

Noninvasive Detection of Hemoglobin Based on Photoplethysmography

XIAO Yang¹, ZHAO Xingqun^{1*}, YU Zhengtao²

(1.School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing Jiangsu 210096, China;

2.Nanjing Osteotech Biotechnology Co., Ltd., Nanjing Jiangsu 210046, China)

Abstract: To determine the total hemoglobin (tHb) concentration noninvasively, a measurement based on multi-wavelength photoplethysmography (PPG) is proposed. The theoretical relationship between tHb content and PPG signals is derived according to modified Lambert-Beer's Law. Then a noninvasive measurement system is conducted to collect PPG signals from fingertip irradiated by 6 kinds of specific wavelength light sources. Finally, the amplitude features of these signals are extracted, and Partial Least Squares Regression (PLSR) and Support Vector Regression (SVR) algorithms are implemented to predict tHb concentration. Experimental results manifest that the predicted values of both regression models are highly correlated with the standard values ($r > 0.7$). SVR achieves better performance, the mean absolute error between predicted values and standard values on all 82 samples is 0.849 8 g/dl, and the correlation coefficient is 0.845 7. This study further confirmed the feasibility of noninvasive detection of tHb concentration and provided a clinically practical prototype.

Key words: total hemoglobin concentration; photoplethysmography; noninvasive measurement; regression analysis

EEACC: 7510J

doi: 10.3969/j.issn.1005-9490.2023.01.011

基于光电容积脉搏波的血红蛋白无创检测技术

肖 杨¹, 赵兴群^{1*}, 俞政涛²

(1.东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏 南京 210096; 2.南京澳思泰生物科技有限公司, 江苏 南京 210046)

摘 要: 提出一种基于多波长光电容积脉搏波 (PPG) 的检测技术, 实现人体总血红蛋白 (tHb) 浓度的无创测量。首先, 根据改进的 Lambert-Beer 定律, 推导 tHb 浓度与 PPG 信号的理论关系。然后, 设计无创检测系统, 采集 6 种特定波长光源照射下的 PPG 信号。最后, 提取信号的幅度特征, 分别应用偏最小二乘回归 (PLSR) 和支持向量回归 (SVR) 算法预测 tHb 浓度。实验结果表明, 两种回归模型的预测值与标准值均具有较高的相关性 ($r > 0.7$)。SVR 模型预测的结果更准确, 在 82 例样本上的预测值与标准值的平均绝对误差为 0.849 8 g/dL, 相关系数为 0.845 7。进一步证实了无创检测 tHb 浓度的可行性, 提供了具有临床实用性的实现方案。

关键词: 总血红蛋白浓度; 光电容积脉搏波; 无创检测; 回归分析

中图分类号: R318.5

文献标识码: A

文章编号: 1005-9490(2023)01-0062-06

全球约有三分之一的人口受贫血症影响^[1], 血红蛋白的浓度水平是临床诊断贫血症的关键指标^[2]。然而, 当前广泛使用的检测方法需要采集血液样本, 会对病人造成创伤, 且由于检测周期长、无法实时监测, 不能在血液透析、分娩等治疗过程中发挥作用。因此, tHb 浓度的无创检测技术具有极高的应用价值。

无创检测人体 tHb 浓度的方法主要有近红外光谱法^[3]、拉曼光谱法^[4]、光声成像法^[5]和视频图像分析法^[6]等。其中, 近红外光谱法具有结构简单、信噪比高的优点, 广受研究人员关注。根据光谱采集方法的不同, 可以将其分为透射光谱和漫反射光谱技术。Aldrich 等人^[7]使用超声传感器测量心脏收缩期血管扩张引起的指尖厚度的变化, 并将其与穿过指尖相同位置的近红外透射光的强度进行归一化, 来估计 tHb

浓度。然而, 透射光的强度还与肤色、探测器角度、组织密度等有关。因此, Jeon 等人^[8]提出了利用多波长光信号本身进行光程长度校正的方法。漫反射光谱法不需要在人体组织进行深度传输, 能够减小组织特异性的干扰。Kim 等人^[9]通过分析可见光照射睑结膜的漫反射光谱来测量 tHb 浓度, 并通过优化光路提高了检测精度。还有研究人员提出了一些新颖的方法, Santra 等人^[10]认为皮肤的“红度”是衡量血液中 tHb 浓度的重要指标, 使用相机拍摄人手掌部位的视频, 从中提取特征, 通过回归分析预测 tHb 浓度。Ahsan 等人^[11]基于类似的原理, 提出了一种基于智能手机的无创 tHb 检测方法。但是, 人体肤色容易受外界环境影响, 且在不同人种之间有很大差异, 所以这类方法测量结果的准确度较低。为此, 有学者提出了动态光谱法^[12], 能够消除人体组织背景噪声对分析

精度的影响,提高光谱信噪比。近年来,机器学习^[13]和人工神经网络算法^[14]也被广泛应用在 tHb 浓度的无创检测技术中。

然而,由于皮肤、肌肉、脂肪等组织背景噪声的干扰,现有的检测方法在测量结果的准确度和测量装置的实用性上有待提高。本研究提出了一种通过分析多种特定波长近红外光照射下的 PPG 信号来定量预测 tHb 浓度的方法,并设计了具有临床实用性的无创检测系统。

1 方法

1.1 基于多波长 PPG 的检测原理

人体组织中的不同成分对光的吸收具有特异性,表现为不同波长的光源穿过同一物质或同一波长的光源穿过不同物质后光的强度的差异。因此,当光束穿过人体组织,透射光的强度受到组织中各种成分含量信息的调制。通过分析透射光谱,就可以实现对某些特定成分含量的检测。

根据改进的 Lambert-Beer 定律^[15],介质对光的吸收程度与介质的浓度、厚度以及光在介质中的传播路径有关,表示为:

$$I = I_0 e^{-aeCd+G} \quad (1)$$

式中: I_0 和 I 分别表示入射光和透射光的强度。 ϵ 为摩尔消光系数, C 为介质的浓度, d 为介质的厚度。 a 表示由于光在介质中的散射而使光程长度延长的倍增因子。 G 为补偿由光电探测器的几何形状和散射造成的光信号损失的修正因子。将公式(1)应用到 n 种介质组成的混合物,可以表示为:

$$I = I_0 e^{-a \sum_{i=1}^n \epsilon_i C_i d + G} \quad (2)$$

tHb 主要包括氧合血红蛋白 (Oxyhemoglobin, O₂Hb) 和还原性血红蛋白 (Reduced Hemoglobin, RHb),以及少量的高铁血红蛋白 (Methemoglobin, MetHb) 和碳氧血红蛋白 (Carboxyhemoglobin, COHb)。在血液中,蛋白质和水是最主要的发色团。而在近红外波段,水和血浆蛋白的摩尔消光系数远小于血红蛋白。因此,在仅考虑血红蛋白的情况下,可以得到:

$$I = I_0 e^{-a(\epsilon_1 C_1 + \epsilon_2 C_2 + \epsilon_3 C_3 + \epsilon_4 C_4) d + G} \quad (3)$$

式中: C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 和 ϵ_1 、 ϵ_2 、 ϵ_3 、 ϵ_4 分别表示上述四种血红蛋白的浓度和摩尔消光系数。

如图 1 所示,在光电容积脉搏波描记法中,PPG 信号由因血管中动脉血部分的吸收产生的交流分量 (I_{AC}) 和因皮肤、骨骼、肌肉、静脉血等恒定成分的吸收产生的直流分量 (I_{DC}) 组成。在实测信号中, I_{AC}

远小于 I_{DC} ,推导可得:

$$\frac{I_{AC}}{I_{DC}} = a(\epsilon_1 C_1 + \epsilon_2 C_2 + \epsilon_3 C_3 + \epsilon_4 C_4) \Delta d \quad (4)$$

式中: Δd 表示心脏收缩和舒张引起的指尖厚度的变化量。

由公式(4)可知,使用多种波长的光源采集 PPG 信号后,即可通过联立方程组,计算出 tHb 浓度。求解这一方程组相对困难,但公式(4)建立了 tHb 浓度与 PPG 信号的幅度之间的相关性。因此,可以从 PPG 信号中提取相关的幅度特征,与标准值做回归分析,实现对 tHb 浓度的无创测量。

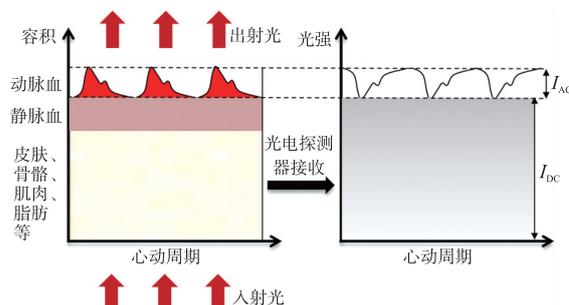


图 1 光电容积脉搏波形成原理

1.2 无创检测系统

本文设计了具有临床实用性的无创检测系统,主要包括信号采集硬件和上位机软件,前者又包括血红蛋白检测探头和主控电路板。硬件部分负责采集 PPG 模拟信号并对其做模数转换;上位机软件负责信号处理和 tHb 浓度的计算。硬件装置与上位机之间通过蓝牙传输数据。系统的整体结构如图 2 所示。

1.2.1 硬件设计

在血红蛋白检测探头的设计上,采用透射光谱法,选择拇指指尖作为测量部位。在波长为 600 nm 至 1 000 nm 范围内,血液中的血红蛋白是最主要的

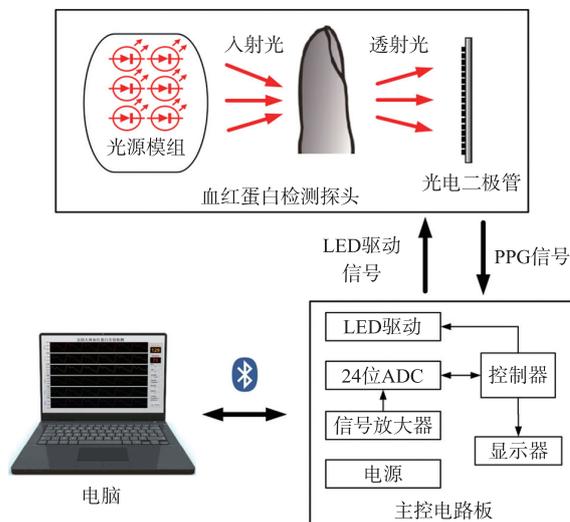


图 2 无创检测系统结构框图

发色团,这一波段被称为“治疗窗口”。因此,本文选择波长为 610 nm、660 nm、740 nm、760 nm、810 nm 和 940 nm 的发光二极管(Light Emitting Diode, LED)作为发射光源。光电探测器使用 OSRAM 公司生产的 BPW-34-BS 型硅基 PIN 光电二极管,其有效感光范围为 350 nm 至 1100 nm。为了降低环境光对 PPG 信号的干扰,探头使用黑色橡胶将测量部位完全包裹。

主控电路板输出 LED 驱动信号控制光源模块的发光时序,对光电二极管接收的 PPG 模拟信号做滤波放大和模数转换后通过蓝牙将数字信号发送至上位机。主控电路板主要包括 LED 驱动电路、信号放大器、模数转换器、蓝牙模组和主控制器。其中,模数转换器采用 TI 公司生产的 ADS122U04 芯片,其具有 UART 接口,采样精度为 24 bits,满足系统对分辨率的要求。主控制器使用 STM32F407VET6 单片机芯片,其主频为 168 MHz。为减小数据采集耗时、提高检测速度,系统采用循环切换采样的方式采集 6 通道 PPG 信号。模数转换器的采样频率为 600 Hz,对单通道信号的采样频率为 100 Hz。主控电路板上的单片机嵌入式程序由 Keil uVision5 开发,使用 C 语言编码。

1.2.2 软件设计

系统需要先对 PPG 信号做数字滤波降噪,然后计算特征参数,才能应用回归模型计算出 tHb 浓度。然而,单片机的浮点运算性能较低,实验测试使用信号采集硬件计算 tHb 浓度的延迟大于 3 s,会降低系统的实时性。为了提高信号处理速度并方便样本数据的采集,本文基于 NI LabVIEW 开发了上位机软件,实现信号处理、tHb 浓度计算、波形可视化和数据存储等功能。

图 3 所示为上位机软件流程。程序运行时,会不断读取蓝牙接收缓冲区的数据,从中解析出 6 个

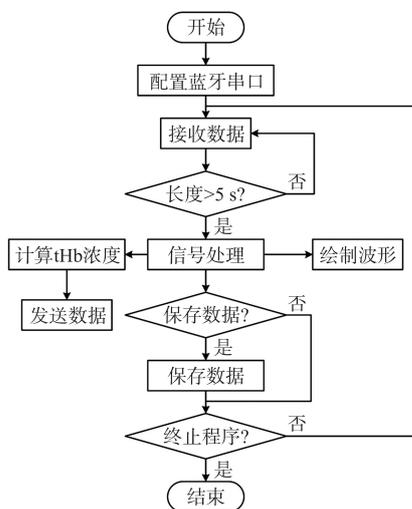


图 3 上位机软件流程图

通道的 PPG 信号。对信号做低通滤波和小波分解重构后将去噪后的信号显示在软件界面上。操作人员可以通过观察波形判断信号质量,并将数据以文本格式保存。使用 NI 高级信号处理工具包(ASPT)提取信号特征点,计算特征参数,根据回归模型计算 tHb 浓度。

1.3 实验设计

1.3.1 样本采集与信号处理

使用本文设计的无创检测系统采集被试者的 PPG 信号做实验分析。在信号采集过程中,被试者保持静息状态。对于每位被试者,连续采集 10 段 PPG 信号,每段信号长度为 5 s。使用 OrSense 公司开发的 NBM-200 血红蛋白浓度计测量被试者的 tHb 浓度值作为标准值,检测耗时约为 60 s。

人体指尖 PPG 信号微弱,且容易受肢体运动和工频信号的干扰。针对系统采集的原始 PPG 信号中存在的 50 Hz 工频噪声,使用截止频率为 20 Hz 的 FIR 低通滤波器去除。通过对滤波后的信号进行小波分解与重构,去除由于肢体运动产生的基线漂移。为真实反映人体心脏搏动和指尖血液容积的变化,对原始信号的交流部分作反转。图 4(a)、图 4(b)所示为信号处理前后的波形,可以看到高频噪声和基线漂移被有效地滤除。

对从每位被试者测得的 10 组数据,计算特征参数后求平均值作为最终的特征集。计算特征的关键是准确地检测 PPG 信号的波峰和波谷的位置和对应的信号幅值。图 4(c)所示为算法自动检测的结果。为减小误差,每一段 PPG 信号的特征点识别结果都经过人工检查,舍弃识别错误的的数据段。

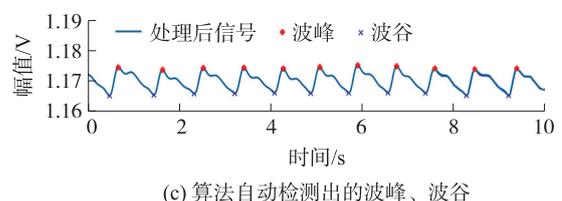
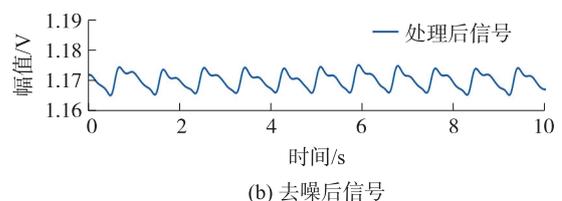
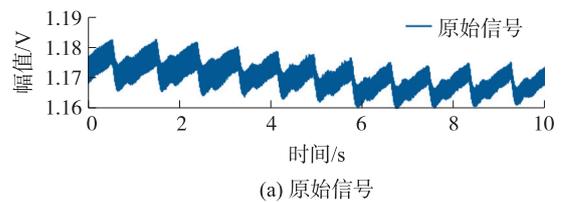


图 4 PPG 信号处理结果

1.3.2 特征计算与回归分析

根据公式(4),血红蛋白浓度与图 1 所示 PPG 信号的 I_{AC} 和 I_{DC} 相关。因此,计算 6 种不同波长光源照射下 PPG 信号的 I_{AC} 和 I_{DC} 分量作为回归分析的特征:

$$I_{AC} = \{I_{AC,610}, I_{AC,660}, I_{AC,740}, I_{AC,760}, I_{AC,810}, I_{AC,940}\} \quad (5)$$

$$I_{DC} = \{I_{DC,610}, I_{DC,660}, I_{DC,740}, I_{DC,760}, I_{DC,810}, I_{DC,940}\} \quad (6)$$

引入参数 R_λ ,将公式(4)改写为:

$$R_\lambda = a(\varepsilon_{1,\lambda} C_1 + \varepsilon_{2,\lambda} C_2 + \varepsilon_{3,\lambda} C_3 + \varepsilon_{4,\lambda} C_4) \Delta d \quad (7)$$

式中: λ 表示 PPG 信号对应的光源波长, $\varepsilon_{1,\lambda}$ 、 $\varepsilon_{2,\lambda}$ 、 $\varepsilon_{3,\lambda}$ 、 $\varepsilon_{4,\lambda}$ 表示 O_2Hb 、 RHb 、 $MetHb$ 和 $COHb$ 在波长为 λ 时的摩尔消光系数。在同一次测量过程中,公式(7)中的 a 和 Δd 是固定值。引入参数:

$$R_{\lambda_i, \lambda_j} = \frac{R_{\lambda_i}}{R_{\lambda_j}} \quad (8)$$

进一步排除了未知量 a 和 Δd 的影响。 O_2Hb 和 RHb 在 810 nm 下的摩尔消光系数接近,因此选择特征:

$$R^* = \{R_{610,810}, R_{660,810}, R_{740,810}, R_{760,810}, R_{940,810}\} \quad (9)$$

以 I_{AC} 、 I_{DC} 和 R^* 作为特征集,基于开源机器学习框架 sci-kit learn 实现偏最小二乘回归(Partial Least Squares Regression, PLSR)和支持向量回归(Support Vector Regression, SVR)算法,对 tHb 浓度标准值进行回归分析。将标准化后的数据按 7:3 随机划分为训练集和测试集,先使用训练集训练模型,再使用测试集对模型进行评估。

2 结果与讨论

2.1 结果

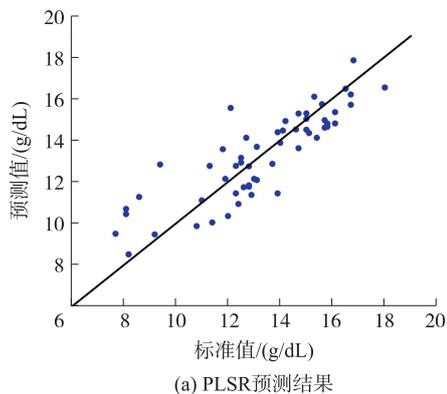
实验共计采集 82 例样本,包括非贫血样本 63 例和贫血样本 19 例。从中随机选择 57 例用作训练集,其余 25 例用作测试集。样本的 tHb 浓度范围为 6.5 g/dL 至 18.0 g/dL,详细信息见表格 1。

表 1 实验样本信息

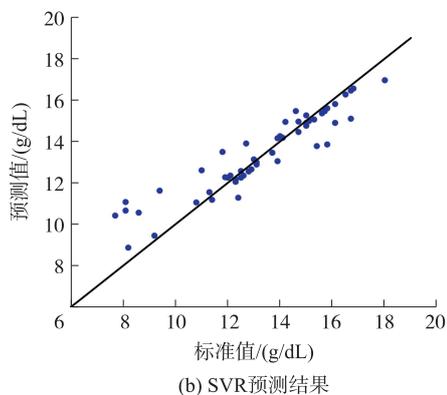
	男性	女性	tHb 浓度范围/(g/dL)
非贫血	38	25	12.1~18.0
贫血	7	12	6.5~11.8
总计	82		

PLSR 和 SVR 算法在训练集上的预测值与标准值的对照结果如图 5 所示,在测试集上的预测结果如图 6 所示。根据算法的预测值与标准值计算平均绝对误差、均方根误差和相关系数,如表 2 所示。在训练集上,使用两种算法预测的 tHb 浓度值与标准值的相关系数均大于 0.85。SVR 预测值的准确度更高,其平均绝对误差为 0.654 5 g/dL,均方根误差

为 0.989 3 g/dL。而在测试集上,两种算法预测结果的准确性均有下降。

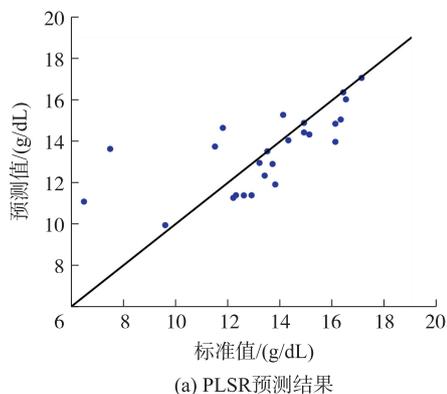


(a) PLSR预测结果

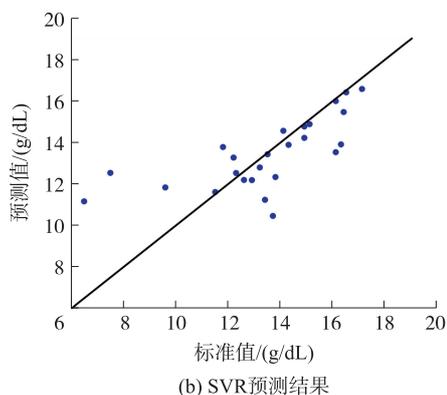


(b) SVR预测结果

图 5 训练集 tHb 浓度预测值与真实值对照散点图



(a) PLSR预测结果



(b) SVR预测结果

图 6 测试集 tHb 浓度预测值与真实值对照散点图

表 2 PLSR 和 SVR 在训练集和测试集上的性能指标

	训练集		测试集	
	PLSR	SVR	PLSR	SVR
平均绝对误差/(g/dL)	1.010 3	0.654 5	1.311 3	1.295 2
均方根误差/(g/dL)	1.279 7	0.989 3	1.927 6	1.895 1
相关系数	0.851 7	0.914 3	0.675 3	0.688 6

对比两种算法的性能指标可以发现,SVR 在训练集和测试集上的表现均优于 PLSR。其在所有样本上预测值与标准值的平均绝对误差为 0.849 8 g/dL,均方根误差为 1.332 4 g/dL,相关系数为 0.845 7。实验结果表明,使用本文提出的方法来无创测量 tHb 浓度的准确度较高。

2.2 讨论

自上世纪 70 年代有学者首次使用近红外光测量哺乳动物血液中 RHb 和 O₂Hb 的浓度变化^[16]以来,针对人体 tHb 浓度的无创检测技术的研究备受关注,相关成果层出不穷。然而,现有的无创检测技术的测量精度相比于传统有创方法仍有较大差距^[17]。本文在现有研究的基础上进行改进,提出了具有更高临床实用性的检测系统,并设计实验验证了系统的可行性。

在信号采集装置上,本文设计的血红蛋白检测探头能够同步采集 6 路 PPG 信号,并具有高信噪比、结构简单、舒适度高的优点。在回归分析模型上,先通过理论推导与 tHb 浓度相关的特征参数,然后使用同类研究中常用的 PLSR 算法和经典机器学习回归算法——SVR 做回归。观察实验结果,两种算法在训练集上的预测结果较好,相关系数大于 0.85,其中 SVR 的平均绝对误差达到了 0.654 5 g/dL。这一结果证实了本文提出的无创检测方法的可行性。然而在测试集上,两种算法的预测性能均有明显下降。其中,误差主要来源是对 tHb 浓度在 6 g/dL~8 g/dL 的贫血样本的预测。贫血患者的心搏出量普遍较低,使系统采集的 PPG 信号的信噪比降低,导致模型预测结果不准确。对比两种算法可以发现,SVR 算法在训练集和测试集上的性能均优于 PLSR,说明 SVR 在解决无创测量 tHb 浓度这类样本量小、参数多的回归问题上更具优势。

3 总结

本文基于改进的 Lambert-Beer 定律和近红外透射光谱技术,提出了人体 tHb 浓度与 PPG 信号的交流、直流分量幅度相关的假设。设计了适用于临床的便携式无创检测系统,采集非贫血和贫血样本的

PPG 信号,从中提取特征用于回归分析。将样本随机划分为训练集和测试集,从平均绝对误差、均方根误差和相关系数上对比了 PLSR 和 SVR 算法的性能表现。实验结果表明:人体 tHb 浓度与本文提出的特征参数具有较高相关性,在全部实验样本上的相关系数大于 0.7;SVR 算法预测值的准确度最高,平均绝对误差为 0.849 8 g/dL。实验结果进一步证实了无创检测 tHb 浓度的可行性。

在未来的研究中,可以通过提高样本的容量和均衡性、加入更多反映被试者个体因素的特征,使测量结果更加准确,以适应临床应用的要求。

参考文献:

- [1] James S L, Abate D, Abate K H, et al. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789–1858.
- [2] WHO. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity [EB/OL]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/185839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf.
- [3] 贾晓冬, 赵兴群, 夏翎. 基于近红外光的无创血红蛋白含量检测系统设计 [J]. *电子器件*, 2019, 42(1): 255–258.
- [4] da Silva W R, Silveira L, Fernandes A B. Diagnosing Sickle Cell Disease and Iron Deficiency Anemia in Human Blood by Raman Spectroscopy [J]. *Lasers in Medical Science*, 2020, 35(5): 1065–1074.
- [5] Liu C, Liang Y, Wang L. Single-Shot Photoacoustic Microscopy of Hemoglobin Concentration, Oxygen Saturation, and Blood Flow in Sub-Microseconds [J]. *Photoacoustics*, 2020, 17: 100156.
- [6] Hasan M K, Sakib N, Love R R, et al. RGB Pixel Analysis of Fingertip Video Image Captured from Sickle Cell Patient with Low and High Level of Hemoglobin [C]// 2017 IEEE 8th Annual Ubiquitous Computing, Electronics and Mobile Communication Conference (UEMCON), New York, NY, USA, IEEE, 2017: 499–505.
- [7] Aldrich T K, Moosikasuwana M, Shah S D, et al. Length-Normalized Pulse Photoplethysmography: A Noninvasive Method to Measure Blood Hemoglobin [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2002, 30(10): 1291–1298.
- [8] Jeon K J, Kim S J, Park K K, et al. Noninvasive Total Hemoglobin Measurement [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2002, 7(1): 45–50.

- [9] Kim O,McMurdy J,Jay G, et al. Combined Reflectance Spectroscopy and Stochastic Modeling Approach for Non-invasive Hemoglobin Determination via Palpebral Conjunctiva[J]. *Physiological Reports*,2014,2(1):e00192.
- [10] Santra B,Mukherjee D P,Chakrabarti D. A Non-Invasive Approach for Estimation of Hemoglobin Analyzing Blood Flow in Palm[C]//2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017), Melbourne, VIC, Australia, IEEE, 2017:1100–1103.
- [11] Ahsan G M T,Gani M O,Hasan M K, et al. A Novel Real-Time Non-Invasive Hemoglobin Level Detection Using Video Images from Smartphone Camera[C]//2017 IEEE 41st Annual Computer Software and Applications Conference(COMPSAC), Turing, Italy, IEEE, 2017: 967–972.
- [12] Wang Y,Li G,Wang H, et al. Dynamic Spectrum for Non-invasive Blood Component Analysis and Its Advances[J]. *Applied Spectroscopy Reviews*,2019,54(9):736–757.
- [13] Acharya S,Swaminathan D, Das S, et al. Non-Invasive Estimation of Hemoglobin Using a Multi-Model Stacking Regressor[J]. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*,2020,24(6):1717–1726.
- [14] Jain P, Bauskar S, Gyanchandani M. Neural Network Based Non-Invasive Method to Detect Anemia from Images of Eye Conjunctiva[J]. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 2020, 30(1): 112–125.
- [15] Nabulsi A A, Abdallah O, Angermann L, et al. New Modification of Lambert-Beer's Law Using Simulation of Light Propagation in Tissue for Accurate Non-Invasive Hemoglobin Measurements[C]//The 2nd International Conference on Applied Mathematics and Pharmaceutical Sciences(ICAMPS), Dubai, United Arab Emirates, 2012: 601–608.
- [16] Jobsis F. Infrared Monitoring of Cerebral and Myocardial Oxygen Sufficiency and Circulatory Parameters[J]. *Science*,1977,198(4323):1264–1267.
- [17] Dietzel F, Dieterich P, Dörries F, et al. Invasive and Non-Invasive Point-of-Care Testing and Point-of-Care Monitoring of the Hemoglobin Concentration in Human Blood—How Accurate are the Data? *Biomedizinische Technik. Biomedical Engineering*,2019,64(5):495–506.



肖 杨(1997—),男,汉族,安徽六安人,东南大学生物科学与医学工程学院,硕士,主要研究方向医学电子学, x_yang@126.com;



赵兴群(1964—),男,汉族,东南大学生物科学与医学工程学院教授,主要研究方向新型医学仪器研制、医学信号检测分析、行波管可靠性技术、金属材料无损检测技术、光纤传感网络技术, ndt@seu.edu.cn。