

血液可见吸收光谱与血氧参数神经网络估算法

戴丽娟¹, 王惠南¹, 钱志余¹, 于国强²

1. 南京航空航天大学生物医学工程系, 江苏 南京 210016

2. 东南大学医学院, 江苏 南京 210009

摘要 总血红蛋白浓度和血氧饱和度是两个基本的血氧参数。文章提出了利用内置双光纤微创探头在位测量大鼠脑组织血氧参数的新方法。首先, 利用悬乳液(Intralipid)和全血配置不同总血红蛋白浓度的混合溶液, 模拟生物组织模型, 用光纤光谱仪测试系统测量组织模型在加氧和去氧时的实时吸收光谱, 同时用血氧分析仪(OXI meter)对血氧参数定标, 建立测试光谱和定标数据样本集。然后, 利用人工神经网络建立血液吸收光谱与血氧参数的神经网络模型。训练后的网络模型能根据吸收光谱输出生物组织的血氧参数值, 总血红蛋白浓度和血氧饱和度的平均输出误差分别为 $\pm 4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $\pm 5\%$ 。最后, 利用神经网络模型对大鼠脑组织血氧参数进行了在位测试实验, 测得脑灰质的血氧饱和度为 $0.60 \sim 0.70$, 脑白质血氧饱和度为 $0.45 \sim 0.55$; 总血红蛋白浓度在脑皮层(深度1 mm)附近最高, 平均 $110 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其余深度脑组织的总血红蛋白浓度为 $70 \sim 90 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。这种方法对脑外科微创手术中实时在位测试脑组织血氧参数具有重要的参考意义。

关键词 可见吸收光谱; 血氧饱和度; 血红蛋白浓度; 人工神经网络; 脑组织

中图分类号: Q63 文献标识码: A 文章编号: 1000-0593(2008)07-1468-05

引言

血液对人体的重要性不言而喻, 衡量其性能的常用指标就是血氧参数, 包括总血红蛋白浓度(total hemoglobin concentration, THC)和血氧饱和度(hemoglobin oxygen saturation, SO_2)这两个基本参数。THC通常定义为100 mL血液中所含的血红蛋白的分子量, 基本单位为 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; SO_2 通常定义为100 mL血液中血红蛋白与氧结合达到饱和程度的百分数。作为最基本的血氧参数, THC的高低可以反映造血功能正常与否, SO_2 则是反映组织供氧和耗氧的重要指标。

在400~900 nm波段, 水对光的吸收很微弱, 其吸收系数范围为 $0.0003 \sim 0.003 \text{ cm}^{-1}$ [1, 2], 而氧合血红蛋白(Oxy-hemoglobin , HbO_2)和还原血红蛋白(Deoxy-hemoglobin , Hb)这两种吸光色团的摩尔消光系数分别在 $272 \sim 68\,000 \text{ cm}^{-1}/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ 和 $372 \sim 58\,000 \text{ cm}^{-1}/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ 之间[3, 4], 以正常组织THC为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [5~7]为例换算它们的吸收系数, 其范围分别为 $0.06 \sim 15.66 \text{ cm}^{-1}$ 和 $0.09 \sim 13.36 \text{ cm}^{-1}$, 比水的吸收系数大数十至数百倍, 因此虽然水在组织内的占比很高, 但在这个波段, 组织对光的吸收主要

由组织内氧合血红蛋白和还原血红蛋白的浓度决定, 而二者浓度之和近似于THC, 前者与THC的百分比又等价于 SO_2 , 因此, 通过400~900 nm波段生物组织对光的吸收情况来间接求解THC和 SO_2 是可行的。

目前, 在求解上述血氧参数时普遍选择700~900 nm的近红外波段, 原因在于该波段对生物组织具有良好的穿透性, 测量时可以做到无创, 但传感器和皮肤之间潮湿的空间以及传感器放置的位置等因素会使测量的精度下降, 尤其是在脑外科手术中监测脑组织血氧情况时, 除了受上述因素的影响, 在颅骨瓣切开之后有瓣下水肿或者硬膜下有空气等都会对测量产生巨大影响[8, 9]。此外, 根据光子传播的“香蕉”路径原理[10], 当光源与探测器的距离固定以后, 其所监测组织的深度就相对固定, 且由于皮肤、颅骨等外层组织对光的衰减, 光的穿透深度有限。

为避免上述因素对测量的影响, 在手术本身已对病人微创的前提下, 本文设计了以双光纤微创探头为在位测量工具、以可见光为载体的可见光区吸收光谱与BP神经网络相结合估算脑组织THC和 SO_2 的新方法。这里选用可见光的原因是: 在近红外光区组织的吸收系数远小于散射系数, 而在可见光区, 两者处于同一数量级, 因此血液在可见光区的

收稿日期: 2007-02-13, 修订日期: 2007-05-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(30671997)和南京航空航天大学创新基金项目(Y0480-033)资助

作者简介: 戴丽娟, 女, 1980年生, 南京航空航天大学生物医学工程系博士研究生 e-mail: yiviantea@tom.com

©1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

吸收光谱能反映更多的吸收信息^[11]。研究结果将有助于微创外科手术中不同深度脑组织血氧参数监测的研究,还可扩展到体内组织血氧参数的监测。

1 材料和方法

1.1 仪器与样品

实验系统由以下仪器和设备组成:血氧分析仪 OXImeter(model 96208, ISS Inc, IL), 卤素光源(HL-2000, Ocean Optics, Inc, Dunedin, FL), 自制光纤探头, USB 光纤光谱仪(USB2000, Ocean Optics, Inc, Dunedin, FL)。光谱仪接收光波范围为波长 350 到 1 000 nm, 积分时间设定为 150 ms, 光谱采集程序由 Labview 软件(National Instruments, Austin, TX)编写。光纤探头为 Y 型结构, 内含两根直径均为 0.1 mm 的单模光纤, 两纤芯中心距离为 0.1 mm (称 0.1 mm 探头), 探头的外壳为不锈钢材料, 外径为 0.6 mm。Y 型双光纤的一端连接光源, 另一端连接光谱仪。

悬乳液(Intralipid)是一种常用的模拟组织光学特性的液体模型(20% I.V. Fat Emulsion, Fresenius Kabi Clayton, L.P., NC, USA)。本实验参照 Johns 的配比^[12], 利用 1% 悬乳液和全血的混合溶液作为组织模拟样本, 依据正常脑组织 THC 值在 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 附近变化, 在每 300 mL 悬乳液中分别加入 5, 9, 13, 19 和 26 mL 的全血, 使混合后溶液的 THC 值分别为 40, 70, 100, 150 和 $200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

配置氧气和氮气的混和气体, 氧气的占比从 0.2 依次升高到 0.9, 间隔 0.1。向样本中持续通入某种配比的气体一段时间后, 样本的 SO_2 将与所通气体的氧气占比相等, 以此来改变样本的 SO_2 。每一次改变 SO_2 必须充分通入气体以保证样本内部各处的 SO_2 基本相同。

1.2 数据采集和处理

数据采集在暗室条件下完成, 以避免外界可见光的干扰。第一步, 用光纤光谱仪记录悬乳液的散射光谱。第二步, 将悬乳液和全血按一定体积比配成样本, 按氧气占比从低到高依次通入混合气体, 每次通气到 SO_2 稳定后, 记录样本的血氧参数和溶液的散射光谱若干组。重复上述过程两次。第三步, 改变样本配比, 再重复第二步。第四步, 重复第三步 4 次, 获得更多的数据组。实验共配置了五种样本, 收集到混合溶液散射光谱和对应的组织血氧参数数据 1 200 组。

将悬乳液的散射光谱数据减去混合溶液的散射光谱数据, 取 450~900 nm 波段的数据进行归一化处理, 将其与 Prah^[3] 以及 Takatani^[4] 的归一化吸收系数谱相比较。以 SO_2 等于 0.9 的某组计算数据为例, 3 组数据在 500~600 nm 波段具有相似性(图 1)。再单独取 500~600 nm 波段的 3 组数据作归一化处理后再进行比较(图 2), 可以看出 3 组数据在 520~590 nm 波段基本相同。因此, 在 520~590 nm 波段, 可以把悬乳液的散射光谱数据与混合溶液散射光谱数据的差看成是血液的吸收光谱数据。

1.3 人工神经网络建模

人工神经网络(ANN)是对生物神经网络的一种数学模拟, 具有自组织、自学习、稳健性、容错性以及非线性信息

处理等功能, 近年来在各个领域得到广泛应用。目前应用最广泛的是采用误差反向传播算法的前馈神经网络(BP ANN)。

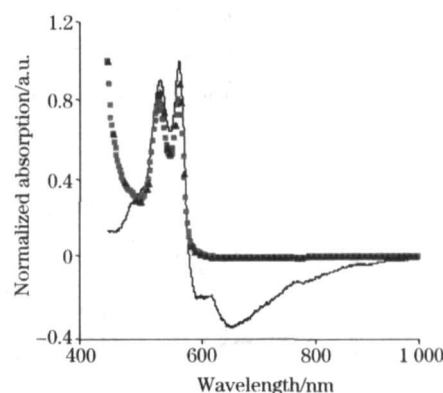


Fig. 1 Comparison of normalized calculating data with Prah's data^[3] and Takatani's data^[4] between 450-900 nm

Hemoglobin oxygen saturation is 0.9

■: Prah's data; ▲: Takatani's data; —: Calculating data

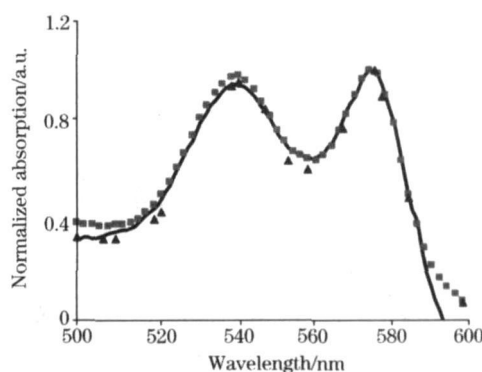


Fig. 2 Comparison of normalized calculating data with Prah's data^[3] and Takatani's data^[4] between 500-600 nm

Hemoglobin oxygen saturation is 0.9

■: Prah's data; ▲: Takatani's data; —: Calculating data

针对本文需要解决的问题, 设置双层 BP 神经网络。选择 520~590 nm 波段的吸收数据作为输入。输出单元最初设为 2 个(对应 THC 和 SO_2), 但训练中发现, 同一个网络对 THC 和 SO_2 的输出误差有此高彼低的现象, 于是改用输出单元为 1 个的两个网络分别对 THC 和 SO_2 进行训练, 对这两个网络的隐层单元以及隐层和输出层的传输函数分别进行了优化选择, 后文将对此详细说明。网络训练和建模的算法是 Trainlm, 程序用 MATLAB 语言编写。训练数据采用前面采集的 1 200 组光谱和对应的血氧数据, 选择其中 1 000 个样本作为训练集, 余下 200 个样本为测试集。误差的目标值设为 0.001, 训练最大步长设为 1 000 步。

2 实验结果

2.1 血液可见吸收光谱

图 3 给出了所测五种样本在血氧饱和度为 0.9 时 520~

590 nm 波段的吸收光谱, 可以看出随着血红蛋白浓度(单位为 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的增大, 光谱的数据值增大, 但波形相似, 经归一化处理后发现数值基本相同。图 4 反映了 THC 为 $200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的样本在血氧饱和度变化时, 520~590 nm 波段吸收光谱的变化情况, 从图中可以看出, 当 SO_2 从 0.2 逐渐升高到 0.9 时, 吸收光谱从单峰 *a* 逐渐过渡到双峰 *h*。

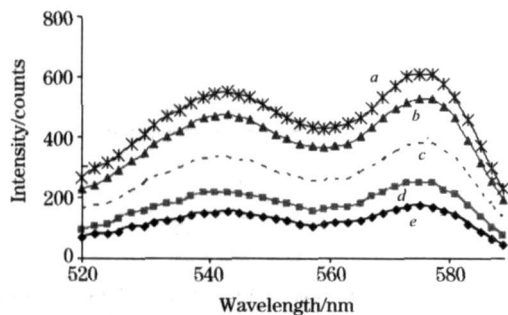


Fig. 3 Absorption spectrum of 5 samples at the same SO_2

Hemoglobin oxygen saturation is 0.9

a: $\text{THC}=200$; *b*: $\text{THC}=150$; *c*: $\text{THC}=100$;
d: $\text{THC}=70$; *e*: $\text{THC}=40$

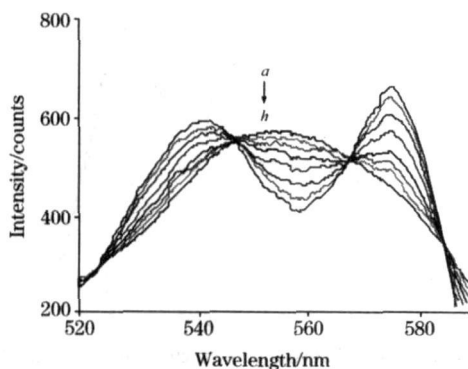


Fig. 4 Absorption spectrum at different SO_2

$\text{THC}=200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

SO_2 : *a*: 0.2; *b*: 0.3; *c*: 0.4; *d*: 0.5;
e: 0.6; *f*: 0.7; *g*: 0.8; *h*: 0.9

2.2 隐层单元及传输函数的优化选择

本文设网络输出的 THC 值在其真值 ± 5 范围内、 SO_2 值在其真值 ± 0.1 范围内为可接受的网络输出误差。对于最初输出单元为 2 个的 BP 神经网络, 在对隐层单元数进行优化选择的过程中发现两个输出值的误差难以同步协调。以隐层和输出层的传输函数分别为非线性 Tansig 和线性 Purelin 为例, 令隐层单元数从 1 到 10 变化, 该网络输出在可接受误差范围内的点的概率(后文简称为正确率)如图 5 所示, THC 值相对 SO_2 值的输出正确率要低很多。如果将隐层和输出层的传输函数均设为线性 Purelin, 则情况刚好相反, 而在其他的设置组合下输出正确率都很低。由此可见, 必须训练两个不同的网络才能对实现 THC 值和 SO_2 值的准确预估。

根据初始网络的训练情况, 设定 THC 训练网络的传输函数均为线性 Purelin, SO_2 训练网络的传输函数分别为非线性 Tansig 和线性 Purelin, 两个网络的输入层与初始网络相

同, 输出单元均为 1 个, 对隐层单元数分别进行优化选择, 根据网络输出正确率的比较(表 1), 选择 THC 和 SO_2 训练网络的隐层单元数分别为 2 和 6。

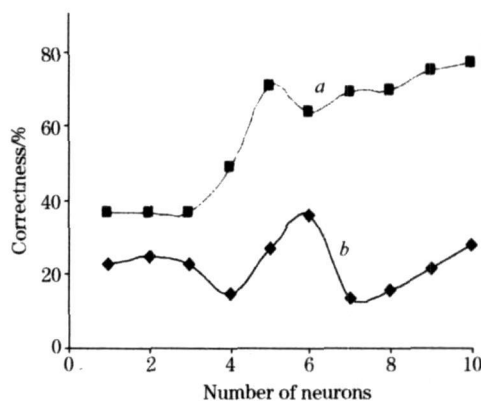


Fig. 5 Effect of the number of neurons in hidden layer

a: SO_2 ; *b*: [THb]

Table 1 Comparison output precisions of networks with different hidden neurons

neurons	1	2	3	4	5	6	7	8
THC Net/ %	95	97	71	94	96	83	73	97
SO_2 Net/ %	37	51	46	69	76	90	81	87

2.3 神经网络模型算法的验证和应用

为了验证该网络的泛化能力, 配置五种未知浓度的混合溶液, 用与前面相同的方法改变它们的 SO_2 , 得到 360 组网络输出值和对应的期望值, 其中 THC 的输出值有 350 个在允许的误差范围(± 5)内, 平均误差 ± 4 ; 345 个 SO_2 的输出值在允许的误差范围(± 0.1)内(图 6, 图中 3 根直线从上到下依次代表: SO_2 期望值+0.1、 SO_2 期望值、 SO_2 期望值-0.1), 平均误差 $\pm 5\%$ 。说明网络具有很好的泛化能力。

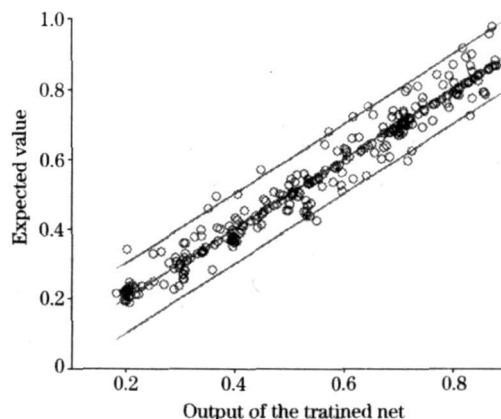


Fig. 6 Comparison of the outputs of the net for new data with their expected values

最后用本系统对大鼠脑部不同深度脑组织的 THC 和 SO_2 进行了测量。目前, 关于这方面的研究报告比较少见, 仅国外 Johns 等^[12]做过一些研究。

选用雌性 Sprague dawley 大鼠(平均体重 250 g, $n=$

30), 用戊巴比妥麻醉后固定在大鼠脑立体定位仪上(江湾1型C), 切开脑中间头皮后在大脑头骨上打一小孔, 位置在背表面中心附近, 直径约2 mm。将0.1 mm探头固定在立体定位仪的垂直升降臂上, 缓慢下降穿过小孔后以步长0.2 mm逐步深入, 每走一步均停留一会儿, 方便对血氧参数进行测量, 测量总深度6 mm。测量结果如图7(a)和(b)所示, 可以

看出脑灰质 SO_2 约为0.60~0.70, 脑白质 SO_2 约为0.45~0.55; THC 值在脑皮层(深度1 mm)附近最高, 平均约 $110 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其余深度脑组织的 THC 值在 $70 \sim 90 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右。这一结果与文献[5-7, 12]记载的数值范围基本相符。

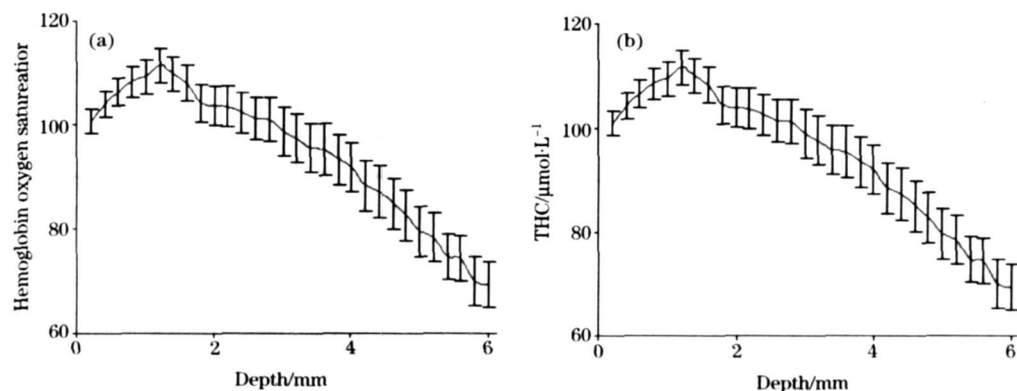


Fig 7 Rats' Cerebral blood oxygen variables measured *in vivo*

(a): Hemoglobin oxygen saturation; (b): Total hemoglobin concentration

3 结 论

本文所研究的血氧参数测量方法是以光纤“探针”和光谱仪为测量工具, 先用人工神经网络建模方法获取血液在可见光区的吸收光谱与其血氧参数关系的网络模型, 再用该网络

模型推出任意脑组织吸收光谱对应的组织血氧参数。人工神经网络在训练后具有很强的泛化能力, 其准确性在大鼠在位脑组织血氧参数测量的实验中得到验证。实验中该神经网络的误差范围为 $\pm 10\%$ 。这种方法对于微创脑外科手术中不同深度脑组织血氧参数的监测具有重要的参考价值。

参 考 文 献

- [1] Sogandares F M, Fry E S. Appl. Opt., 1997, 36: 8699.
- [2] Buiteveld H, Hakvoort J M H, Donze M. SPIE Proceedings on Ocean XII, 1994, 2258: 174.
- [3] Pahl Scott. Optical Absorption of Hemoglobin, Oregon. Medical Laser Center Webpage[EB/OL]. <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/index.html>.
- [4] Takatani S, Graham M D. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1987, 34: 656.
- [5] Tachtsidis I, Elwell CE, Leung TS, et al. Physiological Measurement, 2004, 25(2): 437.
- [6] Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, et al. NeuroImage, 2006, 29(3): 697.
- [7] Plesnila N, Putz C, Rinecker M, et al. Journal of Neuroscience Method, 2002, 114(1): 107.
- [8] Mcleod AD, Igielman F, Elwell C, et al. Anaesthesia and Analgesia, 2003, 97(3): 851.
- [9] LI Yue, DING Haishu, HUANG Lan, et al(李岳, 丁海曙, 黄岚, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2005, 25(3): 377.
- [10] Strangman G, Boas D A, Sutton J P. Biological Psychiatry, 2002, 52(7): 679.
- [11] Cheong W F, Pahl S A, Welch A J. IEEE J. Quantum Electron, 1990, 26(12): 2166.
- [12] Johns M, Giller C A, Liu H. Appl. Spectroscopy, 2001, 55(12): 1686.

Estimation of Tissue's Blood Oxygen Parameters from Visible Absorption Spectrum of Tissues by Artificial Neural Network

DAI Li Juan¹, WANG Hui nan¹, QIAN Zhi yu¹, YU Guo qiang²

1. Department of Biomedical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China

2. College of Medicine, East South University, Nanjing 210009, China

Abstract Total hemoglobin concentration (THC) and hemoglobin oxygen saturation (SO_2) are essential parameters to doctors who wonder patients' hematogenous conditions and oxygen supplies and consumptions. Instruments presently used for measuring these parameters have big size of detecting probes that limit their applications to inner bodies. An optical probe involving two fibers with source detector separations of one hundred micrometers was developed in the present study for purpose of minimally invasive inner detecting, which uses steady-state, broadband (300–1 000 nm) light source. The source light is delivered to targets through one fiber and the reflected light from the targets is collected and transferred to a spectrometer through the other fiber. Reflectance spectrum is obtained from the spectrometer. The method of reading THC and SO_2 from the reflectance spectrum was developed using liquid tissue phantoms containing intralipid and blood. Firstly, reflex spectrum of intralipid was recorded before mixtures of intralipid and blood with different THC were made as tissue phantoms. Then the fiber optical spectrometer was used to obtain reflex spectra as the phantoms' SO_2 changed; simultaneously their corresponding THC and SO_2 were recorded as the scale values by an oximeter. Differences of reflex spectra in 520–590 nm between intralipid and tissue models were proved reliably. Secondly, after data collections of absorption spectra and scale values were finished, two artificial neural networks (ANN) were build to model the relationship between scale values and absorption spectra. After being trained, the ANNs could output THC and SO_2 correctly when an absorption spectrum was input. The ANNs produced errors of less than $4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ for THC and 5% for SO_2 . In vivo and minimally invasive measurements of THC and SO_2 of brain tissues in different depth were finished on 30 rats by this specific system with the ANNs. The probe was inserted stereotactically to a depth of 6 mm with measurements obtained every 0.2 mm. SO_2 of gray mater and white mater of rats was respectively obtained as 0.60–0.70 and 0.45–0.55. The highest THC, $110 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ was measured around rat cortex. THC of brain tissue in other depth is 70–90 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. These values agree well with reported data. This simple, inexpensive method deserves further study to establish its efficacy for THC and SO_2 measurements of inner body.

Keywords Visible absorption spectrum; Hemoglobin oxygen saturation; Hemoglobin concentration; Artificial neural network; Brain tissue

(Received Feb. 13, 2007; accepted May 18, 2007)