

基于阻抗测量技术的血液凝固时间监测系统的构建及其应用

Blood Coagulation time monitoring system based on impedance measurement technology of building and its application

叶云燕

摘要：本文将对基于阻抗测量技术与芯片在血液凝固时间监测系统的构建及应用作分析说明。

关键词：凝固时间，阻抗转换系统，测量，幅值和相位

Abstract: this paper will be based on the impedance measurement technology and chip in the building and application of blood coagulation time monitoring system for analysis.

Keywords: Coagulation time, impedance conversion system, Measurement, Amplitude and phase

0 前言

在受伤时，血液会凝结成块，从而止血，这是好事，除非是在需要血液不停流动的手术期间（例如在心脏搭桥手术中安置人工心肺机时）。在这些情况下，需要在手术期间采用抗凝血剂，但是在手术完成后必须很快地进行一个相反的处理过程。在控制这个过程时，了解什么时候发生凝血反应非常重要，由此血液凝固时间监测系统为人们关注的热点。又因其血液凝固时间与阻抗测量响应有着一定的对应关系，则阻抗测量技术成为血液凝固监测系统的重点。作为设计人员构建出新型血液凝固时间监测系统，并由此将其血液凝固时间自动产生而又快速提供出相关数据及有效诊断以之改进医疗流程等重要事宜紧密相连。与此同时，对作为专业医务人员来说，使用好血液凝固时间监测系统以提高病患安全性也至关重要。为此本文将对血液凝固时间监测系统的构建与应用作分析说明。为此本文应先从血液凝固时间与阻抗测量的对应关系述起。

1 关于血液凝固时间与阻抗测量的对应关系

面临医疗设备测试的挑战与机遇，当今的生物电阻抗技术是利用生物组织与器官的电特性及其变化规律提取与人体生理、病理状况相关的生物医学信息的检测技术。由此可通过监控凝血样本的整个阻抗，以测量出与凝血形成有关的传导率变化。所谓阻抗主要指电阻抗，是以电阻值

为实部和电抗值为虚部的复数，单位为欧姆。血液从流动的液体状态变成不能流动的胶冻状凝块的过程即为血液凝固 (blood coagulation)。这是由凝血因子参与的一系列蛋白质有限水解的过程。血液凝固的关键过程是血浆中的纤维蛋白原转变为不溶的纤维蛋白。血液在体外 25 摄氏度室温时的凝固时间正常是 2.5s-5.0s，温度越低凝固时间越快。

通过理论与实践可获得如图 1 所示的血液凝固时间与阻抗测量的对应关系曲线（即阻抗响应曲线），纵坐标为阻抗，横坐标为凝固时间 (S)。图 1 中兰、红、点、黑箭头表示不同血样的凝血时间。从图 1 看出，随着血样中肝磷脂浓度的增加（从 0.5 到 1.5），血液凝固时间也随着增加（黑

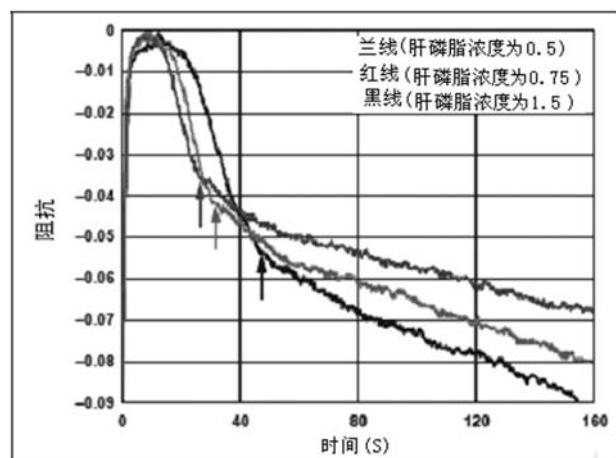


图 1 血液凝固时间与阻抗测量的对应关系（阻抗响应曲线）

箭头血样的凝血时间最长)。从图1也看出凝固时间增加时的阻抗不同的比较,其兰色箭头示阻抗(绝对值)最小,到黑色箭头示阻抗(绝对值)为最大。

2 阻抗测量技术与方法

既然已知血液凝固时间与阻抗测量存在一定的对应关系,因此从阻抗测量技术入手是可获得血液凝固时间监测的有效途径。应该说,阻抗测量基本方式是通过体表电极向检测对象施加安全的激励电流,并使用体表电极检测相应的电压变化,获取相关信息。该方法具有无创、无害、廉价的优点。据此阻抗测量技术是采用精度高的阻抗测量方法,利用比例测量,DFT数字解调,软件校准和补偿四项技术,在整体上可提高阻抗测量技术系统的测量精度。

2.1 比例测量与硬件解调方法

对电阻的测量,通常使用伏安法,生物阻抗测量也是基于伏安法的原理。即已知一个元件的电阻等于此元件两端的电压降与流过其电流的比值, $R_X = U_X / I_X$ 。然而在实际测量中往往使用比例测量的方法,在被测回路中串入采样电阻 R_S ,有 $I_X = U_S / R_S$,因此: $R_X = U_X / I_X = R_S \times U_X / U_S$,这样就把电阻的测量转换成为两电压之比的测量,降低了对电压源 U_S 的准确度和稳定度的要求,测量结果的精确度只与参比电阻的精度有关。如图2(a)所示,用一只运算放大器接成电压并联负反馈结构即可。

据此该比例测量原理可构成比例法测量生物阻抗测量

电路,如图2(b)所示。

而实际应用是用 DDS(DDS是直接数字式频率合成器,是一项关键的数字化技术)产生的正弦交流信号作为激励源(U_1)以获得阻抗的完整信息,待测阻抗可等效为电容和电导(G_X)的并联模式。即 $Y_X = G_X + jC_X = A_X$ 。在理想状态下不考虑放大器等电路引起的幅值和相位的变化,设激励信号 $U_1 = U_1 \sin \omega t$, $I = U_1 \times Y_X$,则响应信号 $U_2 = -I \times R_S = -U_1 \times Y_X \times R_S = U_1 \times R_S \times A_X \sin(\omega t + \phi)$,其中 ϕ 被测电导的相位, A_X 为被测电导幅值, R_S 为参比电阻。只要将 U_2 与 U_1 做比较就可以得到待测阻抗的信息,避免了电压源不稳定带来的误差,测量结果的精度取决于参比电阻的精度。

2.2 DFT 数字解调与非线性补偿

目前阻抗测量系统中常用的解调方式是 DFT(离散傅立叶变换)称数字正交解调,包括:整流滤波、开关解调、模拟乘法器、数字解调。模拟乘法器解调是常用的方法之一,它利用正交解调原理,具有电路简单,测量速度快且适合于较高较宽的频率范围内工作的优点。DFT 算法实现了数字锁相的过程,保证了本振和载波的同频同相,简化了模拟电路,并且求和平均的过程抑制了噪声,调高了信噪比。

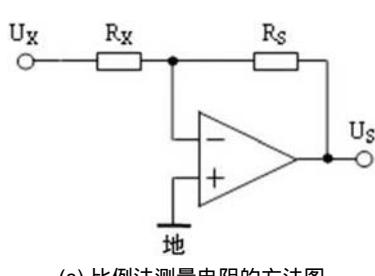
除上述之外,还需通过解调结果计算待测电阻的阻值,进一步补偿误差提高精度,即进行系统的非线性补偿。实际应用中,系统是利用微控制器或单片机作为控制器,在有限的存储空间和运算速度的条件下,采用分段线性插值的方法实现非线性补偿。

3 AD5934 阻抗测量芯片技术特征及其应用

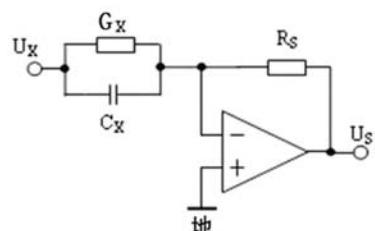
上述阻抗测量技术与方法也就是阻抗测量方案的设计思想。如何选择阻抗测量芯片及其技术至关重要。当今已有不少芯片是能满足阻抗测量方案设计思想,在此仅以 AD5934 芯片为例对其技术特征及其血液凝固测量系统的构建和应用作研讨。

3.1 AD5934 应用特征

AD5934 是一款高精度的阻抗测量芯片,片上集成一个频率发生器与 DDS、12 位采样率高达 1MSPS 的模数转换器(ADC)和实现 DFT 算法的 DSP。作为一个片上系统本身就具有抗外界噪声干扰和简化测量电路的优点。内部的频率发生器可以产生特定的频率信号(图 4 中 V_{out} 端的正弦



(a) 比例法测量电阻的方法图



(b) 比例法测量生物阻抗方法图

图 2

电压信号)来激励外部可调电阻 $Z(\omega)$, 电阻上得到的响应信号被 ADC 采样, 并通过片上的 DSP 进行 DFT (离散的傅立叶变换)。傅立叶变换后返回在这个输出频率下得到的实部值 R 和虚部值 I 。这样就可以很容易地计算出在每个扫描频率下的傅立叶变换的模和电阻的相角。计算是利用实部和虚部寄存器内容在片外完成, 寄存器内容可以从串行 I²C 接口读取。其可编程的频率发生器, 最高频率可达 100kHz。作为设备通过口和主机通讯, 实现频率扫面控制。阻抗测量范围为 100Ω 到 10MΩ; 芯片内部带有温度传感器, 测量误差范围为 ±2%; 带有内部时钟, 可以实现相位测量; 系统精度为 0.5%; 可供选择的电源范围为 2.7V 到 5V; 正常工作的温度范围 -40 到 +125℃, 16 脚 SSOP 封装。AD5934 阻抗测量芯片内部组成见图 4 兰色框图。

3.2 阻抗测量芯片在高精密阻抗转换系统中的应用

高精密阻抗转换系统的构建(见图 4 所示)

依据目前生物复阻抗测量运行方式, 所谓高精度的阻抗转换器系统的解决方案就是 AD5934 阻抗测量芯片能在内部 DDS 产生激励电压信号(图 4 中 V_{out} 端的正弦电压信号), 应先对未知阻抗(图 4 中可调电阻 $Z(\omega)$)施加一定频率的激励信号(而用户可以调节激励频倍号的频率和模值), 对其响应信号进行采样和数据分析(如 DFT), 其离散傅里叶变换结果在对应频率上返回出响应信号的模值和相位, 再通过计算进而得到被测复阻抗的幅度和相位信息。而频率发生器在已知频率上为外部复数阻抗提供激励电压。片上 12 位 ADC 对响应信号(电流)进行采样, 通

过内部集成 DSP 引擎进行离散傅里叶变换(DFT)运算处理。DFT 算法在每个输出频率上返回数据的实部(R)与虚部(I)。利用这些分量, 可以很容易地计算出扫描的每个频率点对应的阻抗幅度和相对相位。

AD5933 具有 DFT 称数字正交解调, 对 ADC 采样数据做数字正交解调(或称离散傅立叶变换), 也就是 1024 个数组成的数字序列与正交向量相乘再求和的过程。DFT 算法实现了数字锁相的过程, 保证了本振和载波的同频同相, 简化了模拟电路, 并且求和平均的过程抑制了噪声, 提高了信噪比。

其 DDS 同 DSP(数字信号处理)一样, 是一项数字化技术。与传统的频率合成器相比, DDS 具有低成本、低功耗、高分辨率和快速转换时间等优点, 广泛使用在电信与电子仪器领域, 是实现设备全数字化的一个关键技术。

从 AD5933 的功能框图 4 上展示了完全集成的阻抗测量系统。本地数字处理支持测试电路的复数阻抗计算。这个系统要求初始校准: 用一个精密电阻替(图 4 右的可调电阻 $Z(\omega)$)代被测量的阻抗, 并计算出后面测量的比例系数。对于 1kHz~100kHz 的激励频率, AD5933 可以测量 100Ω~10MΩ 之间的阻抗, 系统精度为 0.5%。

应用优势

AD5934 这款芯片从测量原理、解调原理、添加校准点等方面提高了阻抗转换系统精度, 芯片本身的设计符合了设计高精度测量系统的基本要求。故它可以广泛的应用在电化学分析、生物电极阻抗测量、阻抗谱分析、复杂阻

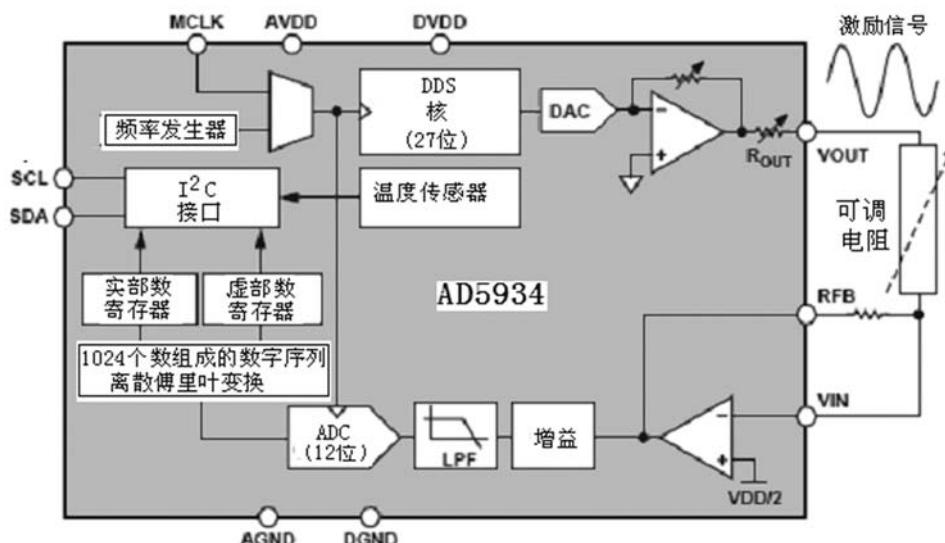


图 4 用 AD5934 构建的高精密阻抗转换系统组成示意图

抗测量、生物医学和自动控制传感器、无创检测、原材料性能分析等众多领域。由此为血液凝固测量系统中的应用(即高精密阻抗转换系开发)提供了很大的方便。

虽则血液凝固时间与阻抗变化的相互关系早已经被确定,但今新推出的复数阻抗测量的集成器件,这就给凝血时间测量仪器的节能、小型化与便携性及其外观等方面带来了很大的优势,这对于作为重症监护设备来说在使用上更加方便。特别要指出的是,该芯片具有简单的I2C通讯方式,大大方便了用户的操作。由于它给出的直接是变换后阻抗的实部和虚部数据,减小了用户编程的困难并简化了用户编程过程。这些重大优势的高精密阻抗转换系统对于作为重症监护设备来说显得格为重要。图4所示为应用AD5934进行阻抗测量高精密阻抗转换系统(图4兰色框图与可调电阻Z())的合成)的示意图。

3.3 应用中的注意

该新型复数阻抗测量的集成器件在测量凝血时间的仪器上虽有重大优势,但对于重症监护设备来说需要注意的是,如因AD5934是单电源器件,通常信号摆幅的中心在固定直流偏置值附近,一旦当直流电压超过特定门限值时,会使水导电媒质在与电极接触时发生电化学反应,从而改变样本。故在当前利用AD5934进行血样测量项目中,为了防止出现这种电解反应,电压激励和电流测量都采用交流耦合,为此应增加使用信号调理电路;又如温度测量实现,

因AD5934片上的温度传感器是一个13位的数字温度传感器,第14位是一个标志位。温度传感器可以精确测量周围器件的温度。温度传感器的测量范围是-40 到 +125 ,当温度达到+150 时,当工作在电压和温度的最大规格时,结构完整性将受到破坏。测量温度的精度为±2 。

而实际应用的阻抗测量系统,可用微控制器控制的阻抗测量系统(即成为AD5934测量仪器电路)来实现(见图5所示)。微控制器选择AD μ C7020。该微控制器和AD5934通过串口实现通讯,微控制器控制对AD5934的工作模式设置,控制测量过程,读取测量结果,并通过串口传输到PC上位机。又上位机根据相关的公式,计算得到阻抗值。图5右端虚线框为对AD5934输出激励信号进行信号调理的等效图。

由上分析可知AD5934构建的高精密阻抗转换系统将是测量血液凝固装置的核儿部件,它也是测量血液凝固装置中的阻抗测量仪器。

3.4 AD5934的引脚定义

表1给出了AD5934的引脚定义。建议在使用时把所有的电源脚9、10、11都连到一起,统一连接到电源上,同样所有的地引脚12、13、14也都连接到一起,统一连接到系统地上。

表1为AD5934的引脚定义。

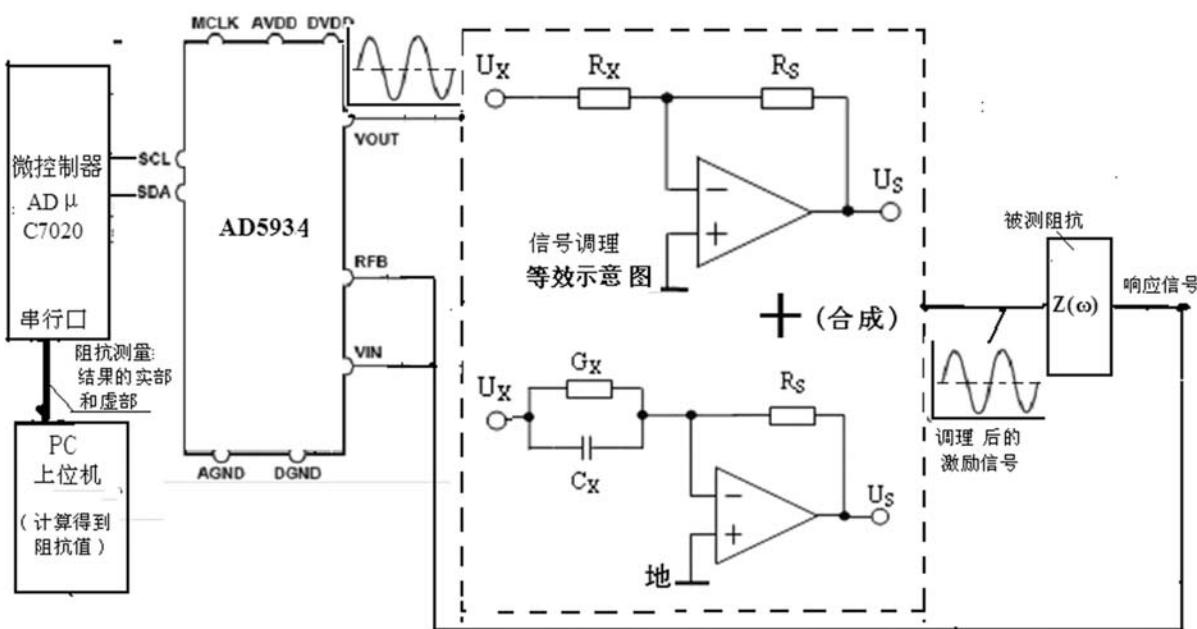


图5 可用微控制器控制的阻抗测量系统的示意图

表 1

引脚标号	引脚名称	引脚描述
1, 2, 3, 7	NC	空引脚, 没有定义
4	RFB	外部反馈电阻, 连接在 4 和 5 之间来设置接受端电流电压转换放大器的增益
5	VIN	输入到接受阻抗转换放大器, 存在 VDD/2 的参考地
6	VOUT	激励电压输出脚
8	MCLK	芯片外部时钟输入, 由用户提供
9	DVDD	数字电源
10	AVDD1	模拟电源 1
11	AVDD2	模拟电源 2
12	DGND	数字地
13	AGND1	模拟地 1
14	AGND2	模拟地 2
15	SDA	I^2C 数据输入口, 需要 $10k\Omega$ 的上拉电阻连接到 VDD
16	SCL	I^2C 时钟输入口, 需要 $10k\Omega$ 的上拉电阻连接到 VDD

4 血液凝固的电子测量

血液凝固的电子测量是基于测量血液凝固装置的前提下进行。为此应对测量血液凝固装置的构建及其方法作说明。

通常一种用于测量流体，特别是血液在微通道中的凝固时间的装置和方法，其中凝固的开始是由位于微通道的任何一侧上的两个电极之间的电容或者阻抗的变化率或者数值的测量来确定的。而对于血样采集与阻抗测量仪器来说，它们之间的接口非常关键，为此在这种情况下，设计了一种特定的微流体通道，将血样传递至由 AD5934 构建的测量仪器电路（见图 6 下端所示，它是图 5 微控制器控制的阻抗测量系统的简化示意图）。图 6 所示为测量血液凝固装置，又称被测血样阻抗测量系统示意图。

从图 6 可知，被测血样阻抗测量系统由 3 层组成：底层包括两个丝网印刷电极，它和 AD5934 电路的输入/输出端口引脚连接。顶层的微成形聚合体通道包括两个储存库，它们通过微通道相连。在微通道或中间的连接层可以包含调整凝血反应的化学试剂，利用压敏粘合剂 (PSA) 将顶部与底部通道粘接在一起，储存库的血样将充满微通道，微通道接触网版印刷电极，从而与 AD5934 电路实现接口。该阻抗测量系统包含被测血样聚合体。系统允许血样与调节凝血的特定试剂相互作用，并在血样与 AD5934 测试仪器之间创建一个接口。

关于实施阻抗测量血液凝固状况的运行。血液凝固是一个复杂、动态的生理过程，血液会在受伤的地方凝固并止血。随着凝血级联被激活，血液从非凝固状态转向凝固状态过程中，引起分子电荷状态和有效电荷移动性的变化。在心脏搭桥手术中，血液会被转移到患者体外负责维持心、肺功能的心肺机中。心肺机由灌注技术专家操纵，负责监控正确的参数，确保有效地利用抗凝血剂，避免患者的血液凝固。为此，在手术过程中需要使用肝磷脂这种抗凝血药物，随后又必须迅速进行逆向操作，以防止失血过多。为了保持凝血与流血之间的精密平衡，在手术期间，每隔 30 ~ 60 分钟需要对患者的凝血时间进行一次监控，手术后还需要进行多次监控，直到患者的凝血时间恢复正常。目前，通常在病房就可以采集患者的静脉血样，测量得到的凝血时间值可用于调整抗凝治疗。通过监控凝血样本的

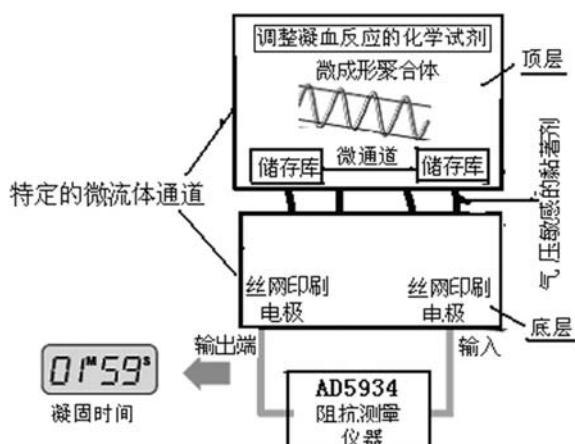


图 6 被测血样阻抗测量系统（测量血液凝固装置）示意图

整个阻抗 (见图 6 上部兰色斜陡波形), 可以测量与凝血形成有关的传导率变化。

5 后话

上述的 AD5933 单芯片血液凝固时间监测系统可用于

凝血期间血液阻抗变化的测量, 并由此成为被测血样阻抗测量系统 (测量血液凝固装置), 它是在重症监护环境下病人治疗必有设备。该系统将提供有关病人凝血状况的快速、自动化信息, 以提高病人安全、流程以及决策支持水平, 从而改善病人治疗结果。