

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 33/483

A61B 10/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 02133672.5

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1166951C

[22] 申请日 2002.8.28 [21] 申请号 02133672.5

[71] 专利权人 彭黎明

地址 610041 四川省成都市胜利新村 16 号 5
单元 2 楼 14 号

共同专利权人 吴大可

[72] 发明人 彭黎明 吴大可

审查员 周 航

[74] 专利代理机构 成都立信专利事务所有限公司

代理人 濮家蔚

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 4 页

[54] 发明名称 无创性血细胞参数定量测定方法

[57] 摘要

本发明无创性血细胞参数定量测定方法,采用了光学相干断层成像(OCT)技术,以宽频带激光光源对活体组织内血管不同焦点深度处照射并进行区域聚焦和图像融合重建,获取不同断层深度血管内各种血细胞的三维结构的 OCT 图像,通过对所得到的 OCT 图像进行分析和计算,得到包括红细胞、白细胞及血小板在内的全血细胞的特征性三维结构信息与量化特征及相应的血细胞参数。从而避免了通过穿刺采集血液而测定全血细胞,更有利于对疾病的诊断与治疗。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 无创性血细胞参数定量测定方法，其特征是采用光学相干断层成像技术，其步骤为：

1) 用波长范围为 600~1300nm 的宽频带毫微秒激光光源，以光学相干断层成像方法对活体组织的 5mm 延迟深度内，用分段方式在不同焦点深度处进行区域聚焦并分别获取数个分隔的血细胞的光学相干断层图像，然后将所获得的各分隔图像进行融合和重建，从而产生不同断层深度血管内血细胞的三维结构的相干断层图像，

2) 对上步产生的光学相干断层图像进行图像信号的采集和分析，包括：从已得到的图像中提取红细胞、白细胞和血小板中至少一种血细胞的特征性三维结构图像信号，然后量化其图像结构特征，再根据该量化特征计算与之相应的其他血细胞参数，并将计算结果输出。

2. 如权利要求 1 所述的无创性血细胞参数定量测定方法，其特征是用分段方式在不同焦点深度处进行区域聚焦并分别获取 40~50 个分隔图像。

3. 如权利要求 1 所述的无创性血细胞参数定量测定方法，其特征是对活体组织用分段方式在不同焦点深度处进行区域聚焦并分别获取数个分隔的图像时，应将被检测的活体组织部位在光源与图像摄取部分之间被相对固定。

4. 如权利要求 1 所述的无创性血细胞参数定量测定方法，其特征是用分段方式在不同焦点深度处经区域聚焦并分别获取数个分隔的血细胞的光学相干断层图像进行融合重建时，先使用所采集的数个图像中的一个形成基准图像，然后对所获取的数个图像中的一个与基准图像计算出各像素信息的差，并形成以计算出的差作为各像素信息的减影图像，使在减影图像中的图像背景被消除，只保留血细胞的图像供观察和计数。

5. 如权利要求 1 所述的无创性血细胞参数定量测定方法，其特征是对由活体血管内获取的血细胞图像数据进行采集后进行处理，根据该量化特征计算与之相应的其他血细胞参数包括：

- a. 在对图像分析中作红细胞计数，以确定单位体积血液的红细胞数量；
- b. 在分析图像中测量单位体积血液的红细胞体积，以确定红细胞比容；
- c. 由对红细胞的图像分析，确定平均红细胞容积；
- d. 在对红细胞数量和体积分析时，确定红细胞体积分布宽度；
- e. 在对图像分析中作血小板计数，以确定单位体积血液中的血小板数量；
- f. 在对血小板数量和体积分析时，确定血小板体积分布宽度；

- g. 由对血小板的图像分析，确定平均血小板容积；
- h. 在分析图像中测量单位体积血液的血小板体积，以确定血小板比容；
- i. 在对图像分析中作白细胞计数，以确定单位体积血液中的白细胞数量；
- j. 在白细胞数量和图像分析中，确定嗜中性粒细胞含量及百分率；
- k. 在白细胞的数量和图像分析中，确定包括淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞在内的其他类型白细胞的含量及百分率。

6. 如权利要求 1 所述的无创性血细胞参数定量测定方法，其特征是在对不同断层深度血管进行区域聚焦和图像融合方式时，以电荷耦合器摄像机摄取血管内血细胞三维结构相干断层图像。

无创性血细胞参数定量测定方法

技术领域

本发明是关于以无创性方式对血细胞进行定量测定的方法。更详细地说，是通过以光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)技术对活体内血管中流动的血细胞进行定量测定的方法。

背景技术

通过全血细胞计数(CBC)可得到血细胞组份含量包括红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、红细胞比容(Hct)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞体积分布宽度(RDW)、平均血小板容积(MPV)、血小板比容(Pct)、血小板体积分布宽度(PDW)、嗜中性粒细胞(NEUT)含量及百分率、淋巴细胞(LYM)含量及百分率、单核细胞(MONO)含量及百分率、嗜酸性粒细胞(EOS)含量及百分率、嗜碱性粒细胞(BASO)含量及百分率等参数是临床实验诊断检查中最频繁的检查项目之一，其检测对临床疾病包括贫血、感染、失血、白细胞减少、血小板减少、急慢性疾病等的诊断和治疗及其重要。

为解决长期以来临床上通过将穿刺采集静脉或末梢血而进行CBC测定的传统方式所不可避免的诸多不利因素，目前，已有人提出一些用于经皮肤进行上述部分项目检测的无创性分析仪。例如，日本第 HEI-3-71135 号专利报道了一种血红蛋白(Hb)测定的无创性分析仪，它是根据由于投射到活体上的多种波长的光的脉动所导致的光强度变化来测定 Hb 浓度。类似地，美国第 5,372,136 号专利报道了通过利用脉动和类似的方法测定血液中的红细胞比容的系统和方法。但是，这些用于确定绝对值的技术总是伴随着与精度有关的问题，因为血容量不能被确定。而且，可以预计测量值可能会随着传感器所缚着的人体部分而变化，从而导致 Hb 结果的重复性较差。

1991 年，美国第 4,998,533 专利报道了一种根据毛细血管中的血流图像进行 RBC 和 WBC 测定的无创性分析仪，该装置采用了图像分析和反射光谱仪以测量

单个细胞的参数如细胞大小，但不能对上述项目进行定量分析。同时，测量仅仅能在毛细血管里进行，并需要大规模的结构。1998年，公开号为CN1200657A的中国专利文献也报道了用反射图像进行无创性分析血中的WBC、Hb、RBC、Hct及PLT。该技术利用反射成像方法对血液成像，以产生一个从小于多次散射长度的深度处反射出来的原始反射图像，然后对该原始图像进行校正，以形成一校正的反射图像，再从校正的反射图像中截取一个场面，以形成一分析图像，并对其进行分析，以获得部分血液参数包括WBC、Hb、RBC、Hct及PLT。该技术需用正交偏振器，结构复杂，而且不能观察和检测各种血细胞的形态与三维结构，只是根据不同血细胞的反射图像的不同而测定。因此，检测结果的准确性和真实性欠佳。

为此，在医学领域，特别是在临床检测领域中，需要一种基于对不同血细胞的三维结构图像和血液透射图像分析而进行无创性CBC定量测定的分析方法，即：以无创的方式提供活体内各种不同血细胞包括RBC、WBC、PLT形态，并对其形态大小和体积提供高分辨率显示和分析；能同时根据各种血细胞的量化特征计算不同血细胞组分及相关参数的含量。这种无创式血细胞分析方法应该可以定量地分析出为临床检测所需的各种活体血细胞及相关参数，包括RBC、WBC、PLT、Hct、MCV、RDW、MPV、Pct、PDW、NEUT的含量及百分率、LYM的含量及百分率、MONO的含量及百分率、EOS的含量及百分率、BASO的含量及百分率等19项，以及结合上述文献所报导的Hb含量并可由此得到的MCH、MCHC等共22项血细胞参数。

发明内容

根据上述情况，本发明将提供一种采用无创性方式可以对多种血细胞参数进行定量测定的方法。具体讲，是一种利用光学相干断层成像(optical coherence tomography, 即OCT)技术对活体内血管中流动的血细胞进行无创性测定，包括对RBC、WBC、PLT的三维结构、形态和数量进行定量分析的方法。

OCT技术是基于光纤的成像术，其基本原理与超声回波术(ultrasonography)相似，利用光干涉域反射光测定术(optical coherence-domain reflectometry)检测反射光时间延迟的区别或反射光光径的差别。它是在通过宽频带的激光光源照射生物组织时，由于各种组织或细胞对入射的宽频带激光光源的短时相干(short-temporal coherence)程度的差异，便可对各种组织细胞的显微结构进行成像。决定OCT的性能参数有纵向分辨率、横向分辨率、动态范围、参考镜移

动速度和光源的中心波长。其中,纵向分辨率由光的相干长度(coherence length)决定,其与光源的波宽成反比($L_c = \lambda_0^2 / \Delta\lambda$,其中 L_c 为纵向分辨率, λ_0^2 为入射光波长, $\Delta\lambda$ 为半宽高)。在生物医学领域, OCT 目前已被用于对活体原位的透明或不透明生物组织的显微结构成像。最初, OCT 主要是通过对眼组织的成像,用于对视网膜和眼结膜组织的病变进行检查。由于 OCT 的纵向与横向分辨率的改善和提高, OCT 现已开始并日益广泛地用于对机体皮肤与多种管腔系统,如消化道、泌尿生殖道的组织病变包括炎症和肿瘤进行组织病理学检查。

本发明的测定方法,是在 OCT 技术的基础上,同时又采用了区域聚焦和图像融合处理的方法,其步骤为:

1) 用波长适于对活体血管内血细胞进行图像检测的宽频带激光光源,以光学干涉方法对活体组织的 5mm 延迟深度内,用分段方式在不同焦点深度处进行区域聚焦并获取数个分隔的 OCT 图像,然后将所获得的各个分隔图像进行融合和重建,从而产生出不同断层深度血管内血细胞的三维结构的相干断层图像,

2) 对上步所得到的相干断层图像进行图像信号的采集和分析,包括:从已得到的图像中提取需要检测血细胞的特征性三维结构图像信号,然后量化其图像的结构特征,再根据该量化特征计算相应的血细胞参数结果,并将计算结果输出。

对于上述方法中所说的用分段方式在不同焦点深度处进行区域聚焦并分别获取的分隔图像的数量,试验显示,一般情况下选取 40~50 个分隔图像即可取得满意的效果。

进一步,在采用上述方法对活体组织以分段方式在不同焦点深度处进行区域聚焦并分别获取数个分隔图像时,如将被检测的活体组织部位在光源与图像摄取部分之间被相对固定,无疑可以使所采集得到的活体血管内的血细胞图像更为理想。

采用本发明的上述方法,经 OCT 成像与区域聚焦和图像融合处理后,可以得到活体组织血管内不同血细胞——其中至少应该包括红细胞、白细胞和血小板中至少一种或全部血细胞的三维结构图像。

通过上述方法,对由活体血管内的红细胞(RBC)、白细胞(WBC)和血小板(PLT)等血细胞图像数据进行采集后进行处理和分析,其主要内容和范围可以包括:

a. 在对图像分析中作 RBC 计数,以确定单位体积血液的 RBC 数量;

- b. 在分析图像中测量单位体积血液的 RBC 体积，以确定红细胞比容 (Hct)；
- c. 由对 RBC 的图像分析，确定平均红细胞容积 (MCV)；
- d. 在对 RBC 数量和体积分析时，确定红细胞体积分布宽度 (RDW)；
- e. 在对图像分析中作 PLT 计数，以确定单位体积血液中的 PLT 数量；
- f. 在对 PLT 数量和体积分析时，确定血小板体积分布宽度 (PDW)；
- g. 由对 PLT 的图像分析，确定平均血小板容积 (MPV)；
- h. 在分析图像中测量单位体积血液的 PLT 体积，以确定血小板比容 (Pct)；
- i. 在对图像分析中作 WBC 计数，以确定单位体积血液中的 WBC 数量；
- j. 在 WBC 数量和图像分析中，确定嗜中性粒细胞 (NEUT) 含量及百分率；
- k. 在 WBC 的数量和图像分析中，确定包括淋巴细胞 (LYM)、单核细胞 (MONO)、嗜酸性粒细胞 (EOS) 及嗜碱性粒细胞 (BASO) 在内的其他类型白细胞的含量及百分率。

本发明上述测定方法所适用的检测对象，可以包括各种动物的活体，特别是包括人在内的各种哺乳动物；被检测的活体组织部分，也应当是该组织在活体中的组织部分，例如手指或耳垂。另一方面，对检测区域中所包含的血管没有特别限制，不过，为了得到重现性良好的结果，最好是尽可能靠近皮肤的毛细血管或小动、静脉。另外，由毛细血管或小动、静脉得到的血细胞信息可以转换成大中动、静脉的血细胞信息。

为此，在采用本发明测定方法时所使用的仪器或设备中，至少应包括有：一个用于照射活体血液和组织的光源，一个用于获取 RBC、WBC、PLT 等血细胞三维结构的相干断层成像的采集装置，一个用于分析所摄取图像包括 OCT 图像的分析部分，其中分析部分分析所采集 RBC、WBC、PLT 等血细胞的 OCT 图像，从而计算血细胞组份含量并且输出计算结果。

在本发明方法采用 OCT 技术及区域聚焦和图像融合方式以获取不同断层深度血管内所需血细胞三维结构的相干断层图像时，所使用的光源一般可以为激光光源，其中适于活体内 RBC、WBC 和 PLT 图像检测的宽频带毫微秒激光光源波长范围一般可在 600~1300 纳米 (nm) 的范围内选择。

对采用区域聚焦和图像融合方式所获取的血管内血细胞三维结构的相干断层图像进行分析和处理，至少应包括用于采集 RBC、WBC 和 PLT 等血细胞的光学相干断层成像作为其三维结构图像的提取部分；用于量化 RBC、WBC 和 PLT 等血细

胞的 OCT 图像特征以计算相关血液组份含量的计算部分；用于根据 RBC、WBC 和 PLT 等血细胞的 OCT 图像特征计算与 RBC、WBC 和 PLT 等血细胞相关血液组份含量的计算部分；以及用于输出计算结果的输出部分等。

为了能根据所摄取的各种血细胞 OCT 图像正确地识别分辨不同类型的血细胞，在分析部分中还应具有识别不同血细胞 OCT 图像的自动识别装置。该装置能对检测部分得到的血细胞 OCT 图像和给定的正常血细胞 OCT 参考图像进行细胞大小、核/浆形态、核/浆比例、染色质结构及颗粒等的比较，然后根据比较结果鉴别不同血细胞的 OCT 图像。这些工作通过计算机很容易完成，所需要的只是根据检测和/或鉴别的需要，将与检测内容相关的正常数据预先输入计算机，作为计算机在进行分析和/或比较鉴别时使用的参考数据标准。

在上述的分析部分中，由对血细胞的 OCT 摄像装置以给定周期对同一检测区域采集血细胞的 OCT 图像，利用血细胞图像的检测装置可以将检出的血细胞按不同种类进行计数；同时，可计算出血细胞图像的移动距离，根据其移动距离和图像获取周期计算出血细胞的移动速度，进而根据血细胞的移动速度计算出单位体积的血细胞数。

图像摄取部分包括摄取 RBC、WBC、PLT 等血细胞的三维图像，图像摄取部分可分别由一个光学系统所构成，例如，它可以包括透镜和图像摄取装置，如目前已有较多使用的电荷耦合器（CCD）或其他形式的摄像机，摄取血管内血细胞三维结构相干断层图像。图像摄取部分的光学系统能够由一电视透镜，如可以采用由 COSMICAR 公司生产的 BD1214D 等设备构成。

如上述，本发明的测定方法采用宽频带激光光源以光学干涉方法对活体组织不同焦点深度处进行区域聚焦和对图像进行融合重建，以获取不同断层深度血管内各种血细胞三维结构的相干断层图像，再对所得到的光学相干断层图像进行分析和计算两部分组成。通过对所得到的光学相干断层图像进行分析，可得到所需检测血细胞的特征性三维结构信息及量化特征，计算出相应血细胞的参数结果。当图像获取装置对用激光照射的同一检测区域进行图像采集后，分析部分先使用所采集的数个图像中的一个形成基准图像，然后对所获取的数个图像中的一个与基准图像计算出各像素信息的差，并形成以计算出的差作为各像素信息的减影图像。结果就可以使在减影图像中图像的背景被消除，只有血细胞的图像供观察和计数。

试验结果表明,本发明的无创性全血细胞分析方法可以定量测定上述 19 项临床所需的血细胞参数,例如可以包括 RBC、WBC、PLT、Hct、MCV、RDW、MPV、Pct、PDW、NEUT 的含量及百分率、LYM 的含量及百分率、MONO 的含量及百分率、EOS 的含量及百分率、BASO 的含量及百分率。在此基础上,结合以前述文献方式得到的 Hb 含量的测定数据,还可以进一步得到其他相关的红细胞参数,包括平均红细胞血红蛋白含量(MCH)和平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)。其中,MCH 和 MCHC 可通过下述的计算公式得到:

$$\text{MCH} = \text{Hb}/\text{RBC};$$

$$\text{MCHC} = \text{Hb}/\text{Hct}.$$

这样,全血细胞分析参数可达到 22 项,使所得到的血细胞参数更加全面、合理与实用。

试验结果显示,本发明上述的无创性全血细胞检测方法,利用先进的 OCT 光学相干成像技术,分辨率高,图像清晰,可同时对不同的细胞、组织呈现清晰的成像。采用本发明方法对检测活体组织的图像深度,即纵向分辨率可为 3~5mm,同时,横向分辨率可为 10~15 μm ,动态范围为 150~200dB,而在组织中检测血液的透过图像的深度是不限的。通过利用 RBC、WBC、PLT 等血细胞的光学相干断层成像特征,即可以定量地确定单位体积血液的 RBC、WBC、PLT、Hct 及其他血细胞的相关参数。

除此以外,本发明的优点还可表现在:

① 无创,即避免了穿刺引起的创伤,取消了通过穿刺采集血液的有创技术。这样,就消除了从新生儿、儿童、老年及烧伤等患者身上通过穿刺采集血液带来的痛苦和困难,同时,排除了接触爱滋病、肝炎等传染病患者血液的危险。

② 实时快速检测,即可以快速无创地测定 CBC 参数达 22 项,并可很好的提供即时的结果,因此可用作床旁检测供临床使用。

③ 节约成本,通过省去了传统有创技术所需要的检测试剂,及检测时所需的样品传递、处理和分离,从而节约检测的总成本。

④ 检测结果准确、精密,利用光学相干断层成像为提高 CBC 结果检测的准确度和精密度提供了前提条件。

⑤ 可显示细胞图像,即可实时显现不同血细胞的真实三维立体结构图,以供分析。

⑥ 操作简便，无需专门技术培训。

⑦ 用途广，可适合于经常监测 CBC 的患者如肿瘤、甲亢、贫血及采血困难的新生儿、儿童、老年及烧伤等患者，还可用于大规模自然灾害及战时快速抢救。

按照上述内容，在不脱离本发明上述基本技术思想的前提下，根据本领域的普通技术知识和惯用手段，对这些内容还可以容易作出多种形式的修改、替换或变更。

以下结合由附图所示实施例的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

附图说明

图 1 是本发明测定方法的一种操作方式示意图，

图 2 是反映图 1 中检测部分内部状态的剖视示意图。

图 3 是本发明方法操作过程示意图。

图 4 是对图 3 中所获取的光学相干断层图像的一种分析处理流程示意图。

图 5 是反映本发明测定方法分析处理原理的示意图。

具体实施方式

如图 1 所示的是本发明测定方法的一种操作方式，测定过程可分为检测部分 1 和分析处理部分 2 两个连续进行的部分。在检测部分 1 中，将用于检测活体部分——如图中所示的手指 4，置于可将其固定的装置中的相应空腔 9 中，如图 2 所示。通过位于其一侧用于对手指组织进行照射的宽频带毫微秒激光光源 5 和用于对手指组织中的血管进行寻找定位的扫描镜 6，以及与之相对的带有透镜 7 的图像摄取装置 8，组成了图像采集部分，用以获取活体血管内各种血细胞的 OCT 图像。其中所用激光光源，例如可以采用 Hamamatsu Photonics 公司的波长范围在 600~1300 纳米之间的宽频带毫微秒激光器。图像摄取装置 8 可以由二个 CCD 所组成，用于血细胞 OCT 图像的采集。当手指插入开启的空腔 9 中时，光源 5 与血管定位扫描镜 6 照射手指 4 的毛细血管，使血管内不同血细胞产生的 OCT 图像被图像摄取装置 8 通过透镜 7 所摄取。检测部分 1 中的光源 5、对组织中血管进行寻找定位的扫描镜 6 和图像摄取装置 8，可通过电缆 3 与分析部分 2 相连。分析部分 2 可由个人计算机组成。

对 RBC、WBC、PLT 等血细胞的 OCT 成像分析过程是：在宽频带毫微秒激光光源 5 的照射下，扫描透镜 6 对手指等部位的组织血管进行横向和纵向扫描，获得组织血管内不同血细胞的 OCT 图像。此时，还可再通过 OCT 装置中的包括参考镜、聚焦透镜和棱镜等参考镜系统对像差进行调整和处理，以获得优质和清晰的图像。这样，不同血细胞的 OCT 图像被 CCD 摄取装置 8 所采集，图像信号经放大和光电转换后，进入下一步的分析部分 2。在分析部分 2 中，对所获取包括 RBC、WBC、PLT 等在内的活体血管内各种血细胞 OCT 图像信息进行采集、对已提取的图像，包括 RBC、WBC、PLT 所产生的 OCT 图像的特征进行量化处理、根据量化所得的数字化特征计算各种血细胞参数，例如前述的血细胞的 19 项参数进行计算、以及将计算结果经 CRT 或打印机等设备进行输出。

图 3 是本发明无创性血细胞测定方法对血细胞检测的操作过程示意。如图 3 所示，在检测部分 1 中，经宽频带激光器的照射（步骤 C1），以聚焦透镜系统寻找皮下的毛细血管（步骤 C2），并设定最佳的分析部位（步骤 C3）；然后，用图像获取装置 CCD 对设定的同一检测区域对血管内的血细胞进行 OCT 成像并采集（步骤 C4）。在分析部分 2 中，将所采集的血细胞 OCT 图像进行提取和分析，包括细胞大小、核与浆的形态、核/浆比例、染色质的结构及细胞内的颗粒（步骤 C5）；然后，与电脑中所预先输入贮存的正常人各种血细胞上述参数进行比较分析（步骤 C6），以确定各种血细胞的种类及异常程度（步骤 C7），计数各种血细胞的含量（步骤 C8），并计算各种血细胞的体积（步骤 C9）。

图 4 是对图 3 中所获取的光学相干断层图像的一种分析处理的流程示意。如图 4 所示，图像摄取装置 CCD 在经宽频带毫微秒激光器的照射，聚焦透镜寻找血管并确定最佳分析部位后，开始采集血管内各种血细胞的 OCT 图像，并且这一血细胞图像采集过程是连续的。其中，第一次采集血管内血细胞的 OCT 图像为 $A_{(0)}$ （步骤 S1），接着，采集第二个血细胞的 OCT 图像为 $A_{(1)}$ （步骤 S2）。然后，测定图像 $A_{(1)}$ 和 $A_{(0)}$ 各像素数据的差，形成以此差作为像素数据的减影图像（步骤 S3）。对该减影图像进行调整对比度的处理（步骤 S4）和消除噪声成分的滤除处理（步骤 S5）。以给定的不同血细胞的阈值将这样处理过的图像的像素进行二值化（步骤 S6），检出血细胞像，从检出血细胞像中识别不同的血细胞。为此，将提出的血细胞图像与不同种类正常参考血细胞的 OCT 图像进行比较（步骤 S7）。然后，检查二者 OCT 图像重合的程度（相关值） R 在一定值 R_0 以上者（步骤 S8），视为相

应的血细胞。如 R 在 R_0 以下，则可判断为不是与比较血细胞相应的血细胞，需重新进行 OCT 图像分析（从步骤 S2 开始）。如已识别过的血细胞和前一个减影图像中识别过的血细胞是同一血细胞，求出两者间的距离 ΔL ，并计算出移动速度 V（步骤 S9, S10, S11）。如果该血细胞是新识别的，则将计数 K 设为 K+1，并记录其位置（步骤 S12, S13）。K 是被识别的血细胞计数。以必要的所规定分析的 OCT 图像数量重复步骤 S2 以后的步骤（步骤 S14）。然后，使用所得 K 和 V 的平均值 V_a 按公式计算血细胞（RBC、WBC、PLT）的含量，其计算公式为：

$$\text{血细胞 (RBC、WBC、PLT)} = A \cdot K / V_a$$

其中 A 是常数。同时，可以使用给定的函数将毛细血管中的血细胞数换算成相应大中动、静脉的血细胞数，这是由于单位体积血液的血细胞数在大、中血管中是恒定的。

图 5 反映了本发明测定方法的分析测定原理，表示的是血细胞在本发明方法中血细胞检测中存在位置的变化过程。如图 5 所示，在一个给定的时间内，如在 1/30 秒的时间内，某一个血细胞从位置 A 移动至位置 B。然后，实测从位置 A 至 B 的距离，并计算该血细胞的流速 V。同时，将血细胞数进行上述的 K 计数（步骤 S12），再由这些数值即可计算出实际的血细胞数。

上述的血细胞可以是指 RBC、WBC 和 PLT。在计算得到 WBC 总数后，再与通过图 3 中的步骤 C5、C6、C7 识别并计数所得到的各种白细胞，包括 NEUT、LYM、MONO、EOS、BASO 的百分率相乘，即可得到单位体积内的各种白细胞包括 NEUT、LYM、MONO、EOS、BASO 的数量。

通过图 3 的步骤 C5~C9 和图 4 的步骤 S2~S15，可以同时确定单位体积中的 RBC 数量和红细胞比容即 Hct。计算 Hct 的公式为：

$$\text{Hct} = A_r \cdot \sum V_r / V_a$$

其中， A_r 是常数， $\sum V_r$ 是所计数红细胞体积（f1）的总和。

与此同时，通过图 3 的步骤 C5~C9 和图 4 的步骤 S2~S15，还可以同时确定单位体积中的 PLT 数量和血小板比容即 Pct。计算 Pct 的公式为：

$$\text{Pct} = A_p \cdot \sum V_p / V_a$$

其中， A_p 是常数， $\sum V_p$ 是所计数血小板体积（f1）的总和。

通过图 3 的步骤 C5~C9 和图 4 的步骤 S2~S15 对 RBC 的 OCT 图像分析，既能计数 RBC 数量，也可测量 RBC 的容积即 Hct，从而确定 MCV。其计算 MCV 的公式

为：

$$MCV = Hct/RBC$$

与此同时，通过图 3 的步骤 C5~C9 和图 4 的步骤 S2~S15 对 PLT 的 OCT 图像分析，既能计数 PLT 数量，也可测量 PLT 的容积即 Pct，从而确定 MPV。计算 MPV 的公式为：

$$MPV = Pct/PLT$$

通过图 3 的步骤 C5~C9 和图 4 的步骤 S2~S15 对 RBC 的 OCT 图像进行分析，在计数 RBC 与其体积测定时，按照测定的 RBC 数与其相应的体积，可以计算出 RDW，其计算公式为：

$$RDW-SD = [\sum (X_r - \text{mean}X_r)^2 / (n-1)]^{1/2}$$

$$RDW-CV = SD / \text{mean}X_r \times 100\%$$

其中，SD 为 RBC 体积的标准差， X_r 为单个 RBC 的体积， $\text{mean}X_r$ 为 RBC 的平均体积， $\sum (X_r - \text{mean}X_r)^2$ 为所有 RBC 的体积与 RBC 平均体积之差的平方和，CV 为 RBC 体积的变异百分率。

通过图 3 的步骤 C5~C9 和图 4 的步骤 S2~S15 对 PLT 的 OCT 图像进行分析，在计数 PLT 与其体积测定时，按照测定的 PLT 数与其相应的体积，可以计算出 PDW。其计算公式为：

$$PDW-SD = [\sum (X_p - \text{mean}X_p)^2 / (n-1)]^{1/2}$$

$$PDW-CV = SD / \text{mean}X_p \times 100\%$$

其中，SD 为 PLT 体积的标准差， X_p 为单个 PLT 的体积， $\text{mean}X_p$ 为 PLT 的平均体积， $\sum (X_p - \text{mean}X_p)^2$ 为所有 PLT 的体积与 PLT 平均体积之差的平方和，CV 为 PLT 体积的变异百分率。

此外，通过按前述文献方法得到的无创性检测方法测定所得到的 Hb，与上述的 RBC 和 Hct 两项参数，还可以进一步计算得到包括 MCH 和 MCHC 在内的另外 2 项红细胞参数。其计算公式分别是：

$$MCH = Hb/RBC$$

$$MCHC = Hb/Hct$$

由此，在本发明的此实施例方法中，通过直接测定及进一步进行的相关计算，可以完成对与血细胞有关的 19 项参数的定量测定。其中，与 RBC 有关的参数共 4 项，包括 RBC、Hct、MCV 和 RDW；与 WBC 有关的参数共 11 项，包括 WBC、NEUT(百

分率及含量)、LYM(百分率及含量)、MONO(百分率及含量)、EOS(百分率及含量)和BASO(百分率及含量);与PLT有关的参数共4项,包括PLT、Pct、MPV、PDW。在这些参数中,与RBC有关的4项参数,是按如下方式确定的:

RBC —— 直接测定,
 Hct —— 直接测定,
 MCV —— Hct/RBC ,
 RDW-CV —— $SD/meanX_R$;

与WBC有关的11项参数,是按如下方式确定的:

WBC —— 直接测定,
 NEUT(%) —— 直接测定,
 NEUT含量 —— $NEUT(\%) \times WBC$,
 LYM(%) —— 直接测定,
 LYM含量 —— $LYM(\%) \times WBC$,
 MONO(%) —— 直接测定,
 MONO含量 —— $MONO(\%) \times WBC$,
 EOS(%) —— 直接测定,
 EOS含量 —— $EOS(\%) \times WBC$,
 BASO(%) —— 直接测定,
 BASO含量 —— $BASO(\%) \times WBC$;

与PLT有关的4项参数,是按如下方式确定的:

PLT —— 直接测定,
 Pct —— 直接测定,
 MPV —— Pct/PLT ,
 PDW —— $SD/meanX_P$.

通过这些以无创性方式定量测定的全血细胞的参数,将会更有利于对疾病的诊断与治疗。

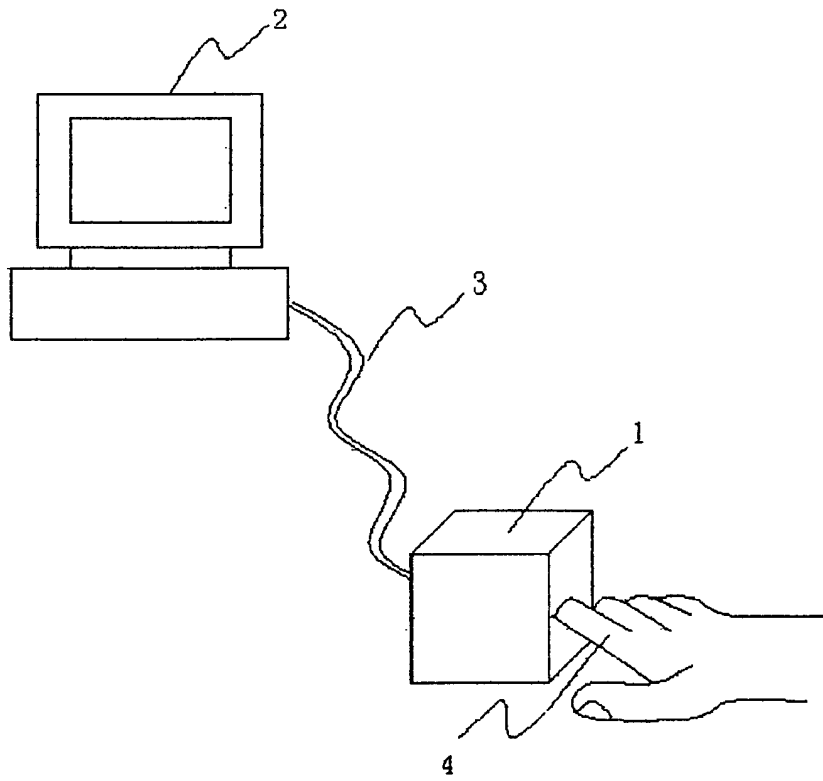


图 1

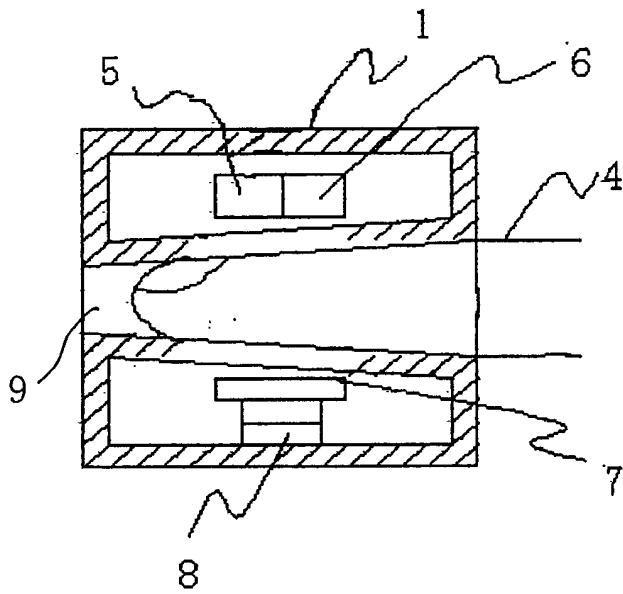


图 2

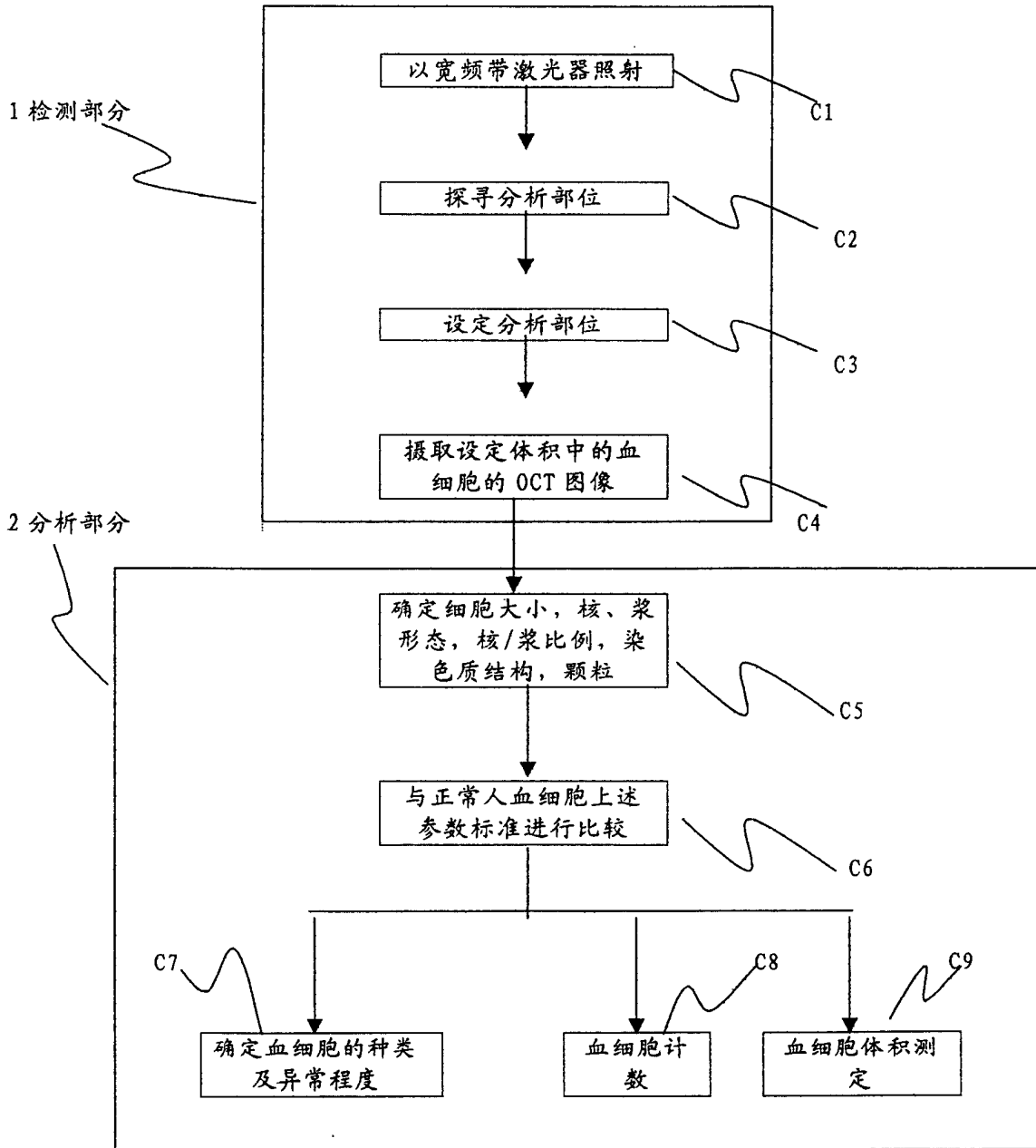


图 3

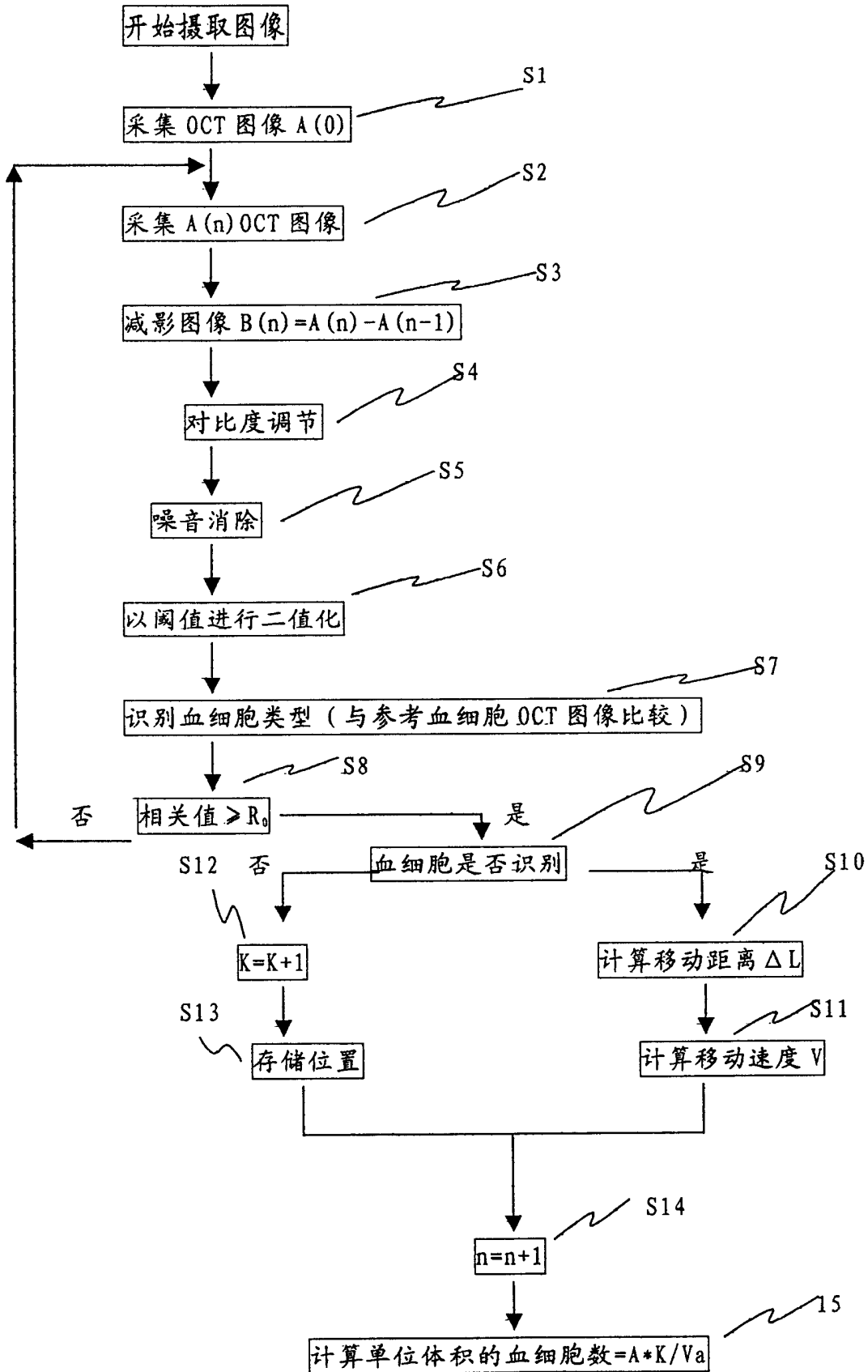


图 4

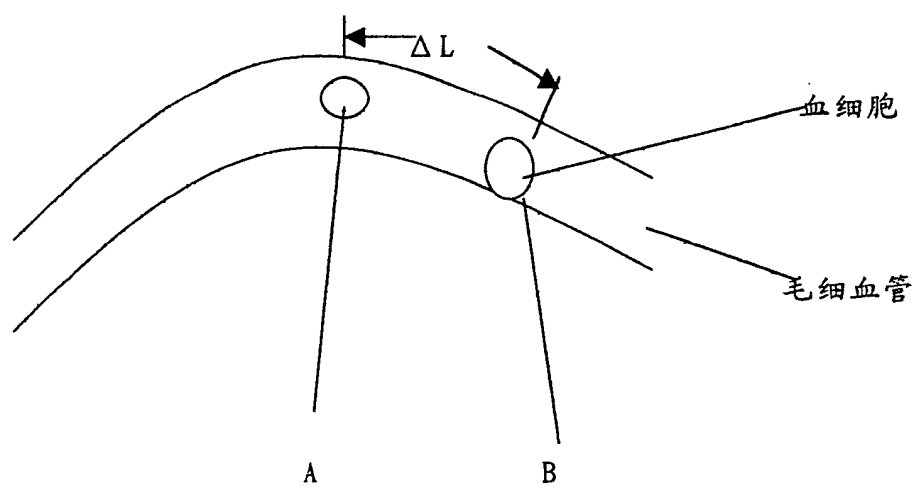


图 5