



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113686735 B

(45) 授权公告日 2023. 11. 07

(21) 申请号 202111088760.9

CN 111436909 A, 2020.07.24

(22) 申请日 2021.09.16

CN 113092369 A, 2021.07.09

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 1540313 A, 2004.10.27

申请公布号 CN 113686735 A

US 2009091741 A1, 2009.04.09

US 2019033221 A1, 2019.01.31

(43) 申请公布日 2021.11.23

付仁凤. 基于吸光度法的全自动凝血仪中光电检测系统的研究. 中国优秀硕士学位论文全文数据库医药卫生科技. 2017, (第2017年第3期), 83.

(73) 专利权人 北京信息科技大学

地址 100192 北京市海淀区清河小营桥东路12号

耿玮; 张志刚; 皮斌; 程宇; 张磊; 王雪明; 虞秀兰; 周立宇; 吴贵忠; 王治栋; 杨同其; 徐明. 血栓弹力图与传统凝血检查监测围关节置换期的凝血状态. 中国组织工程研究. 2015, (第48期), 全文.

(72) 发明人 朱疆 汤赟 樊凡 马宗庆

(74) 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务所(普通合伙) 11201

专利代理师 吴婷

Chih Chung Huang. Study of the blood coagulation by ultrasound. Journal of Medical and biological Engineering. 2011, 第31卷(第2期), 79-86.

(51) Int. Cl.

G01N 13/00 (2006.01)

G01N 11/00 (2006.01)

G01N 15/00 (2006.01)

杨栋. 《时间序列散斑测量信号处理算法的研究》. 北京交通大学. 2015, 第2015.10卷(第2015.10期), 第7-24页. (续)

(56) 对比文件

CN 111307755 A, 2020.06.19

US 2012301967 A1, 2012.11.29

US 6019735 A, 2000.02.01

US 2015305681 A1, 2015.10.29

US 2017122930 A1, 2017.05.04

CN 102640004 A, 2012.08.15

CN 111127418 A, 2020.05.08

审查员 卞骏一

权利要求书2页 说明书9页 附图4页

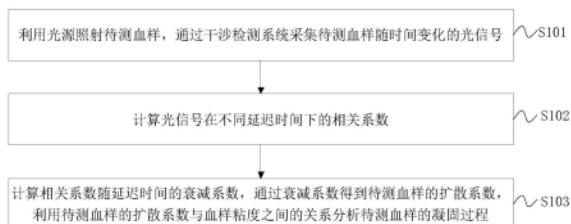
(54) 发明名称

测量血液凝固属性的方法及装置

(57) 摘要

本发明公开了一种测量血液凝固属性的方法及装置, 该方法包括: 利用光源照射待测血样, 通过干涉检测系统采集待测血样随时间变化的光信号; 计算光信号在不同延迟时间下的相关系数; 计算相关系数随延迟时间的衰减系数, 通过衰减系数得到待测血样的扩散系数, 利用待测血样的扩散系数与血样粘度之间的关系分析待测血样的凝固过程。该方法通过监测血液样品中散射粒子的随机运动, 实现血液凝固属性的检测,

可以用于分析全血或血浆的凝血属性, 测量过程中, 不需要外力在血样中诱发机械波, 只需要光束照射到血样上, 即可分析监控血液凝固过程。



CN 113686735 B

[接上页]

(56) 对比文件

P. Grybauskas.Ultrasonic digital

interferometer for investigation of blood clotting.Ultrasonics.1978,第Volume 15卷(第Issue 1期),33-36.

1. 一种测量血液凝固属性的方法,其特征在于,包括以下步骤:

利用光源照射待测血样,通过干涉检测系统采集所述待测血样随时间变化的光信号;

计算所述光信号在不同延迟时间下的相关系数;

计算所述相关系数随延迟时间的衰减系数,通过所述衰减系数得到所述待测血样的扩散系数,利用所述待测血样的扩散系数与血样粘度之间的关系分析所述待测血样的凝固过程;

所述计算所述光信号在不同延迟时间下的相关系数,包括:

计算所述待测血样的同一空间位置点在不同时间段的相关系数,和/或计算所述待测血样的同一个空间范围内在不同时间点的相关系数;

所述计算所述光信号在不同延迟时间下的相关系数为:

$$g(\tau) = \frac{\text{Cov}[I(t,z)I(t+\tau,z)]}{\sqrt{\text{Var}[I(t,z)]\text{Var}[I(t+\tau,z)]}}$$

其中, $g(\tau)$ 为相关系数, $I(t,z)$ 为 t 时刻采集的信号序列, $I(t+\tau,z)$ 为 $t+\tau$ 时刻采集的信号序列, τ 为延迟时间, z 为所述待测血样的血样深度方向, $\text{Cov}[I(t,z)I(t+\tau,z)]$ 表示 $I(t,z)$ 序列和 $I(t+\tau,z)$ 序列的协方差, $\text{Var}[I(t,z)]$ 和 $\text{Var}[I(t+\tau,z)]$ 分别表示 $I(t,z)$ 序列和 $I(t+\tau,z)$ 序列的方差。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,通过所述干涉检测系统对所述待测血样进行照射和采集所述光信号,所述干涉检测系统包括光学相干层析成像系统、马赫-曾德干涉仪、共路干涉仪和迈克尔逊干涉仪,所述光学相干层析成像系统包括基于扫频光源的光学相干层析成像系统和光谱域的光学相干层析成像系统。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述衰减系数 γ 与所述待测血样的扩散系数 D 之间的关系为:

$$\gamma = \left[\frac{4\pi n}{\lambda} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \right]^2 D$$

其中, n 为折射率, λ 为光波长, θ 为散射角;

所述待测血样的扩散系数 D 与血样粘度 V 之间的关系为:

$$D = \frac{KT}{6\pi VR}$$

其中, K 表示玻尔兹曼常数, T 表示样品温度, R 表示散射粒子半径。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述分析所述待测血样的凝固过程包括:分析所述待测血样的全血凝固开始时间、凝固速率、凝块粘度。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述待测试样包括:血浆样品、稀释的全血样品、稀释的血浆样品。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,还包括:在所述待测血样中加入催化试剂,改变所述待测血样的凝固速度。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的方法,其特征在于,还包括:

通过扫描光源对所述待测血样的多个位置或多个所述待测血样进行照射,采集所述待测血样的多个位置或多个所述待测血样随时间变化的光信号。

8. 一种测量血液凝固属性的装置,其特征在于,所述装置用于实现如权利要求1所述的一种测量血液凝固属性的方法,所述装置包括:

采集模块,用于利用光源照射待测血样,通过干涉检测系统采集所述待测血样随时间变化的光信号;

计算模块,用于计算所述光信号在不同延迟时间下的相关系数;

分析模块,用于计算所述相关系数随延迟时间的衰减系数,通过所述衰减系数得到所述待测血样的扩散系数,利用所述待测血样的扩散系数与血样粘度之间的关系分析所述待测血样的凝固过程。

测量血液凝固属性的方法及装置

技术领域

[0001] 本发明涉及血液分析技术领域,特别涉及一种测量血液凝固属性的方法及装置。

背景技术

[0002] 血液凝固是指血液从流动的液体状态变成胶冻状凝块的过程。在凝血过程中,血浆中的纤维蛋白源转变为不溶的血纤维,血纤维交织成网,将很多血细胞网罗在内,形成血凝块。凝血功能的检测可用于诊断凝血功能障碍、血液肿瘤等疾病,评估心脑血管疾病风险,监测药物引起的凝血功能改变。因此,血液凝固属性的测量对于疾病诊断、治疗具有重要意义。

[0003] 目前,测量血液凝固的方法包括光学比浊法、磁珠检测法、血栓弹力图法、旋转式血栓弹力图法、凝血与血小板功能分析法、光学相干弹性成像方法等。

[0004] 光学比浊法中,通过测量血样在凝固过程中,光强的吸收或散射的变化,监控血液的凝固过程。向样品中加入凝血激活剂后,随着样品中纤维蛋白凝块的形成过程,透过样品的光强或被样品散射的光强逐步改变,当样品完全凝固以后,透射光或散射光的强度不再变化。这种方法的缺点是样品的光学差异、测试杯的光洁度、样品气泡等都会成为测量的干扰因素。

[0005] 磁珠检测法中,在样品杯四周设置四个线圈(两个驱动线圈和两个感应线圈),样品杯两侧的驱动线圈产生恒定的交变磁场,导致样品杯中血样里添加的去磁小钢珠受到磁化作用,钢珠产生振荡运动,从而引起样品杯两侧的感应线圈内磁通量变化,产生感应电流,被系统记录。在加入凝血激活剂后,随着纤维蛋白凝块的形成,血浆的粘稠度增加,小钢珠振幅逐渐减小,感应线圈内的电流减小。通过测量感应电流,分析钢珠的振动幅度,监测血液的凝固过程。

[0006] 由于光学比浊法和磁珠检测法中,被测对象为血浆样品,因此需要对全血进行离心处理,而从血浆对血液凝固问题进行分析时,不能反映血小板在止血过程中的重要作用,因此不能真实完整地评估全血的凝血属性。

[0007] 在血栓弹力图法(Thromboelastography, TEG)检测时,将待测全血加入到圆柱形样品杯中,将一个悬挂的探针浸泡在杯中的血样里,圆柱形样品杯以一定的角度往复旋转。当血液呈液体状态时,样品杯的往复转动不能带动探针的转动。随着样品凝固过程的进展,因纤维蛋白和血小板产生黏附作用,样品杯的旋转带动悬挂探针转动。探针的运动通过传感器转换为电信号,经数据采集后进行分析和处理。通过对悬挂探针转动开始时间的记录和转动幅度变化分析,评估血液凝固属性。

[0008] 旋转式血栓弹力图法(Rotational Thromboelastometry, ROTEM)与血栓弹力图法的原理类似,但结构稍有不同。旋转式血栓弹力计测量过程中,悬挂的探针在外力驱动下产生一定角度的往复运动,盛装全血的样品杯固定不动。在血样未发生凝固,呈液态时,悬挂探针能够自由转动。随着血液的凝固,样品杯和悬挂探针之间产生黏附作用,固定的样品杯阻碍悬挂探针的转动,探针的转动幅度与黏附强度呈反比,利用位移传感器测量探针转动

幅度,即可生成粘弹力在血凝过程中的变化曲线,分析血液凝固属性。

[0009] 凝血与血小板功能分析法(Sonoclot,SCT)也是通过检测血凝过程中粘弹性的变化,分析凝血属性。将一个中空的探针插入样品杯中的血样里,中空探针与压电传感器连接。随着压电传感器的振动,中空探针随着产生垂直方向的直线往复振动。当血样处于液体状态时,探针的自由振动不受限制。随着血液凝固的进行,凝块对探针的运动产生阻力。阻力的变化可被探针上的传感器检测,从而反映血液凝块形成过程中,血液粘弹性特征的变化,评估血液凝固属性。

[0010] 血栓弹力图法、旋转式血栓弹力图法和凝血与血小板功能分析法实现了全血的凝血特性分析,能提供完整的血液凝集发生、发展过程信息。但是,通过探头的运动参数测量,描述血液粘弹性时,它们之间没有准确的关联,所受干扰因素较多,临床检测时缺乏统一的参考标准。

[0011] 光学相干弹性成像中,利用外力在全血样品中诱发剪切波,通过光学相干层析成像系统检测剪切波,利用剪切波和杨氏模量的定量关系,可以计算血样的弹性属性。液态的血液中无法检测到剪切波,随着血液凝固,血液中出现较慢速度剪切波,而固态的血液中剪切波速度较快。因此,通过剪切波速度测量,可以表征血液凝固过程中弹性的变化,评估血液的凝固属性。

[0012] 另一种光学相干弹性成像中,利用外力在全血样品中诱发压缩波,通过光学相干层析成像系统检测样品中的压缩波,计算压缩波传播过程中振幅衰减系数,利用衰减系数和样品粘性的关系,分析血样的凝固属性。液态的血液中,样品粘性较小,压缩波衰减系数较小。随着血液凝固,样品粘性增大,压缩波衰减系数增大。而固态的血液中,粘性达到最大值,压缩波衰减系数达到最大。因此,通过压缩波的衰减系数测量,可以表征血液凝固过程中粘度的改变,从而分析血液的凝固属性。

[0013] 但在光学相干弹性成像方法中,需要一个外部装置在血样中诱发机械波,增加了系统的复杂性。此方法也难以实现多个样品的同时检测,检测通量较低。

发明内容

[0014] 本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。

[0015] 为此,本发明的一个目的在于提出一种测量血液凝固属性的方法,该方法通过监测血液样品中散射粒子的随机运动,实现血液凝固属性的检测。

[0016] 本发明的另一个目的在于提出一种测量血液凝固属性的装置。

[0017] 为达到上述目的,本发明一方面实施例提出了一种测量血液凝固属性的方法,包括以下步骤:利用光源照射待测血样,通过干涉检测系统采集所述待测血样随时间变化的光信号;计算所述光信号在不同延迟时间下的相关系数;计算所述相关系数随延迟时间的衰减系数,通过所述衰减系数得到所述待测血样的扩散系数,利用所述待测血样的扩散系数与血样粘度之间的关系分析所述待测血样的凝固过程。

[0018] 本发明实施例的测量血液凝固属性的方法,通过监测血液样品中散射粒子的随机运动,实现血液凝固属性的检测,可以用于分析全血或血浆的凝血属性,例如开始凝固时间点、凝固过程时间长度和凝固血块粘度等指标。测量过程中,不需要外力在血样中诱发机械波,只需要光束照射到血样上,即可分析监控血液凝固过程,可以实现在体的无接触血凝监

控,无需将血样取出放入样品杯中,可以在凝血部位直接检测血凝过程,在不同样品之间移动成像光束时,可以实现多个血液样品的高通量检测。

[0019] 另外,根据本发明上述实施例的测量血液凝固属性的方法还可以具有以下附加的技术特征:

[0020] 在本发明的一个实施例中,通过所述干涉检测系统对所述待测血样进行照射和采集所述光信号,所述干涉检测系统包括光学相干层析成像系统(Optical Coherence Tomography,OCT)、马赫-曾德干涉仪(Mach-Zehnder Type Interferometer)、共路干涉仪(Common-Path Interferometer)和迈克尔逊干涉仪(Michelson-Type Interferometer),所述光学相干层析成像系统包括基于扫频光源的光学相干层析成像系统(Swept Source OCT)和光谱域的光学相干层析成像系统(Spectral Domain OCT)。

[0021] 在本发明的一个实施例中,所述计算所述光信号在不同延迟时间下的相关系数,包括:计算所述待测血样的同一空间位置点在不同时间段的相关系数,和/或计算所述待测血样的同一个空间范围内在不同时间点的相关系数。

[0022] 在本发明的一个实施例中,所述计算所述光信号在不同延迟时间下的相关系数为:

$$[0023] \quad g(\tau) = \frac{\text{Cov}[I(t,z)I(t+\tau,z)]}{\sqrt{\text{Var}[I(t,z)]\text{Var}[I(t+\tau,z)]}}$$

[0024] 其中, $g(\tau)$ 为相关系数, $I(t,z)$ 为 t 时刻采集的信号序列, $I(t+\tau,z)$ 为 $t+\tau$ 时刻采集的信号序列, τ 为延迟时间, z 为所述待测血样的血样深度方向, $\text{Cov}[I(t,z)I(t+\tau,z)]$ 表示 $I(t,z)$ 序列和 $I(t+\tau,z)$ 序列的协方差, $\text{Var}[I(t,z)]$ 和 $\text{Var}[I(t+\tau,z)]$ 分别表示 $I(t,z)$ 序列和 $I(t+\tau,z)$ 序列的方差。

[0025] 在本发明的一个实施例中,所述衰减系数 γ 与所述待测血样的扩散系数 D 之间的关系为:

$$[0026] \quad \gamma = \left[\frac{4\pi n}{\lambda} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \right]^2 D$$

[0027] 其中, n 为折射率, λ 为光波长, θ 为散射角;

[0028] 所述待测血样的扩散系数 D 与血样粘度 V 之间的关系为:

$$[0029] \quad D = \frac{KT}{6\pi VR}$$

[0030] 其中, K 表示玻尔兹曼常数, T 表示样品温度, R 表示散射粒子半径。

[0031] 在本发明的一个实施例中,所述分析所述待测血样的凝固过程包括:分析所述待测血样的全血凝固开始时间、凝固速率、凝块粘度。

[0032] 在本发明的一个实施例中,所述待测试样包括:血浆样品、稀释的全血样品、稀释的血浆样品。

[0033] 在本发明的一个实施例中,还包括:在所述待测血样中加入催化试剂,改变所述待测血样的凝固速度。

[0034] 在本发明的一个实施例中,还包括:通过扫描光源对所述待测血样的多个位置或多个所述待测血样进行照射,采集所述待测血样的多个位置或多个所述待测血样随时间变

化的光信号。

[0035] 为达到上述目的,本发明另一方面实施例提出了一种测量血液凝固属性的装置,包括:采集模块,用于利用光源照射待测血样,通过干涉检测系统采集所述待测血样随时间变化的光信号;计算模块,用于计算所述光信号在不同延迟时间下的相关系数;分析模块,用于计算所述相关系数随延迟时间的衰减系数,通过所述衰减系数得到所述待测血样的扩散系数,利用所述待测血样的扩散系数与血样粘度之间的关系分析所述待测血样的凝固过程。

[0036] 本发明实施例的测量血液凝固属性的装置,通过监测血液样品中散射粒子的随机运动,实现血液凝固属性的检测,可以用于分析全血或血浆的凝血属性,例如开始凝固时间点、凝固过程时间长度和凝固血块粘度等指标。测量过程中,不需要外力在血样中诱发机械波,只需要光束照射到血样上,即可分析监控血液凝固过程,可以实现在体的无接触血凝监控,无需将血样取出放入样品杯中,可以在凝血部位直接检测血凝过程,在不同样品之间移动成像光束时,可以实现多个血液样品的高通量检测。

[0037] 本发明附加的方面和优点将在下面的描述中部分给出,部分将从下面的描述中变得明显,或通过本发明的实践了解到。

附图说明

[0038] 本发明上述的和/或附加的方面和优点从下面结合附图对实施例的描述中将变得明显和容易理解,其中:

[0039] 图1为根据本发明一个实施例的测量血液凝固属性的方法流程图;

[0040] 图2为根据本发明一个实施例的基于扫频光源的光学相干层析成像系统结构示意图;

[0041] 图3为根据本发明一个实施例的光谱域的光学相干层析成像系统结构示意图;

[0042] 图4为根据本发明一个实施例的M模式光学相干层析成像图;

[0043] 图5为根据本发明一个实施例的相关系数随延迟时间的变化曲线示意图;

[0044] 图6为根据本发明一个实施例的血液凝固过程中的衰减系数变化示意图;

[0045] 图7为根据本发明一个实施例的血液凝固属性分析流程示意图;

[0046] 图8为根据本发明一个实施例的测量血液凝固属性的装置结构示意图。

具体实施方式

[0047] 下面详细描述本发明的实施例,所述实施例的示例在附图中示出,其中自始至终相同或类似的标号表示相同或类似的元件或具有相同或类似功能的元件。下面通过参考附图描述的实施例是示例性的,旨在用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。

[0048] 下面参照附图描述根据本发明实施例提出的测量血液凝固属性的方法及装置。

[0049] 首先将参照附图描述根据本发明实施例提出的测量血液凝固属性的方法。

[0050] 图1为根据本发明一个实施例的测量血液凝固属性的方法流程图。

[0051] 如图1所示,该测量血液凝固属性的方法包括以下步骤:

[0052] 在步骤S101中,利用光源照射待测血样,通过干涉检测系统采集待测血样随时间变化的光信号。

[0053] 可以理解的是,在血液凝固过程中,形态从液态到固态的变化时,血液中细胞等粒子随机运动(如布朗运动)幅度存在差异,使用光学成像系统,通过监测血液样品中散射粒子的随机运动,实现血液的凝固属性检测。血液处于液体状态时,散射粒子的随机运动剧烈,成像系统中接收的光信号之间相关性低;血液于固体状态时,散射粒子的随机运动受限,成像系统中接收的光信号之间相关性高,本发明的实施例可以利用该差异对血液凝固过程进行分析。

[0054] 具体地,通过光源对待测血样进行照射,并通过干涉检测系统采集照射后的待测血样随时间变化的光信号,通过采集的光信号进行后续的血液凝固属性的分析,检测血液中散射粒子的随机运动时,不需要接触血液样品,只需要光束照射到血液样品上,可以实现体成像,也易于实现多样本同时检测。

[0055] 在本发明的实施例中,对待测血样进行照射和采集光信号时可以通过干涉检测系统实现,干涉检测系统包括光学相干层析成像系统、马赫-曾德干涉仪、共路干涉仪和迈克尔逊干涉仪,所述光学相干层析成像系统包括基于扫频光源的光学相干层析成像系统和光谱域的光学相干层析成像系统。

[0056] 作为一种具体的实施方式,本发明实施例可以采用光学相干层析成像系统,可以对血样在一定深度范围内成像,采集X-Y平面内某点位置随时间变化的信号,此信号称为M模式信号。光学相干层析成像系统结构可以是扫频光学相干层析成像系统,如图2所示,也可以是光谱域的光学相干层析成像系统,如图3所示。其中,图2为扫频光学相干层析成像系统。系统主要包括扫频光源,耦合器、参考光路、样品光路和光电探测器等。耦合器实现分光作用,并可以实现参考光路反射的光束与样品光路散射的光束进行干涉。干涉光由光电探测器检测。扫频光源在每一时刻输出单波长(或窄带)激光,光电探测器可以检测不同波长干涉光的强度。图3为光谱域的光学相干层析成像系统。系统主要包括宽谱光源,耦合器、参考光路、样品光路、光栅和相机等。耦合器实现分光作用,并可以实现参考光路反射的光束与样品光路散射的光束进行干涉。宽谱光源在同一时刻发射多波长的光束,不同波长的干涉光由光栅分光后,相机不同位置像素检测不同波长的干涉光强度。

[0057] 图4中显示的M模式光学相干图像,是在同一X-Y平面点进行采样获得的,Z方向为血样深度方向,横轴为时间,采样时X-Y位置固定不变。因此,图像每一列表示,在同一时间t采集到的随深度z变化的信号序列 $I(t, z)$ 。利用此M模式图像,即可计算信号的相关性。

[0058] 可以理解的是,本发明采用的干涉检测系统,包括光学相干层析成像和几类干涉仪,可以获得待测血样中Z方向(光束方向)上不同深度的血液散射属性分布信息。当光束照射到X-Y平面内的某单点时,经过干涉信号分析,可以获得不同深度的血液散射属性,进而通过Z方向空间变化序列或时间变化序列计算相关性,分析血液扩散系数和粘度。改变光束在X-Y平面的照射位置,利用干涉检测系统可以实现三维成像。在测量光信号方面,相比其他的采集系统,通过干涉检测系统采集光信号可以达到更高的分辨率,并具有深度Z方向的成像功能。

[0059] 在步骤S102中,计算光信号在不同延迟时间下的相关系数。

[0060] 在本发明的一个实施例中,计算光信号在不同延迟时间下的相关系数,包括:计算待测血样的同一空间位置点在不同时间段的相关系数,和/或计算待测血样的同一个空间范围内在不同时间点的相关系数。

[0061] 理想情况下,如果血样中颗粒的随机运动被束缚(如固体状态), t 时刻采集的信号序列 $I(t, z_i)$ ($i=1, \dots, n$)与 $t+\tau$ 时刻采集的信号序列 $I(t+\tau, z_i)$ ($i=1, \dots, n$)数值不变,信号之间的互相关性为1;如果血样中颗粒的随机运动较大(如液体状态),不同时间采集的 $I(t, z_i)$ 和 $I(t+\tau, z_i)$ 信号序列值差异较大,信号之间的互相关性小于1。 $I(t, z_i)$ 表示在 t 时刻深度位置 z_1 至 z_n 这一段空间范围内的信号序列。

[0062] 计算相关性时,也可以采用另外一种方式。即计算同一深度(或深度范围) z 在不同时间点采集的信号 $I(t_j, z)$ ($j=1, \dots, m$)与 $I(t_j+\tau, z)$ ($j=1, \dots, m$)信号序列之间的互相关,其中 $I(t_j, z)$ 表示深度 z 位置在 t_1 时刻至 t_m 时刻这一段时间范围内的信号序列, $I(t_j+\tau, z)$ 表示深度 z 位置在 $t_1+\tau$ 时刻至 $t_m+\tau$ 时刻这一段时间范围内的信号序列, τ 表示两个序列的时间延迟。理想情况下,如果血样中颗粒的随机运动被束缚(如固体状态), $I(t_j, z)$ 和 $I(t_j+\tau, z)$ 信号序列值不变,信号之间的互相关性为1。如果血样中颗粒的随机运动较大(如液体状态), $I(t_j, z)$ 和 $I(t_j+\tau, z)$ 信号序列值差异较大,信号之间的互相关性小于1。

[0063] 在本发明的一个实施例中,计算光信号在不同延迟时间下的相关系数为:

$$[0064] \quad g(\tau) = \frac{Cov[I(t, z)I(t + \tau, z)]}{\sqrt{Var[I(t, z)]Var[I(t + \tau, z)]}}$$

[0065] 其中, $g(\tau)$ 为相关系数, $I(t, z)$ 为 t 时刻采集的信号序列, $I(t+\tau, z)$ 为 $t+\tau$ 时刻采集的信号序列, τ 为延迟时间, z 为待测血样的血样深度方向, $Cov[I(t, z)I(t+\tau, z)]$ 表示 $I(t, z)$ 序列和 $I(t+\tau, z)$ 序列的协方差, $Var[I(t, z)]$ 和 $Var[I(t+\tau, z)]$ 分别表示 $I(t, z)$ 序列和 $I(t+\tau, z)$ 序列的方差。

[0066] 空间变化序列的协方差和方差分别通过以下公式计算:

$$[0067] \quad Cov[I(t, z)I(t + \tau, z)] = \frac{\sum_{i=1}^n \left\{ \left[I(t, z_i) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(t, z_i) \right] * \left[I(t + \tau, z_i) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(t + \tau, z_i) \right] \right\}}{n}$$

$$[0068] \quad Var[I(t, z)] = \frac{\sum_{i=1}^n \left[I(t, z_i) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(t, z_i) \right]^2}{n - 1}$$

$$[0069] \quad Var[I(t + \tau, z)] = \frac{\sum_{i=1}^n \left[I(t + \tau, z_i) - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I(t + \tau, z_i) \right]^2}{n - 1}$$

[0070] 时间变化序列的协方差和方差分别通过以下公式计算:

$$[0071] \quad Cov[I(t, z)I(t + \tau, z)] = \frac{\sum_{j=1}^m \left\{ \left[I(t_j, z) - \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m I(t_j, z) \right] * \left[I(t_j + \tau, z) - \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m I(t_j + \tau, z) \right] \right\}}{m}$$

$$[0072] \quad Var[I(t, z)] = \frac{\sum_{j=1}^m \left[I(t_j, z) - \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m I(t_j, z) \right]^2}{m - 1}$$

$$[0073] \quad Var[I(t + \tau, z)] = \frac{\sum_{j=1}^m \left[I(t_j + \tau, z) - \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m I(t_j + \tau, z) \right]^2}{m - 1}$$

[0074] 利用图4所得的信号,根据上述公式计算,可以获得不同延迟时间 τ 时,相关系数 $g(\tau)$ 的变化曲线,如图5所示。

[0075] 在步骤S103中,计算相关系数随延迟时间的衰减系数,通过衰减系数得到待测血样的扩散系数,利用待测血样的扩散系数与血样粘度之间的关系分析待测血样的凝固过程。

[0076] 在本发明的一个实施例中,可以测量全血凝固的开始时间、凝固速率、凝块粘度等参数。

[0077] 通过上述计算得到了光信号在不同时延下的相关系数,分析相关系数随时间变化的衰减系数。在图5中,相关系数随延迟时间的变化关系为近似的指数函数,如下所示:

$$[0078] \quad g(\tau) = e^{-\gamma\tau} \approx 1 - \gamma\tau$$

[0079] 因此,当 τ 接近0时,可以使用线性回归的方法计算衰减系数 γ 。使用图5所示的区间进行线性拟合,计算衰减系数 γ 。除线性回归的方法计算衰减系数,本发明的实施例还可以通过指数拟合的方法计算衰减系数。

[0080] 由于衰减系数 γ 和样品中粒子的扩散系数D有如下关系:

$$[0081] \quad \gamma = \left[\frac{4\pi n}{\lambda} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right) \right]^2 D$$

[0082] 其中n为折射率, λ 为光波长, θ 为散射角。而样品中粒子的扩散系数D与样品的粘度V存在以下关系:

$$[0083] \quad D = \frac{KT}{6\pi VR}$$

[0084] 其中,K表示玻尔兹曼常数,T表示样品温度,R表示散射粒子半径。当散射角为 180° 时,将上述两个公式合并,即可得到衰减系数 γ 与样品粘度V之间的关系,如下所示:

$$[0085] \quad \gamma = \left(\frac{8}{3} \cdot \frac{\pi n^2 KT}{\lambda^2 R} \right) \cdot \frac{1}{V}$$

[0086] 因此,当其他参数不变时,可以通过计算 $g(\tau)$ 曲线的衰减系数 γ ,表征样品粘度。通过分析衰减系数 γ 的改变,测量样品粘度V的变化,从而监控血样的凝固过程,分析血样的凝固特性。图6显示了血液凝固过程中的衰减系数变化,随着凝固过程中,血样由液态变为固态,衰减系数降低,对应样品的粘度增加。

[0087] 在图6中,对衰减系数的变化进行拟合后,得到的拟合曲线可以分为初始平台期、快速变化期和终末稳定期三个时间段。初始平台期的结束时间点可以用来表征血液开始凝固的时间点,快速变化期的时间长度可以用来表征凝固过程的时间长度,终末稳定期的衰减系数值可以用来表征凝固后血块的粘度。

[0088] 在本发明的一个实施例中,在待测血样中可以添加催化试剂,如氯化钙、高岭土等试剂,改变血样凝固的速度。

[0089] 在本发明的一个实施例中,对凝固曲线进行归一化分析,消除样品之间的测量误差。

[0090] 在本发明的一个实施例中,待测血样也可以是血浆样品,或者稀释的全血样品,或者稀释的血浆样品。

[0091] 在本发明的一个实施例中,还包括:通过扫描光源对待测血样的多个位置或多个待测血样进行照射,采集待测血样的多个位置或多个待测血样随时间变化的光信号,本发

明的实施例不限于试管中血液样品的分析,同时可以对活体动物或人体上的在体血样进行检测,也可以对体外管道中的血样进行检测。

[0092] 综上,如图7所示,本发明的实施例可以包括血液样品成像、延迟时间的信号相关性分析、相关系数随延迟时间的衰减系数计算、衰减系数随凝固时间变化计算、血液凝固属性分析五个过程,通过血液样品的光信号的相关性分析得到血液样品的凝固属性。

[0093] 根据本发明实施例提出的测量血液凝固属性的方法,通过监测血液样品中散射粒子的随机运动,实现血液凝固属性的检测,可以用于分析全血或血浆的凝血属性,例如开始凝固时间点、凝固过程时间长度和凝固血块粘度等指标。测量过程中,不需要外力在血样中诱发机械波,只需要光束照射到血样上,即可分析监控血液凝固过程,可以实现在体的无接触血凝监控,无需将血样取出放入样品杯中,可以在凝血部位直接检测血凝过程,在不同样品之间移动成像光束时,可以实现多个血液样品的高通量检测。

[0094] 其次参照附图描述根据本发明实施例提出的测量血液凝固属性的装置。

[0095] 图8为根据本发明一个实施例的测量血液凝固属性的装置结构示意图。

[0096] 如图8所示,该测量血液凝固属性的装置包括:采集模块100、计算模块200和分析模块300。

[0097] 采集模块100,用于利用光源照射待测血样,通过干涉检测系统采集待测血样随时间变化的光信号。计算模块200,用于计算光信号在不同延迟时间下的相关系数。分析模块300,用于计算相关系数随延迟时间的衰减系数,通过衰减系数得到待测血样的扩散系数,利用待测血样的扩散系数与血样粘度之间的关系分析待测血样的凝固过程。

[0098] 需要说明的是,前述对测量血液凝固属性的方法实施例的解释说明也适用于该实施例的测量血液凝固属性的装置,此处不再赘述。

[0099] 根据本发明实施例提出的测量血液凝固属性的装置,通过监测血液样品中散射粒子的随机运动,实现血液凝固属性的检测,可以用于分析全血或血浆的凝血属性,例如开始凝固时间点、凝固过程时间长度和凝固血块粘度等指标。测量过程中,不需要外力在血样中诱发机械波,只需要光束照射到血样上,即可分析监控血液凝固过程,可以实现在体的无接触血凝监控,无需将血样取出放入样品杯中,可以在凝血部位直接检测血凝过程,在不同样品之间移动成像光束时,可以实现多个血液样品的高通量检测。

[0100] 此外,术语“第一”、“第二”仅用于描述目的,而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此,限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括至少一个该特征。在本发明的描述中,“多个”的含义是至少两个,例如两个,三个等,除非另有明确具体的限定。

[0101] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0102] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例

性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

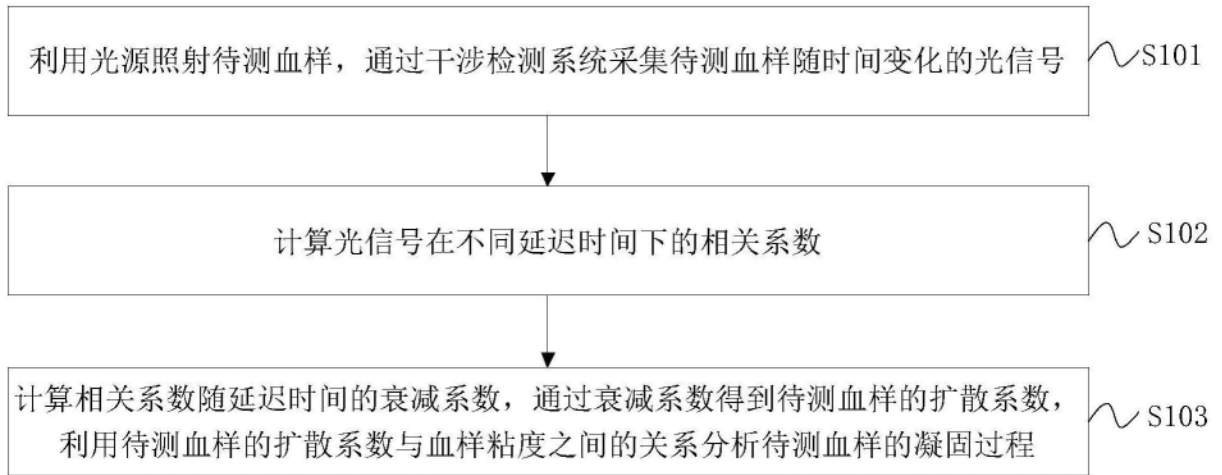


图1

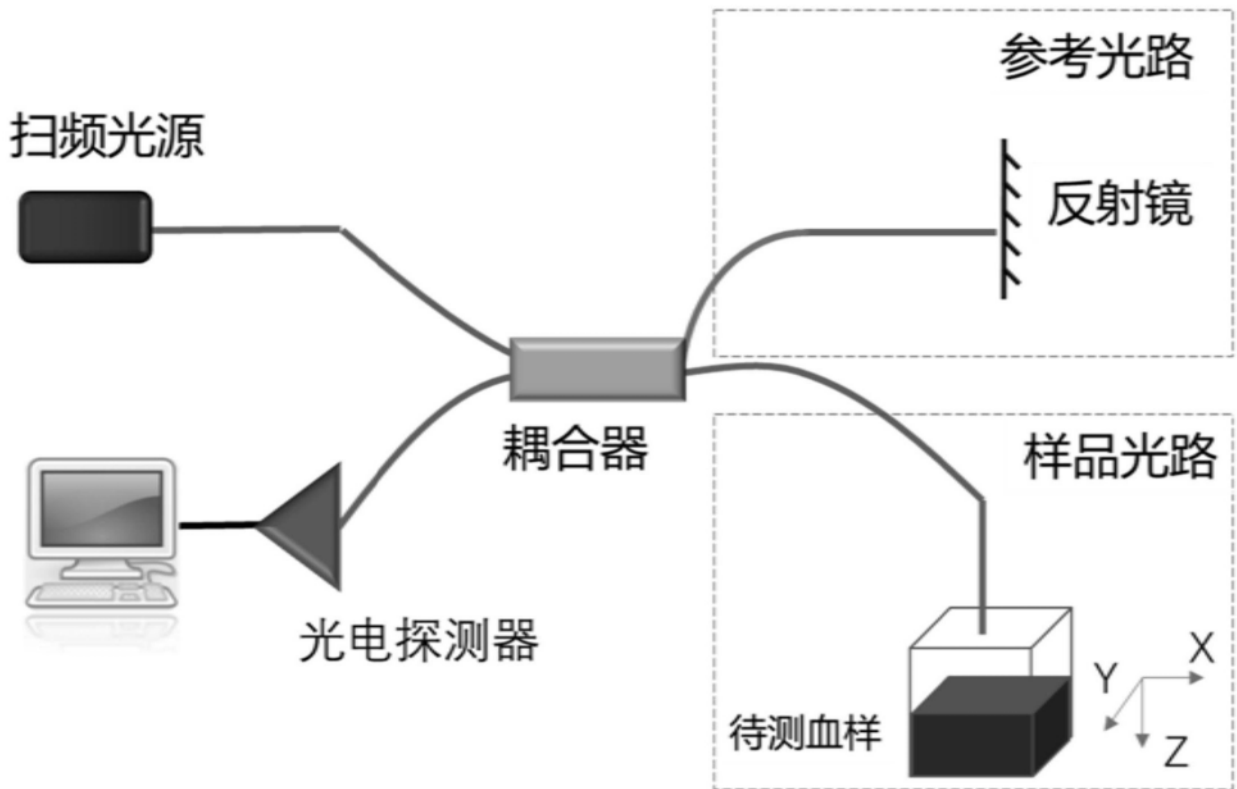


图2

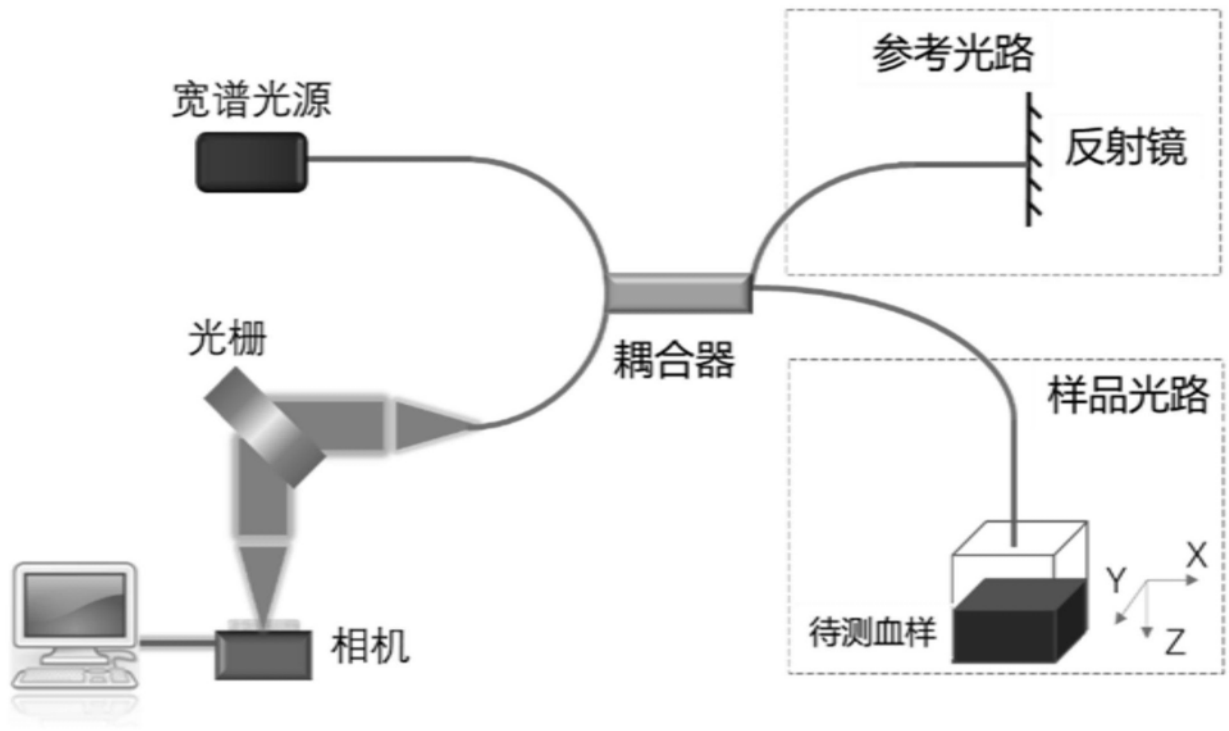


图3

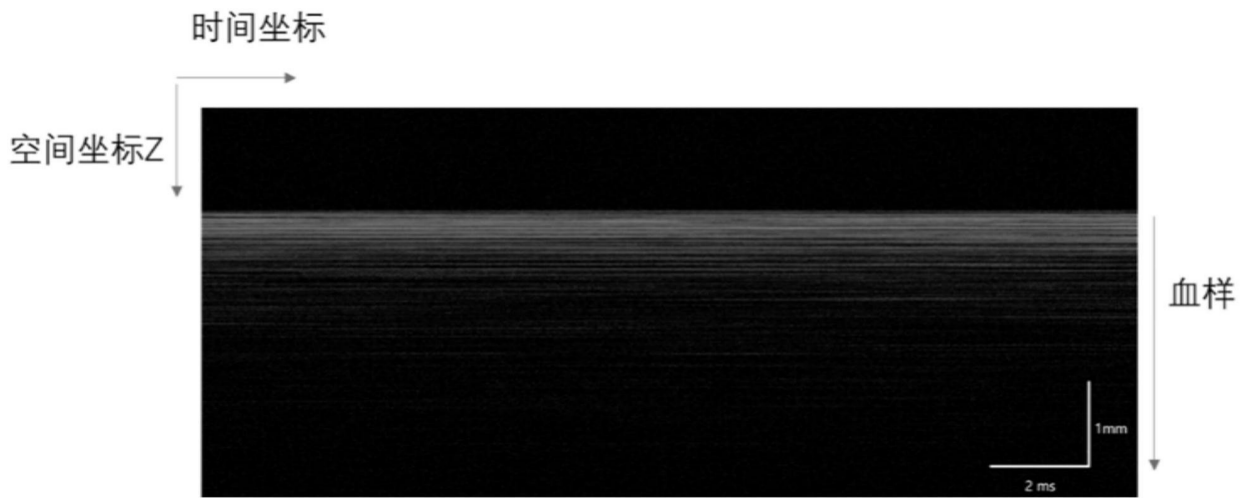


图4

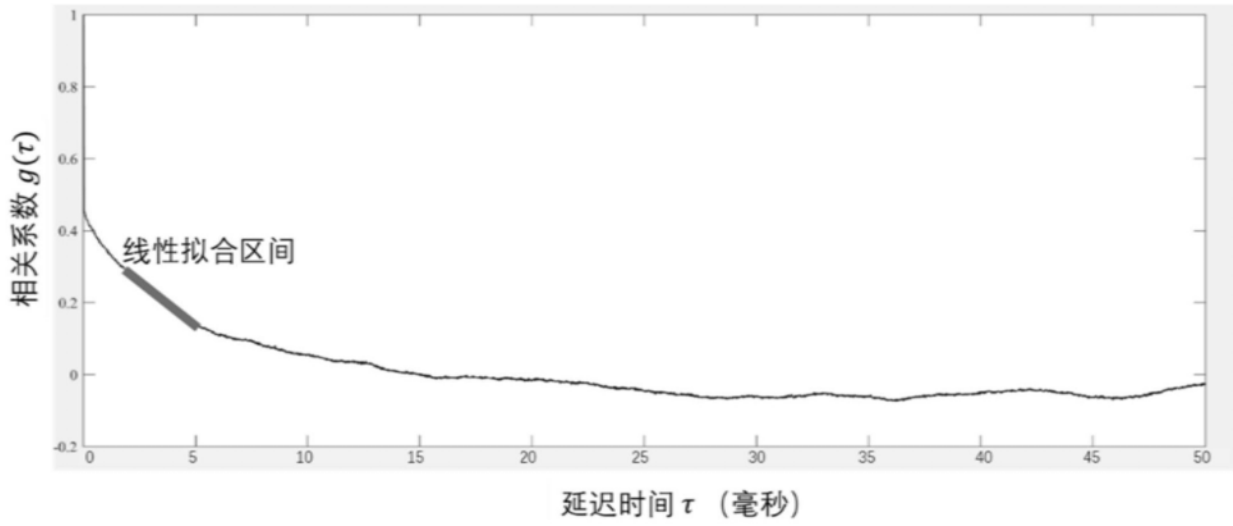


图5

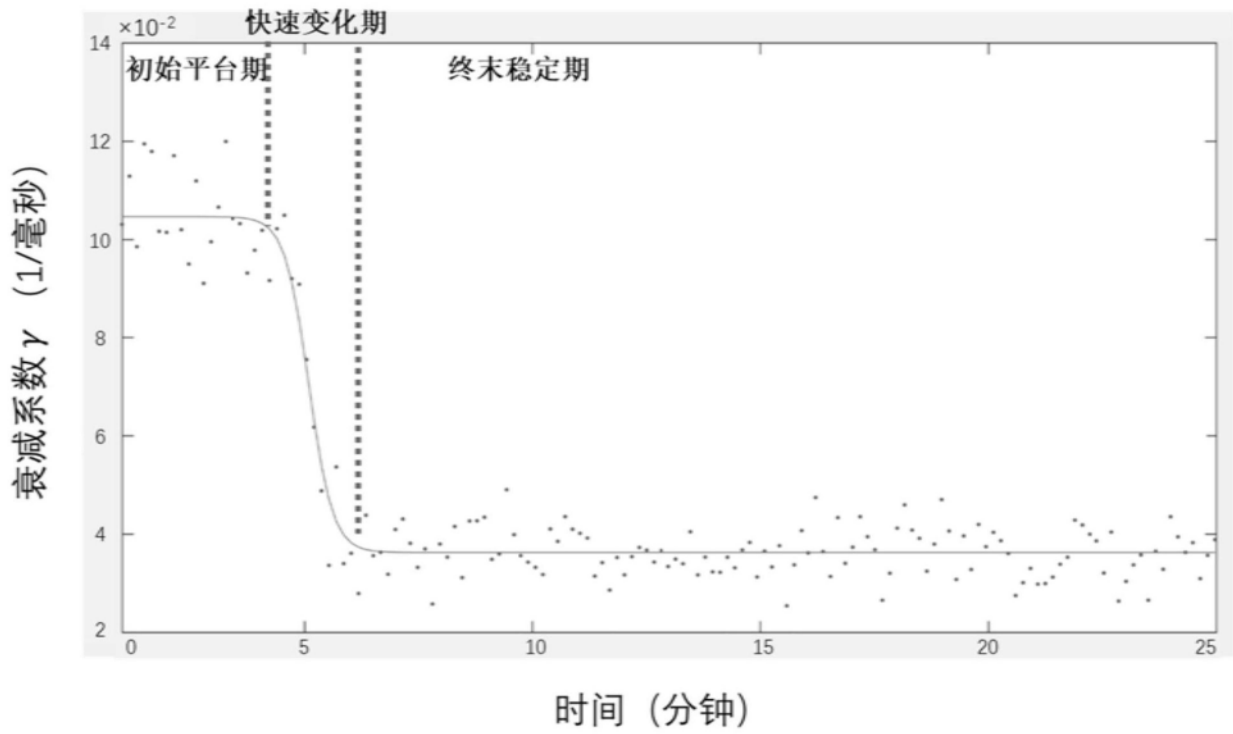


图6



图7

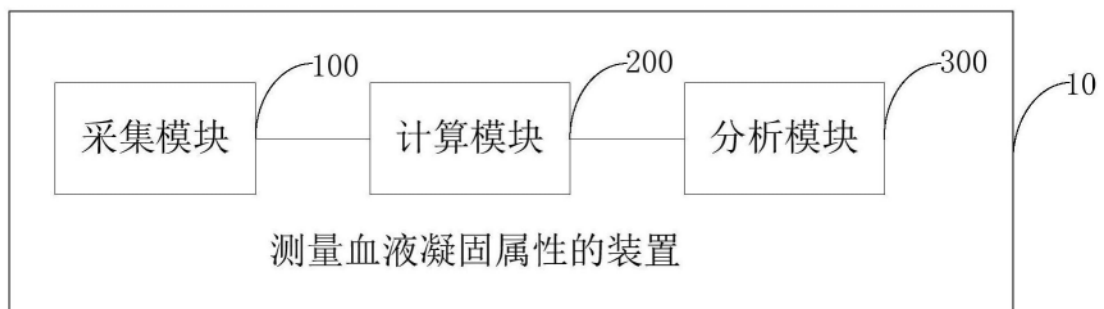


图8