

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/053 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610114600.6

[45] 授权公告日 2009年1月14日

[11] 授权公告号 CN 100450436C

[22] 申请日 2006.11.17

[21] 申请号 200610114600.6

[73] 专利权人 清华大学

地址 100084 北京市 100084-82 信箱

[72] 发明人 刘冉 刘静 陈颀潇 王广志
丁辉

[56] 参考文献

CN1526358A 2004.9.8

JP2000-139866A 2000.5.23

MEMS 微针阵列及其在生物学上的应用.

刘冉, 王晓浩, 周兆英. 生物医学工程学杂志,
第 21 卷第 3 期. 2004

一个基于物理模型的生物电阻抗断层成像系统的研究. 董秀珍, 付峰, 尤富生, 汤孟兴, 刘锐岗, 史学涛. 中国医学物理学杂志, 第 21 卷第 4 期. 2004

审查员 高鸿姝

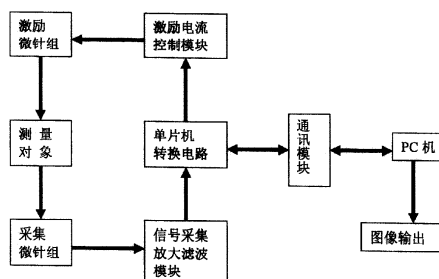
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 3 页

[54] 发明名称

基于微针电极的电阻抗层析成像仪及其微创式测量方法

[57] 摘要

基于微针电极的电阻抗层析成像仪及其微创式测量方法, 属于医学微系统及生物医学检测技术领域。本发明利用微针电极跨越人体皮肤高阻抗的角质层, 替代传统表面电极, 作为电流激励装置以及测量电压信号的传感器, 测量信号经过放大、滤波后输入 PC 机进行数据处理, 最后以灰度图或彩图反映断层上各点的电阻抗分布情况。本发明以微创式测量方式有效降低了电流激励与电压信号采集时的皮肤高阻抗层的影响, 使得信号指向性好、信噪比高、减少了信号波动的不确定性, 从而降低了信号激励与采集带来的误差; 同时使得实测对象区域内的电阻抗分布更趋于二阶连续, 从而使得计算更加精确, 重构所得图像分辨率更高、置信程度越高。



1. 一种基于微针电极的电阻抗层析成像仪,包括由激励电极和采集电极组成的电极组,单片机转换电路,分别与所述单片机转换电路的输入端和输出端相连的信号采集放大滤波模块及激励电流控制模块,以及含有控制和计算机软件程序的PC机,所述的PC机通过通讯模块与所述单片机转换电路进行双向数据通讯,其特征在于:所述的电极组采用微针电极组,该微针电极组由基板(2)和设置在该基板上的微针阵列构成,所述的基板和微针采用硅材料制作,在硅基板上设有通孔(3),并在硅基板上下表面、微针(1)表面和孔内表面附着导电金属层;微针分布间隔为50~150 μm 。

2. 按照权利要求1所述的基于微针电极的电阻抗层析成像仪,其特征在于:所述微针阵列上的每个微针呈楔形状,微针高度为100~300 μm ,微针针尖部分宽度为5~30 μm 。

基于微针电极的电阻抗层析成像仪及其微创式测量方法

技术领域

本发明涉及一种电阻抗层析成像（EIT）设备及测量技术，特别涉及一种基于微针电极的电阻抗层析成像仪及其微创式测量方法，属于医学微系统及生物医学检测技术领域。

背景技术

电阻抗层析成像技术(electrical impedance tomography, EIT)是根据物体内部组织电特性参数(如电阻率、电容率)的不同,通过对其表面施加安全激励电流或电压,同时测量物体表面的电压或电流信号来获知物体内部电特性参数的分布,进而重建出反映物体内部结构的图像。这对生物体内部电特性的研究具有重要意义,这种图像不仅包含了丰富的解剖学信息,而且可以获得某些组织和器官的电特性随其病理、生理功能状态而改变的信息。而且这种方式对人体无害,可以多次测量,重复使用,可以成为对患者进行长期、连续监护而不会给患者造成损伤或带来不适的医院监护设备。加上成本低廉,不要求特殊的工作环境等,因而是一种较理想的、具有广阔应用前景的医学成像技术。

现代数学证明,对于区域内电阻抗分布一阶连续的情况可以采用电阻抗逆问题求解,进而重构得到电阻抗分布图。对于实际测量中不是一阶连续的情况在计算逆问题时将近似处理,故而电阻抗分布差异越小,近似度越好,计算精度将越高,成像质量将越好。因此在测量区域中的高阻抗层会直接影响模型的近似效果,导致计算精度降低,成像分辨能力大为降低。

目前在电阻抗层析成像(EIT)技术中均采用体表电极测量方式,在测量中,电极直接与人体接触,位于系统的最前端。在电极上发生的事件,包括有用信息、噪声、伪差、接触阻抗、极化电压等,都会作为信号进入后续电路被放大、传输,参与信号处理过程,影响图像重建结果。电极系统结构及其性能对于EIT前端信息的有效提取、系统适时性和图像分辨率的影响,特别是对EIT检测灵敏度较差的中心区有用信息的提取影响非常大,是整个EIT系统最为敏感和关键的部分之一。而皮肤高阻抗层和表面电极模式是造成高接触阻抗的直接原因,EIT的体表电极测量方式是EIT系统的一个瓶颈。采用体表电极测量的电阻抗层析成像技术存在如下不足和缺陷:

①由于皮肤最外层的角质层具有高阻抗的特性,表面电极同皮肤间接触电阻很大,并有很大不确定性,易引入交流干扰,指向性差,被测信号非常微弱且动态范围较大。这些都是造成误差的来源,阻碍了激励电流的精确性,使得计算及图像结果的不准确,成像分辨率与信噪比难以平衡。

②现有EIT重构算法均基于电阻抗连续模型求解,而表面电极在电极—组织界面在使

用表面电极时为高阻抗层，而现有可求解模型要求电阻抗分布一阶连续，所以表面电极不能很好满足现有的连续模型，此时的近似处理将使得模型精确性以及图像分辨能力大为降低。

③EIT 测量需要安置大量的电极，以大量数据进行图像重构，而且目前 EIT 的图像重构大都以点电极为基础，表面电极接触面积大，此时再近似按照点电极进行重构处理，也造成了一定的计算误差。

④由于其几何尺寸限制，表面电极对测量对象轮廓尺寸有局限性，现只能应用于宏观组织的 EIT 测量，无法应用于微观细胞或细胞簇样本以及生物芯片上使用的微管道横断面的 EIT 测量。

可见，表面电极测量方式是制约 EIT 系统发展的一个瓶颈，表面高阻抗造成的误差是 EIT 技术走向临床应用，向实用化研究发展必须解决的问题。

发明内容

本发明的目的是针对现有技术存在的不足和缺陷，将 MEMS 中的微针技术与生物电阻抗成像技术相结合，提供一种基于微针电极的电阻抗层析成像装置及其微创式测量方法，以解决现有电阻抗成像技术中由于无法避免皮肤高阻抗层而导致的计算精度差，图像分辨能力低下以及测量结果不准确等问题。

本发明的技术方案如下：

一种基于微针电极的电阻抗层析成像仪，包括由激励电极和采集电极组成的电极组，单片机控制电路，分别与所述单片机的输入端和输出端相连的信号采集放大滤波模块及激励电流控制模块，以及含有控制和计算机软件程序的 PC 机，所述的 PC 机通过通讯模块与所述单片机进行双向数据通讯，其特征在于：所述的电极组采用微针电极组。

本发明所述的微针电极组由基板和设置在该基板上的微针阵列构成，所述的基板和微针采用硅材料制作，在硅基板上设有通孔，并在硅基板上下表面、微针表面、孔内表面附着导电金属层；微针分布间隔为 50~150 μm 。

在本发明的上述技术方案中，所述的基板与微针还可以采用掺有导电金属的硅材料制成。

本发明的技术特征还在于：所述微针阵列上的每个微针呈楔形状，微针高度为 100~300 μm ，微针针尖部分宽度为 5~30 μm 。

本发明提供了一种基于微针电极的电阻抗层析成像的微创式测量方法，其特征在于该方法按如下步骤进行：

- 1) 将多个微针阵列电极组贴于体表，穿透角质层，刺入皮肤表皮层，并使电极环绕于待测对象的同一横截面；
- 2) 启动 PC 机的控制程序，选择测量模式，即单次测量或连续检测模式；

3) 在 PC 机控制界面通过输入数值坐标或使用鼠标在给定坐标格内点取各电极位置, 并设定激励电流参数以及连续监测采样时间间隔, 激励电流工作范围 $10\mu\text{A}\sim 60\mu\text{A}$, 电流频率 $0.1\sim 10\text{kHz}$;

4) 在测量操作中, 其中两个微针电极组作为激励电极, 其余电极作为电压采样电极, 完成一个激励—采样循环, 然后选择另外两个微针电极作为激励电极, 重复激励—采样循环, 直至所有微针电极都已被采用过为止;

5) 将微针电极采集到的模拟量转化为数字量, 经放大、滤波后经单片机处理后输入 PC 机进行数据处理并重构图像, 以灰度图或彩图反映断层上各点的电阻抗分布情况; 同时由 PC 机发出指令, 通过通讯模块和单片机对激励电流进行控制。

本发明与现有技术相比, 具有以下优点及突出性效果: ①本发明在测量中由于采用了微针电极, 该种电极可跨越皮肤表面高电阻抗的角质层, 降低了电流激励与电压信号采集时的高阻抗影响, 使得信号指向性好、信噪比高、减少了信号波动的不确定性, 从而降低了信号激励与采集带来的误差。②由于微针电极越过高阻抗层, 使得实测对象区域内的电阻抗分布更趋于—阶连续, 应用现有数学求解模型时近似度大大提高, 则使得计算更加精确, 重构所得图像分辨率更高、置信程度越高。③采用了微针电极, 使测量克服了电极几何尺寸的限制, 使测量对象不仅仅局限于宏观的人体组织, 更可以针对微观的单个细胞或细胞簇以及生物芯片上使用的微管道横断面进行测量。④本发明中设计的微针电极基底材料为硅, 提高了微针的硬度, 避免了纯金属微针硬度不高易弯曲而导致的微针刺入困难。⑤本发明中设计的微针电极表面材料为银或铂镀层, 在克服了硅材料导电能力不强的同时兼顾了与组织直接接触材料的生物相容性。⑥本发明中在一块方型基底上有大量微针, 以保证足够大的基础面积, 同时在某个微针断损时仍能正常工作, 提高了微针电极工作的可靠性。独特的微创式测量方式融入传统的电阻抗成像系统中, 由于微针电极的结构特征对人体皮肤造成的损伤非常小, 而且不会产生痛觉, 是一种人性化的测量方式, 并可以很好的解决皮肤高阻抗测量误差在本发明中将 MEMS (违纪电系统中的微针技术融入到生物电阻抗成像技术中, 微针电极可以取代表面电极, 恰恰可以解决上述问题。根据微针工作原理, 微针可以避开皮肤最外层的高阻抗层角质层, 达到下边 $10\sim 15\mu\text{m}$ 深度下的表皮层, 这一层具有导电性而且没有血管和神经, 因此微针刺入不会造成损害和痛觉, 是一种理想的微创式介入方式。目前这种微创的方式在医学上有着越来越广阔的应用, 除了采集电特性信号, 还可以用于药物传输, 靶向治疗等领域。

比较常规电极和微针电极与皮肤表面接触的电子模型可以看出, 微针电极模型要简单的多, 可以大大降低接触阻抗和电化学噪声。

附图说明

图 1 为基于微针电极的电阻抗层析成像装置结构原理框图。

图 2 为微针的立体图。

图 3 为方形微针电极阵列。

图 4 为硅基底材料经湿法腐蚀制得的微针。

图 5 为本发明的软件程序流程框图。

具体实施方式

下面结合附图对本发明的具体结构、测量原理、过程及实施方式作进一步的说明。

本发明提供的基于微针电极的电阻抗层析成像仪及其测量方法，其原理是基于皮肤表层的医学特性，可以跨越人体皮肤最外层的高阻抗角质层（厚度 $10\sim 15\mu\text{m}$ ），到达由活细胞组成的，具有导电性、渗透性，且不包括神经和血管的表皮层，相当于电解液（厚度 $50\sim 100\mu\text{m}$ ），刺入不会产生痛觉和出血，从而实现微创性优越导电功能。

图 1 为基于微针电极的电阻抗层析成像仪结构原理框图，该成像仪包括由激励电极和采集电极组成的微针阵列电极组，单片机转换电路，分别与所述单片机的输入端和输出端相连的信号采集放大滤波模块及激励电流控制模块，以及含有控制和计算机软件程序的 PC 机，所述的 PC 机通过通讯模块与所述单片机进行双向数据通讯。PC 机与通讯模块依靠 USB 端口或串行接口进行连接，进行双向数据通讯；单片机与通讯模块依靠数据总线连接，进行双向数据通讯；通讯模块只起到信息编码缓冲区的作用，以适应 PC 机和单片机的两种接口。对电流激励的控制指令由 PC 机传往通讯模块再传往单片机；经数字编码后的测量信息由单片机经通讯模块传往 PC 机。单片机转换电路与激励电流控制模块通过 I/O 接口连接，信息由单片机及转换电路单向流向激励电流控制模块。单片机及转换电路将由 PC 机传来的数字控制信号转换成模拟信号，再通过 I/O 接口传往激励电流控制模块。单片机转换电路和信号采集、放大、滤波模块通过 I/O 接口连接，信息由信号采集、放大、滤波模块单向流向单片机及转换电路。信号由信号采集、放大、滤波模块预处理之后，通过 I/O 接口传入单片机及转换电路，将模拟信号转换成数字编码。微针电极组包括激励电极组和采集电极组，在一次激励-采集循环中，激励电流控制模块输出电流至两个微针电极组，使之与被测对象构成电流回路；与此同时，所有电极组中除去上述两个被用作激励电极的微针电极组以外的所有微针电极组都作为采集电极检测的电压信号，并分别输入至信号采集放大滤波模块。完成此次激励-采集循环之后，系统切换电极组角色，使用相邻另一对电极组作为激励电极，其他电极组作为采集电极，重复上述循环操作，直至所有需要的激励电极对组合方式都已被采用过为止。

微针电极组是直接测量对象（人体或单个细胞、细胞簇）相接触和作用的部分。所述的微针电极组由基板 2、设置在该基板上的微针阵列构成，所述微针阵列上的每个微针 1 呈楔形状（如图 2 所示），微针高度为 $100\sim 300\mu\text{m}$ ，微针针尖部分宽度为 $5\sim 30\mu\text{m}$ 。微针阵列中的微针均匀分布，其分布间隔为 $50\sim 150\mu\text{m}$ （如图 3 所示）。所述的基板和微针可以

采用硅材料制作，通过湿法腐蚀制得（如图4所示），分布在平板基地上。在硅基板上设有通孔3，以将导体层引到基板背侧；并在硅基板上下表面、微针表面、孔内表面附着导电金属层，作为电流传导的导电层；导电金属层一般采用银或铂镀层。基板与微针也可以采用掺有导电金属的硅材料制成。将微针阵列连同基板划片成边长（直径）0.5~10mm的方块，如图4所示，在基板背侧（无微针一侧）已镀有导电层的通孔处引线，与电极基地连接。可以将封装好的电极附于固定于弹性织物内面，以便于紧贴测量对象表面。本发明中设计的微针电极为一性器材。

本发明的测量过程如下：

将多个微针阵列电极组贴于体表，穿透角质层，刺入皮肤表皮层，并使电极环绕于待测对象的同一横截面，如环绕乳房、手臂一周等；也可将电极固定于弹性织物圈（类似护腕、头套等）内侧，再套于四肢、躯干、乳房等处。

启动硬件设备电源，并开启软件界面，并选择测量模式。可选择的测量模式为单次测量或连续监测。选择单次测量时，通过系统一次测量操作，在PC机上显示一帧图像。选择连续监测时，需要预设采样间隔时间以及测量结束时刻，采样间隔时间即系统进行两次测量操作的时间间隔，开始测量后，系统每隔预设的时间段便测量一次，输出一帧图像，直到测量结束，则此时可得到一系列图像，可反映测量对象随时间的电阻抗分布变化。开始测量前，在PC机控制界面中输入各电极在上述平面上的相对位置坐标，可选择输入数值坐标或使用鼠标在给定坐标格内点取各电极位置。对于不同测量对象，可在一定范围内使得激励电流连续可调，激励电流参数可直接在PC机控制界面调整。对于人体组织的测量电流稍大，对于微观细胞、细胞簇的测量电流稍小；测量信号强度不足时增大激励电流，测量信号偏大时减少激励电流。在每一次测量操作中（或是连续监控时测量一帧图像时）要经历若干个激励—采样循环，在每个激励—采样循环中，两个微针电极组座位电流激励电极，其余电极作为电压采样电极，完成一个循环后，改变激励电极的组合重复激励—采样循环，直至所有需要的激励电极对组合方式都已被采用过为止。

PC机及相关软件程序：可在操作界面上对整个测量进行综合设置，包括电极位置标定（可通过输入数值坐标或使用鼠标在给定坐标格内点取各电极位置），激励电流参数调整，单次测量与连续监测选择，连续监测采样时间间隔等。另外，测量信号经过放大、滤波后输入PC机进行数据处理，以D-bar算法或层剥法求解电阻抗分布的逆问题，并重构图像，最后以灰度图或RGB彩图反映断层上各点的电阻抗分布情况。图像最终储存于PC机上的储存介质，并在显示器显示或从打印机输出。在实际测量时，可以根据已经测量的结果调整电极安放位置、激励电流参数等之后再反复进行测量。

通讯模块：通过串行接口或USB接口使PC机与单片机建立连接，对激励电流的控制指令由PC机传往单片机，采集到的信号在经过放大、滤波之后则从单片机传往PC机。

单片机及转换电路：将采集到的模拟量转化为数字量，并编码发往 PC 机，同时将 PC 机传来的指令进行缓存，控制激励电流控制模块。

激励电流控制模块：通过单片机及控制电路的控制，调整激励电流参数，并能够切换各个激励电极，将电流输出至激励微针电极。从实验中得到，采用微针电极，越过了皮肤高阻抗角质层，激励电流范围可采用 $10\mu\text{A}\sim 60\mu\text{A}$ ，较表面电极测量方法要小，电流频率在低频范围 $1\sim 10\text{kHz}$ 。本设计采用函数发生器芯片（如 ICL8038 芯片）发生正弦电压信号，并使用如附图 6 所示之电压控制电流源（VCCS）电路将电压信号转换成激励电流。

信号采集、放大、滤波模块：从测量微针电极（当一对微针电极组作为激励电极时，其余各个微针电极组均为测量微针电极）检测电压信号，并对信号进行放大、滤波等预处理，将预处理之后的信号传往单片机。本设计采用高精度的 AD620 放大芯片，采取一阶高、低通无源滤波网络，如附图 7：输入信号先经过高通滤波网络，滤除电极的极化电压以防止放大器饱和；再经过 AD620 芯片放大后，通过低通滤波网络以去除高频噪声。为避免与人体生理信号混叠，设计的电路通带范围为 $1\sim 100\text{kHz}$ 。

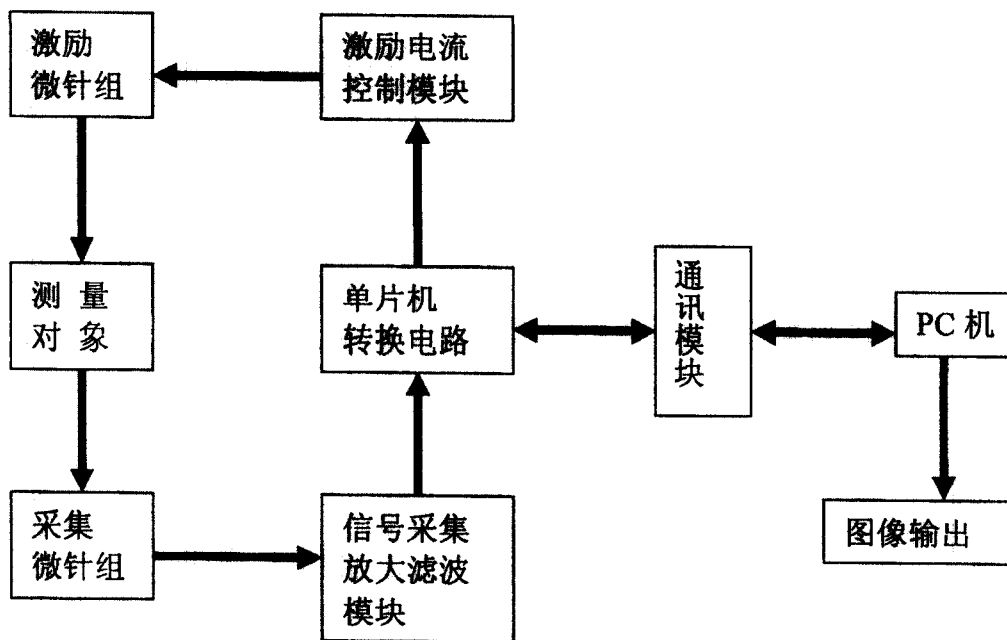


图 1

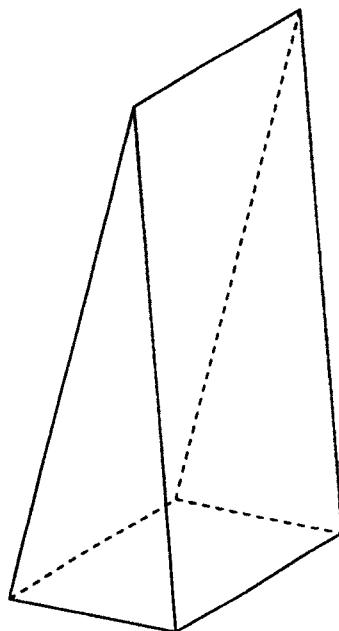


图 2

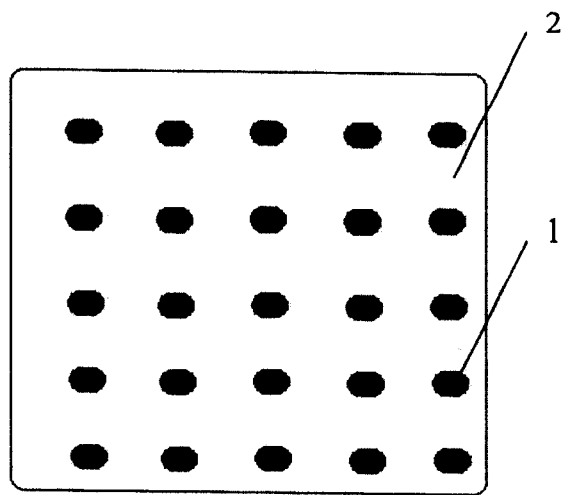


图 3

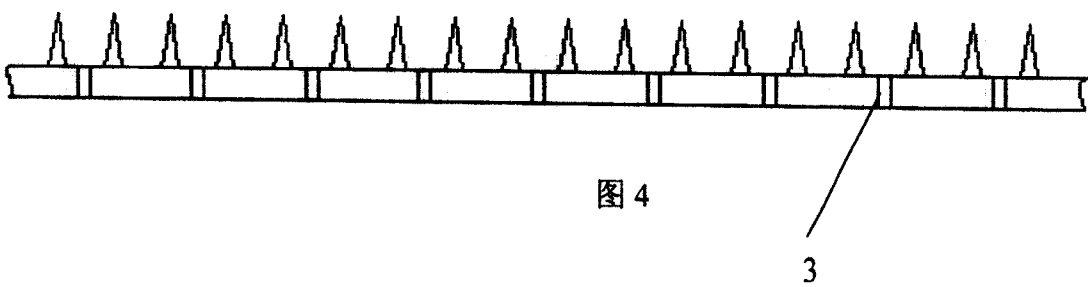


图 4

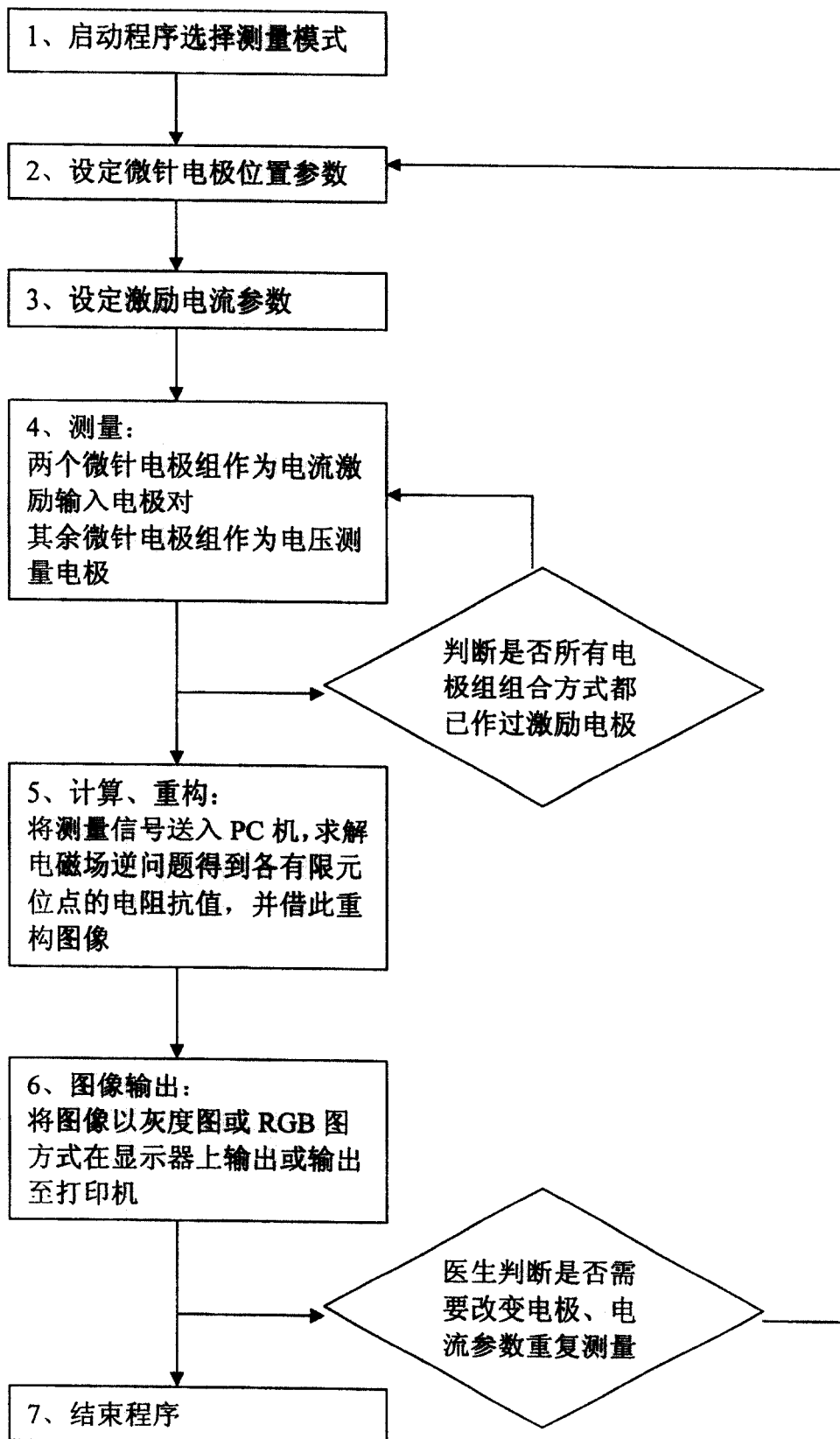


图 5