第18卷第2期
1999年4月

红外与毫米波学报
J. Infrared Millim. Waves

Vol. 18, No. 2
April, 1999

用于脑血流量检测的近红外光谱术*

骆清铭[1,2] 邓 晖[1] 龚 辉[2] 曾绍群[1] 陈卫国[1]

([1]华中理工大学生物医学光子学研究所，湖北，武汉，430074

[2]激光技术国家重点实验室，湖北，武汉，430074)

摘要 介绍了用于大脑血流量检测的近红外光谱术的基本原理和实验体系，该系统可完成对近红外光学信号的实时采集、处理和显示等功能。在血模型实验结果基础上，报道了大脑血流量变化的近红外光学检测结果。

关键词 近红外光谱术，脑血流量，大脑功能，无损伤检测。

引言

绝大多数测量大脑血流量(*CBF*)的技术，都是以 Fick 原理为基础的：首先，在脑组织中选择某种物质做示踪物(tracer)，然后，检测该示踪物在脑组织和血管中的浓度变化，最后，根据变化值推算出 *CBF*。由于近红外光谱(NIRS)技术可以对生物组织中的生色团，如含氧血红蛋白(HbO_2)、去氧血红蛋白(Hb)等，进行快速、无损伤的检测。因此，如果选择 HbO_2 为示踪物，就可以用近红外血氧监测仪及相应的信号实时处理软件，对 HbO_2、Hb 浓度变化进行实时监测、处理，从而实现对大脑血流量的检测。本文阐述了用 NIRS 检测 *CBF* 的理论基础，并介绍了一种用于大脑血流量检测的光学检测系统及实时信号处理软件，还给出在模型和正常人大脑上的实验观察结果。

1 基本原理

用 NIRS 测量 *CBF* 是由 Edwards[1]在 1988 年首先提出的。该技术是以 Fick 在 1870 年提出的"物质守恒(material conservation)"原理(又称为 Fick 原理)为基础的。该原理的内容是：生物组织每单位时间吸收物质的量 dQ_t/dt 等于物质到达和离开生物组织的流量的差值，而物质到达生物组织的流量取决于组织中的血流量(F_t)与动脉中该物质浓度(C_a)的乘积。同理，物质离开组织的流量取决于 F_t 与静脉中该物质的浓度(C_v)的乘积。即：

$$dQ_t/dt = F_t(C_a - C_v), \tag{1}$$

式(1)两边对时间 t 积分：

$$F_t = \frac{Q_t}{\int_0^t (C_a - C_v)dt}, \tag{2}$$

* 国家自然科学基金(编号：69778004，39770228)和国家教委留学回国人员科研启动基金(编号：[1997]484)资助项目
稿件收到日期 1998-08-31，修改稿收到日期 1999-01-19

式(2)中的 Q_t 很难直接被测量到，我们可以认为 Q_t 简单的由生物组织中示踪物的浓度 C_T 与生物组织的重量(W)的乘积来决定，换言之，组织灌注可用 100g/min 脑组织中多少 ml 血液来表征，而无需计算每分钟整个器官总共有多少 ml 血流。故式(2)可进一步推导为：

$$\frac{F_t}{W}=\frac{C_T}{\int_0^t(C_a-C_v)\mathrm{d}t}, \tag{3}$$

式(3)中，F_t 为流过大脑组织的血流量，W 为脑组织的单位重量，C_a 为动脉中示踪物的浓度，C_v 为静脉中示踪物的浓度，C_T 为脑组织中积累的示踪物的浓度，t 为示踪物浓度发生变化的时间段。

血液中的示踪物随动脉进入脑组织，经循环后，由静脉离开大脑，这个过程所需的最少时间设为 T_t。如果能在 T_t 时间段内对示踪物进行测量，那么就可以认为 C_v 为零。设式(3)中的 t 小于 T_t(一般取为 0.5s)，则有：

$$\frac{F_t}{W}=\frac{C_T}{\int_0^t C_a(t)\mathrm{d}t}, \tag{4}$$

即血流(应更精确地称为灌注)可描述为组织内聚集的示踪物与在时间 t 内导入的示踪物之间量的比值。

我们以 HbO_2 作为 NIRS 测量 CBF 过程的示踪物。当血液中的氧饱和度(SaO_2)突然发生剧烈变化时，组织中 HbO_2 浓度的增量(ΔHbO_2)代表了式(4)中的 C_T。而动脉中示踪物的浓度可由 ΔSaO_2 对时间 t 的积分值与血液中全部血红蛋白的浓度的乘积来表示。

如果以 μ molar 为单位表示 ΔHbO_2，用 $g\cdot 100ml^{-1}$ 为单位表示[tHb]，由式(4)可推导出 CBF 的表达式：

$$\mathrm{CBF}(ml\cdot 100g^{-1}\cdot min^{-1})=\frac{K\cdot HbO_2}{[tHb\cdot 10^{-2}]\cdot\int_0^t\Delta SaO_2dt} \tag{5}$$

其中：

$$K=\frac{MW_{Hb}\cdot 10^{-6}}{D_t\cdot 10} \tag{6}$$

MW_{Hb} 是血红蛋白的分子量，D_t 表示生物组织的密度(单位是 $g\cdot ml^{-1}$)。在测量过程中可以认为脑组织中的血红蛋白的总量[tHb]为常数，即 HbO_2 与 Hb 浓度变化量相等，而变化趋势相反。为了提高 ΔHbO_2 信号的信噪比，对式(5)加以改进：

$$\mathrm{CBF}=\frac{K\cdot(\Delta HbO_2-\Delta Hb)}{2\cdot[tHb\cdot 10^{-2}]\cdot\int_0^t\Delta SaO_2dt}=\frac{K\cdot(\Delta Hb\cdot D)}{2[tHb\cdot 10^{-2}]\cdot\int_0^t\Delta SaO_2dt}, \tag{7}$$

式(7)中 $\Delta Hb\cdot D$ 代表了 ΔHbO_2 与 ΔHb 的差值。显然，在 NIRS 测量的 CBF 的技术中，用近红外血氧监测仪准确测量($\Delta Hb\cdot D$)/[tHb]以及用脉搏血氧计测量 ΔSaO_2 是关键环节。本文着重讨论($\Delta Hb\cdot D$)/[tHb]的检测及信号实时处理。

2 系统设计

对于近红外光，大脑组织与其它生物组织一样，表现为高散射低吸收特征. FENG[2]等人对近红外光子在生物组织中的传输规律进行了研究，其理论和实验研究都证明，在半无限空间模型近似下，光子在生物组织中的传输路径服从"香蕉"形分布(见图 1)，表达式为：

$$P(x,y,z)=\frac{z^2\exp(-k\{(x^2+y^2+z^2)^{1/2}+[(d-x)^2+y^2+z^2]^{1/2}\})}{(x^2+y^2+z^2)^{3/2}[(d-x)^2+y^2+z^2]^{3/2}}$$

$$\times[k(x^2+y^2+z^2)^{1/2}+1]\{k[(d-x)^2+y^2+z^2]^{1/2}+1\} \tag{8}$$

图 2 为血液主要成分 HbO_2、Hb 和水的吸收光谱曲线. 从图 2 中可见，随着含氧血红蛋白向去氧血红蛋白转化，在 760nm 波长的信号减小，而在 850nm 波长处的信号增加. 对于去氧血红蛋白的吸收光谱则相反.

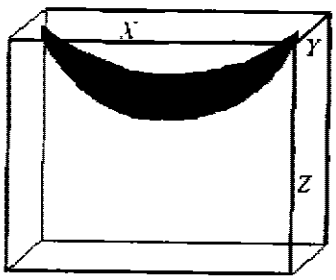


图 1 光子路径"香蕉"形分布示意图
Fig. 1 Boundary of the banana-shaped region for photon path distribution

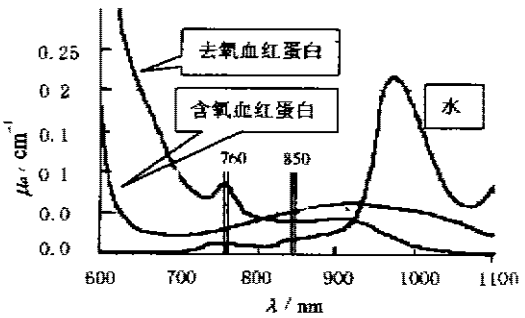


图 2 血液主要成分 HbO_2、Hb 和水的吸收光谱曲线
Fig. 2 Absorption spectra of oxy-hemoglobin, deoxy-hemoglobin and water

我们设计的系统采取双波长探测的方式. 在探头上有一个光源、两个光探测器. 光源发出的光具有很宽的频率范围，包括了 850nm 和 760nm 的近红外光. 两个光探测器的探测峰值分别处于 850nm 和 760nm 附近，它们可以接收到由生物组织透射出的光强，并将其中的 850nm 和 760nm 左右的近红外光强转变为模拟(电压)信号，经后续电路转化为数字信号以后，以一定的格式按 RS－232 标准，经过串行口 1 或 2 传送至计算机中，再由实时处理软件依据上述的原理、公式，对信号进行滤波、计算、显示等等. 我们使用两波长的差值信号表征血红蛋白含氧量的变化，其和值经一定关系转换后则用于表征血流量的变化. 系统原理如图 3 所示.

用 NIRS 测量 *CBF*，无论是用于研究还是将来应用于临床，用户都希望对 NIRS 信号进行实时计算、显示. 一套性能优良的近红外血氧监测仪，对 NIRS 信号的实时处理软件也是必不可少的. 这个软件应满足如下设计要求：

（1）工作稳定性好：由于外界诸多因素的影响，串口上数据传输难免会出错或中断，软件应该具有较强的容错和自我恢复的能力.

（2）采样速度快：提高采样频率，有助于提高计算精度.

（3）信号处理能力强：对采集到的光强信号，进行初步的滤波处理.

（4）控制灵活：方便灵活地设置通讯参数（如波特率，停止位，校验位等），设置界面颜色等等.

（5）界面美观、完好：能够同时观察多个分机的信号变化趋势，也可以得到某一分机的放大曲线图和数据列表.

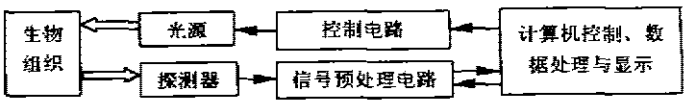


图3　近红外光学检测系统原理图

Fig. 3 Schematic diagram for near infrared monitoring system

我们设计的软件是在 Windows95 环境下，用 Visual C++5.0 开发的. Windows95 是当前主流的操作系统，具有优秀的图形用户界面，并支持多任务管理. Visual C++5.0 开发的程序，具有 Windows95 风格的界面，还能够支持多线程技术，程序运行效率很高.

软件根据要完成的工作，分为四个模块：数据采集、显示、参数设置和存取.

2.1　数据采集模块

该模块的任务是从串行口读入数据、判断标志位、重新拼装数据，最后是存贮.

这是一个"实时处理"软件，最重要的是要求较快的数据采集速度和较高的运行效率，真正做到"实时处理". 因此软件采用了多线程技术. 多线程是 Windows95 的新概念. 线程是进程（一个程序）内的一个执行路线，每个进程可以包含一个以上的线程. Windows95 是多任务操作系统，可以让程序的多个线程同时运行，从而提高程序的执行效率. 近红外血氧监测仪的信号实时处理软件，在主程序之外，还设计了两个子线程：com2proc（线程一）和 drawproc（线程二）.

线程一完成从串口读数据的任务. 从某一分机（即探头）上得到的 760nm 或 850nm 的近红外光强信号经 A/D 转换之后，成为 12 位的数字信号，再与该分机的六位地址码按一定的格式组成一帧数据，每一个光强信号都是以这一帧三个字节的格式转送到计算机中的. 线程一利用采样算法，当接收缓冲区收到五个字节后，即转给线程二处理. 若超出预定时间仍收不到数据，则自动退出数据采集模块，判断串口通讯发生故障，返回主菜单. 运用重采样算法，是因为电路向计算机采用单向数据传送方式. 线程一不可能每次都准确的从每一帧第一个字节的开始读入. 而只有同一帧中三个字节，才构成完整的光强信号. 只有一次读入五个字节，才能保证每次都能得到完整的一帧数据. 由于电路向计算机传送数据的频率高于设计要求，这样最终得到的采样频率是合格的. 线程二的任务是对读入的每帧数据进行分解，判断各字节的标志位是否正确，对于正确的帧，要将 12 位的光强信号重新拼装到一个变量中，并移入显示数组.

2.2 显示模块

该模块要完成给数据的滤波、计算和绘图. 由于电路在测量、传输过程中不可避免的会受到外界干扰,给信号引入噪声. 在硬件电路上要增加抗干扰设计之外,软件设计上也要采取补救措施. 考虑到外界干扰大多数是一些脉冲,在信号曲线上表现为突起的尖峰. 而生物组织中 HbO_2、Hb 浓度变化相对平稳,即使有波动,在信号曲线上也是较为平滑的波峰. 因此,采用"斜率去极值法"对数据进行简单的滤波:以 10 个信号为一组,求出两信号之间的斜率,剔除斜率极大值点和极小值点. 这样处理之后,在一定程度上平滑了信号曲线,另一方面又不占用过多的时间,保证能"实时"处理数据.

2.3 参数设置和存取模块

参数设置模块由若干对话框组成. 用户可以设置串口通讯参数,如波特率、停止位、校验位等;还可以选择曲线的颜色,背景色,信号的范围,单位长度等等.

存取模块负责将每个分机的双波长的光强信号存成一个数据文件保存在硬盘上.

3 血模型实验与在体(in vivo)脑血流量检测

为验证上述双波长红外系统可用于测量生物组织血氧和血流量的变化,特设计如下血模型. 用酵母/血/intralipid 按一定比例调配,使其光学特性参数与正常大脑组织光学参数相近,即 $\mu_a=0.02\text{cm}^{-1}$,$\mu'_s=5-10\text{cm}^{-1}$,血液含量为 5—10%. 然后通过改变血氧和血容量,用红外系统监测的结果如图 4 所示. 图 4 中的 T_1 时刻向血模型添加 2ml 纯血,可以看出血容信号变化显著(注:图 4 中血容曲线向下变化表示血容增加,因为此时光学吸收增加,信号减小),而血氧几乎没有变化,在 T_2 时刻,保持血容不变,向血模型输氧,直到 T_3 时刻停止,可以看出,血氧信号增加,并达到饱和(T_3 时刻),而在此过程中,血容信号有轻微波动(T_2 时刻),但并不显著. T_3 时刻后,由于血模型中酵母的作用,含氧状态开始变化(含氧量下降),并恢复到 T_0 时刻的状态. T_4、T_5、T_6 和 T_7、T_8、T_9 为对 T_1、T_2、T_3 过程的重复. 从图 4 的实验结果可见,我们所采用的近红外光学方法是可行的,可以用于监测组织中血容和血氧的变化.

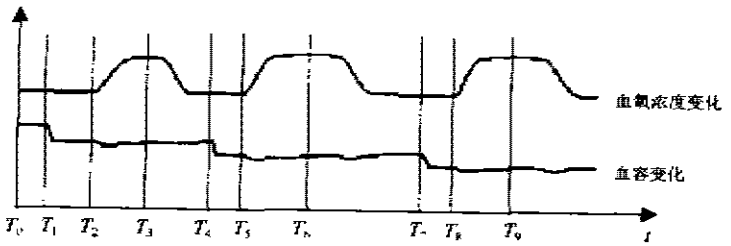


图 4 改变血模型中血氧和血容量时观察到的光学信号的变化
Fig. 4 Optical signal change when changing blood volume and oxygenation in blood model

图 5 为大脑受到刺激时,在大脑额叶(prefrontal cortex)测量到的脑血流量变化曲线. 刺激方式为被试者进行认知思维. 有关大脑刺激的心理学基础及具体方法另文讨论. 图 5 中 T_0 到 T_1 时段为被试者休息,处于放松状态;从 T_1 时刻起,到 T_2 时刻止,为被试者接受大脑

刺激，即进行认知活动. 从图 5 可看出，光学 OD 信号下降，对应大脑血流量增加，T_1 到 T_2 期间，光学 OD 信号有些波动，但基本上维持在大血流量水平. 在 T_2 时刻，被试者重新进入休息状态，图 5 中血流量信号从 T_2 时刻开始恢复，经过一定时间后，回到正常水平. T_3 到 T_4 时段为被试大脑受刺激时区，其后为休息. 在 T_3 到 T_4 期间，血流量相对于休息时波动要大一些，可解释为被试者的大脑活动未能坚持，其间有放松的可能. 对大脑活动光学信号的详细探讨不是本文的主要内容，这里不再深入.

从图 5 所示的结果可以得出如下结论：近红外光子学检测技术可以从某种程度上反应大脑的活动状态.

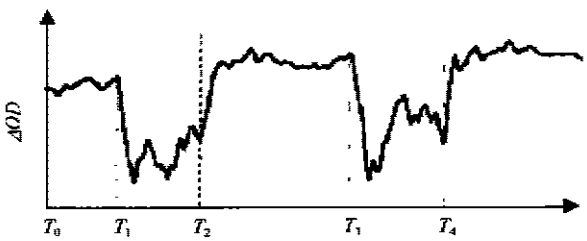


图 5　大脑受刺激时额叶血流量的相对变化

Fig. 5 Relative changes of blood volume in prefrontal cortex during stimulation

4　结语

本文阐述了用近红外光学方法测量大脑血流量变化的基本原理，并介绍了一种用于血流量变化测量的双波长探测系统，该系统由计算机控制，具有实时连续测量和数据处理与显示等特点，血模型实验结果表明，这种双波长光学方法能较好地反映血液中血氧浓度与血容的变化，因而可用于揭示大脑血流量的变化.

文中给出了大脑受刺激时，在体测量大脑额叶血流量的变化情况，因而从理论和实验两方面阐述了近红外光学方法用于大脑功能参数测量的可行性，事实上该方法已引起国际神经生物界的广泛关注[3,4]，因为与功能型核磁共振成像[5](fMRI)，正电发射层析成像[6](PET)等相比，在对大脑功能的研究中，近红外光学方法具有无损伤、仪器便携、实时连续等优点，因而其应用将具有非常重要的意义. 文献[7]对光学技术在生物医学领域的应用进行了比较全面的评述，同时也给出了近红外光学方法与核磁共振成像(fMRI)在运动大脑皮层活动监测时的对比结果，进一步阐明了近红外光学方法的特点.

REFERENCES

1　Edwards A D, Wyatt J S, Richardson D E, Delpy D T, Cope M, Reynolds E O R. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet*, 1988, **2**: 770～771

2　Feng S, Zeng F A, Chance B. Photon migration in the presence of a single defect: a perturbation analysis. *Applied Optics*, 1995, **34**: 3826～3837

3　Chance B, Luo Q, Nioka S, Hirth C, Alsop D C, Detre A. Optical investigation of physiology, a

study of biomedical contrast: intrinsic and extrinsic. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 1997, **352**: 707～716
4 Villringer A, Chance B. Noninvasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neuroscience*, 1997, **20**: 435～442
5 Belliveau J W, Kennedy D N, McKinstry R C, Buchbinder B R, Weisskoff R M, Cohen M S, Vevea J M, Brady T J, Rosen B R. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging, *Science*, 1991, **254**: 716～719
6 Jennings J M, McIntosh A R, Kapur S. Mapping neural interactivity onto regional activity: an analysis of semantic processing and response mode interactions, *Neuroimage*, 1998, **7**: 244～254
7 Taubes G. Play of light opens a new window into the body. *Science*, 1997, **276**: 1991～1993

NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY FOR THE MEASUREMENT OF CEREBRAL BLOOD FLOW*

LUO Qing-Ming[1,2] DENG Hui[1] GONG Hui[2] ZENG Shao-Qun[1] CHEN Wei-Guo[1]

([1]Institute for Biomedical Photonics, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China

[2]State Key Laboratory of Laser Technology, Wuhan, Hubei 430074, China)

Abstract Cerebral Blood Flow (CBF) is one of the main parameters that reveal the brain function. In this paper, fundamentals for the measurement of CBF with near infrared spectroscopy (NIRS) were introduced. Results of relative changes of blood flow in a brain model were measured by a dual wavelength NIRS system that has specifications of real time sampling, data processing and displaying. An *in vivo* measurement of relative changes of blood flow in frontal cortex was reported.

Key words NIRS, CBF, brain function, non-invasive measurement.

* The project supported by the National Natural Science Foundation of China and by the Research Startup Foundation for Returnee of National Education Committee
Received 1998-08-31, revised 1999-01-19