

文章编号: 1001 - 9014 (2010) 02 - 0132 - 04

动态光谱和 PLS 在人体血液红细胞 无创测量中的应用

贾萍¹, 张宝菊¹, 张志勇^{2,3}, 林凌², 门剑龙^{2,4}, 李刚^{2*}

(1. 天津师范大学 物理与电子信息学院, 天津 300387;

2. 天津大学 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072;

3. 天津农学院 机电工程系, 天津 300384; 4. 天津医科大学总医院, 天津 300052)

摘要:首次利用动态光谱指端透射法进行了人体红细胞无创测量的研究. 对 28 名健康志愿者进行了在体测量, 选用偏最小二乘法 (PLS) 对获取的动态光谱数据和红细胞实测值进行建模分析, 得到定标集和验证集的相关系数分别为 0.9193 和 0.9058, 验证集的相对误差最大为 7.96%, 平均相对误差为 6.21%. 结果表明, 动态光谱法可以有效地克服个体差异等对光谱测量的影响, 较准确地进行人体红细胞含量的测量, 是一种比较好的血液成分无创测量方法.

关键词:动态光谱; 红细胞; 无创测量; 偏最小二乘法

中图分类号: O657.33 **文献标识码:** A

APPLICATION OF DYNAMIC SPECTRUM AND PARTIAL LEAST-SQUARES IN NON INVASIVE MEASUREMENT OF HUMAN ERYTHROCYTE CONTENT

JIA Ping¹, ZHANG Bao-Ju¹, ZHANG Zhi-Yong^{2,3}, LIN Ling², MEN Jian-Long^{2,4}, LI Gang^{2*}

(1. College of Physics & Electronic Information, Tianjin Normal University, Tianjin 300387, China;

2. Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detection & Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

3. Department of Electromechanical Engineering, Tianjin Agricultural College, Tianjin 300384, China;

4. Clinical Laboratory Division General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract: Dynamic spectrum (DS) method was used to measure non-invasively human erythrocyte content for the first time. *In vivo* measurements were carried out to 28 healthy volunteers, and partial least-squares (PLS) regression was used to establish the calibration model of subjects' erythrocyte content values against DS data. The correlation coefficients were 0.9193 and 0.9058 for calibration set and validation set, respectively. The biggest relative error of validation is 7.96%, and the average relative error is 6.21%. Measurement results show that the influences of individual differences on spectra can be decreased effectively by DS method. This method can measure accurately human erythrocyte content and it is a promising method for non-invasive blood analysis.

Key words: dynamic spectrum (DS); erythrocyte; non-invasive measurement; partial least-squares (PLS)

引言

红细胞是人体血液中数量最多的一种血细胞, 同时也是人体内通过血液运送氧气的最主要媒介. 红细胞和其中的血红蛋白的含量是评价人群贫血患病率和铁营养状况的重要指标. 目前临床上应用的

红细胞和血红蛋白检测方法均为有创方法, 需要对患者采血, 测量手续繁杂, 有感染的危险并且消耗品的费用较高. 因此无创红细胞和血红蛋白检测方法具有很高的临床应用价值.

近红外光谱技术由于其快速、无创、低成本等特点应用于人体血液成分无创检测, 已经成为生物医

收稿日期: 2009 - 03 - 08, 修回日期: 2009 - 09 - 21

Received date: 2009 - 03 - 08, revised date: 2009 - 09 - 21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 60174032, 60674111)

作者简介: 贾萍 (1980-), 女, 河北张家口人, 硕士, 主要研究方向为数字信号处理与建模.

* 通讯作者: ligang59@tju.edu.cn

学工程领域的研究热点之一. 利用近红外光谱测定血液中血红蛋白、血糖及其它成分已经取得了一定的研究成果^[1~7], 但除血氧以外, 目前还没有进入临床应用的报道. 近红外方法测量血液成分的研究工作经过 30 多年的发展, 离体测量结果的精度比较高, 而在体测量结果的精度却不能令人满意. 原因是多方面的, 其中个体差异和测量条件对光谱测量的影响是突出的技术问题.

为了消除个体差异和测量条件对光谱检测的影响, 李刚等提出了一种新的基于近红外光谱的无创检测方法—动态光谱法, 并在相应的数据处理方法以及检测精度等方面做了较为系统的研究, 取得了较多的成果^[8~11]. 但目前关于该方法的研究主要局限于理论和实验室离体测量方面.

课题组已经进行了动态光谱用于人体血红蛋白无创测量的研究, 取得了满意的效果^[12]. 在此基础上, 基于动态光谱的理论研究基础, 对 28 名健康志愿者进行了在体测量, 利用偏最小二乘法建立了被测对象动态光谱数据与其红细胞含量实测值之间的定标模型, 并得到了较好的预测结果.

1 动态光谱法原理

动态光谱法基于光电脉搏波原理, 以动脉在充盈和收缩时吸光度的变化量作为数据进行分析, 从而消除了测量中由于皮肤和肌肉组织等具有恒定吸收特点的人体成分引起的个体差异, 并在很大程度上消除了测量条件引入的误差.

心脏通过收缩将动脉血射入动脉中, 使血管中血流量呈周期性变化, 从而引起动脉的搏动. 而血液是高度不透明液体, 光在血液中的穿透性仅为其在一般组织中的几十分之一. 因此在入射光强不变的情况下, 动脉的搏动必然会引起出射光强的显著变化, 即, 动脉充盈度的改变引起了光谱吸光度的变化.

当动脉血管充盈度最低时, 来自光源的入射光没有受到脉动动脉血液的影响, 此时的出射光强 (I_{\max}) 最强, 将其视为脉动动脉血液的入射光 I_0 ; 而在动脉血管充盈度最高时, 脉动动脉血液对光强的影响最大, 此时的出射光强 (I_{\min}) 最弱, 则 I_{\min} 为脉动动脉血液的最小出射光强. 记录动脉充盈至最大与动脉收缩至最小时的吸光度的差值, 从理论上讲, 该差值只与血液的组成成分有关, 这就消除了皮肤组织、皮下组织等一切具有恒定吸收特点的人体成分对于脉动动脉血液吸光度的影响.

根据朗伯-比尔定律, 对脉动动脉血液层, 有:

$$\sum_{i=1}^n a_i c_i d = \ln \frac{I_0(\lambda)}{I(\lambda)} = \ln \frac{I_{\max}}{I_{\min}} = A$$

式中 A 为脉动动脉血液在波长为 λ 时的吸光度, a_i 为波长为 λ 的单色光的消光系数, d 为最大充盈状态下该单色光在脉动动脉血液的等效光程, c_i 则为组分浓度.

动态光谱是从多个波长入射光所对应的光电脉搏波中, 提取相应的脉动动脉血液的吸光度 A , 再由这些吸光度组成光谱. 检测得到动态光谱后, 根据已知血液各组分的消光系数和脉动动脉血液的等效光程长 d , 即可计算出各组分的浓度 c_i . 采用这种方法得到的光谱数据的入射光和出射光是通过对同一脉搏波的检测获得的, 它们之间的差异仅来源于动脉脉动血液的作用, 因而从而理论上可以消除个体差异, 获得质量较好的信号.

2 实验

2.1 测量装置

在光谱测量中采取指端透射在体测量, 装置如图 1 所示. 光谱仪采用 Ocean Optics 公司的 QE65000 微型光谱仪 (分辨率为 0.81nm), 波长范围 200 ~ 1100nm, 通过 USB 线与计算机相连; 光源为普通溴钨灯, 波长范围是 463 ~ 1356nm; 考虑到光源发出的光透过人体组织 (图中为大拇指指尖) 衰减很大, 本实验中将人体手指直接置于光谱仪光信号入口处, 使光源发出的光透过人体手指后直接由光谱仪进行采集.

2.2 测量对象及过程

被测对象共 28 名健康志愿者, 其中男 18 人, 女 10 人, 年龄在 19 ~ 35 岁之间. 实验在天津医科大学总医院临床检验科实验室内进行, 检测前让被测者在室内放松一段时间, 使被测者情绪、呼吸等处于稳定状态, 将左手大拇指置于光谱仪光信号入口处, 接触程度以完全遮盖该入口为准, 测量过程中接触压力保持基本稳定即可, 由光谱仪采集光谱数据并送入计算机保存. 每个被测者光谱数据采集时的积分时间选为 50ms, 测量时间为 60s, 光谱数据采集率为 17Hz. 每测完一组光谱数据, 立即由医院专业人员

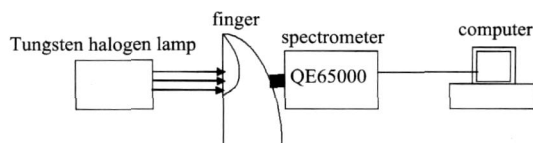


图 1 指端透射在体测量装置

Fig 1 In vivo measurement equipment for finger tip transmission

表 1 定标集的红细胞实测数据与预测值

Table 1 True values and predicted values of erythrocyte content in calibration set

subject	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21
true value (g/L)	4.56	4.82	4.88	4.56	4.61	5.07	4.64	4.72	4.44	4.72	5.11	4.88	4.10	4.77	4.81	4.90	4.49	4.69	4.74	4.49	4.72
predicted value (g/L)	4.63	4.80	4.65	4.69	4.77	4.90	4.86	4.63	4.5	4.79	4.81	4.89	3.84	4.84	4.76	4.83	4.61	4.73	4.65	4.8	4.79
relative error (%)	1.54	0.42	4.71	2.85	3.47	3.35	4.74	1.91	1.35	1.48	5.87	0.20	6.34	1.47	1.04	1.43	2.67	0.85	1.90	6.90	1.48

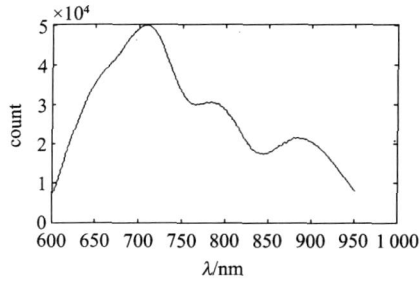


图 2 动态光谱某一时刻的原始光谱图
Fig. 2 Single original spectrum of dynamic spectrum

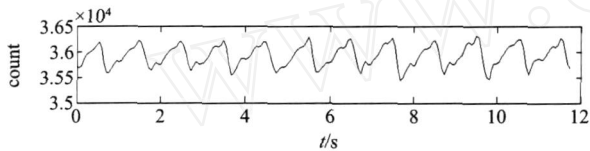


图 3 某一被测对象在中心波长为 742.97nm 处的脉搏波
Fig. 3 Pulse wave at center wavelength of 742.97nm for one subject

对被测者进行静脉抽血分析其血液红细胞含量。

2.3 动态光谱的获取

由光谱仪采集得到的每位被测者的数据可以认为是动态光谱的原始光谱图,原始光谱图经过进一步处理才能得到最终的动态光谱.光谱仪采集得到的原始谱图实际上是一段时间内的许多个光谱图,其中的每个光谱图的横坐标为波长,纵坐标为光强,如图 2 所示.在采集过程中,由于光源波长范围及光谱仪特性的限制,选取的波长范围为 600.22 ~ 951.38nm.

每个被测对象的光谱采集时间为 60s,这样每个被测对象可以获得 1000 个左右的光谱数据.对这些数据以波长为单位,按时间进行重新排序,就获得了各个波长所对应的光电脉搏波数据.获取的光电脉搏波如图 3 所示,这是某一被测对象在中心波长为 742.97nm 处的脉搏波.

3 结果与讨论

3.1 PLS 定标模型的建立

应用 Matlab 软件,采用偏最小二乘法将测得的

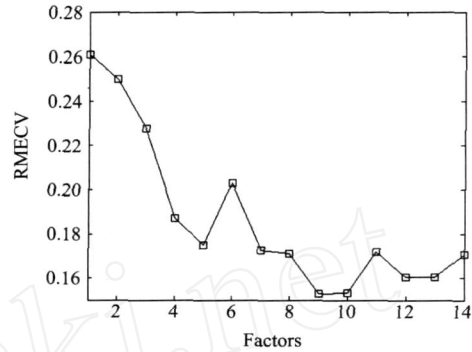


图 4 主因子数对 PLS 定标模型 RMECV 的影响
Fig 4 Influence of different numbers of factors on RMECV of PLS calibration models

光谱数据和临床血常规分析得到的红细胞含量值(在天津医科大学总医院进行),结合“剔一”(leave-one-out)的交互验证法进行建模.

对 28 个被测对象的光谱数据依次进行处理,获取其相应的动态光谱图,每个动态光谱图有 470 个点,波长范围为 600.22 ~ 951.38nm,这样得到 28 对动态光谱-红细胞数据样本.从 28 个样本中我们抽取 21 个作为定标集,另外 7 个作为验证集.

使用 PLS 方法建立定量定标模型时,主因子数的选择直接关系到模型的实际预测能力,主因子数太小,重建光谱拟合不够;主因子数太多,对重建光谱过度拟合.本文以 RMECV 为评价指标,结合“剔一”交互验证法选择最优的主因子数.由图 4 可以看出,当主因子数为 9 时,RMECV 降至最小,故选取主因子数为 9.所建模型的交互验证结果见表 1.

3.2 数据分析

数据分析结果分别如表 1 和表 2 所示.

表 2 验证集的红细胞实测数据与预测值

Table 2 True values and predicted values of hemoglobin concentration in validation set

subject	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
true value (g/L)	4.53	4.49	4.63	4.38	4.33	4.48	4.22
predicted value (g/L)	4.86	4.77	4.82	4.63	4.66	4.84	4.42
relative error (%)	7.28	6.25	4.04	5.70	7.61	7.96	4.65

定标模型的相关系数 r 为 0.9193, 误差均方根 RMSECV 为 0.09g/L. 利用验证集的数据对所建模型进行验证, 所得验证集相关系数为 0.9058, 预测误差均方根 RMSEP 为 0.28g/L. 可见, 无论是定标集还是验证集, 预测值与真实值之间的相关性均显著, 采用 PLS 具有较好的建模效果.

4 结论

无创红细胞检测方法对于临床诊断和研究具有十分重要的意义. 但是由于个体差异和测量条件对光谱测量的影响, 没有基于光谱无创在体测量的报道. 动态光谱法的前期理论研究已经表明该方法从原理上可以有效抑制测量条件等因素对光谱测量的影响. 对同一稳定个体先后在两个不同的位置处采集光谱数据, 经过相应处理后获取的动态光谱受测量位置及接触压力影响很小.

通过研究, 说明动态光谱法可以较准确地进行红细胞的检测, 通过该方法获取的光谱信号受测量条件影响很小, 比普通的近红外透射光谱能更准确地反映人体血液成分信息, 可以预期动态光谱法也可以应用于血液中其它成分如血糖、血脂等的无创检测研究.

在本次测量过程中, 由于缺乏大量的临床抽样条件, 测量对象数目有限且均为身体健康者, 所以若要将该方法应用于临床, 今后还需要在更大范围内, 对不同年龄段、不同身体状况、不同职业及不同区域的人群进行进一步的详细研究.

REFERENCES

- [1] LU Li-Na, LU Rong, ZHOU Ding-Wen. Application of O-PLS in fundamental study of non-invasive measurement of human blood glucose concentration with near infrared spectroscopy[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis* (吕丽娜, 刘蓉, 周定文. O-PLS在近红外无创人体血糖浓度测量基础研究中的应用. *光谱学与光谱分析*), 2005, 25(12): 1950—1954.
- [2] WANG Hong, LU Ze-Yi, LI Qing-Bo *et al*. Application of radial basis function networks in fundamental study of non-invasive measurement of human blood glucose concentration with near-infrared spectroscopy[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry* (王宏, 刘则毅, 李庆波, 等. 径向基函数网络在近红外人体无创血糖浓度检测基础研究中的应用. *分析化学*), 2003, 31(4): 440—443.
- [3] Yamakoshi Y, Ogawa M, Yamakoshi T, *et al*. A new non-invasive method for measuring blood glucose using instantaneous differential near infrared spectrophotometry[C]. *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 2007, August 23—26, Lyon, France, FIC06 4: 2964.
- [4] D NG Hai-Shu, TENG Yi-Chao. Non-invasively monitoring human tissue oxygenation using near infrared spectroscopy: independent innovations[J]. *Laser & Optoelectronics Progress* (丁海曙, 腾轶超. 组织血氧参数近红外无损检测技术及自主创新之路. *激光与光电子学进展*), 2007, 44(9): 14—31.
- [5] Jeon K J, Kim S J, Park K K, *et al*. Noninvasive total hemoglobin measurement[J]. *Journal of Biomedical Optics* 2002, 7(1): 45—50.
- [6] Edward W, Mary G. Noninvasive in vivo monitoring of total blood hemoglobin[J]. *Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering* 2003, 4965: 160—167.
- [7] HUANG Lan, TAN Feng-Hua, D NG Hai-Shu, *et al*. The study of methods for measuring tissue oxygenation by using NRS[J]. *J. Infrared Millim. Waves* (黄岚, 田丰华, 丁海曙, 等. 用近红外光谱对组织氧测量方法的研究. *红外与毫米波学报*), 2003, 22(5): 379—383.
- [8] LI Gang, WANG Yan, Li Qiu-Xia, *et al*. Theoretic study on improving non-invasive measurement accuracy of blood component by dynamic spectrum method[J]. *J. Infrared Millim. Waves* (李刚, 王焱, 李秋霞, 等. 动态光谱法对提高近红外无创血液成分检测精度的理论分析. *红外与毫米波学报*), 2006, 25(25): 345—348.
- [9] LI Gang, LU Yu-Liang, LN Ling, *et al*. Application of multi-optical path length modeling in the quantitative analysis of human whole blood[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry* (李刚, 刘玉良, 林凌, 等. 采用多光程长建模方法检测血液成分含量. *分析化学*), 2007, 35(10): 1495—1498.
- [10] LI Gang, LI Qiu-Xia, LN Ling, *et al*. Discussion about the prediction accuracy for dynamic spectrum by partial FFT[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis* (李刚, 李秋霞, 林凌, 等. 动态光谱频域提取的 FFT变换精度分析. *光谱学与光谱分析*), 2006, 26(12): 2177—2180.
- [11] LI Gang, LI Xiao-Xia, LN Ling, *et al*. Study on dynamic spectrum and its frequency domain extracting method[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis* (李刚, 李晓霞, 林凌, 等. 消除个体条件测量差异的动态光谱及其频域提取法的研究. *光谱学与光谱分析*), 2006, 26(5): 263—266.
- [12] ZHANG Zhi-Yong, MEN Jian-Long, LI Gang, *et al*. Non-invasive measurement of human hemoglobin concentration by dynamic spectrum method[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis* (张志勇, 门剑龙, 李刚, 等. 动态光谱法用于人体血红蛋白浓度的无创测量. *光谱学与光谱分析*), 2010, 30(1): 150—153.