可看到, 若给定电位 Φ 及电导率 σ , 就可以求出源电流密度 I , 这是源电流密度分析的基础。从式 (1.11) $\nabla^2 \Phi = -I/\sigma$ 可见只要电导率 σ 为一常量, 且只要求得到源电流密度 I 的相对值, 那么电导率 σ 的具体数值就无需知道, 剩下的问题是如何对场电位 Φ 在 I 的待求点上进行二阶偏导运算。从原理上说, 这意味着在包围 I 待求点周围的三维区域内 Φ 必须是连续函数, 但在实际应用中, 由于 Φ 是在微电极上抽样得到的, 因此只能得到场电位的离散值。这样 Φ 的二阶偏导只能用差分法来逼近, 对 x 轴上的分量, 有

$$\frac{\partial^2 \Phi}{\partial x^2} \approx \frac{\Phi(x+\Delta x, y, z) - 2\Phi(x, y, z) + \Phi(x-\Delta x, y, z)}{\Delta x^2} \quad (1.15)$$

对 y 轴和 z 轴有类似的表达式, 设增量 h , 则有

$$\nabla^2 \Phi = \{\Phi(x+h, y, z) + \Phi(x, y+h, z) + \Phi(x, y, z+h) + \Phi(x-h, y, z) + \Phi(x, y-h, z) + \Phi(x, y, z-h) - 6\Phi(x, y, z)\} / h^2 \quad (1.16)$$

可见, 若要求一个点上的场电位 Φ 的二阶微分, 应在点 (x, y, z) 及周围 6 个格点上测量场电位, 这样在容积导体上均匀地采样, 便可计算出容积上所有点上的电流源密度 (边界点除外)。

测量源电流密度的一个优点是它比场电位具有更高的空间分辨率, 这是因为它只关心包含用于计算的几个采样点的小区域, 并由此测出这一小区域内的源或汇, 较远的区域对该小区域的源电流密度的影响可以忽略。对场电位而言, 较远的源或汇点对待求点的场电位的影响却不能忽略, 因为场电位是源电流密度的加权积分, 这就是为何源电流密度比场电位有更好的空间分辨率的原因。

然而, 这并不意味着测量到源电流密度就等于解决了所有电生理学的研究问题, 其原因

有二：一是当一对源及汇点相距十分靠近时，会产生抵消效应，这取决于采样的间距，由于采样间距不可能无限地小，因此这一问题不能得到彻底的解决；第二个原因是即便测出了源或汇点，如何做出合理的解释也是一个值得研究的问题，如在小脑的分子层检测到有一个汇点存在，但这一汇点究竟是表示一个被动的突触后树突的去极化还是代表一个由钙离子发动的动作电位？必须有其他的信息或进一步的实验才能获得较准确合理的解释。因此，源电流密度分析的最主要优点是其定位性，这要以增加额外的测量及计算的复杂性为代价。

1.3.2 生物容积导体的特性

如果将生物容积导体的特性考虑在内，场电位 Φ 的表达式应由式 (1.14) 给出，但在实际应用时，通常用式 (1.13) 来进行分析，这就忽略了生物电的时变性。假定在任何时刻都处于似稳场的条件，从而简化了式 (1.14)，从以下讨论可以看出这种假设对生物容积导体来说一般是成立的。

1.3.2.1 生物容积导体的电特性

人体组织的平均电导率大约为 0.2mS/m ，这一数值与肝脏的电导率接近 (0.14mS/m)，而介于高电导率的血液 (0.67mS/m) 及低电导率的脂肪 (0.04mS/m) 之间。

人体组织具有生理学意义的最高频率成分通常定在 1kHz 左右，这一数据可能与快速神经动作电位的时间进程约在 1mS 的水平有关。通常生物系统的磁导率为 $4\pi \times 10^{-7}\text{H/m}$ 。

(1) 电容效应 导电体的性质由其电导率和介电常数来描述，在式 (1.14) 中系数 $(\sigma + j\omega\epsilon)$ 可写为 $\sigma(1 + j\omega\epsilon/\sigma)$ ，这时电导率是一个复数，而在似稳态条件下，要求介质的阻抗系数（电导率的倒数）是一个纯量，如果满足 $|j\omega\epsilon/\sigma| \ll 1$ ，则 $(1 + j\omega\epsilon/\sigma)$ 可看作是实数，而人体各组织在低于 1kHz 的频率范围内的容阻电流比率通常小于 5% ，因此，能满足 $|j\omega\epsilon/\sigma| \ll 1$ 这一条件，从而量值 $(1 + j\omega\epsilon/\sigma)$ 可作为实数来处理。

(2) 传导效应 从电流源传输到容积导体上某一点所需的时间在式 (1.14) 中以相位延迟 e^{-jkR} 来表示，根据级数展开定理有

$$e^{-jkR} = 1 - jkR - \frac{(kR)^2}{2!} - j\frac{(kR)^3}{3!} - \dots \quad (1.17)$$

若 $|kR| \ll 1$ ，则传导效应可被忽略。由于 $|kR| \ll 1$ ， e^{-jkR} 将趋近于 1，这时式 (1.14) 中的积分式成为静态场的积分式，而生物组织的各特性参数能够满足这一要求，Plonsey (布朗西) 算出： $|kR|^2 = 0.0032$ ，因此，生物组织内的传导时间可以忽略不计。

(3) 电感效应 电感效应源于磁感应，只要兴奋传导的时间可以忽略不计，电感效应也可忽略不计。

1.4 生物电磁信号测量技术的应用

本节以心脏为例介绍生物电磁信号测量技术在电生理系统研究上的应用，之所以用心脏作为这类研究的例子，是因为它是迄今为止，人类了解最多建立模型最成功的一个电生理系统。

最简单的心脏生物电模型被认为是一偶极子模型，偶极子的位置固定，但方向和大小可自由改变。心电图与心磁图以及心向量图都基于偶极子模型，偶极子理论将心脏内部复杂的源电流的时空分布简化为动态的偶极子分布，它在心脏及其他组织电生理研究中得到广泛的应用。

1.4.1 偶极子理论

假定有两个大小相等、符号相反的电荷，它们之间有一定的距离，若仅研究离这两个电荷很远处的电场，则称这样一对电荷的总体为电偶极子，它们所产生的电场称为偶极子场。