

凝血功能物理检测方法的研究进展*

汤 贇, 朱 疆, 张玉仙, 张 帆

(北京信息科技大学 光电测试技术及仪器教育部重点实验室, 北京 100192)

摘要: 凝血功能的评估有助于诊断血液疾病, 指导心脑血管疾病的治疗, 评估手术中出血的风险。基于物理方法的凝血检测因其检测时间快、灵敏度高、操作简便等优点备受临床医学的关注。近年来, 随着光学相干层析成像 (Optical Coherence Tomography, OCT) 技术的进步, OCT 技术开始应用于凝血检测中。对近年来物理方法在凝血检测中的应用进行了综述, 重点分析了 OCT 技术在凝血检测中的应用, 并对未来凝血检测方法的发展做出展望。

关键词: 凝血检测; 光学相干层析成像; 血液粘弹性

中图分类号: TH776; O59

文献标志码: A

DOI: 10.16157/j.issn.0258-7998.223553

中文引用格式: 汤贇, 朱疆, 张玉仙, 等. 凝血功能物理检测方法的研究进展[J]. 电子技术应用, 2023, 49(3): 21-29.

英文引用格式: Tang Yun, Zhu Jiang, Zhang Yuxian, et al. Progress on physical methods for blood coagulation detection[J]. Application of Electronic Technique, 2023, 49(3): 21-29.

Progress on physical methods for blood coagulation detection

Tang Yun, Zhu Jiang, Zhang Yuxian, Zhang Fan

(Key Laboratory of the Ministry of Education for Optoelectronic Measurement Technology and Instrument, Beijing Information Science and Technology University, Beijing 100192, China)

Abstract: The assessment of coagulation can help diagnose blood diseases, guide treatment of cardiovascular diseases, and assess risk of bleeding during surgery. Physical coagulation testing is of great interest to clinical medicine because of its short detection time, high sensitivity, and simple operation. With the rapid development of optical coherence tomography (OCT) technology, it has been used in the blood coagulation detection. In this paper, we summarize the physical methods for the blood coagulation detection in recent years and specially review the applications of the OCT methods in the coagulation testing. The future development of blood coagulation detection is also prospected.

Key words: blood coagulation detection; optical coherence tomography; blood viscoelasticity

0 引言

内稳态是所有脊椎动物的一种基本防御机制, 涉及两个互补过程: 一个是形成血块, 改变受损血管的失血状态; 另一个是在内皮修复后发生血块纤溶, 从而防止血管堵塞和血栓出现。两个复杂的过程涉及血小板、内皮细胞、白细胞和血浆蛋白等多种物质的相互作用^[1]。凝血障碍是一种血液凝固异常的状况, 严重的凝血障碍会引发出血或血栓性疾病。因此, 凝血的定量评估对于诊断潜在的出血原因、指导止血治疗以及预测手术过程中出血的风险非常重要。

目前, 凝血功能分析主要分为生化检测和物理检测。标准生化检测主要测量血液中凝血因子的数量或

活性。然而, 样品的预处理相对复杂, 不同凝血因子的检测耗时较长。因此, 生化测试对于急性病的应用具有一定的局限性。物理检测主要通过测量凝血过程中物理参数的改变, 评估血液凝固属性。相较于生化检测, 物理检测节省了较多的预处理环节, 检测时间大大缩短。然而, 在一些物理检测技术中, 装置复杂性较高, 物理参数难以定量, 临床上也还未形成一套精确的标准。

光学相干层析成像 (Optical Coherence Tomography, OCT) 是一种非侵入性、高分辨率的三维医学成像技术, 分辨率可以达到大约 $10 \mu\text{m}$, 在组织中的成像深度可以达到 $2\sim 3 \text{ mm}$ 。研究人员初步尝试了利用光学相干层析成像技术监测血液凝固, 证明了该技术具有原位凝血检测、流动凝血检测和床旁检测的潜力, 为血液疾病的诊断和凝血障碍的评估提供了新的方法。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (61975019, 61875237); 北京市教育委员会科技计划重点项目 (KZ202011232050)

1 血液凝固原理及凝血疾病

血液凝固是血液从液体变为凝胶,从而形成血块的过程。血液凝固涉及多个级联酶促反应,整个过程由13种以上凝血因子共同作用。当人体血管遭受损伤后,受伤部位的小血管收缩,局部血流减少或暂停。然后,血小板粘附在受伤血管的内皮下,激活血小板内信号途径,引起伤口处血小板的聚集并凝集成块,形成血小板止血栓,起到初步止血作用^[2]。最后,血液的局部凝血系统被激活,血浆中可溶的纤维蛋白原转变成不溶的纤维蛋白,并聚合成网状结构,形成由纤维蛋白和血小板共同构成的牢固止血栓。同时,血浆中也出现抗凝血和纤维蛋白溶解作用,防止血凝块不断扩大蔓延^[3]。

血液的成分及其性质在血液流变学中起着关键作用^[4]。首先,红细胞是血液中最主要的细胞类型,占血细胞体积的99%以上^[5]。红细胞呈双凹盘状,它由一层弹性膜包裹血红蛋白溶液构成,这使得红细胞在凝血过程中可能发生变形^[6]。红细胞的可变形性和可聚集性在血凝过程中起着重要作用。红细胞的聚集在低剪切应力下会导致血液粘度的大幅增加^[7]。当剪切应力趋于零时,红细胞聚集成团,成为一个大的聚合物,血液从宏观上表现出凝块状态。其次,高凝血性是炎症的重要标志,当身体出现炎症状态时,血小板在凝血过程中会促进细胞粘附分子的表达,并协助白细胞聚集到目标区域,血小板的激活程度以及白细胞的粘弹性都是影响血液凝固的重要因素^[8]。最后,凝血酶是将可溶的纤维蛋白原转化为不溶的纤维蛋白所必需的蛋白质水解酶,因此凝血酶生成速率和凝血酶的浓度对凝块的密度和粘弹性有着重要影响^[9]。交织成网的纤维蛋白多聚体具有超强的弹性,导致凝血形成较硬且有韧性的凝块^[10]。

凝血功能检测对于血栓形成性疾病以及出血性疾病的诊断非常重要。出现便血或者是咯血的患者做凝血功能检查,可以确定患者是否因凝血因子减少而患病。而对于高血压、糖尿病和高脂血症的患者,做凝血功能检查,可以分析患者血液是否存在高凝状态,易于形成血栓。

正常的血小板功能和凝血功能是稳定血液循环的关键因素。如果其中一个因素没有发挥作用,将导致止血功能受损,临床上表现为出血并发症^[11]。人体的止血功能十分重要,当人意外受伤流血时,止血功能迅速发挥作用,使血液凝固堵住伤口,避免血液大量流失。当患者需要手术时,医师必须事先对患者进行凝血功能检查,如果止血功能不健全,患者术中可能发生大出血。常见的凝血障碍疾病有血友病A、血友病B和血管性血友病。血友病A和血友病B分别是由于体内缺乏因子VIII和因子IX所造成的。血管性血友病是由于因子VIII复合物中的血管性血友病因子(von Willebrand Fac-

tor, vWF)基因合成与表达缺陷所引起的。血小板在凝血中具有重要作用^[12],影响凝血最明显的血小板缺陷是维斯科特-奥尔德里奇综合征^[13-14](Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS)。

动脉粥样硬化斑块破裂会触发血小板聚集和凝血激活,进而使富含血小板的血栓阻碍血液流动,即形成动脉血栓。动脉血栓会导致一系列严重后果,例如心肌梗塞或缺血性中风。静脉血栓发生在剪切力较低的地方,静脉血栓比动脉血栓含有更少的血小板和更多的纤维蛋白。一般来说,止血蛋白的浓度和功能被认为是静脉血栓风险的主要决定因素。凝血功能检查对监测服用影响凝血功能药物的患者很重要。例如,华法林可用于血栓类疾病的预防和治疗,它的治疗目的是降低血液的凝血能力,而不是完全阻止凝结。因此,在服用华法林期间必须仔细监测患者血液的凝血能力,并根据定期血液检查的结果调整华法林的剂量,将凝血时间维持在目标范围内。

2 凝血检测的国内外研究现状

目前,国内外凝血功能检测主要分为生化检测和物理检测^[15]。标准生化检测中,通常测量血液中凝血因子的数量或活性。生化测试能准确评价凝血因子,然而样品的预处理相对复杂,不同凝血因子的检测耗时较长。物理检测包括光吸收/散射检测或血液粘弹性检测,能够以较少的预处理来完成凝血功能检测。

2.1 生化检测法

标准生化检测主要测量血液中凝血因子的数量或活性^[16]。在过去的100年里,人们对血液凝固机制的理解取得了显著的进展,新技术不断被用于凝血功能研究,血液中的与凝血相关的分子也逐渐被发现。20世纪60年代,对患者的临床观察和简单的实验室检查是常用的凝血功能检测方法。1970年代,研究人员利用蛋白质化学,从血浆中分离和表征了许多凝血因子和抑制剂,可以通过对这些蛋白分子的结构分析,评估凝血功能,但蛋白分子的结构分析十分耗时。此外,重组DNA技术也被用于合成因子VII、因子IX等重组凝血因子,从而为凝血检测提供了新的工具。20世纪90年代,基因靶向技术的应用促进了凝血因子和凝血抑制剂的研究。目前,常规实验室凝血试验利用凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、凝血酶时间(Thrombin Time, TT)、纤维蛋白原浓度等指标评估患者的凝血状态。这些试验在围手术期和急性病患者中的价值有限,因为从样本运输、处理到获得结果,通常需要45~60 min。在危重病患者或受伤患者的凝血功能急速变化的情况下,样品预处理和检测的时间过长,将无法可靠地为输血或抗凝治疗提供及时的信息。此外,凝血

试验以血浆为样本,没有关于血小板功能和红细胞功能的信息,不能用于预测血栓形成和出血的风险。因此,生化检测虽然能较为准确地评价血浆信息,但是样品的预处理相对复杂,不同凝血因子的检测耗时较长,生化测试对急性病患者的应用具有明显的局限性^[17]。

2.2 血栓弹性成像/旋转血栓弹性测定法

近年来,基于粘弹性测量的血栓弹力图检查(Thrombelastography, TEG)和旋转血栓弹力图检查(Rotational Thromboelastometry, ROTEM)被用于评估全血中血栓形成过程和纤维蛋白聚合^[18],能够及时提供患者的凝血信息^[19-20]。TEG和ROTEM的工作原理分别如图1(a)和1(b)所示。在TEG系统中,装有少量全血样本的圆柱形杯子进行一定角度和速度的旋转运动,扭力线上悬挂的探针浸没在血液中,随着血块的粘弹性增加,扭力线被带动旋转的角度增加,其旋转通过电磁传感器检测。在ROTEM系统中,装有全血的圆柱形杯子保持固定,一个摆动轴插入全血。摆动轴上施加恒定的力,使得摆动轴以一定角度和速度作旋转运动。随着血块粘弹性强度的增加,摆动轴的旋转受到阻碍,转动幅度减小,其转动幅度通过光电传感器进行检测。TEG和ROTEM在检测血样的凝块形成动力学和凝块强度方面提供了类似的信息^[21-22],如图1(c)所示。虽然TEG和ROTEM能很好地表征血栓形成过程,但TEG和ROTEM装置较大,灵敏度和重复性不足,用户操作困难,检测缺乏标准化^[23-24]。

2.3 浊度法

浊度法实施简易并能实现高通量样品筛选,现已广泛应用于实验室凝血功能研究以及临床检验。检测时,使用405 nm(或350~700 nm)波长的分光光度计测量血样的透光率,评估血样的凝血功能。通过跟踪光透过率随时间的变化,监测凝血形成的动力学过程并测量凝块形成的重要参数,包括最大浊度、达到最大浊度的时间、凝块形成的时间和凝块形成速率^[25],如图2所示。浊度法还可以通过测量光强度的变化或相关强度衰减监测血液凝固情况^[26-27]。然而,浊度法不能直接测量凝块强度或纤维蛋白结构,也不能用于全血凝块形成的测定。黄疸、血脂等因素可能改变血液的光透过率,干扰凝血测量。

2.4 超声成像测量法

超声成像具有无创性和实时性的优点,已被应用于检测血液凝固。在血液凝固的过程中,血样中的超声速度会发生变化^[28],反映了凝血过程中的血液状态的变化。另外,超声背向散射、超声衰减系数、超声信号反射频谱提供了红细胞运动和声学衰减的信息,也可用于监测血液中凝块形成的过程^[29-31]。

为了提高检测的灵敏度,Huang等人^[32]利用50 MHz

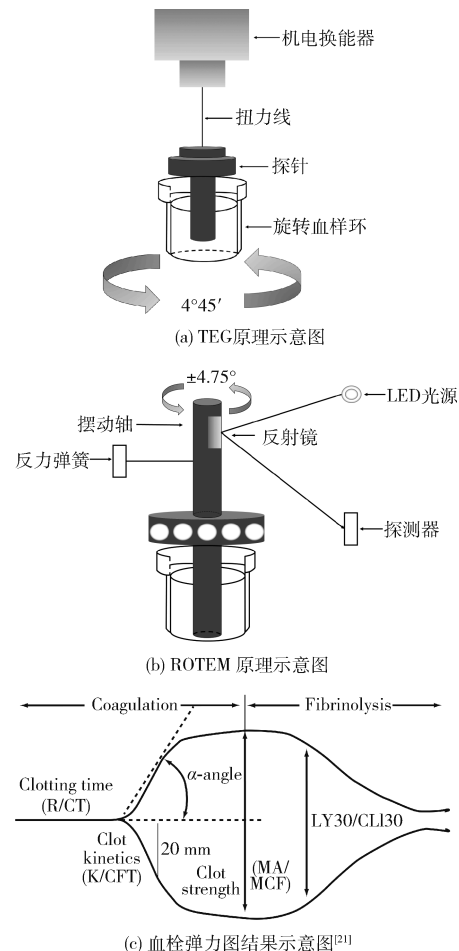


图1 TEG和ROTEM的原理

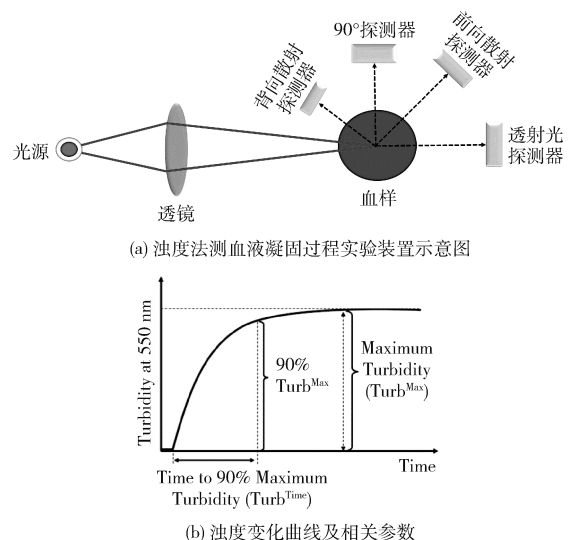
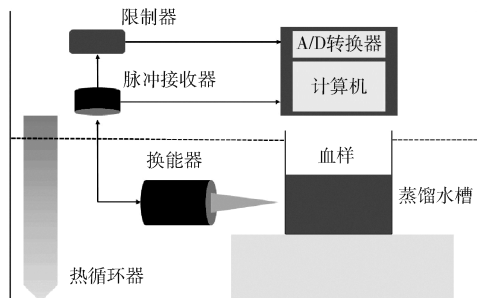


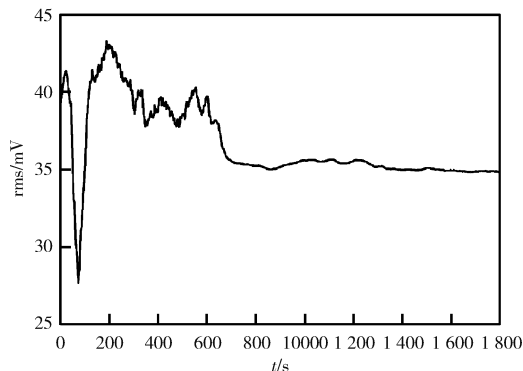
图2 浊度法评估凝血属性原理^[25]

的高频超声,从不同红细胞压积的猪血中获取超声背向散射信号,检测和表征了血液凝固的过程,实验装置如图3(a)所示,实验结果如图3(b)所示。检测时,随着氯化钙的加入,红细胞被分散悬浮在血浆中,背向散射强度下降。随后,由于红细胞的重新聚集和纤维蛋白的形

成,背向散射强度增加。背向散射强度曲线的波动是由于大量纤维蛋白原转化为纤维蛋白并与红细胞结合,从而引起样品内湍流运动的影响。最后,大量红细胞被困在纤维蛋白网状结构中并形成血凝块。因此,背散射强度曲线的波动减少并保持平稳。



(a) 超声检测血液凝固过程实验装置示意图



(b) 凝固过程中血液的超声背向散射强度随时间的变化

图3 超声成像测量法^[32]

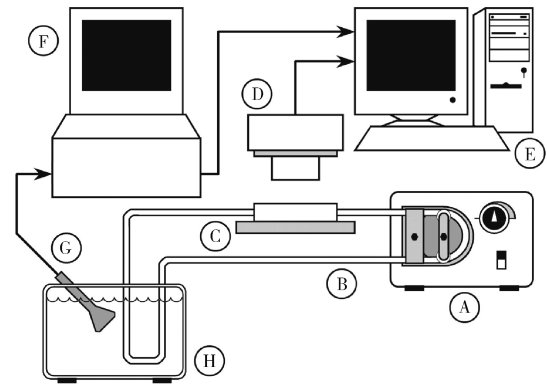
图4(a)是Uzlova等人^[33]设计的一种基于超声信号检测的凝血功能分析装置,可以检测凝血过程中多普勒信号和超声信号强度的变化。多普勒信号的引入可以检测血液的流动状态,图4(b)是血液凝固过程中多普勒信号强度随时间变化。血液开始凝固,尺寸较大的散射颗粒增多,多普勒信号较强。随着凝血过程的进一步发展,巨大的凝血块形成,堵塞血流,导致多普勒信号下降。但是,这项研究结果表明,只有在流体中出现足够大的凝块后,才能通过超声成像方法记录血液凝固过程,这种方法无法提供微小凝块形成之前血液凝固状态的信息。

3 光学相干层析成像技术

光学相干层析成像是一种基于低相干干涉原理的无标记、高分辨三维成像技术。自1991年Huang等人^[34]提出这项技术以来,OCT在生物医学、材料检测等领域开发出诸多应用。OCT可以进行“光学活检”,实时、原位地观察组织的微观结构^[35]。

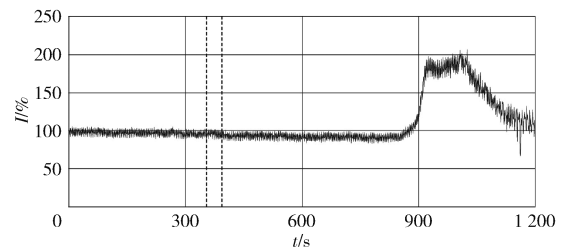
3.1 光学相干层析成像技术的原理

20世纪80年代,低相干干涉法被用于测量光纤和波导器件中的光回波和背向散射^[36]。早期典型的时域



A:蠕动泵,B:透明柔性硅胶管,C:螺旋夹,D:摄像机,E:计算机,F:超声波扫描仪,G:超声波传感器,H:水槽

(a) 凝血检测装置

(b) 凝血过程中多普勒信号强度随时间的变化(图中虚线处加入Ca²⁺)图4 基于超声多普勒信号分析的凝血检测^[33]

OCT系统中,一个超发光二极管(Super Luminescent Diode, SLD)发出低相干光,经过一个50/50光纤耦合器,光束被一分为二,一束光进入放置有组织样品的样品臂,一束光进入有反射镜的参考臂。当参考臂与样品臂的光程差在光束的相干长度内,来自样品臂的散射光和参考臂的反射光就会发生干涉。随后干涉光被光电探测器检测,并转化为数字信号。改变参考镜的位置,从而调试参考臂的光程,记录干涉仪信号的强度,可以实现纵向深度扫描。A扫描(A-Scan)表示生物组织在同一侧向位置不同纵向深度下的OCT信号。B扫描(B-Scan)表示不同A线扫描组合得到的二维横截面结构图像。M扫描(M-Scan)表示同一侧向位置下A线随时间变化的二维时空图像。

1995年Fercher等人^[37]提出了光谱域OCT(Spectral-domain OCT, SD-OCT),OCT的成像速度得到了大幅提升。图5(a)为SD-OCT系统示意图,因为SD-OCT同时测量所有的干涉光^[38-39],所以SD-OCT比时域OCT有着更快的成像速度。对于多层样品,每一层都能产生干涉信号,实际观测的结果是这些信号的叠加,通过频域分析得到深度成像信息。另一种频域OCT称为扫频源SS-OCT(Swept-source OCT, SS-OCT),如图5(b)所示。SS-OCT利用窄带宽频率扫频光源,干涉仪依次得到不同波长的干涉信号^[40-41]。

3.2 光学相干层析成像技术在凝血检测中的应用

近年来,OCT作为一种新型的生物医学成像手段,

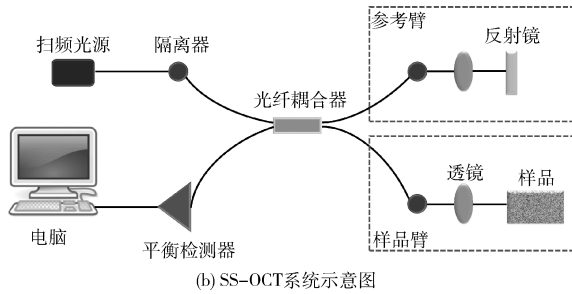
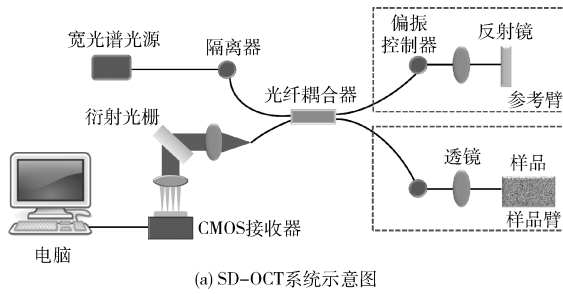


图5 频域 OCT 系统示意图

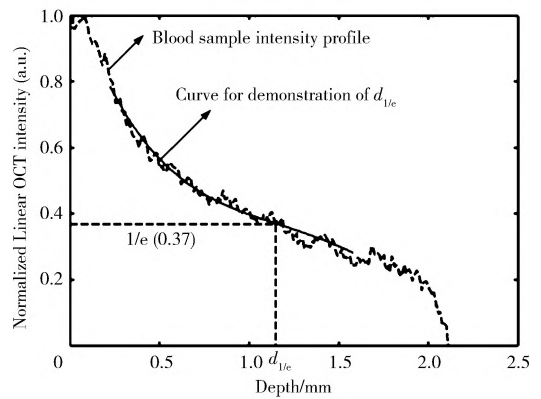
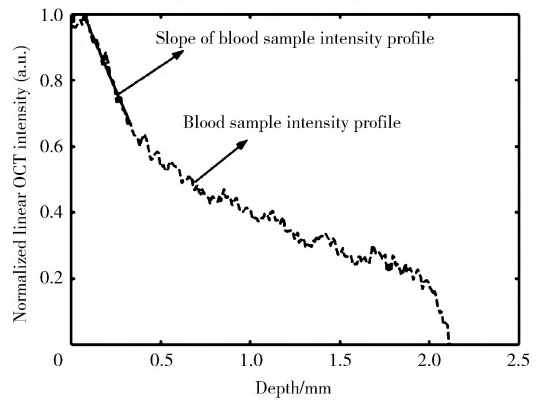
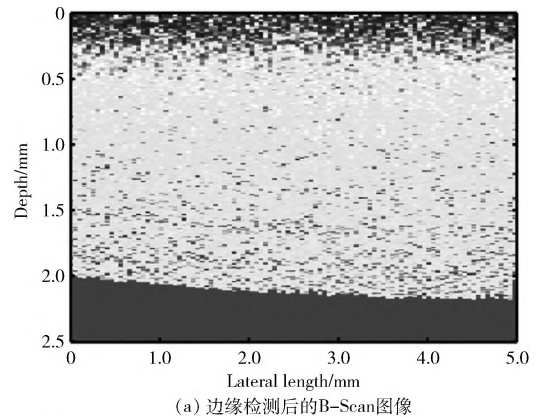


图6 基于OCT信号强度测量的凝血过程分析^[27]

已被应用于眼科成像、内窥成像、血管造影、凝血检测等诸多领域。目前,OCT凝血属性检测方法主要包括光学相干层析强度测量技术、光学相干弹性成像技术以及光学相干层析自相关分析技术。

3.2.1 光学相干层析强度测量技术

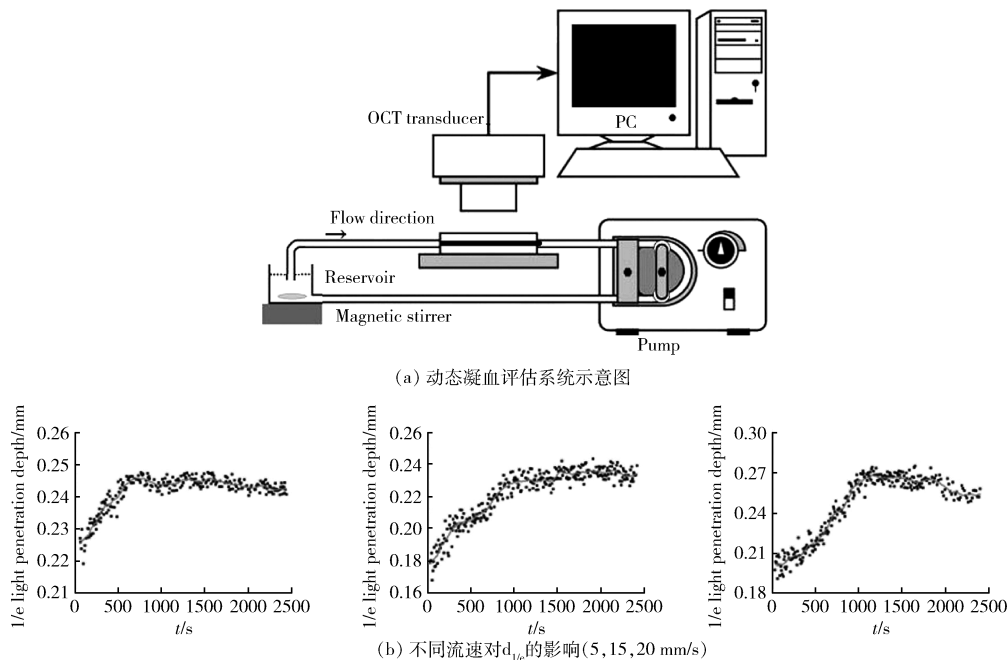
2011年,Xu等人^[27]利用OCT技术测量了静态的全血在凝血过程中光学特性的变化。由于血液凝固会引起散射系数、平均折射率等光学参数的变化,因此可以通过分析OCT信号随深度衰减的比率来监测和量化凝血过程。测量过程中,从OCT强度与深度的关系曲线中获得OCT信号斜率(OCT Signal Slope, OCTSS)和OCT强度衰减至 $1/e$ 时的深度($d_{1/e}$),数据处理如图6所示。图6(a)为边缘检测后的B扫描OCT图像,基于边缘检测算法,首先对OCT图像中的血液表面进行检测,获得平坦的血样表面。图6(b)中,OCTSS是通过对血液表面至 0.27 mm 深度区域内的信号强度进行线性拟合得到的斜率^[42]。图6(c)中,对归一化的信号进行最小二乘拟合,从中得出相应的 $1/e$ 深度^[43]。结果表明,OCTSS和 $d_{1/e}$ 都能区分凝血过程中不同阶段的血液特性,拥有定量评估血凝的潜力,但血块凝固特征与OCT强度信号之间的关系目前还没有一个具体的标准,还需进一步研究。黄疸、血脂等因素可能影响血液的光衰减特性,对凝血测量带来干扰。

在静态全血凝固研究的基础上,Xu等人^[44]利用蠕动泵构造了流路系统,对流动全血的凝固过程进行了实时评估。系统示意图如图7(a)所示,图7(b)显示了不同流速对 $d_{1/e}$ 的影响。结果表明,血液流速越高,剪切应力越大,这使得血流有更强的能力打破纤维蛋白网状结构,故血液的凝固时间越长。该项技术证明了OCT拥有

对流动血液进行实时监测的能力。

3.2.2 光学相干弹性成像技术

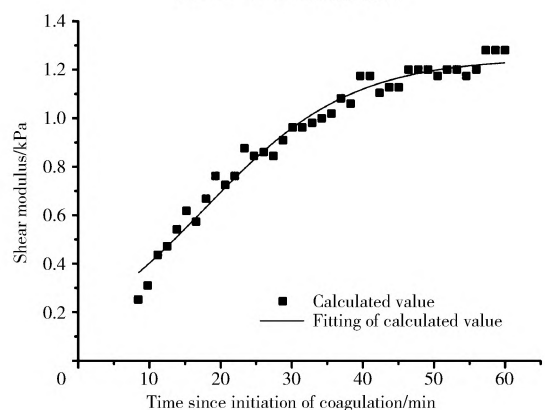
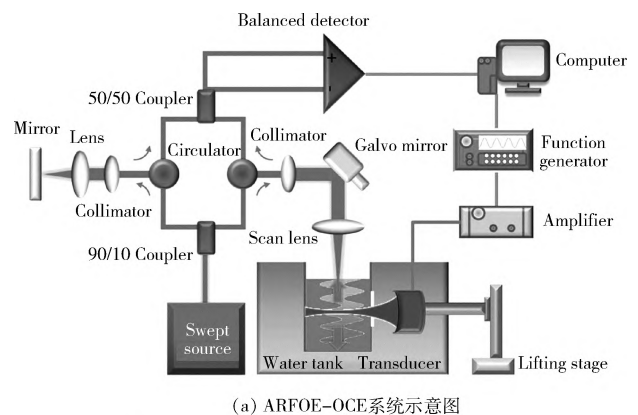
近年来,光学相干弹性成像(Optical Coherence Elastography, OCE)开始应用于凝血特性的检测。OCE方法将OCT成像与弹性测量原理相结合,可以对组织的弹性进行分析。OCE成像时,利用外部激励在组织中诱发弹性振动,通过OCT对弹性振动进行测量,在对弹性振动进行分析后,得到组织的弹性力学特性^[45-46]。Xu等人在2016年采用声辐射力正交激励光学相干弹性成像技术(Acoustic Radiation Force Orthogonal Excitation Optical Coherence Elastography, ARFOE-OCE)对全血凝固过程

图7 基于OCT信号强度测量的动态凝血评估^[44]

的弹性模量进行了非接触测量^[47]。该系统利用超声换能器产生声辐射力,在全血样品中诱导剪切波,利用OCT检测剪切波,随后计算剪切波的速度并分析血样的剪切模量,从而检测凝血的过程,实验装置如图8(a)所示。在全血凝固过程中,血液从液态逐渐变为固态,样品的剪切模量增加,表现为样品中剪切波传播速度的增加。图8(b)表示剪切模量随时间的变化曲线,从图中可以看出,剪切模量在血液凝固的早期阶段迅速增加,30 min后变得稳定。通过对剪切模量的测量,可以定量地测量血液的凝固属性,包括反应时间、凝块形成动力学和最大剪切模量。

Xu等人在2019年又提出了一种利用压电换能器光学相干弹性成像技术(Piezoelectric Transducer Optical Coherence Elastography, PZT-OCE)进行血液凝固属性检测的方法^[48],系统如图9(a)所示。该系统能够实时监测血滴在凝固过程中粘度的变化,从而分析血滴的凝固属性。测试中,利用PZT的振动,在血滴中诱发压缩波。压缩波在血滴中传播时发生衰减,其衰减系数与血滴的粘度相关。利用OCT测量压缩波的衰减,从而分析血滴的粘度。血液凝固过程中,粘度的改变通过压缩波的衰减系数进行表征,从而检测血液凝固过程,定量初始凝血时间和凝块形成速率两个凝血特征指标,如图9(b)所示。

OCE血凝检测方法虽然可以对血液凝固属性进行一个初步的定量评估,但是附加的激励装置使得该系统较为复杂。目前,利用OCT监测凝血的方法不断增加,从激励方式到测量原理的研究还远远不够,但它的需求却很迫切和重要,基于光学相干层析成像的非接触式凝血检测技术

图8 声辐射力正交激励光学相干弹性成像凝血评估^[47]

在临床应用和医学研究等领域会变得更加重要。

3.2.3 光学相干层析信号自相关分析技术

OCT信号也可以对组织动力学进行分析,被用于视网膜、肿瘤等研究,例如描述视网膜组织的动力学^[49-50],评估细胞的活性,识别肿瘤的坏死区域,分析肿瘤的病

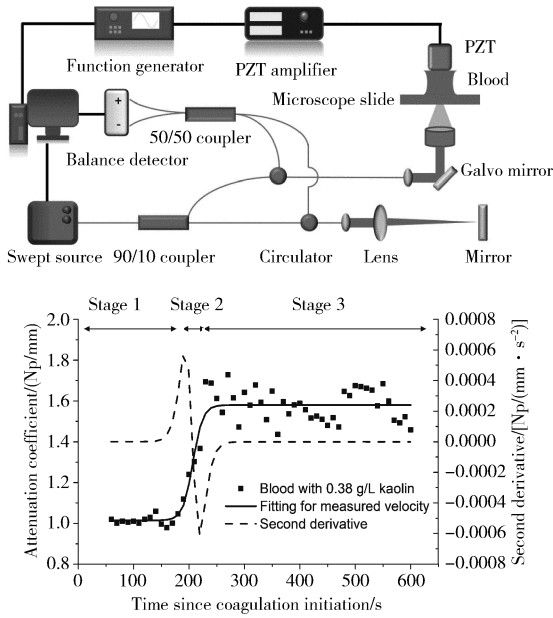


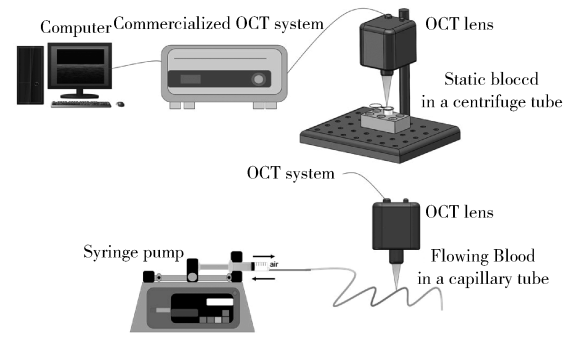
图9 基于压电换能器激励的光学相干弹性成像凝血评估^[48]

例特征等^[51-52]。

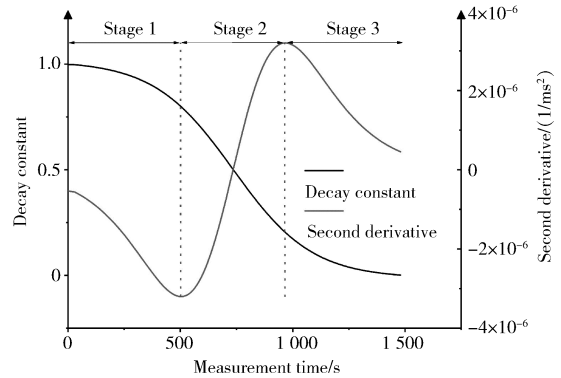
Tang 等人^[53]将 OCT 信号自相关分析技术应用到了凝血检测中,开发了一套监测静态和动态凝血过程的实验系统,如图 10(a)所示。在含有非球形散射粒子的介质中,组织动力学分为缓慢变化和快速变化两类。缓慢变化部分主要是由散射粒子随机扩散所引起;快速变化部分主要是由压力和温度波动以及非球形颗粒翻滚所引起。散射颗粒的扩散动力学主要与介质的粘度和散射粒子的尺寸有关。当血液呈液体状态时,粘度相对较低,红细胞为主要散射颗粒,红细胞的快速运动使得血液表现出强烈的扩散。随着凝血过程的进行,血液的粘度逐渐增加,红细胞的聚集体成为主要的散射颗粒,散射粒子的尺寸增大,粒子运动减慢,血液的扩散性减弱。因此,可以通过对扩散动力学的表征来监测凝血过程。利用 OCT 成像系统的 M 扫描模式采集单点位置血样的散射信号,分析时间间隔增加后信号自相关系数的衰减速率,表征血液中散射粒子扩散动力学,可以检测血液凝固过程,如图 10(b)所示。该方法能够非接触、简便地对凝血过程进行监测。同时,也可以定量测量凝血过程的重要参数,有望用于原位凝血检测、流动凝血检测和床旁即时检测。

4 结论与展望

传统的生化检测可以提供不同凝血因子的数量或活性信息,但是样品的预处理复杂,耗时较长。物理检测中的浊度法可以比较方便地评估凝血特性,但易受血液中血脂、黄疸等成分的影响,也无法用于全凝血特性检测。TEG 和 ROTEM 可以提供全血中凝血强度和凝血动力学的信息,但是血液粘弹性和传感器运动之间缺乏定量关系,导致测量缺乏精准的标准。随着光学相干层析



(a) OCT 自相关分析凝血评估系统示意图



(b) 凝血阶段分析曲线

图 10 光学相干层析信号自相关凝血评估技术^[53]

成像技术的发展,OCT 凝血检测方法不断涌现。OCT 成像具有非侵入、无接触、操作简便的优势,故 OCT 拥有原位凝血检测、流动凝血检测和床旁即时检测的潜力。同时,OCT 凝血检测方法既可以克服生化检测中存在的耗时较长的问题,又可以克服其他物理检测中存在的缺乏定量关系、装置复杂等问题,具有较大的临床应用潜力。目前许多 OCT 凝血检测技术已经初步开发,包括 OCT 强度测量技术、OCE 技术、OCT 信号自相关技术。但是,关于 OCT 的参数与血凝块特征之间的关系还需进一步的研究,目前提出的凝血反应时间、衰减系数等指标还未达到临床的标准。更加简易的 OCT 凝血检测装置还有待开发,算法运行效率问题还可以进一步优化。

参考文献

- [1] PANTELEEV M A, ZARNITSINA V I, ATAULLAKHANOV F I. Tissue factor pathway inhibitor - a possible mechanism of action [J]. European Journal of Biochemistry, 2002, 269: 2016-2031.
- [2] MONROE D M, HOFFMAN M. Theories of blood coagulation: basic concepts and recent updates [M]. John Wiley & Sons, Ltd., 2014.
- [3] MONROE D M, HOFFMAN M. The clotting system - a major player in wound healing [J]. Haemophilia, 2012, 18 Suppl 5: 11-16.
- [4] YILMAZ F, GUNDOGDU M Y. A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology,

- viscosity models, and physiologic conditions [J]. Korea-Australia Rheology Journal, 2008, 20(4): 197-211.
- [5] PICART C, PIAU J M, GALLIARD H, et al. Human blood shear yield stress and its hematocrit dependence [J]. Journal of Rheology, 1998, 42(1): 1-12.
- [6] SNABRE P, MILLS P. II. Rheology of Weakly Flocculated Suspensions of Viscoelastic Particles [J]. Journal De Physique III, 1996, 6(12): 1835-1855.
- [7] ZYDNEY A L. A constitutive equation for the viscosity of stored red cell suspensions: effect of hematocrit, shear rate, and suspending phase [J]. Journal of Rheology, 1991, 35(8): 1639-1680.
- [8] BESTER J, PRETORIUS E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity [J]. Scientific Reports, 2016, 6:32188.
- [9] WOLBERG A S. Thrombin generation and fibrin clot structure [J]. Blood Reviews, 2007, 21(3): 131-142.
- [10] SWANEPOEL A C, NIELSEN V G, PRETORIUS E. Viscoelasticity and ultrastructure in coagulation and inflammation: two diverse techniques, one conclusion [J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1707-1726.
- [11] MICHELSON A D. Platelets[M]. Third Edition Washington DC: Academic Press, 2013.
- [12] SADLER J E, BUDDE U, EIKENBOOM J C J, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor [J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2010, 4: 2103-2114.
- [13] ZWAAL R F, COMFURIUS P, BEVERS E M. Scott syndrome, a bleeding disorder caused by defective scrambling of membrane phospholipids [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2004, 1636(2-3): 119-128.
- [14] MUNNIX I C, HARMSMA M, GIDDINGS J C, et al. Store-mediated calcium entry in the regulation of phosphatidylserine exposure in blood cells from Scott patients [J]. Thromb Haemost, 2003, 90: 687-695.
- [15] MOHAMMADI ARIA M, ERTEN A, YALCIN O. Technology advancements in blood coagulation measurements for point-of-care diagnostic testing [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2019, 7: 395.
- [16] SAITO H, MATSUSHITA T, KOJIMA T. Historical perspective and future direction of coagulation research [J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2011, 9 Suppl 1: 352-363.
- [17] BOLLIGER D, GÖRLINGER K, TANAKA K A, et al. Pathophysiology and Treatment of Coagulopathy in Massive Hemorrhage and Hemodilution [J]. Anesthesiology, 2010, 113: 1205-1219.
- [18] WHITING D, DINARDO J A. TEG and ROTEM: technology and clinical applications [J]. American Journal of Hematology, 2014, 89: 228-232.
- [19] WEBER C F, GÖRLINGER K, MEININGER D, et al. Point of care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients [J]. Anesthesiology, 2012, 117(3): 531-547.
- [20] SCHÖCHL H, VOELCKEL W, GRASSETTO A, et al. Practical application of point-of-care coagulation testing to guide treatment decisions in trauma [J]. Journal of Trauma & Acute Care Surgery, 2013, 74: 1587-1598.
- [21] SCHMIDT A E, KAROLINA I A, REFAAI M A. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion [J]. American Journal of Clinical Pathology, 2019, 152(4): 407-422.
- [22] AMGALAN A, ALLEN T, OTHMAN M, et al. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH [J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020, 18(8): 1813-1838.
- [23] BOLLIGER D, SEEBERGER M D, TANAKA K A. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice [J]. Transfusion Medicine Reviews, 2012, 26: 1-13.
- [24] PENG H T, NASCIMENTO B, TIEN H, et al. A comparative study of viscoelastic hemostatic assays and conventional coagulation tests in trauma patients receiving fibrinogen concentrate [J]. Clinica Chimica Acta, 2019, 495: 253-262.
- [25] ZENG Z, FAGNON M, NALLAN CHAKRAVARTHULA T, et al. Fibrin clot formation under diverse clotting conditions: Comparing turbidimetry and thromboelastography [J]. Thrombosis Research, 2020, 187: 48-55.
- [26] O'LEARY M A, ISBISTER G K. A turbidimetric assay for the measurement of clotting times of procoagulant venoms in plasma [J]. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2010, 61: 27-31.
- [27] XU X, LIN J, FU F. Optical coherence tomography to investigate optical properties of blood during coagulation [J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16: 096002.
- [28] GRYBAUSKAS P, KUNDROTAS K, SUKACKAS V, et al. Ultrasonic digital interferometer for investigation of blood clotting [J]. Ultrasonics, 1978, 16: 33-36.
- [29] TATARUNAS V, VOLEISIS A, SLITERIS R, et al. A novel ultrasonic method for evaluation of blood clotting parameters[J]. Journal of Medical Ultrasonics, 2018, 45(4): 545-553.
- [30] MAHER M J, MCVEY M J, MOORE M J, et al. Investigat-

- ing the Kinetics of blood coagulation using ultrasound [C]// Glasgow: IEEE International Ultrasonics Symposium, 2019.
- [31] VOLEIŠIS A, KAŽYS R, MAŽEIKI L, et al. Ultrasonic method for the whole blood coagulation analysis [J]. Ultrasonics, 2002, 40: 101–107.
- [32] HUANG C C, WANG S H. Blood coagulation and clot formation studies using high frequency ultrasounds [C]// Montreal: IEEE International Ultrasonics, 2004.
- [33] UZLOVA S G, GURIA K G, GURIA G T. Acoustic determination of early stages of intravascular blood coagulation [J]. Philosophical Transactions, 2008, 366: 3649–3661.
- [34] HUANG D, SWANSON E A, LIN C P, et al. Optical coherence tomography [J]. Science, 1991, 254: 1178–1181.
- [35] FUJIMOTO J G. Biomedical imaging using optical coherence tomography [C]// Technical Digest. Summaries of Papers Presented at the Conference on Lasers and Electro-Optics. Conference Edition, 1998, 6: 51.
- [36] GILGEN H H, NOVAK R P, SALATHE R P, et al. Submillimeter optical reflectometry [J]. Journal of Lightwave Technology, 1989, 7: 1225–1233.
- [37] FERCHER A, HITZENBERGER C, KAMP G, et al. Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry [J]. Optics Communications, 1995, 117: 43–48.
- [38] CHOMA M, SARUNIC M, YANG C, et al. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography [J]. Optics Express, 2003, 11: 2183–2189.
- [39] LEITGEB R, HITZENBERGER C, FERCHER A. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography [J]. Optics Express, 2003, 11: 889–894.
- [40] CHINN S, SWANSON E, FUJIMOTO J. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source [J]. Optics Letters, 1997, 22: 340–342.
- [41] YUN S H, TEARNEY G J, BOUMA B E, et al. High-speed spectral-domain optical coherence tomography at 1.3 μm wavelength [J]. Optics Express, 2003, 11: 3598–3604.
- [42] XU X, YU L, CHEN Z. Effect of erythrocyte aggregation on hematocrit measurement using spectral-domain optical coherence tomography [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2008, 55: 2753–2758.
- [43] XU X, ZHU Q. Sonophoretic delivery for contrast and depth improvement in skin optical coherence tomography [J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2008, 14: 56–61.
- [44] XU X, GENG J, TENG X. Monitoring the blood coagulation process under various flow conditions with optical coherence tomography [J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19: 046021.
- [45] KENNEDY B F, WIJESINGHE P, SAMPSON D D. The emergence of optical elastography in biomedicine [J]. Nature Photonics, 2017, 11: 215–221.
- [46] LARIN K V, SAMPSON D D. Optical coherence elastography – OCT at work in tissue biomechanics [J]. Biomedical Optics Express, 2017, 8: 1172–1202.
- [47] XU X, ZHU J, CHEN Z. Dynamic and quantitative assessment of blood coagulation using optical coherence elastography [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 24294.
- [48] XU X, ZHU J, YU J, et al. Viscosity monitoring during hemodiluted blood coagulation using optical coherence elastography [J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2019, 25(1): 7200406.
- [49] THOUVENIN O, BOCCARA C, FINK M, et al. Cell motility as contrast agent in retinal explant imaging with full-field optical coherence tomography [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2017, 58: 4605–4615.
- [50] KUROKAWA K, CROWELL J A, ZHANG F, et al. Suite of methods for assessing inner retinal temporal dynamics across spatial and temporal scales in the living human eye [J]. Neurophotonics, 2020, 7: 015013.
- [51] FARHAT G, WAX A P, BACKMAN V, et al. Optical coherence tomography speckle decorrelation for detecting cell death [C]// San Francisco: Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering, 2011.
- [52] HUANG Y, WANG S, GUO Q, et al. Optical coherence tomography detects necrotic regions and volumetrically quantifies multicellular tumor spheroids [J]. Cancer Research, 2017, 77: 6011–6020.
- [53] TANG Y, ZHU J, ZHU L, et al. Blood coagulation monitoring under static and flow conditions with optical coherence tomography autocorrelation analysis [J]. Applied Physics Letters, 2022, 120: 163702.

(收稿日期: 2022-11-18)

作者简介:

汤赞(1998-),男,硕士研究生,主要研究方向:光学相干层析成像。

朱疆(1980-),通信作者,男,博士,教授,主要研究方向:生物医学光学成像,E-mail: jiangzhu@bistu.edu.cn。

张玉仙(1999-),女,硕士研究生,主要研究方向:生物传感与医学仪器。



扫码下载电子文档

导读:以集成电路为代表的微纳电子技术不断改变着世界的面貌。微纳电子技术与生命科学的融合,形成了形式多样、功能强大的创新性的工具和方法,助力生命科学、健康医疗的研究及应用。为了及时、集中地反映我国健康医疗领域微电子技术的最新发展及应用成果,《电子技术应用》特在2023年第3期出版“健康医疗微电子”专栏,刊发来自武汉大学等单位的5篇论文,针对本领域的微纳传感技术,生物检测/测量,可穿戴技术等进行研究和讨论。期待本专栏对健康医疗微电子技术的研究和应用能提供有益的参考。

专栏主编



黄成军 博士,研究员(huangchengjun@ime.ac.cn)

现任中国科学院微电子研究所研究员、博士生导师,健康电子中心主任,中国科学院大学未来技术学院生物芯片教研室岗位教授。黄成军教授长期从事微纳智能传感器、生物-微机电系统(Bio-MEMS)技术、脑机接口技术、移动医疗与健康电子方面研究。近年来发表学术论文120余篇,国际、国内发明专利40余项。2015年入选中科院海外高层次人才计划。



刘欢 博士,教授(huan@hust.edu.cn)

华中科技大学集成电路学院、武汉光电国家研究中心双聘教授,博士生导师。主持国家自然科学基金“低功耗半导体气体传感器与集成”优秀青年科学基金项目,湖北省自然科学基金“光电智能生化传感器”创新群体负责人。发表学术论文150余篇,授权国家发明专利40余项。任中国电子学会气湿敏专委会副主任,中国仪器仪表学会传感器分会理事,中国仪器仪表学会微纳器件与系统技术分会理事。



朱疆 博士,教授(jiangzhu@bistu.edu.cn)

北京信息科技大学仪器科学与光电工程学院教授、博士生导师,入选国家青年人才项目,兼任光电测试技术及仪器教育部重点实验室副主任,中国生物医学工程学会生物医学光子学分会青年委员,中国光学学会生物医学光子学分会委员。获华中科技大学学士、硕士学位和清华大学博士学位。2013年至2018年,在美国加州大学欧文分校先后任生物医学成像的博士后研究员和项目科学家。主要研究方向为生物医学检测和成像技术、微流控分析技术等。