

分类号 Q64

学号 12020014

U D C 577

密级 公 开

## 工学硕士学位论文

# 血液流变学特性与介电特性关系的研究

硕士生姓名 雷 衡 东

学 科 专 业 生物医学工程

研 究 方 向 生物效应与传感

指 导 教 师 刘培国 教授

国防科学技术大学研究生院

二〇一四年十一月

**Study on the relation between  
hemorhological properties and dielectric  
properties of blood**

**Candidate: Lei Hengdong**

**Advisor: Prof. Liu Peiguo**

**A dissertation**

**Submitted in partial fulfillment of the requirements  
for the degree of Master of Engineering  
in Biomedical Engineering  
Graduate School of National University of Defense Technology  
Changsha, Hunan, P.R.China  
(November, 2014)**

## 独 创 性 声 明

本人声明所呈交的学位论文是我本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表和撰写过的研究成果，也不包含为获得国防科学技术大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文题目： 血液流变学特性与介电特性关系的研究

学位论文作者签名： 雷衡东 日期： 2014年10月31日

## 学位论文版权使用授权书

本人完全了解国防科学技术大学有关保留、使用学位论文的规定。本人授权国防科学技术大学可以保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子文档，允许论文被查阅和借阅；可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

(保密学位论文在解密后适用本授权书。)

学位论文题目： 血液流变学特性与介电特性关系的研究

学位论文作者签名： 雷衡东 日期： 2014年10月31日

作者指导教师签名： 姜明 日期： 2014年10月31日

# 目 录

摘 要 .....	i
ABSTRACT .....	iii
第一章 绪 论 .....	1
1.1 引言 .....	1
1.2 国内外研究状况 .....	3
1.2.1 血液介电特性的研究 .....	3
1.2.2 血液介电特性与血流变特性关系的研究 .....	4
1.3 论文主要工作和结构安排 .....	6
第二章 静态血液介电特性与流变学特性测量方法研究 .....	8
2.1 静态血液的介电特性测量理论 .....	8
2.1.1 血液的三元件模型 .....	9
2.1.2 血液介电特性测量方法 .....	15
2.2 静态血液流变学特性测量方法 .....	19
2.2.1 血液流变学理相关理论 .....	19
2.2.2 血液粘度的影响因素 .....	21
2.2.3 血液流变学检测指标和方法 .....	24
2.3 小结 .....	26
第三章 动态血液介电特性与流变学特性关系研究 .....	27
3.1 动态血液介电特性和流变学特性相关模型 .....	27
3.1.1 Maxwell-Fricke 方程 .....	27
3.1.2 动态血液电导率与血液流变学特性模型 .....	28
3.1.3 动态血液介电常数与血液流变学特性模型 .....	33
3.2 动态血液介电特性与流变特性同时测量系统 .....	34
3.2.1 微通道一泵法 .....	34
3.2.2 血液流变仪法 .....	35
3.3 小结 .....	36
第四章 静态血液介电特性与流变特性测量系统与实际测量 .....	37
4.1 实验环境 .....	37
4.1.1 血液介电特性测量盒 .....	37
4.1.2 二电极法测量系统 .....	38

---

---

4.1.3 四电极法测量系统 .....	39
4.2 NaCl 溶液介电特性和流变特性测量 .....	40
4.2.1 NaCl 溶液介电特性测量 .....	40
4.2.2 NaCl 溶液粘度计算模型 .....	44
4.3 动物测量实验 .....	45
4.3.1 实验准备 .....	45
4.3.2 正常兔血液的介电谱及抗凝剂的影响 .....	45
4.3.3 离体时间对血液介电特性的影响 .....	47
4.3.4 温度对血液介电特性的影响 .....	48
4.3.5 HCT 对血液介电特性的影响 .....	49
4.3.6 粘度对血液介电特性的影响 .....	50
4.4 小结 .....	51
结 束 语 .....	52
致 谢 .....	54
参考文献 .....	55
作者在学期间取得的学术成果 .....	60

## 目 录

表 1.1 血液的成分和功能 .....	1
表 2.1 改进后的 Cole-Cole 方程中各参数拟合值 .....	14
表 2.2 人血液特定频率相对常数和电导率估算结果 .....	14
表 4.1 NaCl 溶液静态介电常数和弛豫时间表达式系数 .....	41
表 4.2 不同浓度的 NaCl 溶液 .....	41
表 4.3 NaCl 溶液扩展型 Jones-Dole 方程各参数值 (25℃) .....	45
表 4.4 动物喂养方式 .....	45
表 4.5 血液处理方式 .....	45

## 图 目 录

图 1.1	血液生理和病理变化与流变性变化的关系 .....	2
图 2.1	血液中单个血细胞等效电路模型 .....	9
图 2.2	不同频率电流流经血液示意图 .....	10
图 2.3	血液的三元件模型 .....	10
图 2.4	单个细胞理想的 Cole-Cole 图 .....	12
图 2.5	血液总阻抗的 Cole-Cole 图 .....	12
图 2.6	血液介电谱和电导率谱 .....	14
图 2.7	血液的 CPE-ZARC 模型 .....	15
图 2.8	四电极法阻抗测量电路模型 .....	16
图 2.9	二电极法量阻抗测电路模型 .....	17
图 2.10	极化阻抗的电路模型 .....	17
图 2.11	电桥法测量血液阻抗的电路模型 .....	18
图 2.12	流体内应力示意图 .....	20
图 2.13	血液表观粘度与 HCT 的关系 .....	22
图 3.1	血液沿血管流动模型 (a) 侧面图 (b) 截面图 .....	29
图 3.2	微通道一泵法实验装置示意图 .....	35
图 3.3	血液流变仪法实验装置示意图 .....	36
图 4.1	实验环境示意图 .....	37
图 4.2	小圆筒测量盒实物图 .....	38
图 4.3	二电极法测量装置 .....	38
图 4.4	四电极法测量装置 .....	40
图 4.5	不同浓度 NaCl 溶液的 Cole-Cole 图 ( $T=25^{\circ}\text{C}$ ) .....	42
图 4.6	不同浓度 NaCl 溶液的介电常数 ( $T=25^{\circ}\text{C}$ ) .....	42
图 4.7	不同浓度 NaCl 溶液的电导率 ( $T=25^{\circ}\text{C}$ ) .....	43
图 4.8	不同浓度 NaCl 溶液介电特性测量与计算误差 ( $T=25^{\circ}\text{C}$ ) .....	44
图 4.9	兔静脉血阻抗图 .....	46
图 4.10	兔静脉血介电特性测量结果 .....	46
图 4.11	兔血液介电特性随离体时间的变化规律 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ ) .....	47
图 4.12	兔血液介电特性与离体时间关系 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ ) .....	48
图 4.13	兔血液介电特性随温度的变化规律 .....	49
图 4.14	兔血液介电特性与温度的关系 .....	49
图 4.15	兔血液介电特性随血细胞压积的变化规律 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ ) .....	50

---

---

图 4.16	兔血液介电特性与血细胞压积的关系 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ ) .....	50
图 4.17	兔血液介电特性随粘度变化规律 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ ) .....	51



## 摘 要

血液疾病已成为影响人类健康的恶疾之一。目前,大多数血液检测方法都为侵入式或者体外检测,不仅对人体存在伤害,还难以准确地检测血液性质。血液疾病的发生一般伴随着血液流变学特性的变化,进而影响血液整体的介电特性。因此,研究血液流变特性与介电特性的关系有助于使用电磁学方法对血液的状态进行非侵入式检测,为诊断某些血液疾病发挥重要作用。

本文主要针对血液的介电常数和电导率与血流变特性的关系展开研究。首先,基于经典的血液三元件模型,介绍了血液介电特性的相关理论。通过对阻抗法、电桥法等介电特性测量方法的比较,选取二电极法和四电极法相结合的方法对血液介电特性展开测量。介绍了血液流变学的相关理论,重点探索了血细胞压积、红细胞变形性等因素对血液粘度的影响,总结了血液流变特性的测量指标及方法。

其次,基于血液的 **Maxwell-Frick** 方程,详细推导了动态血液电导率与血流变特性的理论模型。进一步对血液介电常数和血流变特性的关系展开研究,初步建立了介电常数与粘度、血细胞压积等参数的关系。同时介绍了动态血液介电特性与血流变特性的同时测量装置,为实时研究两者关系奠定基础。

最后,基于兔高血脂模型,在 10kHz-100MHz 频段内对血液介电特性进行了实际测量。实验对不同浓度 **NaCl** 溶液的介电常数和电导率进行了测量,通过与 **NaCl** 溶液介电特性的理论模型进行比较,验证了测量系统的准确性。在此基础上,测量了不同血流变条件下血液的介电特性,并进行了回归分析,结果证明血流变特性与介电特性强相关。

**关键词:** 血液; 介电常数; 电导率; 血流变特性; 非侵入检测

## ABSTRACT

Blood disease has become one of the most common diseases affecting human health. Currently, most of blood detecting methods are invasive or implemented *in vitro*, which might only hurt the human body, but also difficult to detect properties of blood accurately. In general, Blood diseases occur accompanied by changes in hemorheology, affecting the overall dielectric properties of blood thereby. As a result, studying on the relationship between hemorheological and dielectric properties of blood can facilitate the non-invasive detection of blood properties, which adopt the electromagnetic methods. Moreover, it plays a significant role in diagnosing of certain blood disorders .

This paper focuses on the research of relationships between dielectric properties, namely permittivity and conductivity, and rheological properties of blood. First, relevant theories of dielectric properties of blood are introduced, which are based on the classical three-element model of blood. According to the contrast among several dielectric properties measurement methods, such as impedance method and the electrical bridge method, a combination of second-electrode method and four-electrode method is selected as the ultimate measuring method. In addition, this thesis introduces the related theory of blood rheology, exploring the hematocrit, red blood cell deformability, aggregation and other factors that affect blood viscosity as a focal point, and summing up the measuring indexes and methods of hemorrheology characteristics.

Secondly, a theoretical model of the relationship between the conductivity of flowing blood and hemorheological properties is derived in detail, which is based on the Maxwell-Frick equation of dynamic blood. Furthermore, the relation of blood dielectric constant and rheology characteristics is explored, as a result of which an elementary relationship between the dielectric constant and flow velocity, blood apparent viscosity, hematocrit and other parameters is established. The simultaneous measuring system of dynamic dielectric properties of blood and rheology characteristics are also introduced in this paper, laying the foundation for the real-time study of the relationship between the two properties.

Finally, the dielectric properties of blood were measured experimentally in the frequency range between 10kHz-100MHz based on a hyperlipidemia rabbit model. The dielectric constant and conductivity of different concentrations of sodium chloride solution are measured in the experiment firstly. Then, by comparing the measured data with the theoretical data of sodium chloride solution , the accuracy of the measurement system is verified . On this basis of the verification, dielectric properties of blood flow under different hemorheological conditions are measured. Further, regression analysis show a strong correlation between the rheological and dielectric properties of blood.

Key Words: Blood; permittivity; conductivity; hemorheological properties;  
non-invasive detecting

# 第一章 绪 论

## 1.1 引言

血液是由血浆（blood plasma）和其中悬浮的血细胞（blood cells）组成的，在血管和心脏内循环流动的不透明红色液体。其中，血细胞中含有红细胞（erythrocyte）、白细胞（leukocyte）、血小板（platelet），约占血液的 45%；血浆则由大量水分和其中包含的脂蛋白、血浆蛋白、无机盐、激素、氧、细胞代谢产物等组成，约占血液的 55%，如表 1.1 所示。

表 1.1 血液的成分和功能

成分	百分比或每立方毫米含量		特征	功能
血浆 (55%)	水	91%~92%	淡黄色、半透明 液体	运载血细胞,运 输养料和代谢 废物
	蛋白质	约 7%		
	葡萄糖	0.1%		
	无机盐	0.9%		
血细胞 (45%)	红细胞	400~500 万	两 面 凹 圆 盘 状, 无细胞核, 含血红蛋白	运输氧和部分 二氧化碳
	白细胞	0.5~1 万	形态多样, 比 红细胞大, 有核	吞噬细菌 防御作用
	血小板	10~30 万	个体最小, 形 状不规则, 无核	促进止血 加速凝血

血液是生物体的重要组成部分之一，在生物的生命活动中发挥关键作用。血液的基本功能是将外界吸入的氧气和摄入的营养物质运输到各组织，同时将代谢产生的废弃物运输至肺、肾等器官排出体外，以维持生物体正常的新陈代谢。此外，血液还在体液调节、内环境稳定的维持、免疫防御等方面发挥不可替代的作用。

血液的物化状态与血液乃至生物体的生理状态密切相关。一方面，糖尿病、动脉粥样硬化、血栓、冠状动脉慢血流、高血压等疾病会引起血液的流动速度、粘滞性、红细胞压积（HCT）等性质的变化<sup>[1-6]</sup>，如图 1.1 所示。通过对血液物化性质的检测，可以很好地反映血液的生理状态变化，从而对机体的生理和病理变化作出有效的预测。另一方面，在疾病的治愈过程中，机体的血流变状态也会随之改变。有报道指出，在肾移植手术前后，患者的全血粘度显著下降，红细胞聚集指数降低<sup>[7]</sup>。检测患者治疗过程中的血流变特性变化，有助于动态地掌握患者的

恢复情况，加快治疗进程。目前，血液检查已成为医院健康检查的常规项目，是临床上诊断病情的重要依据。然而，对于血液流动性、粘滞性等特性的检查还有待进一步发展。

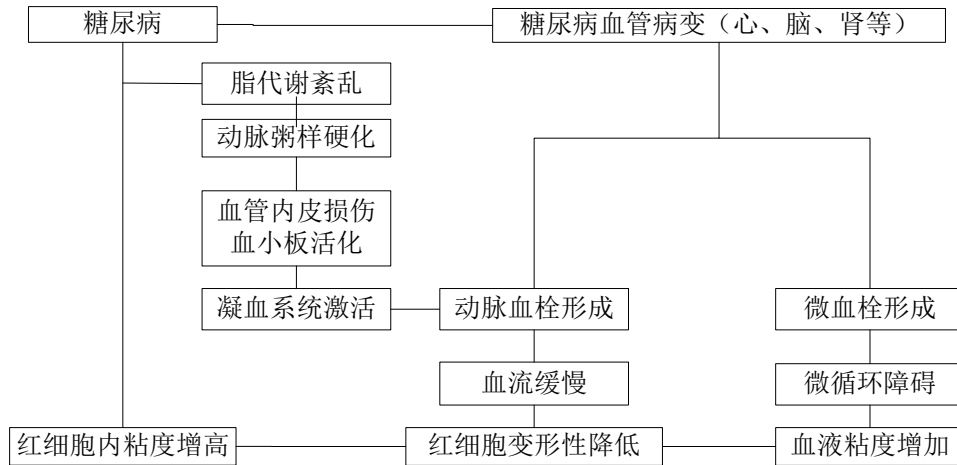


图 1.1 血液生理和病理变化与流变性变化的关系

血液流动性和粘滞性是血液流变学研究的对象之一。血液流变学是研究全血中的无形成份（如血浆）的流动（flow）规律和有形成份（血细胞）变形（deformation）规律的学科。除血液的流动性和粘滞性外，它还包括对血液中红细胞等成分的聚集性和变形性研究、以及血液组分变化的研究等。目前，临床和研究上已有多种仪器和技术应用于血流变特性的检查研究，包括旋转式粘度测量血液粘度、毛细管粘度计测量血浆粘度、血细胞比积法测量红细胞压积<sup>[8]</sup>、Westergren 方法测量红细胞沉降速率（Erythrocyte sedimentation rate, ESR）<sup>[9]</sup>、激光衍射法测量红细胞变形能力<sup>[10]</sup>等。然而，这些技术手段许多是侵入式检测，可能对人体造成伤害。此外，市场上血液流变学检测仪器品种繁杂，但却缺乏统一规范的质控和检测标准，一个机构或一种仪器得到的血流变检查的结果，往往很难适用于别的场合。因此，迫切需要开发新的非侵入式的、更简捷的技术方法。血液介电特性与血流变特性的关系，提示研究者从介电特性测量的角度开发检测血流变特性的新方法。

血流变特性的改变往往引起血液介电特性（介电常数和电导率）的改变。红细胞变形等血流变特性的改变，一方面引起血液宏观特性（如表观粘度）的改变，另一方面，也会引起血液中细胞、分子等电学性质的改变，进而导致血液介电特性发生变化。检测血流变特性变化过程中介电特性的改变，有助于从电磁学角度研究血流变过程，揭示相关疾病的病理机制。

本课题的研究目的是从宏观和微观层次，研究血流流变特性与其介电特性之间的关系，建立起血液流变特性与介电特性关系模型，为开发基于介电特性测量的、非侵入式的血流变特性检测和临床诊断奠定基础。

论文首先介绍了血液介电特性和流变特性的相关理论和测量方法,随后阐述和推导了动态血液介电常数、电导率与切变率、粘度等流变学参数关系的理论模型。最后,针对高血脂兔模型,研究了 HCT、粘度等参数对血液介电特性的影响。实验结果表明,血液的介电特性与流变学特性密切相关,尤其电导率与流变学特性强相关。论文将血液介电特性这一电磁学特性,与血液的流变特性这一流体力学特性在生物组织的基础上结合起来,揭示了二者之间的关系,对血液及血液疾病非侵入式检测的发展有着重要的促进作用。

## 1.2 国内外研究状况

血液组织作为生物组织之一,其介电特性同其他生物组织一起,自 19 世纪末就得到广泛研究。血液可看作由电解质特性的血浆和具有容性细胞膜的血细胞共同组成的混合物,在交变电场作用下,血液这种独特的生物构成决定了它具有阻容抗特性。当血液在体内流动时,其流变特性时刻处于变化之中,造成血液整体或组分电学结构和性质的改变。针对血液流变特性对介电特性的影响和作用,国内外科学家进行了大量的探索。

### 1.2.1 血液介电特性的研究

血液的介电特性研究是随着生物组织介电特性的研究发展起来的。1924 年,美国科学家 Hugo Fricke 对悬浮液体中椭圆颗粒的电导率和电容进行了研究,建立了椭球形粒子的电导率、电容与粒子浓度、轴比等参数的数学模型<sup>[11]</sup>。随后, Fricke 与 Sterne Morse 将该数学模型应用到血液中,建立了血液的等效电路模型,并通过实验发现,在低频时,血液的电阻和电容与电流频率无关,而当频率高于某特定频率后,电阻和电容值都开始下降<sup>[12]</sup>。1957 年, Schwan 等人研究了部分生物组织和细胞悬浮液的电特性,提出生物组织在电磁场中由于介电弛豫现象,存在  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三个色散区,成为生物组织,特别是血液组织介电特性研究的基础<sup>[13]</sup>。同一时期,美国的 Cole 兄弟提出了以复阻抗实部为横轴、虚部为竖轴的 Cole-Cole 阻抗图和 Cole-Cole 模型理论,很好地模拟了生物组织的介电特性<sup>[14]</sup>。1993 年, Tian-xian Zhao 等人对 Fricke 提出的三元件模型进行了更深入的研究,并使用电阻抗法测量了血液的阻抗,得到三元件模型各参数值<sup>[15]</sup>。T. Chelidze 研究了 30Hz-30MHz 频段血液的复介电谱与血细胞浓度、温度及周围环境的关系,并给出了 Cole-Cole 方程中弛豫时间的分布函数<sup>[16]</sup>。不同于以往研究者对血液  $\beta$  色散的研究,2011 年, S. Abdalla 测量了低频段血液  $\alpha$  色散区的介电特性,并研究了弛豫时间对介电损耗的影响<sup>[17]</sup>。

血液的介电特性变化及极化弛豫区域,决定了目前血液介电特性的研究主要

集中在 100MHz 以下频段,采用的方法主要为阻抗测量方法。常用的方法主要有:电桥法、二电极法、四电极法、波导短路法、反射法等,其中二电极法应用较为普遍,具有较高的精确度。此外,1981 年,S.C.Kashyap 使用 Von Hippel 波导短路法测量了-30 °C~25 °C 范围内,血浆的复介电常数实部和虚部的变化趋势,发现温度在低于冰点时,血浆的复介电常数实部、虚部都随温度上升而增大,温度高于冰点时,复介电常数先增大后逐渐趋于平缓<sup>[18]</sup>。F. Jaspard 等则使用终端开路同轴反射法在 1MHz-1GHz 频段测量了人和动物血液的介电常数和电导率的温度依赖性。研究表明,在该频段,血液的介电常数对温度改变不敏感,而电导率则非常敏感,随温度变化明显<sup>[19]</sup>。2008 年,Zuyao Chang 等人比较了血液电阻抗测量的二电极法和四电极法,发现当频率高于 1MHz 时,血液的三元件模型将不再适用,若用常相角(CPA)元件代替血细胞电容,同时加入血浆中液体电容这一元件,能够得到更符合测量结果的血液等效电路模型<sup>[20]</sup>。

国内的研究主要集中在测量人和动物血液的介电谱上。中国医学科学院鲁勇军等人于 1994 年使用同轴传输线反射法在射频频段测量了大量健康人体血液红细胞悬浮液的介电常数和电导率,证明年龄对血细胞的介电特性有显著影响<sup>[21]</sup>。四川大学黄华等人于 2005 年使用血液宽频电特性测试系统测量了人血液在低频段的幅频和相频特性<sup>[22]</sup>。宁波大学马青团队从 2006 年到 2010 年间,运用交流阻抗法分别测量了 0.1 MHz-100 MHz 频段大鼠血液细胞<sup>[23, 24]</sup>、健康人血液样本<sup>[25, 26]</sup>、家兔血液细胞<sup>[27]</sup>的复阻抗谱、介电谱、Cole-Cole 图等血液细胞的介电参数,建立了多种血液细胞的电生理学参数和介电谱的数学模型<sup>[28]</sup>。

### 1.2.2 血液介电特性与血流变特性关系的研究

自 1948 年 Copley 提出生物流变的概念后,1951 年血液流变学迅速兴起。几乎在同一时期,研究者们开始将注意力转入研究血液介电特性与血流变特性之间的关系之中,希望使用介电特性测量技术实现对血流变特性的非侵入式测量,在临床血液疾病检测上发挥作用。

国外学者对血液介电特性和血流变特性关系的研究早已有之。1945-1975 年间,Rosenthal<sup>[29]</sup>、Hirsch<sup>[30]</sup>、Hill<sup>[31]</sup> 等人的团队分别将生物组织介电特性测量技术应用于血液,发现血液的电导率或电阻率与血液的 HCT 的具有强相关性。1994 年,美国的 Kichul Cha 等人在前人的基础上测量了低频(50 kHz)和低频(1 MHz)两个频率血液的复阻抗,得到了更精确的 HCT 与血液在低频和高频的复阻抗实部和虚部的关系式<sup>[32]</sup>,开创了由介电特性预测血流变特性的研究。1998 年,土耳其科学家 Yekta Ulgen 研究发现,Cole-Cole 图各参数都与血液的 HCT 成线性关系<sup>[33]</sup>。瑞典科学家 H. Beving 等人根据 Maxwell-Wagner 效应,在  $\beta$  色散区,即 0.2-10 MHz

频段研究了血液 HCT 对血液介电性质的影响,发现膜特性电容与血液中血浆含量密切相关,被血浆或等渗溶液稀释后的血液特性膜电容显著减小<sup>[34]</sup>。2010 年, S. Abdalla 等人在 10 kHz-1 MHz 频段研究了血液交流电容、介电常数与血液粘度的关系,提出了血液电阻率与粘度的经验公式<sup>[35]</sup>。

二十一世纪以来,研究者开始由静态血液介电特性与血液组成关系的研究,转入动态血液介电特性与血流变关系的研究,重点关注各生理现象引起的血流变特性变化过程中的介电特性变化。2000 年,以色列科学家 A. Pribush 等人通过测量不同切变率下血液电容变化,对红细胞聚集和解聚过程进行了动态研究<sup>[36]</sup>。2003 年,荷兰科学家 G.A.M. Pop 等人研究了发炎情况下红细胞聚集引起的血液粘度和电阻抗的变化,证明血液粘度与红细胞膜电容强相关<sup>[37]</sup>。2004 年, Corneliu Balan 等人则关注在 Poiseuille 和 Couette 两种简单切变场下,血液的介电常数和电导率的实验测量,结果表明,在切变场下,血液的介电谱对切变率的改变非常灵敏<sup>[38]</sup>。N. Antonova 等人在 2006 年证明了血液电导率与血液流变特性(切变率、HCT 等)密切相关<sup>[39]</sup>,2010 年在稳定和非稳定的流动条件下,研究了血液粘度和电导率对葡聚糖浓度、聚乙二醇浓度、切变率的依赖性<sup>[40]</sup>。2009 年,埃及科学家 O.S. Desouky 对糖尿病患者血液中红细胞的血流变和电学特性展开了研究,结果表明,与正常人血液相比,患者血液的粘度升高,红细胞聚集增加而变形能力降低;同时其相对介电常数、介电损耗和交流电导率显著增加<sup>[41]</sup>。2012 年,意大利科学家 A. Affanni 等人在模拟血管的人造微管道内,研究了白色血栓发生与血液阻抗谱变化的关联<sup>[42]</sup>。韩国 Byoung-Kwon Lee 等人在微通道内同时使用介电特性测量方法和光学方法检测红细胞的聚集现象,发现在切变率逐渐减小的情况下,血液电阻抗和电容的变化与光学变化相一致,揭示了电学方法观测红细胞聚集现象的可能性<sup>[43]</sup>。

国内对血液介电特性与流变特性的研究虽然起步较晚,但也取得了一定的进展。王鸿儒,文宗曜等人于 1983 年、1989 年、1994 年分别研究了血液电阻率与血液粘度、电导率与切变率之间的关系,得出了电阻率与粘度呈线关系,电导率与红细胞变形性成指数函数关系的结论,并在此基础上发展了运用电导纳体积描记术无损测量血液粘度的方法<sup>[44-46]</sup>。1997 年,王慧艳等用化学方法使红细胞膜上的蛋白质变性,影响红细胞变形能力,结果发现血液的电阻抗和膜电容降低<sup>[47]</sup>。2000 年,傅永锋通过对临床大样本的血液粘度和介电特性数据进行最小二乘法和 Chebyshev 拟合,得到了更适于临床的粘度和电阻率的关系式<sup>[48]</sup>。吴明海等人对脑血管病人的血液电阻率进行了研究,发现 HCT 与血液电阻率成线性关系<sup>[49]</sup>。胡茂青等人在 1Hz-10MHz 频段内对正常和糖尿病患者的血液组分的电阻抗和负相移变化进行了研究,发现血液组分中,电阻抗由大至小依次为红细胞、全血、血浆、血清,负相移则相反<sup>[50]</sup>。黄海滨等根据 Maxwell-Wagner 理论和血液电特性模型,



建立了血液电阻抗与红细胞聚集体半径的关系，通过对血液电阻抗的测量，实现对红细胞聚集体半径变化的测量与评价<sup>[51]</sup>。储慧民等在 0.01MHz-110MHz 频率范围内，研究了全血细胞介电特性对血液内部成分的依赖性，发现全血细胞介电特性对 HCT 依赖最大，并部分依赖于血糖和血沉<sup>[52]</sup>。

目前，国内外研究者对血液介电特性与血流变特性的研究取得了不少有意义的成果，但仍存在很多不足：1. 各研究者所采用的介电特性和血流变特性测量技术、设备各不相同，很多都是由自己研制开发。目前的研究虽然以商品化的仪器设备为主，但其实验设计、实验操作仍然不够规范，很难对各自的实验结果进行有效的评价；2. 血液样本来源多样，处理的方式也大相径庭，虽然有助于研究各种状态血液的介电特性与血流变特性，但相互的实验结果不能很好地进行对照，离散性较大；3. 目前的研究大多仍是在非生物材料制成的测量盒或试管内进行，无法体现血管对血液介电特性和流变特性的影响，也不能实现在体的血液测量，获得的实验结果与在体结果必定存在差别，对临床应用有较大影响；4. 大多数研究主要针对某单一血流变变量对血液电导率或介电常数的影响，但实际上，血液介电特性的改变受到多种血流变特性的影响，尤其受到切变力的影响，目前的研究主要集中在静态血液的研究，对动态血液的研究相对较少。

综上，本文在 10 kHz-100 MHz 频段对静态和动态血液的介电特性和血流变特性的测量进行了较为全面的探索，对探究血液介电特性和流变特性的关系具有重要的意义，有助于运用血液介电特性测量方法研究血流变特性，在理论和临床上都具有积极的作用。

### 1.3 论文主要工作和结构安排

血液的介电特性是血液对电磁场响应的特性表征，具有频率依赖性和介电弛豫现象。由于血液的复杂组成和流变特性，在进行介电特性测量时必须考虑到各种内部因素和外部因素的影响，排除干扰，同时要保证测量的可行性、实时性和准确性。对于血液的流变特性测量则需要充分保证血液的结构和生理的完整性，进行实验时要考虑到血沉、血细胞破裂等各种情况，采取正确的方式避免发生此类情况或甚至加以利用。

本文在 10 kHz-100 MHz 频段内深入分析了血液介电特性测量的方法，利用等效的三元件模型和改进后的三元件模型对血液的介电常数和电导率进行了测量和计算；分别分析了血液在静态和动态下流变特性的测量方法和技术，并综合血液的介电特性测量方法，提出了一种方便的同时测量血液介电特性和流变特性测量的方法；通过对 NaCl 溶液介电特性实测数据与理论数据的比较，验证了介电特性测量方法的可靠性与准确性；最后，在不同血流变条件下，对静态新西兰大兔血

液的介电特性进行测量，得到了介电特性与流变特性的关系。

第一章主要介绍血液介电特性和流变特性研究的相关背景，以及国内外在该领域的相关研究，并提出了本文的研究内容。

第二章首先介绍了血液介电特性研究的相关理论，重点就血液的三元件模型、Cole-Cole 方程和血液介电特性测量计算方法作了简要的介绍和分析，针对所研究的 10 kHz-100 MHz 频段内血液的介电特性，选用交流电阻抗法测量血液复阻抗，并且给出了介电常数和电导率的计算模型。其次介绍了血液流变学的相关理论，重点介绍了各种血流变参数的意义及检测方法，并选取粘度和 HCT 作为静态血液流变学特性的研究重点。

第三章针对血液在体内的流变特性，分别分析了血液静态和动态介电特性、流变特性测量的差异，对静态介电特性测量系统进行了改进，介绍了适用于动态测量的血流变检查方法。最后将动态血液介电特性测量系统和血流变测量系统结合起来，建立同时测量系统。

第四章在上述理论、方法、测量系统和计算模型的基础上，针对静态兔血液介电特性和血流变特性的关系进行了实验研究。首先介绍了实验系统，通过对 NaCl 溶液的介电特性测量，验证了实验系统的准确性。在不同的离体时间、温度、抗凝剂、HCT、粘度条件下测量计算了离体兔血液的介电常数和电导率，建立起血液介电特性与血流变相关数学模型。

结束语对本文的工作、取得的成果、存在的不足进行了总结，并指出后继的研究方向和可能得到的成果。

## 第二章 静态血液介电特性与流变学特性测量方法研究

血液组织的结构组成、生理状态与其他生物组织存在许多差别，因此测量得到的介电特性也会存在很大差异。此外，对于离体的血液，静置后由于受到凝血因子、血细胞自身沉降等的影响，在没有加入抗凝剂的情况下不可避免地会发生凝血、血细胞沉降等现象，从而极大地影响血液的介电特性。因此，在对血液进行介电特性测量时，必须要考虑到离体时间和抗凝剂对介电特性的影响。另一方面，血液中细胞和分子的活动受到温度的影响，其电特性也随温度改变，因此有必须考虑到温度因素。

虽然静态血液有其固有的一些特点，但其本质与其他生物组织一样，都是由细胞（血细胞）和细胞间质（即血浆）组成的。因此血液介电特性测量的原理和方法与其他生物组织的介电特性测量大致类似，都是使待测组织与测量系统耦合在一起，测量出与介电特性相关的参数，再通过测得的参数与所求的介电参数之间的关系式，计算得到介电常数和电导率。考虑到静态血液的特点，需要在测量探头与测量盒上做改进，并选取适当的工作频段，测量选定频段的血液的电学参数，根据关系式转化为介电常数和电导率。

静态血液的血流变特性主要体现在血液内部各成分的组成（如 HCT）、变化（红细胞聚集等），及宏观的流变特性（如粘度）上。对于血液流变学特性的检测，目前在商业和临床上已有许多仪器进行检测，如旋转式粘度计、毛细管粘度计等。

本章主要针对低、中、高全频段 10 kHz-100 MHz 静态血液介电特性测量的特点，就静态血液介电特性测量的相关模型，介绍了阻抗测量的相关理论方法，以及介电常数和电导率计算的数学模型，最后介绍了血液流变学的相关理论及流变学特性测量的方法。

### 2.1 静态血液的介电特性测量理论

血液的介电特性表示血液对电磁场的响应特性，是血液组织吸收和耦合电磁能的特性表征<sup>[53]</sup>。血液的介电特性可用介电常数 $\epsilon$ 和电导率 $\sigma$ 来表示，并可用复相对介电常数描述上述两个参数。复相对介电常数的表达式为：

$$\epsilon_r^* = \epsilon_r' - j\epsilon_r'' = \epsilon_r' - j\frac{\sigma}{\omega\epsilon_0} \quad (2.1)$$

其中，复相对介电常数实部 $\epsilon_r'$ 为待测的血液的相对介电常数，表示血液组织对电磁场的吸收能力；虚部 $\epsilon_r''$ 与待测的电导率 $\sigma$ 相关，表示血液组织对电磁场的

传导能力或介电损耗； $\varepsilon_0 \approx 8.854 \times 10^{-12} \text{ F/m}^{[53]}$ ，为自由空间的介电常数， $\omega$ 为施加电磁场的角频率。

一般来说，血液的介电常数和电导率不能直接测得，需要根据直接测量的参数与介电常数和电导率的关系式，进一步计算得到。目前常用的血液的介电常数和电导率的测量方法为阻抗法。阻抗法的基本原理是通过测量血液的复阻抗，由复阻抗与介电特性的计算得出介电常数和电导率。

### 2.1.1 血液的三元件模型

血液由可变形的血细胞和液相的血浆组成这一结构特点决定了血液在电磁场中的介电特性表现为阻容抗特性。一方面，血浆是由各种分子和离子组成的混合导电液体，因而仅具有电阻特性；另一方面，血液中含有大量的血细胞，这些血细胞由于含有脂分子双层（lipid bilayer）结构的细胞膜，当对血细胞施加适当的电场时，血细胞膜充电和放电，表现出电容特性。同样，细胞内液也表现为阻容抗特性，因为血细胞内液中含有的某些细胞器也具有双层膜状结构，如白细胞。若假设血液中单个血细胞的细胞膜的电阻和电容分别为  $R_m$  和  $C_m$ ，细胞内液的电阻和电容分别为  $R_i$  和  $C_i$ ，细胞外液的电阻和电容分别为  $R_e$  和  $C_e$ ，则由上述分析可知，单个血液细胞及其周围环境的等效电路模型可由图 2.1 所示的电路表示。

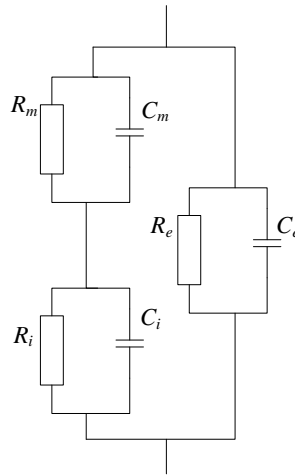


图 2.1 血液中单个血细胞等效电路模型

1910 年，Hoger 的实验发现，破坏红细胞的细胞膜后，血液的电阻将大大减小<sup>[62]</sup>，说明红细胞的细胞内液导电性很强。因此，当对血液施加不同频率的电场时，其电流途径不同：（1）当对血液施加直流电或低频电流时，电流将绕过血细胞，只流经细胞外液；（2）当对血液施加高频电流时，细胞膜电容的容抗随之减小，电流将穿过细胞膜和细胞内液，如图 2.2 所示。

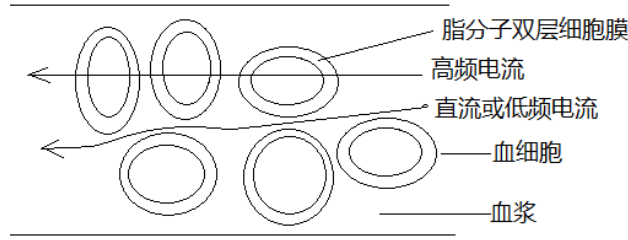


图 2.2 不同频率电流流经血液示意图

考虑到血液在低频率下表现出血细胞膜电阻  $R_m$  大，内外液电容  $C_i$ 、 $C_e$  小的性质，研究者将血液简化为只包含血浆总电阻  $R_p$ ，红细胞内液总电阻  $R_i$  和红细胞的细胞膜总电容  $C_m$  的三元件模型<sup>[15]</sup>，如图 2.3 所示。

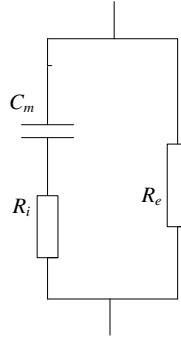


图 2.3 血液的三元件模型

#### 2.1.1.1 血液三元件模型的参数分析

由于三元件模型中存在血细胞膜电容，细胞膜总阻抗为复阻抗形式：

$$Z_m^* = \frac{1}{j\omega C_m} \quad (2.2)$$

于是细胞内液和细胞膜总阻抗  $Z_1^*$  为

$$Z_1^* = Z_m^* + Z_i^* = \frac{1}{j\omega C_m} + R_i \quad (2.3)$$

从而易计算出血液总阻抗  $Z^*$  也为一复阻抗形式，即

$$\frac{1}{Z^*} = \frac{1}{R_p} + \frac{1}{\frac{1}{j\omega C_m} + R_i} \quad (2.4a)$$

$$Z^* = \frac{R_p(1 + j\omega C_m R_i)}{1 + j\omega C_m (R_p + R_i)} \quad (2.4b)$$

进而可得到复阻抗幅值为

$$|Z^*|^2 = Z^* \cdot \overline{Z^*} = \frac{R_p(1+j\omega C_m R_i)}{1+j\omega C_m(R_p+R_i)} \cdot \frac{R_p(1-j\omega C_m R_i)}{1-j\omega C_m(R_p+R_i)} \quad (2.5a)$$

$$|Z^*| = \left( \frac{R_p(1+\omega^2 C_m^2 R_i^2)}{1+\omega^2 C_m^2 (R_p+R_i)^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.5b)$$

理论上只要分别测量得到三个角频率  $\omega_1$ ,  $\omega_2$ ,  $\omega_3$  下的血液复阻抗的幅值  $|Z^*(\omega_1)|$ ,  $|Z^*(\omega_2)|$ ,  $|Z^*(\omega_3)|$ , 求解三个不同频率下的式 (2.5b) 组成的方程组, 即可得到三元件模型参数  $R_p$ ,  $R_i$  和  $C_m$  分别为:

$$R_p = K_0^{\frac{1}{2}} |Z^*(\omega_1)| \quad (2.6a)$$

$$R_i = \frac{R_p}{\left( \frac{K_0[K_1 - K_0 - F_1(1-K_0)]}{K_1 - K_0 - F_1 K_1(1-K_0)} \right)^{\frac{1}{2}} - 1} \quad (2.6b)$$

$$C_m = \frac{1}{\omega_1} \left( \frac{1-K_0}{K_0 R_i^2 - (R_p+R_i)^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.6c)$$

上述各式中参数分别为<sup>[15]</sup>:

$$F_1 = \left( \frac{\omega_2}{\omega_1} \right)^2, \quad F_1 = \left( \frac{\omega_3}{\omega_1} \right)^2 \quad (2.7a)$$

$$K_1 = \left( \frac{|Z^*(\omega_2)|}{|Z^*(\omega_1)|} \right)^2, \quad K_2 = \left( \frac{|Z^*(\omega_3)|}{|Z^*(\omega_1)|} \right)^2 \quad (2.7b)$$

$$K_0 = \frac{F_1 K_2 (1-K_1)(1-F_2) - F_2 K_1 (1-K_2)(1-F_1)}{F_1 (1-K_1)(1-K_2 F_2) - F_2 (1-K_2)(1-K_1 F_1)} \quad (2.7c)$$

### 2.1.1.2 血液组织的介电弛豫现象与 Cole-Cole 阻抗圆图

生物组织在电磁场中普遍表现出介电弛豫的特性。介电弛豫是由介质分子在交变电场中受到的各种阻尼运动引起的。这些阻尼运动阻碍了电偶极矩的运动, 使得介质分子极化变化落后于电场变化, 进而产生弛豫现象。Schwan 在射频阶段测量生物组织介电特性时发现<sup>[13]</sup>, 在频率由低频向高频变化时, 生物组织的相对介电常数出现  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三个色散区, 每个色散区代表了组织或细胞不同部位的介电弛豫现象:  $\alpha$  色散主要受膜电位和离子跨膜运动的影响;  $\beta$  色散主要受细胞膜的电容特性影响;  $\gamma$  色散则主要是受细胞内液及细胞外液的影响。这三个色散区的出现也体现了生物组织阻容抗的特性。

1968 年, Cole 兄弟对生物组织的三元件模型进行了理论分析<sup>[14]</sup>, 表明在以复阻抗实部为横轴, 虚部为竖轴的复平面中, 生物组织的阻抗轨迹位于第四象限,

且为一圆弧。若以复阻抗虚部绝对值和实部作图，则轨迹位于第一象限，得到的图称为阻抗圆图，也就是著名的 Cole-Cole 图。经理论分析，该圆弧主要由三元件模型中细胞内液电阻和细胞膜电容的串联引起，因此称为结构弛豫，即  $\beta$  色散。

对于单个细胞的  $\beta$  色散，其弛豫时间  $\tau_i = C_m R_i$ ，特征频率  $f_c = \frac{1}{2\pi\tau_i}$ ，理想的

Cole-Cole 图如图 2.4 所示，其中  $R_0$ 、 $R_\infty$  分别表示频率为 0、无穷大时细胞的阻抗值。由图可知，理想阻抗圆图的圆心为  $(\frac{R_\infty + R_0}{2}, 0)$ ，半径为  $\frac{R_0 - R_\infty}{2}$ 。

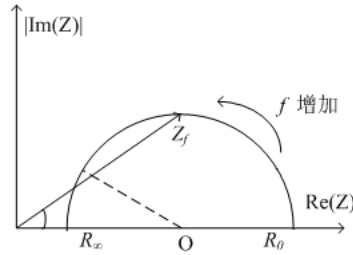


图 2.4 单个细胞理想的 Cole-Cole 图

对于由大量血细胞构成的血液组织，其中含有的血细胞大小各异，在电场中的取向也各不相同，因此在同一电场下，各细胞的弛豫时间呈现正态分布<sup>[16]</sup>。因此，血液总阻抗的阻抗圆图将不再是半圆，其圆心一般不处于横轴上。此时，血液组织的复阻抗可用 Cole-Cole 阻抗方程表示：

$$Z^* = R_\infty + \frac{R_0 - R_\infty}{1 + (j\omega\tau)^{1-\alpha}} \quad (2.8)$$

其中， $\alpha$  为弛豫时间的分布参数，与细胞膜的相位角  $\theta$  有关：

$$\alpha = 1 - \frac{2\theta}{\pi} \quad (2.9)$$

血液总阻抗的 Cole-Cole 图如图 2.5 所示，其阻抗轨迹的半径为  $\frac{R_0 - R_\infty}{2 \sin \theta}$ ，圆心为  $(\frac{R_0 + R_\infty}{2}, \frac{R_0 - R_\infty}{2 \tan \theta})$ 。

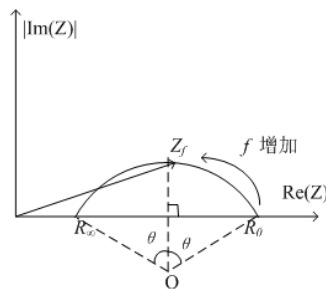


图 2.5 血液总阻抗的 Cole-Cole 图

由血液的三元件模型，考虑直流电和高频电流流经血液的情况，易得

$$R_{\infty} = \frac{R_i R_p}{R_i + R_p}, \quad R_0 = R_p \quad (2.10)$$

由 Cole-Cole 阻抗圆图，结合式 (2.4b) 即可得到三元件模型的各参数  $R_p$ ,  $R_i$  和  $C_m$ 。因而测量血液的复阻抗，实质上就是要获得其阻抗轨迹图<sup>[54]</sup>。

### 2.1.1.3 血液组织的介电常数和电导率

如前文所述，测量得到血液的复阻抗值，可以根据不同的测量方式，进一步计算得到血液的介电常数和电导率。如对于长度为  $L$ ，截面积为  $S$  的一段血液组织，若已知其复阻抗，则可计算得到其电阻  $R$ ，两端电容  $C$ ，根据欧姆定律，有

$$R = \frac{L}{\sigma S} \quad (2.11a)$$

$$C = \varepsilon_0 \varepsilon_r \frac{S}{L} \quad (2.11b)$$

进而可计算得到相对介电常数和电导率分别为

$$\sigma = \frac{L}{RS} \quad (2.12a)$$

$$\varepsilon_r = \frac{CL}{\varepsilon_0 S} \quad (2.12b)$$

另一方面，类似于 Cole-Cole 阻抗方程，介电特性也可用类似方程表示。20 世纪末，研究者对 Cole-Cole 方程作了简化，提出了生物组织介电特性的 Debye 模型<sup>[55]</sup>：

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_{\infty}}{1 + j\omega\tau} = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{1 + j\omega\tau} \quad (2.13)$$

其中  $\varepsilon^*(\omega)$  表示生物组织的复相对介电常数，与角频率  $\omega$  相关， $\varepsilon_{\infty}$  表示无限大频率下的相对介电常数， $\varepsilon_s$  表示静态介电常数， $\Delta\varepsilon$  表示弛豫区间的大小， $\tau$  为弛豫时间。

1996 年，英国 C.Gabriel 等人在总结前人对介电特性研究的基础上，对过理论分析、实验验证和数据拟合，在 Debye 表达式中加入电导率项，综合 Cole-Cole 理论，提出了修正后的 Cole-Cole 方程模型<sup>[56-58]</sup>：

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \sum_n \frac{\Delta\varepsilon_n}{1 + (j\omega\tau_n)^{1-\alpha_n}} + \frac{\sigma_i}{j\omega\varepsilon_0} \quad (2.14)$$

其中， $\varepsilon^*(\omega)$  表示复相对介电常数， $\tau_n$  为每个色散的弛豫时间， $\varepsilon_{\infty}$  表示  $\omega\tau_n \gg 1$  时的相对介电常数， $\Delta\varepsilon_n = \varepsilon_{sn} - \varepsilon_{\infty}$  为每个 Debye 弛豫的大小，其中  $\varepsilon_{sn}$  为  $\omega\tau_n \ll 1$  时的介电常数， $\alpha_n$  为分布参数， $\sigma_i$  为静态电导率。

对于血液，由于其存在 3 个色散区，因此式 (2.13) 中  $n=3$ 。改进后的 Cole-Cole



方程更好地体现了血液在全频段的介电特性，是对 Cole-Cole 理论的补充和发展。

Gabriel 在 10 Hz-20 GHz 频段，使用终端开路同轴反射法测量了大量人体组织标本的介电特性，并针对式 (2.14) 进行了数据拟合。对于人体血液，式 (2.14) 中各参数值如表 2.1 所示：

表 2.1 改进后的 Cole-Cole 方程中各参数拟合值

$\varepsilon_{\infty}$	$\Delta\varepsilon_1$	$\tau_1$ (ps)	$\alpha_1$	$\Delta\varepsilon_2$	$\tau_2$ (ns)	$\alpha_2$	$\Delta\varepsilon_3$	$\sigma_i$
4.0	56.0	8.38	0.10	5200	132.63	0.10	0.0	0.7000

根据 Gabriel 的参数拟合结果，可估算人血液的复相对介电常数，进而得到相对介电常数和电导率。表 2.2 给出了部分频率下血液的介电常数和电导率：

表 2.2 人血液特定频率相对常数和电导率估算结果

频率	$\varepsilon'_r$	$\sigma$
1kHz	5258.60	0.7000
100kHz	5120.01	0.7029
10MHz	280.03	1.0962
1GHz	61.06	1.5818

由 Gabriel 的研究结果可得到 1kHz-10GHz 频段的介电谱和电导率谱，如图 2.6 所示：

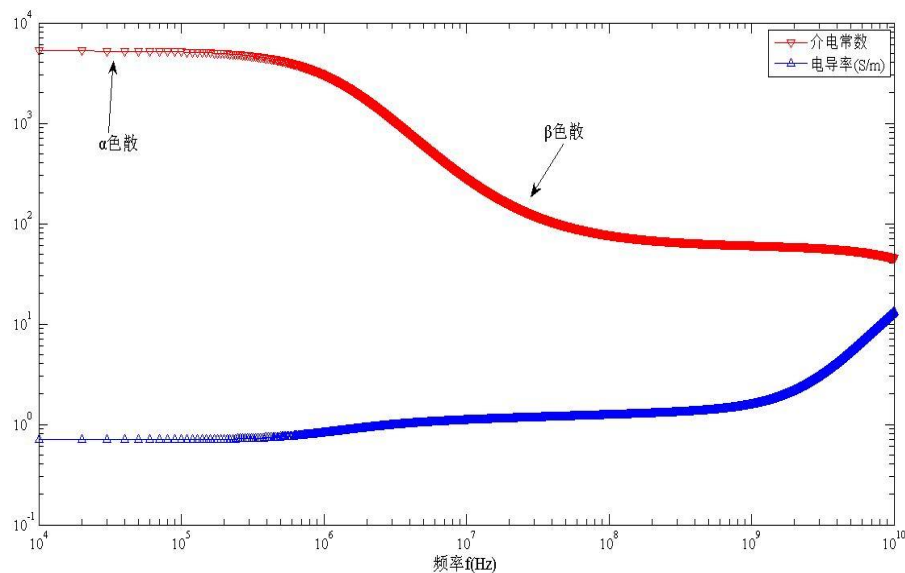


图 2.6 血液介电谱和电导率谱

但由于 Gabriel 的实验材料主要来自尸体或离体的组织，其介电特性与活体生

物体内部组织的介电特性有一定差异，因此有必要进行在体血液的测量，或在更接近体内的环境中对血液进行测量。

#### 2.1.1.4 血液三元件模型的改进

血液的三元件模型较好地描述了单个血细胞及其周围环境系统的电磁特性。在三元件模型的基础上，研究者对血液电阻抗进行了大量的研究，取得了有意义的结果。然而，在血液电阻抗的实际测量中，考虑到电极与血液交界面的相互作用，Affanni 等人引入了常相元件（Constant Phase Element, CPE）以表示电极与血液之间的接触阻抗<sup>[42]</sup>：

$$Z_{CPE} = \frac{1}{C_{PE}(j\omega\tau)^\beta} \quad (2.15)$$

其中  $0 \leq \beta \leq 1$  表示相移， $C_{PE}$  为一不依赖于频率的参数， $\tau$  为弛豫时间。

此外，考虑到血液是大量血细胞构成的悬浮液，每个血细胞的空间分布和极化方向等都各不相同，不能简单地将血液整体的复阻抗简单地看作所有血细胞复阻抗代数和。针对这种情况，E. Barsoukov 等人引入了一种集总元件电路（ZARC）来描述血液的宏观阻抗行为<sup>[59]</sup>，该模型是将血液整体等效为一个 CPE 与一个电阻并联，其复阻抗表达式为：

$$Z_{ZARC} = \frac{R}{1 + (j\omega\tau)^\alpha} \quad (2.16)$$

其中， $C_{PE}R$  已包含于  $\tau$  中。

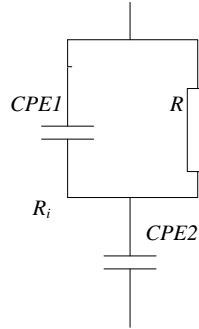


图 2.7 血液的 CPE-ZARC 模型

综上所述，血液整体电阻抗可以表示为一个 CPE 与一个 ZARC 的串联，如图 2.7 所示。由（1）~（3）可得其复阻抗表达式为：

$$Z_{ZARC} = \frac{1}{C_{PE2}(j\omega)^\beta} + \frac{R}{1 + RC_{PE1}(j\omega)^\alpha} \quad (2.17)$$

#### 2.1.2 血液介电特性测量方法

由上节可知，血液介电特性的测量实质上就是血液阻抗的测量，或阻抗圆图的测量。针对生物组织的测量，在不同频段有多种不同的方法，如电桥法、二电极法、四电极法、波导短路法、反射法、谐振腔法等。在射频段，终端开路同轴反射法应用较为普遍，其设计简单，测量理论与方法都比较成熟，Gabriel 就是使用该方法对大量生物组织进行介电特性测量，F.Jaspard 也使用了该方法对血液介电特性进行了测量。对于血液来说，由于其介电的色散特性主要集中在射频以下频段，当频率升高时，介电常数急剧下降；另一方面，血液的流动特性和实际测量时血液样本较少的特点，决定了终端开路同轴反射法在血液介电特性测量并不大适用。

目前在血液介电特性的低频测量当中，应用最为广泛的是二电极法和四电极法。这两种方法设计简单，测量方便，在低频段的结果较好。更重要的是，它们能够很好地适应血液的流动特性，能在血流变检测的同时得到血液的介电特性结果，这是很多方法不能比拟的。

#### 2.1.2.1 四电极法

在四电极法测量电阻抗时，其中一对电极输入恒定电流或电压，另一对电极则用来测量被检测的血液组织的电压变化，经阻抗仪记录，根据欧姆定律，计算出被测部位组织的电阻抗<sup>[60]</sup>。典型的四电极法测量装置如图 2.7 所示。

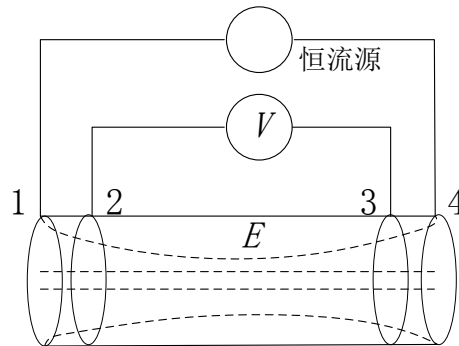


图 2.8 四电极法阻抗测量电路模型

图中，由电极 1 和电极 4 输入恒流电流或电压，电极 2 和电极 3 用来测量 2, 3 之间的电位差。在实际测量中，馈电与测量都可由阻抗分析完成。假设 1, 4 间输入电流  $I$ ，电极 2, 3 间电位差为  $U$ ，则易求得 2, 3 间阻抗值大小为

$$Z = \frac{U}{I} \quad (2.18)$$

在四电极法阻抗测量电路中，由于馈电电极 1、4 和测量电极 2、3 分离，使得测量电极 2 和电极 3 之间电流密度较为均匀，当采用的电压放大器输入阻抗足够高时，就可以忽略掉测量电极和血液组织间的接触阻抗。然而，当频率大于 10MHz 时，四电极法产生寄生电容（parasitic capacitance），将导致相移和电流损

耗，因此会影响高频率时四电极法的准确性<sup>[61]</sup>。

### 2.1.2.2 二电极法

相对于四电极法，二电极法的装置更为简单，只需在被测血液组织两测插入两个电极，接入阻抗分析仪进行测量。实验装置如图 2.8 所示：

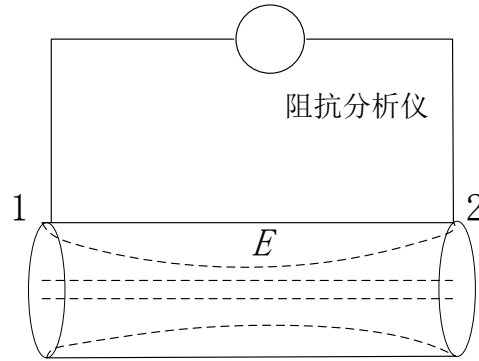


图 2.9 二电极法量阻抗测电路模型

相对于四电极法，二电极法的测量装置简单，可以测量较高频率的血液组织阻抗和电极阻抗值。但二电极法也有其缺点。在低频测量时，测量到的电阻抗包含了血液/电极交界面的极化阻抗（polarization impedance），该极化阻抗在低频时不能忽略，因而造成了低频阻抗测量的不准确性。极化阻抗对阻抗测量影响的等效电路模型如图 2.10 所示<sup>[61]</sup>：

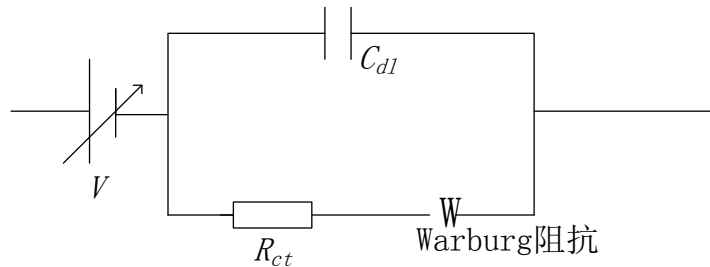


图 2.10 极化阻抗的电路模型

在图 2.10 中， $V$  表示电极与血液接触处的接触电势，Warburg 阻抗表示由扩散引起的极化阻抗， $C_{dl}$  表示双层电容， $R_{ct}$  表示电荷转移电阻。

在实际测量中，一般将二电极法和四电极法相结合，先使用二电极法测量血液组织在 10 kHz-50 MHz 间的电阻抗，再使用四电极法对低频的测量结果进行修正，得到较为精确的阻抗测量结果。

### 2.1.2.3 其他阻抗测量方法

对于血液电阻抗的测量，一般的方法为二电极法和四电极法。此外，还有电极法、阻抗容积描记法、短路波导法等。

### (1) 电桥法

T.Chelidze 运用交流电桥法测量了血液在 30Hz-30MHz 的介电谱<sup>[16]</sup>。电桥法的基本原理是通过低阻表面大电极将交流电流引入被测组织，然后通过电桥将被测阻抗变化引出，由记录仪描记，进一步计算得到阻抗值<sup>[60]</sup>。

电桥法是测量集总电路参数最经典的方法之一，在直流、低频到高频范围具有较好的测量精度。电桥法测血液阻抗的装置如图 2.11 所示：

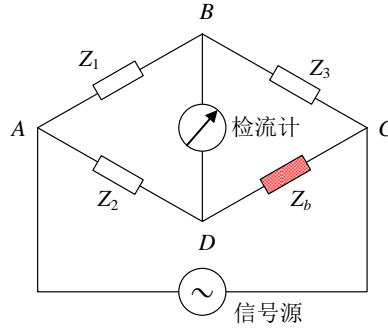


图 2.11 电桥法测量血液阻抗的电路模型

图 2.11 中，血液置于特殊的绝缘圆柱测量盒中，通过两端的电极与三个已知阻抗的  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$  构成电桥的四个臂。B、D 间有一个检流计，即电桥的“桥”，A、D 则与信号源相连，产生电流。

调整三个阻抗的大小，使得检流计指针指向“0”位置，此时 B、D 两处的电位相等，电桥处于平衡状态，有：

$$Z_b = \frac{Z_2}{Z_1} Z_3 \quad (2.19)$$

电桥法在低频具有较高的精度，方法和设备简单，但标准电阻的换档等需要手动操作，测量不大方便。

### (2) 阻抗容积描记术法

阻抗容积描记术的原理是血液电阻抗的变化来自血液容积的变化<sup>[62]</sup>，目前在血液组织电阻抗非侵入式检测中有着很大的应用。它的原理是：对一段充满血液的均匀的血管，假设其长度、截面积、体积分别为  $L$ 、 $S$ 、 $V$ ，其中血液的电阻率为  $\rho$ ，则根据欧姆定律有

$$Z = \rho \frac{L}{S} = \rho \frac{L^2}{V}, \quad V = \rho \frac{L^2}{Z} \quad (2.20)$$

当电流强度、 $L$ 、 $\rho$  都不变时，对式 (2.16) 两边同时微分，有

$$\Delta V = -\rho \frac{L^2}{Z_0^2} \Delta Z \quad (2.21)$$

因此，可以通过测量血液容积的变化，得到血液阻抗的变化。

### (3) 短路波导法

S. C. Kashyap 利用 Von Hippel 的短路波导法, 在微波频段测量了血液冻存和复苏过程中血浆介电特性的变化<sup>[18]</sup>。Von Hippel 方法是一种经典的反射测量法, 其设备要求简单、操作方便, 是美国材料测试学会推荐的一种方法<sup>[63]</sup>。

Von Hippel 方法的基本原理是, 在微波在短路波导中传播时, 反射波与入射波叠加产生驻波。与空波导相比, 充满血液的短路波导的输入阻抗、驻波比、相移等都将发生改变。通过测量这些变化量则可计算得到血液的介电特性。

## 2.2 静态血液流变学特性测量方法

1928 年, Bingham 提出了流变学 (rheology) 的概念。流变学, 顾名思义, 就是研究物质作流体运动时的流动性 (flow) 和自身的弹性和变形性 (deformation) 的科学。二十世纪 40 年代, 主要研究生物体, 尤其是人体中宏观和微观流变现象的生物流变学 (Biorheology) 从流变学中独立出来, 并迅速发展。血液流变学 (Hemorheology) 作为生物流变学的组成部分之一也随之受到广泛关注和研究。

血液流变学是基础、预防和临床医学之间的交叉学科, 主要研究血液流动的现象和规律、内部物质的流动性和变形性对血液流动的影响<sup>[64]</sup>和上述规律在医学中的应用。

无论在理论还是实际应用方面, 血液流变学研究都有着重大意义。一方面, 血液流变特性突变时, 体内的血液循环和微循环将会受到阻滞, 引发多种疾病。如血液粘度升高与高血压、缺血性疾病密切相关; 多种疾病恶化前, 大多出现血液粘度升高等血流变指标异常的阶段。因此, 研究血液流变学有助于深入了解某些疾病的发病机理。另一方面, 血液流变学与疾病的关系有助于预报疾病, 在机体无明显临床症状时, 通过血流变检查反映机体病变。此外, 血流变研究还对开发心血管疾病治疗方法、药理学都有重要意义<sup>[65]</sup>。

血液流变学研究的基本方法是血流变检查。目前血液流变学检查的方法已经比较成熟, 主要的方法有: 旋转式粘度计测量血液粘度、毛细管粘度计测量血浆粘度、血细胞比积法测量红细胞压积<sup>[8]</sup>、Westergren 方法测量红细胞沉降速率 (Erythrocyte sedimentation rate, ESR)<sup>[9]</sup>, 激光衍射测量红细胞变形能力<sup>[10]</sup>。

### 2.2.1 血液流变学理相关理论

血液在流动时, 不可避免地受到周围组织及血管的作用力, 因而在血液内部中存在应力 (stress) 和应变 (strain), 而应力和应变反过来又对血液的流变特性产生影响<sup>[65]</sup>。应力和应变的作用使血液流变学研究分成三个层次: (1) 宏观上的流动性, 即粘度和流速, 与应变密切相关; (2) 微观层次 (细胞层次) 的流变性,

主要指红细胞的变形性和聚集性，与应力相关；（3）亚微观层次（分子层次）中，血液中各种生物化学成分对血液流变性的影响，如球蛋白和纤维蛋白原等。

### 2.2.1.1 应力和应变

假设血液为不可压缩的流体，沿血液作一平面，则在血液流动时，该平面两侧将具有相互作用力  $F$ ，如图 2.12 所示。应力就是指该平面单位面积上的作用力，而相应地法线方向  $n$  和切线方向  $\tau$  的分量则分别称为法应力（normal stress）和切应力（shear stress）。

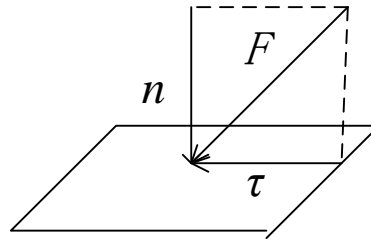


图 2.12 流体内应力示意图

另一方面，血管、血液及血液中物质受到外力作用时，其形状和体积都要发生变化，产生变形，而单位变形则称之为应变。若取血液中一单位正方体，则其每条边的变形称之为线应变，每两条边所成直角的变形称为切应变或角应变，血液的粘度与其应变有关。

### 2.2.1.2 牛顿流体和非牛顿流体

血液在血管中的方式为层流（laminar flow）。顾名思义，在血管中，血液是层状流动的，其截面上的速度分布呈抛物线，即越靠近血管中央，血液的流速越快，在管壁处，血流速度为 0。层流的作用使得血液中相邻两个液层之间存在流速差，快的血液层可以带动慢的血液层，反之而慢的血液层则会阻碍快的血液层。这样相邻两个快慢血液层的界面上就会产生摩擦力，实质上是一种切应力。牛顿对层流进行了研究，建立了切应力与流速变化的关系式—牛顿粘滞性定律：

$$\tau = \eta \frac{dv}{d\bar{n}} \quad (2.22)$$

式中， $\tau$  表示切应力， $\eta$  表示液体的粘度（viscosity），也称为粘滞系数，单位为  $\text{Pa} \cdot \text{s}$ ，是液体粘滞性质的度量， $\eta$  越大，表示液体的粘滞性越强； $\frac{dv}{d\bar{n}}$  表示与流动方向垂直方向上的速度梯度，实质上是流体作剪切运动的应变率，称为切变率（shear rate）。切变率用  $\gamma$  表示，单位为  $\text{s}^{-1}$ ，有

$$\gamma = \frac{dv}{d\bar{n}} \quad (2.23)$$

对于流体，若式 (2.22) 中  $\eta$  不变，则称该液体符合牛顿假设，称之为牛顿流体，如空气、水，血浆等。对于大多数流体，其  $\eta$  都是变化的，其切变率与切应力不是线性关系，这样的流体称之为非牛顿流体。血液就是典型的非牛顿流体，其粘度称之为表观粘度 (apparent viscosity)，可表示为

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad (2.24)$$

### 2.2.1.3 Poiseuille 公式和 Cason 公式

19 世纪，Poiseuille 为了研究血液在血管中的流动，首次进行了液体在细玻璃管中流动的实验，得出了 Poiseuille 定律，即在细圆管内牛顿流体作稳定流动时的定量规律。假设粘度为  $\eta$  的液体在长为  $L$ ，截面半径为  $r$ ，两端压力差为  $p$  的圆管中作稳定流动，则根据 Poiseuille 定律，流量可由 Poiseuille 公式表示为<sup>[66]</sup>

$$Q = \frac{\pi r^4 p}{8\eta L} \quad (2.25)$$

Poiseuille 公式揭示了在圆管中，牛顿流体作稳定的流动时，流量与两端的压力差和半径的 4 次方成正比，与粘度和管长度成反比。另一方面，Poiseuille 公式也提出了一种测量牛顿流体粘度的思路，即

$$\eta = \frac{\pi r^4 p}{8QL} \quad (2.26)$$

毛细管式粘度计就是根据 Poiseuille 定律的原理而设计的，主要用于测量血浆粘度。

对于血液这样的非牛顿流体，由于其粘度不是常数，因此 Poiseuille 定律将不再适用。1959 年，Cason 在测量各种含颜料颗粒清漆的力学性质时，发现切应力和切变率之间存在一经验公式，即 Cason 公式：

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_c} + \sqrt{\eta_c} \sqrt{\dot{\gamma}} \quad (2.27)$$

其中  $\eta_c$  和  $\tau_c$  分别表示流体的 Cason 粘度和 Cason 屈服值。令

Copley 和 Scott Blair 等在对全血进行研究时发现，人血与牛血的全血切应力和切变率的关系符合 Cason 公式。则由式 (2.24) 和式 (2.27) 可得全血粘度为

$$\eta = \eta_c + \frac{\tau_c}{\dot{\gamma}} + 2\sqrt{\frac{\eta_c \tau_c}{\dot{\gamma}}} \quad (2.28)$$

若已知血液的 Cason 粘度和 Cason 屈服值，给定相应的切变率，则可计算得到相应的血液的粘度<sup>[64]</sup>。

## 2.2.2 血液粘度的影响因素



粘度是血流变学检测最重要的指标，是血液最直观的血流变特性。血液的粘度不仅受到各种外界因素的影响，也受到其他血流变指标的影响。外界因素主要有温度、pH 值等，血流变指标则主要有血细胞压积 HCT、红细胞的聚集性、红细胞变形性等<sup>[67]</sup>。

### 2.2.2.1 血细胞压积的影响

在影响血液粘度的众多因素中，最重要的是血细胞压积。血细胞压积是指血细胞在血液容量中的百分含量。在层流的条件下，血细胞的存在，是血液粘度大于血浆粘度的原因。血细胞压积对血液粘度贡献的大小可由相对粘度，即全血粘度与血浆粘度的比值确定<sup>[1]</sup>。在一个确定的切变率下，全血粘度随血细胞压积增大呈指数性增大。在血细胞中，红细胞占大多数，因此血细胞压积大多由红细胞压积（Hematocrit, HCT）决定。在中剪切率到高剪切率时，HCT 每增加 1%，血液粘度值将升高约 4%，如图 2.13 所示<sup>[1]</sup>。但在某些疾病，如白血病时，白细胞大量增生，此时不能忽视白细胞对血液粘度的影响。

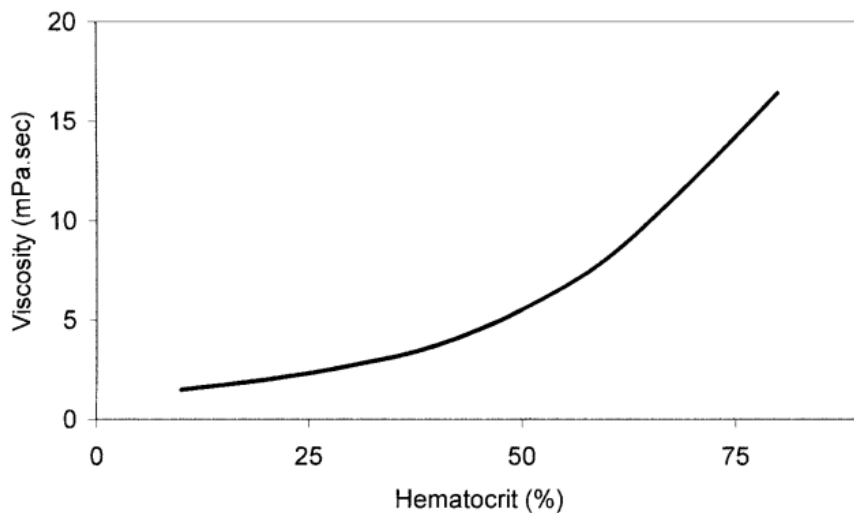


图 2.13 血液表观粘度与 HCT 的关系

G.A.M.Pop 等人在低切变率下研究了血液表观粘度与 HCT 和纤维蛋白原的关系，由非线性回归得到：

$$\eta = 3.19 + 0.16 \cdot Fib + 85.8 \cdot HCT^{2.97} (1 - e^{7.6 \cdot Fib \cdot HCT^{2.97}}) \quad (2.29)$$

其中，*Fib* 表示血液中纤维蛋白原（fibrinogen）的水平<sup>[37]</sup>。

红细胞压积是十分重要的血液流变学指标，在血流变检查中有着重要作用，很多指标，如血液的还原粘度、血沉方程 K 值等，都要由 HCT 得到。另一方面，许多疾病都会引起 HCT 异常，如真性红细胞增高症、烧伤、脱水、充血性心衰等疾病患的 HCT 偏高，而白血病、贫血、尿毒症、恶性肿瘤等则会使 HCT 偏低。因此，HCT 值能够在一定程度上反映病情，可作为临床诊断的关键指标之一<sup>[67]</sup>。

### 2.2.2.2 红细胞聚集性和变形性的影响

红细胞聚集 (Red blood cells aggregation, RBCa) 是血液流变性的重要参数之一。在血液中, 红细胞受到切应力、血浆中大分子桥的桥联力以及表面存在的静电排斥力等因素的综合作用, 表现出聚集和解聚现象。当血液的切变率较低, 血液几乎不流动时, 红细胞之间很容易形成缗钱状聚集体 (Rouleaux), 其空间结构会造成血液层流运动时, 相邻层之间的摩擦阻力增加。而当血液的流变率较高, 使得切应力的作用强于大分子桥联力时, 红细胞的聚集性就会变差, 甚至解聚。红细胞聚集也会使表面电荷减少, 从而使粘度上升。

红细胞聚集性对血液粘度的影响主要发生在低切变率的条件下。在低切变率下, 红细胞聚集性会加强, 进而导致血液表观粘度升高。而当血液在血管内正常流动时, 切变率大于  $50 \text{ s}^{-1}$  时, 红细胞不会发生聚集现象, 而是分散开来, 减小了血流的内摩擦阻力, 因此当切变率变大时, 血液粘度会降低, 其实质是红细胞聚集的减少。

红细胞聚集性异常是许多疾病发生的原因。红细胞聚集增高会导致血液灌流障碍, 对血栓的形成有促进作用, 还会导致多种脏器缺血、缺氧和酸中毒, 这些现象又会进一步增强红细胞的聚集性, 引起恶性循环<sup>[67]</sup>。另一方面, 在临床上, 炎症、缺血性心脏病、心肌梗塞都会使红细胞聚集性异常。因此, 在某些疾病诊断和药物疗效的观察过程中, 红细聚集性的测定具有重要作用。

红细胞变形 (deformation) 能力或变形性, 是指红细胞在外力作用下, 自身形状改变的能力, 对血液粘度和血液循环的影响很大。

红细胞是一种无细胞核、呈双面凹圆盘形状 of 细胞。红细胞的直径大约  $7-8\mu\text{m}$ , 却能够通过比本身直径要小得多的微小血管, 是其在微循环中发挥重要作用的基础。红细胞的这一能力也说明红细胞具有很好的变形能力和弹性。如果红细胞的变形性或粘弹性减弱, 甚至丧失, 红细胞就难以通过微小的血管。这样, 红细胞在血管中的流动受到阻碍, 使得血液的粘度增加。在血流的切变力作用下, 红细胞易被拉成椭球形状, 取向逐渐与流动方向一致。当切变率升高时, 红细胞变形和取向的程度将随之增加, 使血液阻力降低, 导致血液粘度降低。

近年来, 红细胞变形性得到越来越广泛的研究。当红细胞变形性发生异常时, 尤其是变形性减弱时, 高剪切变率下的全血粘度会反常升高, 对微循环的维持和红细胞的寿命造成影响<sup>[68]</sup>。同时, 红细胞变形也是某些疾病的重要原因和重要特征, 高血压、心肌梗塞等疾病都与红细胞变形有着紧密关联。此外, 在肝病、肺心病、糖尿病以及肿瘤等病症中, 均观察到了红细胞变形性的改变, 说明了红细胞在这些疾病中也起到非常重要的角色。

### 2.2.2.3 血浆粘度的影响

血浆是血液中血细胞成分的悬浮相，其粘度直接影响到血液粘度，而与血细胞压积和血细胞的性质无关。一般来说，血液粘度与血浆粘度成正比例关系。37 °C 下正常血液的血浆粘度一般在 1.10-1.35 mPa · s 之间，但是在某些疾病或组织破损后，经常观测到血液粘度升高的现象。通常情况下，血浆粘度是疾病发展过程中良好的、非特异性的指标，而在某些急性病的病理生理条件下，血浆粘度会升高。血浆粘度的升高主要与血浆中血浆蛋白的含量有关。急性期间的反应物，如纤维蛋白原，能够显著地提高疾病发生过程中的血浆粘度。

除上述影响因素外，温度、pH 值、渗透压、剪切率、血管壁及口径、血小板凝集等因素也都会对血液粘度造成影响。因此，在实验中研究血液粘度与影响因素的关系时，必须要注意好控制其他变量。

### 2.2.3 血液流变学检测指标和方法

血液流变学检测的目的在于了解机体内的血流状态，研究和推测机体的病理生理状态。血液流变学检测中，最重要的指标就是血液粘度的检测，其他指标都是以血液粘度为中心发展而来。血液流变学检测的指标主要有：（1）粘滞性指标：主要反映血液的粘滞性，检测的指标有全血高切粘度、低切粘度、血浆黏度等。

（2）聚集性指标：反映红细胞的聚集程度，包括电泳率、红细胞聚集指数、血沉等。（3）红细胞刚性指标：或称变形性指标，主要为红细胞变形指数。此外，还有红细胞压积、ESR 等血流变指标<sup>[69]</sup>。

#### 2.2.3.1 血液粘度和血浆粘度的检测

血液粘度与切变率密切相关，因此，在测定血液粘度时，必须指定特定的切变率。常见的血液粘度测量指标为高切粘度、低切粘度和血浆粘度。高切粘度和低切粘度分别指高切变率（例如 200 s<sup>-1</sup>）和低切粘度（例如 1 s<sup>-1</sup>）条件下的血液粘度，可以分别反映红细胞的变形性和聚集性。由于血浆粘度不随切变率变化，因此血浆粘度相对较为简单，只需在一定高切变率范围内测量即可。

目前测量血液粘度指标的方法主要有两种，即毛细管粘度计和旋转式粘度计<sup>[70]</sup>。毛细管粘度计由倒 L 形的毛细管、计时装置和温浴缸组成。根据 Poiseuille 定律，液体的粘度与通过管道的时间成正比，因此通过分别测量液体和水通过毛细管的时间  $T_b$  和  $T_w$ ，由 Poiseuille 公式可得液体的粘度为

$$\eta_l = \frac{T_b}{T_w} \eta_{water} \quad (2.30)$$

毛细管粘度计适用于牛顿流体的粘度测量，主要用于测量血浆粘度。

由于血液为非牛顿流体，其表观粘度与切变率密切相关，而此毛细管粘度计无法实现切变率的控制，因此不适用于测量全血粘度。临床上常使用旋转式粘度

计测量全血粘度。旋转式粘度计主要包括锥板式、同轴圆筒式和平行板式三种，原理是牛顿粘性定律，都是利用旋转运动在仪器和被测液体间产生摩擦力（切应力），测量液体的扭力矩，再将其转化为不同切变率下的血液粘度。锥板式粘度计由于具有较高的剪切率范围，而且每次测量时，血液标本各部分所处的切变率是相等和均匀的，因而是比较理想的测定血液粘度的设备<sup>[71]</sup>。

### 2.2.3.2 红细胞聚集性和变形性的检测

红细胞聚集性和变形性是血液作非牛顿流体流动的重要原因。红细胞聚集性对血液的低切粘度影响很大，而变形性则对血液的高切粘度影响很大，因此在血液流变学研究中，常用粘度法评价红细胞的聚集性和变形性。

红细胞聚集性评价的基本要素是低切变率下血液的表观粘度  $\eta_{bl}$ 。由此衍生了一系列红细胞聚集指数，比较常用的是低切变率下的血液相对粘度  $\eta_r$ （Arbe），表达式为

$$\eta_r = \frac{\eta_{bl}}{\eta_p} \quad (2.31)$$

其中， $\eta_{bl}$  为 37 °C，切变率为 1 s<sup>-1</sup> 时血液的表观粘度， $\eta_p$  一般取切变率为 100 s<sup>-1</sup> 时的血浆粘度。

此外，血沉、红细胞电泳时间和电泳率、血沉方程 K 值也是常用的评价红细胞聚集性的指标。

红细胞变形性则常用 TK 值评价，TK 值可由粘性方程计算得到：

$$TK = \eta_r^{0.4} - \frac{1}{\eta_r^{0.4}} \cdot \frac{1}{HCT} \quad (2.32)$$

其中，HCT 为红细胞压积， $\eta_r$  为血液相对粘度。TK 值与血液 HCT 无关，只与  $\eta_r$  相关。当红细胞变形性变差时，TK 值会随之增大。

此外，红细胞的聚集性和变形性都可由全血还原粘度评价。全血还原粘度的定义为：

$$\text{全血还原粘度} = \frac{\eta_b - \eta_p}{\eta_p} \cdot \frac{1}{HCT} \quad (2.33)$$

其中， $\eta_b$ 、 $\eta_p$ 、HCT 分别表示血液的表观粘度、血浆粘度和红细胞压积。全血还原粘度表示单位压积血液的表观粘度与血浆粘度的相对差异。因此，低切变率和高切变率下的还原粘度分别称为红细胞聚集指数和变形指数，前者越大，表示红细胞聚集性程度越高；后者越大，表示红细胞的变形性越差。

### 2.2.3.3 HCT 的检测

临床中 HCT 的正常范围为男性 0.4~0.54，女性 0.37~0.4。目前红细胞压积的

检测主要有以下几种方法:

(1) Wintrobe 法或称温氏法。该方法主要步骤为: 抗凝—注入 Wintrobe 管中—离心—根据红细胞层体积计算 HCT。温氏法的优点是无需特殊仪器, 用途广泛, 但所需血液样本大。

(2) 微量法。微量法是 WHO 推荐使用的测量 HCT 的常规方法, 与温氏法基本原理相同, 只是需要微量血液离心。该方法快速准确, 但需要特殊仪器。

(3) 血液分析仪法。这种方法原理与流式细胞术类似, 是在血细胞分析仪上实现的。首先将血液稀释, 经负压吸引后进入仪器。由于血细胞与血浆的电阻抗值存在差异, 当血细胞通过微孔时, 电阻抗值变化, 产生脉冲信号, 信号被放大后转变为细胞数量, 而脉冲的高度则可转换为血细胞体积。血细胞比容则可由红细胞平均体积和红细胞数量相乘求得。该方法方便快捷, 精密度高, 但准确性稍低。

## 2.3 小结

本章首先针对低频段静态血液的三元件模型, 介绍了静态血液介电特性测量的相关理论和方法。然后介绍了血液流变学的相关理论, 影响血液粘度的主要因素和血液流变学指标测量方法。通过对低频段血液介电特性测量方法的比较, 结合血液的流变学特性, 选取二电极法和四电极法测量血液介电特性, 并选取全血粘度、HCT、红细胞变形性和聚集性作为血液流变学检测指标, 为后面的血液介电特性和流变学特性测量打下了基础。

### 第三章 动态血液介电特性与流变学特性关系研究

静止状态的血液可看作切变率为零时的血液。当切变率增加到一定程度时，血液开始流动，将严重改变和破坏原来静止状态的血液流变学特性，如红细胞聚集性和变形性改变，血沉降低等。血液由静态到动态流变特性的改变进一步作用于其介电特性，引起介电常数和电导率的变化。

与静态血液介电特性测量相比，动态血液介电特性的测量需要考虑到血液流动的影响，因此，有必要对测量装置进行改进，实现对流动血液的测量。一种方法是在管道内利用真空泵等对血液施加压力，推动血液流动，同时进行介电特性测量，该方法简单快捷，但难以控制血液的流变特性；另一种方法是直接在流变仪产生切应力，按照设定好的参数研究不同血流变参数下的介电特性，该方法比较精确，但成本较昂贵。根据流动状态下血液介电特性和流变特性的测量，研究其内在关系，可以更精确地模拟人体内血流状况，为利用介电测量方法预测血流变特性，进一步预判疾病打下基础。

#### 3.1 动态血液介电特性和流变学特性相关模型

动态血液介电特性与流变学特性的研究基本上都是基于 Fricke 理论，将红细胞近似为椭球体，血管近似为空心圆柱管道，根据 Maxwell-Fricke 方程，研究介电参数与血流变参数的关系。

##### 3.1.1 Maxwell-Fricke 方程

Maxwell 对球形非极化、不易导电的粒子均匀分布于导电介质的系统进行了研究，提出了 Maxwell 方程。红细胞在血液中一般为双面凹圆盘形状，为便于研究，将血细胞看作球形非极化粒子，并均匀分布在导电的血浆中，则血液的电导率可用 Maxwell 方程得出<sup>[72]</sup>：

$$\sigma_b = \sigma_p \frac{1-H}{1+H/2} \quad (3.1)$$

其中，表示  $\sigma_p$  血浆的电导率， $H$  表示血细胞压积。

Fricke 在 Maxwell 方程基础上，进一步将血细胞看作三个半主轴分别为  $a$ ， $b$ ， $b$  的椭球粒子 ( $a < b$ )；则有<sup>[11]</sup>：

$$\frac{\frac{\sigma_b}{\sigma_p} - 1}{\frac{\sigma_b}{\sigma_p} + x} = H \frac{\frac{\sigma_c}{\sigma_p} - 1}{\frac{\sigma_c}{\sigma_p} + x} \quad (3.2)$$

其中,  $\sigma_c$  表示血细胞的电导率,  $x$  是关于  $\frac{\sigma_c}{\sigma_p}$  和  $\frac{a}{b}$  的函数。一般情况下, 血细胞的电导率远小于血浆电导率, 对式 (3.2) 进行简化, 可得 Maxwell-Fricke 方程:

$$\frac{\sigma_b}{\sigma_p} = \frac{1-H}{1+(C-1)H} \quad (3.3)$$

上式中,  $C$  的取值取决于红细胞的几何形状与空间取向, 有:

$$C = \begin{cases} C_a = \frac{1}{M}, \text{短轴平行于电场时} \\ C_b = \frac{2}{2-M}, \text{长轴平行于电场时} \end{cases} \quad (3.4)$$

$M$  的取值与红细胞扁椭球状的几何形状有关, 由下式给出:

$$M(a < b) = \frac{\varphi - \frac{1}{2} \sin 2\varphi}{\sin^3 \varphi} \cos \varphi \quad (3.5a)$$

$$\cos \varphi = \frac{a}{b} \quad (3.5b)$$

当椭球状红细胞的 3 个轴都与电场不平行时,  $C$  值取三个轴向的平均值, 即:

$$C_r = \frac{1}{3}(C_a + 2C_b) \quad (3.6)$$

Maxwell-Fricke 方程表明, 血液的电导率依赖于 HCT, 红细胞的空间取向以及红细胞变形。这一公式成为很多研究者研究血液介电特性和流变学特性关系的基础, 具有重要的开创意义。

### 3.1.2 动态血液电导率与血液流变学特性模型

A.E.Hoetink<sup>[73]</sup>在 Fricke 的基础上, 定量地研究了血液流变学因素 (红细胞变形、血液流速、血液黏度等) 对血液电导率影响。假设血液充满于半径为  $R$ , 长度为  $L$  的圆柱形血管, 将单个红细胞及包围它的血浆作为研究电导率的单位元, 可建立如图 3.1 所示的柱面坐标系  $(r, \varphi, z)$ 。

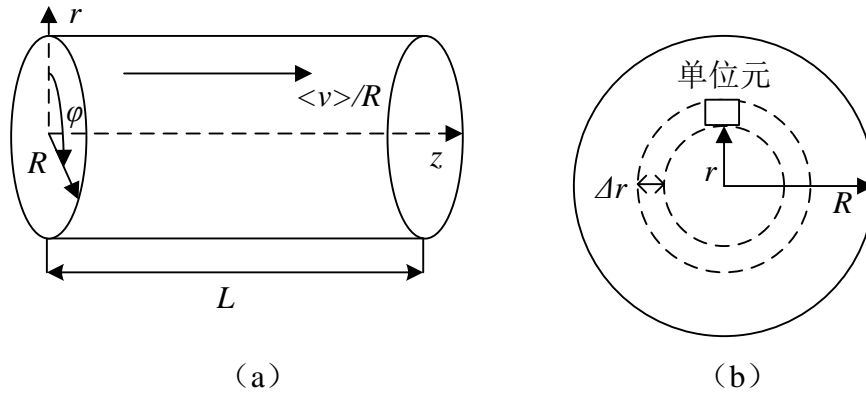


图 3.1 血液沿血管流动模型 (a) 侧面图 (b) 截面图

### 3.1.2.1 红细胞取向和变形的变化

当血液在血管中受到的切应力发生变化时, 红细胞取向和形状随之发生变化, Maxwell-Fricke 方程各参数也相应发生改变。设红细胞未变形时的原始形状参数 (即椭圆球体的半主轴  $a, b$ ) 分别为  $a_0, b_0$ , 半径为  $r$  处的红细胞的形状参数分别为  $a(r), b(r)$ 。对于在血管中稳定流动的血液, 其流动方式为层流, 受到的切应力只与半径  $r$  (距血管中央距离) 有关, 因此可设切应力  $\tau = \tau(r), 0 \leq r \leq R$ 。设红细胞变形前后的容积不变, 则有:

$$\frac{4}{3}\pi a(r)b^2(r) = \frac{4}{3}\pi a_0 b_0^2 \quad (3.7)$$

设红细胞在切应力各轴的改变量为分别为  $\Delta a, \Delta b, \Delta b$ , 则有:

$$a(r) = a_0 + \Delta a = a_0 \left(1 + \frac{\Delta a}{a_0}\right) \quad (3.8)$$

$$b(r) = b_0 + \Delta b = b_0 \left(1 + \frac{\Delta b}{b_0}\right) \quad (3.9)$$

由以上各式可得:

$$(a_0 + \Delta a)(b_0 + \Delta b)^2 = a_0 b_0^2 \quad (3.10)$$

将上式看作关于  $\Delta a$  函数, 则易求得  $\Delta a$  与  $a_0, b_0$  及  $\Delta b$  的关系:

$$\Delta a = -a_0 \frac{2\frac{\Delta b}{b_0} + \left(\frac{\Delta b}{b_0}\right)^2}{\left(1 + \frac{\Delta b}{b_0}\right)^2} \quad (3.11)$$

于是  $a(r)$  可表示为:



$$a(r) = a_0 + \Delta a = a_0 \left( 1 - \frac{2 \frac{\Delta b}{b_0} + \left( \frac{\Delta b}{b_0} \right)^2}{\left( 1 + \frac{\Delta b}{b_0} \right)^2} \right) = a_0 \left( 1 + \frac{\Delta b}{b_0} \right)^{-2} \quad (3.12)$$

进一步可得到红细胞变形后的轴比为

$$\frac{a(r)}{b(r)} = \frac{a_0}{b_0} \left( 1 + \frac{\Delta b}{b_0} \right)^{-3} \quad (3.13)$$

根据 E. A. Evans 关于细胞膜弹性的理论，假设长轴方向的伸长比  $\lambda_b = b(r)/b_0$  与切应力  $\tau(r)$  存在下列关系<sup>[74]</sup>：

$$\lambda_b^2 - \lambda_b^{-2} = \frac{\tau(r)b(r)}{\mu} \quad (3.14)$$

其中， $\mu$  表示红细胞膜的剪切模量。

将  $b(r) = \lambda_b b_0$  代入上式中，有：

$$\lambda_b - \lambda_b^{-3} = \frac{\tau(r)b_0}{\mu} \quad (3.15)$$

定义  $\varepsilon_b = \Delta b/b_0$  为红细胞在  $b$  主轴上的应变，已知  $\varepsilon_b$  与伸长比  $\lambda_b$  的关系为：

$$\varepsilon_b = \frac{1}{2}(\lambda_b^2 - 1) \quad (3.16)$$

由上式得到  $\varepsilon_b$ ，在  $\varepsilon_b \ll 1$  时，由级数展开可得：

$$\lambda_b = (1 + 2\varepsilon_b)^{\frac{1}{2}} \approx 1 + \varepsilon_b \quad (3.17)$$

同理可得

$$\lambda_b^{-3} = (1 + 2\varepsilon_b)^{-\frac{3}{2}} \approx 1 - 3\varepsilon_b \quad (3.18)$$

于是有

$$\lambda_b - \lambda_b^{-3} = 4\varepsilon_b = \frac{\tau(r)b_0}{\mu} \quad (3.19)$$

$$\varepsilon_b = \frac{\Delta b}{b_0} = \frac{\tau(r)b_0}{4\mu} \quad (3.20)$$

由式 (3.13) 和 (3.20) 可得红细胞变形后的轴比为：

$$\cos\{\varphi(r)\} = \frac{a(r)}{b(r)} = \left\{ 1 + \frac{b_0}{4\mu} \tau(r) \right\}^{-3} \frac{a_0}{b_0} \quad (3.21)$$

由上式可知红细胞的轴比与细胞所处的位置和切应力密切相关。

### 3.1.2.2 红细胞所受切应力计算

在血管中，血液所受切应力来自沿血液方向的压力差  $\Delta P$ ，在半径为  $r$  处的切

应力可表示为

$$\tau(r) = -\frac{1}{2} \frac{\Delta P}{L} r = \frac{1}{2} \left| \frac{\Delta P}{L} \right| r \quad (3.22)$$

满足边界条件:

$$\tau_{\max} = \tau(R) = \frac{1}{2} \left| \frac{\Delta P}{L} \right| R \quad (3.23)$$

对于血液, 设血液在半径为  $r$  处的流速为  $v(r)$ , 血液的表观粘度为  $\eta_b$ , 则可由 Newton 粘度公式得:

$$\tau(r) = -\eta_b \frac{dv(r)}{dr} \quad (3.24)$$

于是可得

$$\frac{dv(r)}{dr} = -\frac{\tau_r}{\eta_b} = -\frac{1}{2\eta_b} \left| \frac{\Delta P}{L} \right| r \quad (3.25)$$

结合  $v(r)$  在管壁处的边界条件  $v(R) = 0$ , 积分可得血液流速的表达式为:

$$v(r) = \frac{1}{4\eta_b} \left| \frac{\Delta P}{L} \right| (R^2 - r^2) \quad (3.26)$$

在实际测量中, 切应力和流速难以测量, 通常使用血液的空间平均流速  $\langle v \rangle$  表示血液的流速, 其表达式为:

$$\langle v \rangle = \frac{\int_0^R v(r) r dr}{\int_0^R r dr} = \frac{R^2}{8\eta_b} \left| \frac{\Delta P}{L} \right| = \frac{\tau_{\max} R}{4\eta_b} \quad (3.27)$$

另一方面, 切应力可表示为:

$$\tau(r) = \frac{1}{2} \left| \frac{\Delta P}{L} \right| r = \tau_{\max} \frac{r}{R} \quad (3.28)$$

由式 (3.27)、(3.28) 易求得半径为  $r$  处的单位元受到的切应力  $\tau(r)$  为:

$$\tau(r) = 4\eta_b \frac{\langle v \rangle}{R^2} r \quad (3.29)$$

从式 (3.29) 可知, 切应力与血液黏度、空间平均速度和血液流层距中心的距离  $r$  有关。

### 3.1.2.3 流动血液的总电导率

设半径为  $r$  处单位元的电导率为  $\sigma(r)$ , 则由欧姆定律可得单位元的导纳为:

$$Y(r) = \sigma(r) \frac{WH}{L} \quad (3.30)$$

其中,  $W$ ,  $H$ ,  $L$  分别表示所取单位元的宽度、高度和长度, 则任一横截面血液的

导纳为：

$$Y_c = \sum_{i=1}^n \sigma(r) \frac{2\pi r}{n} \frac{\Delta r}{L} = \frac{2\pi r}{L} \int_0^R \sigma(r) r dr \quad (3.31)$$

另一方面，设血液总电导率为  $\sigma_b$ ，则任一横截面的血液导纳可由欧姆定律得：

$$Y_c = \frac{\pi R^2}{L} \sigma_b \quad (3.32)$$

则由式 (3.10)、(3.11) 可得，血液的电导率可表示为：

$$\sigma_b = \frac{2}{R^2} \int_0^R \sigma(r) r dr \quad (3.33)$$

对于不同的切应力  $\tau(r)$ ，相应的  $r$  处单位元的电导率  $\sigma(r)$  是不同的。研究表明，当  $\tau(r) < 0.03 \text{ Nm}^{-2}$ （低切）时，红细胞以周期性变化的角速度旋转，可认为红细胞此时没有发生变形。在任一时刻，大约有 50% 的红细胞的长轴与血液流动方向基本一致，其余 50% 的红细胞的取向是随机的<sup>[75]</sup>。因此，可类比式 (3.3) 和 (3.6) 得低切条件下单位元的电导率  $\sigma_{low}(r)$  为：

$$\sigma_{low}(r) = \sigma_p \frac{1-H}{1+(C_{low}-1)H} \quad (3.34a)$$

$$C_{low} = \frac{1}{2}(C_b + C_r) \quad (3.34b)$$

而当  $\tau(r) > 0.1 \text{ Nm}^{-2}$ （高切）时，红细胞的长轴基本上与血流方向一致，并且长轴变长，红细胞发生变形。此时，单位元的电导率  $\sigma_{high}(r)$  可表示为：

$$\sigma_{high}(r) = \sigma_p \frac{1-H}{1+(C_{high}-1)H} \quad (3.35a)$$

$$C_{high} = C_b(r) = \frac{2}{2-M(r)} \quad (3.35b)$$

其中， $M(r)$  由红细胞变形后的轴比决定，而轴比可由式 (3.7) 得到。

由于血液为层流，距血流中心越近，切应力越大，流速越快；相反，距血流中心越远，切应力越小，流速越慢。设  $r = r_1, r_2$ ，有  $\tau(r_1) = 0.03 \text{ Nm}^{-2}$ ， $\tau(r_2) = 0.1 \text{ Nm}^{-2}$ ，则当  $0.03 \text{ Nm}^{-2} < \tau(r) < 0.1 \text{ Nm}^{-2}$  时，即  $r_1 < r < r_2$  时，单位元的电导率为：

$$\sigma_m(r) = \sigma_p \frac{1-H}{1+(C_m-1)H} \quad (3.36a)$$

$$C_{high} = \frac{C_b(r) + f(r)C_r(r)}{1+f(r)} \quad (3.36b)$$

其中， $f(r)$  表示红细胞在流场中取向和变形的程度，有：

$$f(r) = \frac{\tau(r) - \tau(r_2)}{\tau(r_1) - \tau(r_2)} \quad (3.37)$$

易知当  $r = r_1, r_2$  时,  $f(r) = 1, 0$ , 可分别表示低切和高切的情形。

由以上各式可得血液的总电率为:

$$\sigma_b = \frac{2}{R^2} \int_0^R \sigma(r) r dr \quad (3.38a)$$

$$= \frac{2}{R^2} \int_0^{r_1} \sigma_{low}(r) r dr + \frac{2}{R^2} \int_{r_1}^{r_2} \sigma_m(r) r dr + \frac{2}{R^2} \int_{r_2}^R \sigma_{high}(r) r dr \quad (3.38b)$$

由以上各式, 即可得到血液电导率同红细胞取向、红细胞变形、血液流速、血液黏度、红细胞压积等流变学特性的关系。然而, 上述结果都是将红细胞近似为椭球体得到的, 在实际情况下, 红细胞大多为双面凹圆盘形状, 因此, 有必要对 Fricke 模型进一步的改进, 得到更精确的模型。

### 3.1.3 动态血液介电常数与血液流变学特性模型

#### 3.1.3.1 血液介电常数与血细胞压积的关系

血液作为血细胞和血浆的混合物, 其介电常数与血细胞的介电常数、血浆介电常数和血细胞压积密切相关。若将血细胞看作球体, 则在  $HCT \leq 0.3$  的条件下, 由 Maxwell-Wagner 混合物方程可得到血液的复相对介电常数为<sup>[76, 77]</sup>:

$$\varepsilon^* = \varepsilon_p^* \frac{(2\varepsilon_p^* + \varepsilon_c^*) - 2H(\varepsilon_p^* - \varepsilon_c^*)}{(2\varepsilon_p^* + \varepsilon_c^*) + H(\varepsilon_p^* - \varepsilon_c^*)} \quad (3.39)$$

当  $HCT > 0.3$  时, Hanai 混合物方程对血液复相对介电常数的模型更为准确<sup>[78]</sup>:

$$\frac{\varepsilon^* - \varepsilon_c^*}{\varepsilon_p^* - \varepsilon_c^*} \left( \frac{\varepsilon_p^*}{\varepsilon^*} \right) = 1 - H \quad (3.40)$$

上式中,  $\varepsilon^*$ ,  $\varepsilon_p^*$ ,  $\varepsilon_c^*$  分别表示血液、血浆和血细胞的复相对介电常数。其中, 血细胞的复相对介电常数可由单细胞模型得到, 其与血细胞膜的复相对介电常数  $\varepsilon_m^*$ 、细胞内液的复相对介电常数  $\varepsilon_i^*$ 、血细胞半径  $R_c$  以及细胞膜厚度  $d$  有关<sup>[78, 79]</sup>:

$$\varepsilon_c^* = \varepsilon_m^* \frac{2(1-\nu)\varepsilon_m^* + (1+2\nu)\varepsilon_i^*}{(2+\nu)\varepsilon_m^* + (1-\nu)\varepsilon_i^*} \quad (3.41a)$$

$$\nu = \left( \frac{R_c}{R_c + d} \right)^3 \quad (3.41b)$$

理论上只要得到上述各参数值, 即可计算得到血液复相对介电常数, 进而得到其实部, 即相对介电常数。正常人血液的 HCT 约为 45%, 式 (3.40) 可适用于血液的复相对介电常数, 其实部可表示为<sup>[80]</sup>:

$$\left[ \frac{(\varepsilon'_p - \varepsilon'_c)^2 + (\varepsilon''_p - \varepsilon''_c)^2}{(\varepsilon'_p - \varepsilon'_c)^2 + (\varepsilon''_p - \varepsilon''_c)^2} \right] \left[ \frac{(\varepsilon'_p)^2 + (\varepsilon''_p)^2}{(\varepsilon'_p)^2 + (\varepsilon''_p)^2} \right] = (1-H)^2 \quad (3.42)$$

### 3.1.3.2 动态血液介电常数与粘度等流变特性的关系

1851 年，英国科学家 Stokes 研究了球形物体在流体中的运动，提出了 Stokes 定律，指出物体在流体运动过程中受到的阻力  $f$ ，与物体的半径  $R$ 、流速  $v$ 、流体的粘度  $\eta$  成正比，即：

$$f = 6\pi\eta rv \quad (3.43)$$

对于 3.1.1 节中所研究的血液单位元，其中含有的血细胞在血浆中流动所受的阻力来自于切应力，即有  $f = \tau(r)$ ，椭球体血细胞的等效半径可表示为  $R_c = (ab^2)^{\frac{1}{3}}$ 。因此，式 (3.43) 可变为：

$$\tau(r) = 6\pi\eta_b v(r) R_c(r) \quad (3.44a)$$

$$= 6\pi\eta_b v(r) [a(r)b^2(r)]^{\frac{1}{3}} \quad (3.44b)$$

将式 (3.44a) 代入式 (3.41b) 中，即有：

$$\varepsilon_c^* = \varepsilon_m^* \frac{2(1-\nu)\varepsilon_m^* + (1+2\nu)\varepsilon_i^*}{(2+\nu)\varepsilon_m^* + (1-\nu)\varepsilon_i^*} \quad (3.45a)$$

$$\nu = \left( \frac{\tau(r)}{\tau(r) + 6\pi\eta_b v(r)d} \right)^3 \quad (3.45b)$$

由上述各式可知血液介电常数与切应力、粘度、流速等存在关系。

## 3.2 动态血液介电特性与流变特性同时测量系统

对于静态血液介电特性和流变特性关系的研究，可以采取分别测量介电特性和流变特性的方法。但对于动态血液，由于要使血液产生稳定的流变特性，在已知流变学特性（如切变率）的条件下测量血液的介电特性。因此，有必要将介电特性与流变学特性测量系统整合起来，进行同时测量。

动态血液介电特性与流变特性同时测量系统主要有两种：一种是在近似于血管的微通道内充满血液，在一端利用真空泵等施加压力，产生 Poiseuille 流动，通过改变压力大小控制血液的切应力、粘度等流变学因素。介电特性的测量则采用二电极法、四电极法或 LCR 测量仪等。另一种是通过更精密的血液流变仪产生稳定的流动，同样使用阻抗法测量血液的介电特性。两者不同之处在于血液流动产生的方式，前者相对简单快捷，后者则更为精细准确。

### 3.2.1 微通道—泵法

Byoung-Kwon Lee 等人为比较光学方法和电学方法评价红细胞压积的差异,设计了一种可在微通道内同时测量电阻抗、电容等介电参数和切应力、红细胞聚集等流变学参数的实验装置,如图 3.2 所示<sup>[43]</sup>:

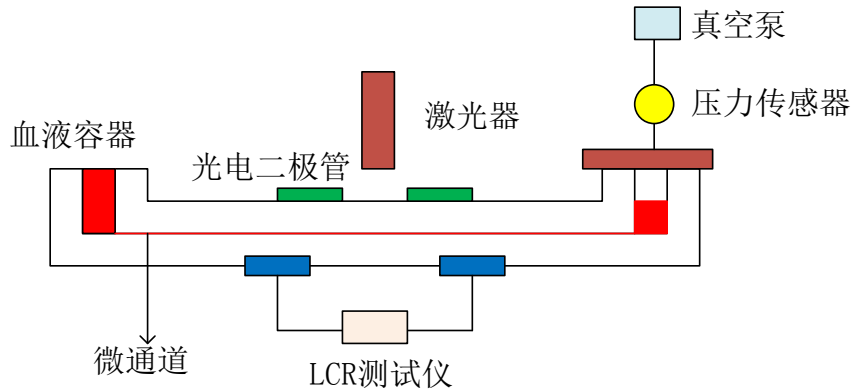


图 3.2 微通道一泵法实验装置示意图

在该实验装置中,抗凝后的血液放置于左测的容器内,并以微通道与真空泵相连通。真空泵通过压力差推动血液从容器向微通道流动,压力差可由压力传感器检测,血液的粘度可由 Poiseuille 公式计算得到。当血液流动时,采用激光照射血液,由光电二极管收集散射信号以评价红细胞聚集现象。同时,在微通道底部安装了两个连接 LCR 测试仪的电极,用以测量电阻抗和电容。这样,就实现了血液介电特性和流变学特性的同时测量。

该方法主要用于产生瞬时切应力,推动血液流动,研究红细胞聚集过程中血液介电特性的变化,也可用于观察切应力和血液粘度变化时,血液介电特性的改变。实验装置简单,易于操作,但参数控制较为粗糙,不宜进行精确的测量。此外,由于血液的流动,LCR 测试仪测量部位的介电特性经常变化,造成电阻抗和电容测量的不稳定,对实验结果有较大影响。

### 3.2.2 血液流变仪法

为更准确地研究血液介电特性与血流变特性的关系,一般采用更为精确的血液流变仪作为血液流变特性的产生与测量装置。国际临床血液流变学公认比较好的流变仪是瑞士 Contraves 公司制造的 Contraves LS 30 旋转式流变仪。

Contraves LS30 旋转式血流变仪是一种低剪切流变仪,它不仅能够在正常的切变率下,也能够切变率很低(小于  $1 \text{ s}^{-1}$ )或很高(大于  $100 \text{ s}^{-1}$ )的情况下产生稳定的血液流动,使研究者能够稳定地测量血液的介电特性。此外,Contraves 血液流变仪还可以方便快速地改变切变率,设置不同的切变率改变方式(恒定切变率、周期改变的切变率或瞬时切变率),具有超群的测量灵敏度<sup>[81]</sup>。这些特点决定了

该仪器在血液流变学领域的广泛应用。

N. Antonova<sup>[39, 40]</sup>和 L. H. Deng<sup>[82]</sup>各自利用 Contraves LS30 旋转式流变仪对血液的介电特性和流变学特性关系进行了研究。二者的不同之处在于前者是利用电导法测量介电常数和电导率，后者是使用电阻抗法测量介电常数和电导率。

N. Antonova 的实验装置如图 3.3 所示<sup>[40]</sup>。

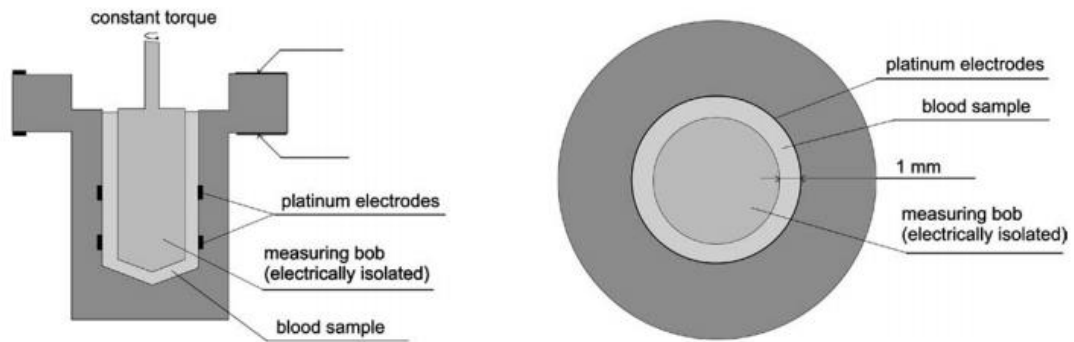


图 3.3 血液流变仪法实验装置示意图

在该实验装置中，Contraves 流变仪作为底座，左图是流变仪的测量盒，由树脂制成，在其上嵌入了两个圆的铂电极，与电容测量仪器连接，用于测量计算血液的介电特性。测量盒中央是一个电绝缘的测量转子，在测量血液的流变特性时，流变仪带动测量盒旋转，进而引起血液内部产生切应力，使测量转子随之产生一个恒定的扭矩，根据测量到的扭矩即可由公式得到血液的粘度等其他流变学参数。与测量盒的直径相比，两个铂电极与测量转子间的距离非常短（1 mm），因此其中的电场比较均匀，测得的介电特性数据也相对比较稳定。

当系统经过校准后，便可以同时对血液的介电特性和流变学特性进行测量和记录。通过数据计算和分析，即可得到两种特性之间的关系。Contraves LS30 旋转流变仪与电导测量仪的同时测量装置能够方便地研究血液介电特性与流变特性的关系，但仪器价格比较昂贵，难以推广使用。

### 3.3 小结

本章首先针对动态血液介电特性和流变学特性的关系，重点介绍了 Maxwell-Frick 方程、电导率与流变学参数关系模型、介电常数与流变学关系模型等相关理论模型，说明动态血液的流变学特性对其介电特性有着重要的影响。然后根据血液流动的特点，介绍了血液介电特性和流变学特性同时测量的两种方法，重点说明了使用血液流变仪和电导法进行同时测量的实验装置和原理，为实际测量提供了思路 and 方向。

## 第四章 静态血液介电特性与流变特性测量系统与实际测量

结合第二章静态血液介电特性和流变学特性测量的理论方法，本章主要在 10kHz-100MHz 频段内，利用三元件模型，首先针对 NaCl 溶液对四电极法和二电极法进行了评价，然后针对新西兰大耳白兔的血液进行了介电特性测量。最后通过高血脂兔模型改变血液的 HCT、粘度等流变学指标，研究流变性改变对介电特性的影响和两种性质之间的关系。

### 4.1 实验环境

如图 4.1 所示，实验环境主要由介电特性测量系统和兔高血脂模型两个部分组成，在第四军医大学生物医学工程系医学电子工程学教研室（以下简称四医大医电教研室）完成。

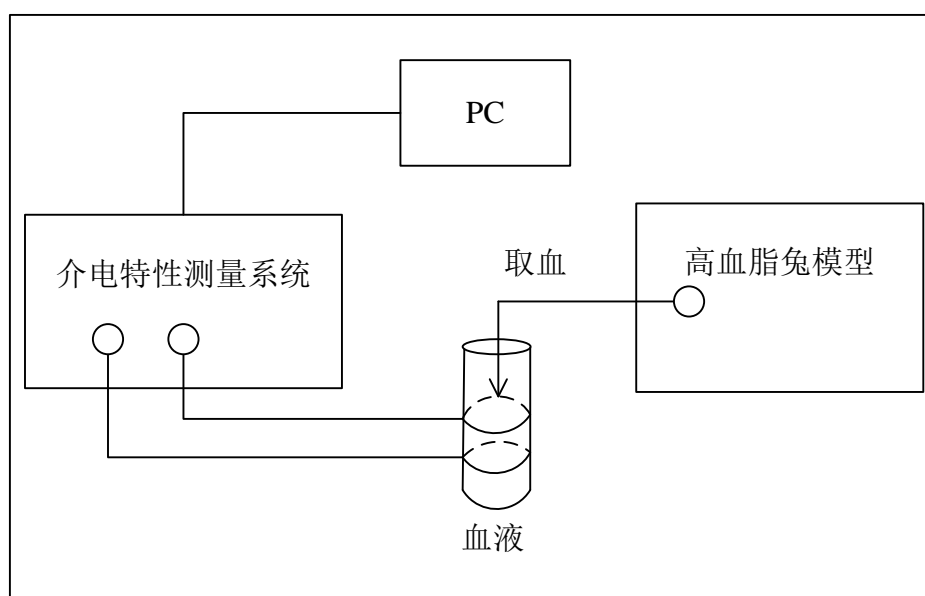


图 4.1 实验环境示意图

静态血液介电特性实际测量包括两个部分：二电极法测量装置和四电极法测量装置。前者主要测量 10 kHz-100 MHz 频段内的静态血液介电特性，后者则测量 10 Hz-1 MHz 频段内介电特性，与前者的测量结果进行对照补充。

#### 4.1.1 血液介电特性测量盒

血液介电特性测量盒采用四医大医电教研室研制的小圆筒式测量盒，如图 4.2 所示。



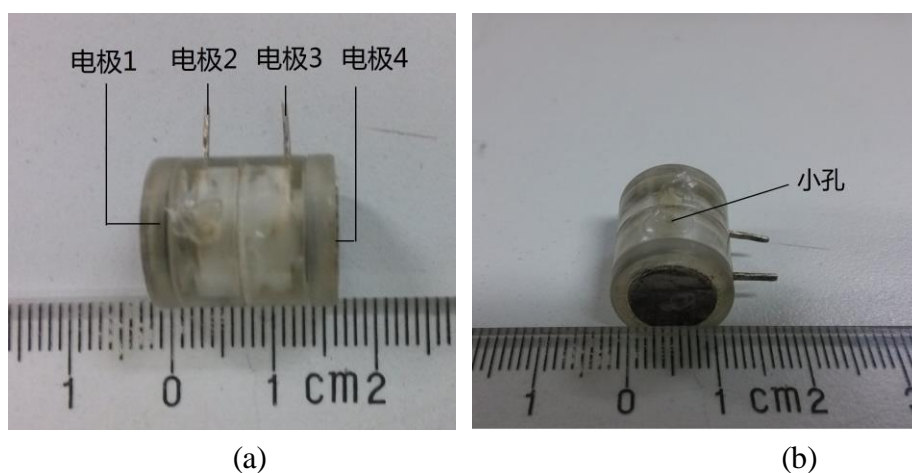


图 4.2 小圆筒测量盒实物图

(a) 侧面 (b) 底面

如图 4.2 所示, 小圆筒测量盒主要由树脂材料制成, 呈中空圆柱体状, 内部圆柱体的实际长度  $l=15\text{ mm}$ , 底面半径  $r=2.5\text{ mm}$ , 容积约为  $0.3\text{ ml}$ 。在测量盒两底面各有一银质电极, 用于二电极法测量; 电极 2、3 为一圆环状银质电极, 嵌于测量盒内壁, 可与电极 1、4 共同作为四电极法测量介电特性的电极。在测量盒侧面有两个细孔, 可注入血液, 在实际测量中蜡封以维持内部液体的稳定, 并防止血液溢出影响实验结果。

#### 4.1.2 二电极法测量系统

二电极法测量装置主要采用 Agilent 4395A 网络分析仪作为测量设备, 使用二电极法测量血液的电阻抗。此外, 还包括相应配件, 如 Agilent 43961A 阻抗测试夹具、恒温箱、电缆、校准元件等, 如图 4.3 所示。



图 4.3 二电极法测量装置

Agilent 4395A 网络分析仪的测量频段为 10 Hz-500 MHz，能够很好地实现在所需频段内对血液介电特性进行测量，具有很高的灵敏度。

按照要求将实验仪器正确连接好。在实际测量前，需要对测量系统进行仪器校准。Agilent 4395A 网络分析仪自身提供了标校功能，可以依次通过开路(Open)、短路(Short)、匹配(Load)三种不同的状态进行校准。

经过校准后则可以方便地对待测物进行阻抗值测量。在测量盒内注满待测液体后，将其置于夹具上（注意使测量盒两端电极与夹具紧密接触），Agilent 4395A 网络分析仪即可开始测量待测物的阻抗值实部和虚部参数。当待测物稳定后，利用四医大医电教研室开发的数据处理系统，可以很方便地将待测物的阻抗值实部和虚部的值记录在 Excel 表格中，并将其转化为介电常数和电导率，并得到其 Cole-Cole 图和介电谱。在实际测量中，由于测量频率较低，可忽略掉细胞内液总电阻。因此根据血液的三元件模型，可得介电常数和电导率与阻抗值实部、虚部的关系如下：

$$\varepsilon_r = \frac{Cl}{\varepsilon_0 \pi r^2} \quad (4.1a)$$

$$\sigma = \frac{l}{\pi r^2 R} \quad (4.1b)$$

其中， $l$ ， $r$  分别表示测量盒的有效长度和底面半径， $C$ ， $R$  表示血液的等效电容与等效电阻，其与阻抗值实部和虚部的关系为：

$$C = -\frac{\text{Im}(Z)}{2\pi f[\text{Re}^2(Z) + \text{Im}^2(Z)]} \quad (4.2a)$$

$$R = \frac{\text{Re}^2(Z) + \text{Im}^2(Z)}{\text{Re}(Z)} \quad (4.2b)$$

#### 4.1.3 四电极法测量系统

四电极法主要利用 Solartron 1294 电阻抗接口和 Solartron 1260 阻抗分析仪相结合，采用四电极法在 10 Hz-1 MHz 频段内对静态血液介电特性进行测量，实验装置如图 4.4 所示。



图 4.4 四电极法测量装置

solartron 1260 阻抗分析仪与 solartron 1294 电阻抗接口结合，能够快速采集数据，测量精度达 0.1%，相位精度达 0.1 度，能够很好消除噪声及谐波失真干扰。标校及数据处理方式基本同二电极法，不同之处在于测量盒需要同时接入四个电极。

## 4.2 NaCl 溶液介电特性和流变特性测量

本节主要测量不同浓度 NaCl 溶液的介电特性和流变学特性，将其与有的结果进行了对比，研究静态血液介电特性和流变特性测量系统的准确性。

### 4.2.1 NaCl 溶液介电特性测量

#### 4.2.1.1 NaCl 溶液介电特性模型

通常来说，NaCl 溶液的介电特性随测量频率和温度改变而改变，这一性质使 NaCl 溶液的介电特性可用 Debye 方程来征：

$$\varepsilon_r^* = \varepsilon_\infty + \frac{\varepsilon_s - \varepsilon_\infty}{1 + j2\pi f\tau} - j \frac{\sigma}{2\pi f\varepsilon_0} \quad (4.3)$$

其中， $\varepsilon_r^*$ 、 $\sigma$  分别表示 NaCl 溶液的复相对介电常数和离子电导率， $\varepsilon_s$  和  $\varepsilon_\infty$  分别表示静态和频率无限大时的介电常数， $\tau$  表示弛豫时间。

根据文献，在式(4.1)中，弛豫时间  $\tau$  和静态介电常数  $\varepsilon_s$  都是溶液温度  $T$ （单位℃）和浓度  $N$  的函数<sup>[83]</sup>：

$$2\pi\tau(T, N) = 2\pi\tau(T)f(N) = \left(\sum_{i=0}^3 a_i T^i\right) \left(\sum_{i=0}^3 f_i N^i\right) \quad (4.4a)$$

$$\varepsilon_s(T, N) = \varepsilon_s(T)g(N) = \left(\sum_{i=0}^3 b_i T^i\right) \left(\sum_{i=0}^3 g_i N^i\right) \quad (4.4b)$$

其中，上式中各系数如表 4.1 所示：

表 4.1 NaCl 溶液静态介电常数和弛豫时间表达式系数

$i$	0	1	2	3
$a_i$	$1.1109 \times 10^{-10}$	$-3.824 \times 10^{-12}$	$6.938 \times 10^{-14}$	$-5.096 \times 10^{-16}$
$f_i$	1.000	$1.463 \times 10^{-3} T - 4.896 \times 10^{-2}$	$-2.967 \times 10^{-2}$	$5.644 \times 10^{-3}$
$b_i$	87.74	$-4.0008 \times 10^{-2}$	$9.398 \times 10^{-4}$	$1.410 \times 10^{-6}$
$g_i$	1.000	0.2551	$5.151 \times 10^{-2}$	$-6.889 \times 10^{-3}$

$N$  表示当量溶液浓度，与实际的 NaCl 溶液盐度  $S$  的关系为：

$$N = 1.707 \times 10^{-2} S + 1.205 \times 10^{-5} S^2 + 4.058 \times 10^{-9} S^3 \quad (4.5)$$

对于 NaCl 溶液，其离子电导率  $\sigma$  也是溶液温度和浓度的函数：

$$\sigma = \sigma|_{T=25} \{1.000 - 1.962 \times 10^{-2} \Delta T + 8.08 \times 10^{-5} \Delta T^2 - N \Delta T [3.020 \times 10^{-5} + 3.922 \times 10^{-5} \Delta T + N(1.721 \times 10^{-5} - 6.584 \times 10^{-6} \Delta T)]\} \quad (4.6)$$

其中  $\Delta T = 25 - T$ ，且有

$$\sigma|_{T=25} = 10.394N - 2.3776N^2 + 0.68258N^3 - 0.13538N^4 + 1.0086 \times 10^{-2} N^5 \quad (4.7)$$

研究者将上述模型与 Gabriel 小组对不同 NaCl 溶液电导率的计算结果进行了比较，发现结果基本一致，误差在  $\pm 0.002$  以内<sup>[53]</sup>。因此可使用上述介电特性模型估算 NaCl 溶液的介电常数与电导率，作为实际测量结果的参考值。

#### 4.2.1.2 NaCl 溶液介电特性实际测量

利用之前的介电特性测量系统对不同浓度的 NaCl 溶液在 10kHz-100MHz 频段内进行测量计算。

首先配制 4 种不同浓度的 NaCl 溶液（如表 4.2 所示），分别置于烧杯中。

表 4.2 不同浓度的 NaCl 溶液

溶液编号	摩尔浓度 (M)
A	0.2
B	0.4
C	0.6
D	0.8

使用干净的一次性注射器吸取某一浓度的 NaCl 溶液，从小孔注入测量盒中，反复吹打冲洗后，吸尽残液，再注入同一浓度的 NaCl 溶液于测量盒中，注意不留气泡。擦干表面多余水分，将测量盒置于 Agilent 4395A 的测量夹具上，并处于恒温箱中。将恒温箱温度设定为 25℃，并对测量系统进行标校，10 min 钟后对 NaCl 溶液进行阻抗值实部和虚部测量，测量频段设置为 10kHz-100MHz，共 41 个频点，

每组测量 3 次取平均值作为最终测量结果。

不同浓度 NaCl 溶液的阻抗 Cole-Cole 图如图 4.5 所示：

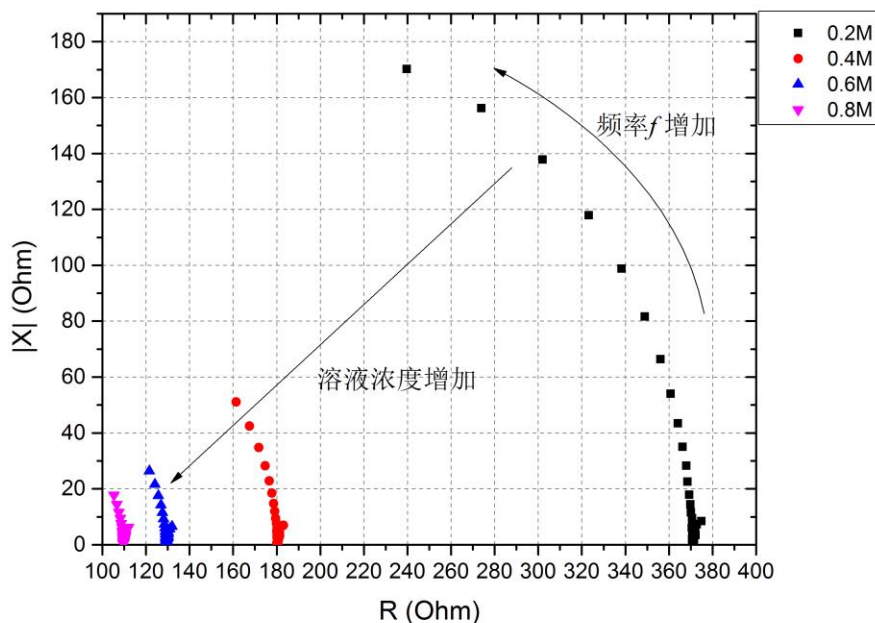


图 4.5 不同浓度 NaCl 溶液的 Cole-Cole 图 ( $T=25^{\circ}\text{C}$ )

如上图所示，当频率  $f$  变大时，溶液的阻抗模值不断减小，说明溶液的阻抗随频率增加而减小；同时，当 NaCl 溶液浓度增加时，其阻抗值实部和虚部都减小，这与离子浓度变大使得溶液导电性能增强的认识是一致的。

通过电阻抗值对介电常数和电导率进行计算，得到 NaCl 溶液的介电谱。不同浓度 NaCl 溶液的介电常数如图 4.6 所示。

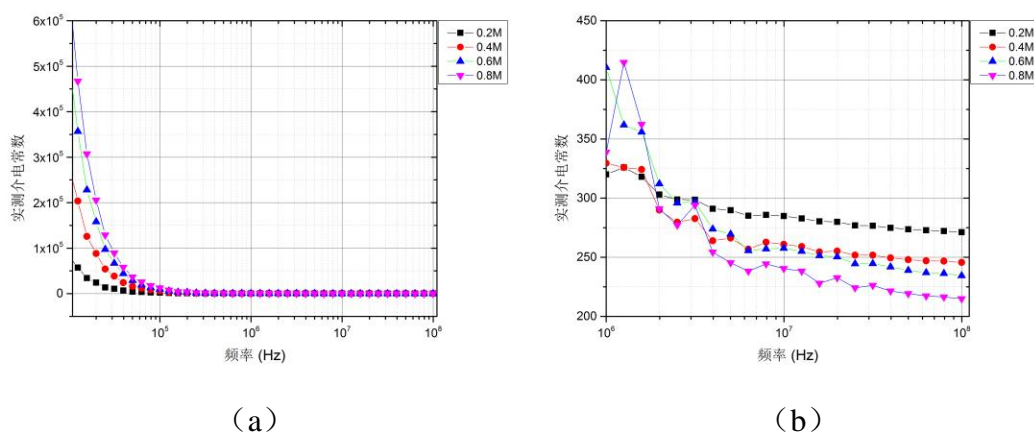


图 4.6 不同浓度 NaCl 溶液的介电常数 ( $T=25^{\circ}\text{C}$ )

(a) 10kHz-100MHz (b) 1MHz-100MHz

由图 4.6 可知,总的来说,溶液的介电常数随频率的增加而减小;在低频段(小于 1MHz),溶液的介电常数随浓度的增加而增加;而在高频段(大于 1MHz),溶液的介电常数却随浓度的增加而减小。

不同浓度 NaCl 溶液的电导率如图 4.7 所示。

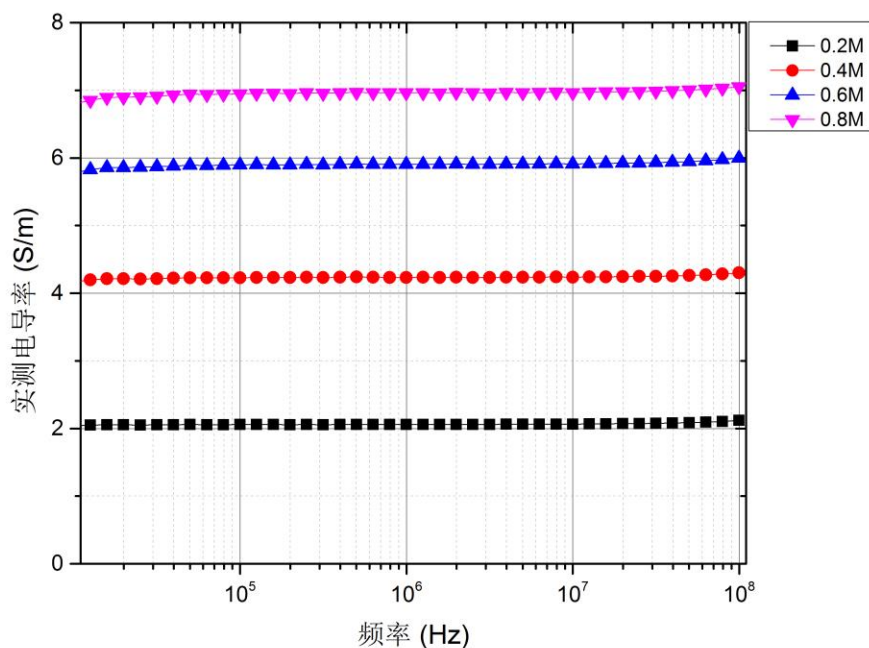


图 4.7 不同浓度 NaCl 溶液的电导率 ( $T=25^{\circ}\text{C}$ )

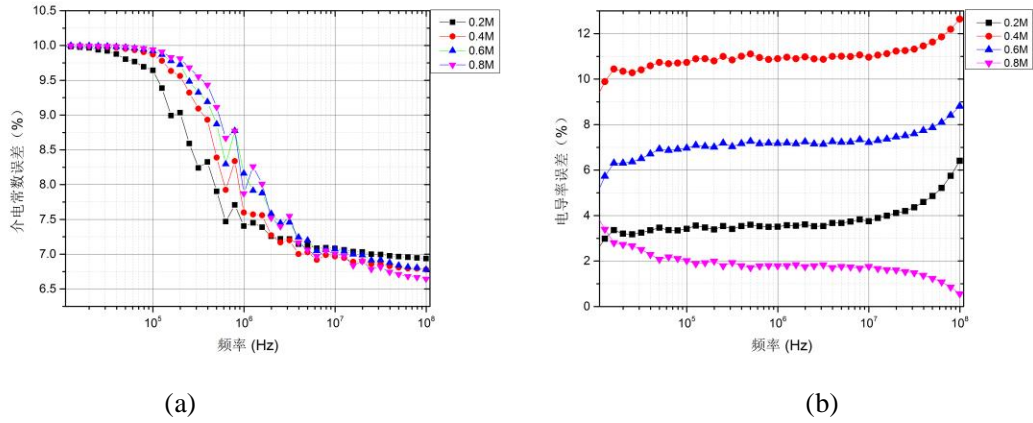
总的来说,溶液的电导率随频率的变化较小。而溶液的电导率一般由离子的浓度决定,因此由上图所知,当溶液浓度增加时,溶液电导率随之增加,并且呈线性关系。

#### 4.2.1.3 NaCl 溶液介电特性实测与数值模型对比

将 NaCl 溶液介电特性数值模型的数值计算结果和实测结果进行比较,验证实测系统的准确性。

介电常数测量值与计算值误差如图 4.8 所示:



图 4.8 不同浓度 NaCl 溶液介电特性测量与计算误差 ( $T=25^{\circ}\text{C}$ )

(a) 介电常数 (b) 电导率

图 4.8 (a) 表明不同浓度溶液介电常数测量值与模型计算值的误差。如图所示, 在不同频率下, 测量结果与计算结果的误差均小于 10%。相对而言, 在高频段 (频率大于 1MHz), 介电常数的测量结果较好, 误差小于 7%, 而在低频段 (频率小于 1MHz), 介电常数的误差值波动较大, 数值也相对偏高。出现这一现象的原因是二电极法测量时, 在低频段要考虑到电极的极化阻抗, 从而使得测量值误差较大。

图 4.8 (b) 表明不同浓度溶液电导率测量值与模型计算值的误差。如图所示, 各频率下的误差均小于 12%, 其中 0.8M 的 NaCl 溶液的误差最小, 均在在 4% 以下。当频率大于 10MHz 时, 误差开始呈增大趋势。这一结果与上一节中电导率测量值随频率增加的规律一致。

综上所述, NaCl 溶液介电特性实际测量系统的测量结果与模型计算结果非常接近, 因此可以作为血液介电特性测量的装置。

#### 4.2.2 NaCl 溶液粘度计算模型

静态 NaCl 溶液的流变特性主要指其粘度。对于 NaCl 溶液这样的电解质溶液来说, 其粘度主要由浓度和温度决定。Jones 等人通过研究, 提出了  $25^{\circ}\text{C}$  时关于电解质溶液粘度的 Jones-Dole 方程和扩展型的 Jones-Dole 方程<sup>[84]</sup>。前者仅适用于低浓度下的电解质水溶液 (摩尔浓度  $c < 0.5\text{M}$ ), 后者的适用浓度可达到 2M。

扩展型的 Jones-Dole 方程可表示为:

$$\eta = \eta_w (1 + Ac^{\frac{1}{2}} + Bc + Dc^2) \quad (4.8)$$

式中,  $\eta_w$  表示水的粘度, 在  $25^{\circ}\text{C}$  时,  $\eta_w = 0.8937 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ , 系数  $A$  反映了电解质离子间的相互作用, 系数  $B$  称为 Jones-Dole 系数, 反映了电解质离子和溶剂

之间的相互作用，系数  $D$  一般认为是溶质间相互作用的表征，其实际物理意义目前没有定论。各系数取值如表 4.3 所示：

表 4.3 NaCl 溶液扩展型 Jones-Dole 方程各参数值（25℃）

A	B	D	$\eta_w/\text{mPa} \cdot \text{s}$
0.0061	0.078	0.013	0.8937

### 4.3 动物测量实验

根据前文内容，针对兔血的介电特性和流变学特性进行测量，主要讨论了血液的介电谱、血液的粘度、抗凝、凝固程度、温度、HCT 等因素对血液介电常数和电导率的影响。

#### 4.3.1 实验准备

实验的对象为 4 月龄的健康的新西兰大耳白兔，由第四军医大学实验动物中心提供。给予不同饲料连续喂养 1 周，方式如表 4.4 所示，用于研究粘度对血液介电特性的影响。

表 4.4 动物喂养方式

均衡营养饲料	20%高糖高脂肪饲料	40%高糖高脂肪饲料
1 天	3 天	3 天

分别于第 1、4、7 午后进食 1h 后耳缘静脉取血，分为抗凝和不抗凝两个样本，如表 4.5 所示，肝素与血液比为 1: 5。

表 4.5 血液处理方式

sample1	sample2
自然凝固	肝素抗凝

如无特殊说明，实验测量均在恒温箱中进行，温度为 37℃，每个样本均测量 3 次取平均值。

#### 4.3.2 正常兔血液的介电谱及抗凝剂的影响

取刚从大耳白兔（正常饲料喂养）体内取出的的新鲜血液，如表 4.4 所示分成两个样本，立即取少量样本分别注入到测量盒中（不留气泡）。注入时轻缓柔和，防止血细胞变形破裂，影响血液的介电特性。分别使用二电极法在 10kHz-100MHz 频段、四电极法在 1kHz-1MHz 频段对两样本进行介电特性测量，研究兔血液的介电谱及抗凝剂对它的影响。该实验与四医大医电教研室王航共同完成。



测量计算得到的血液阻抗图如图 4.9 所示。

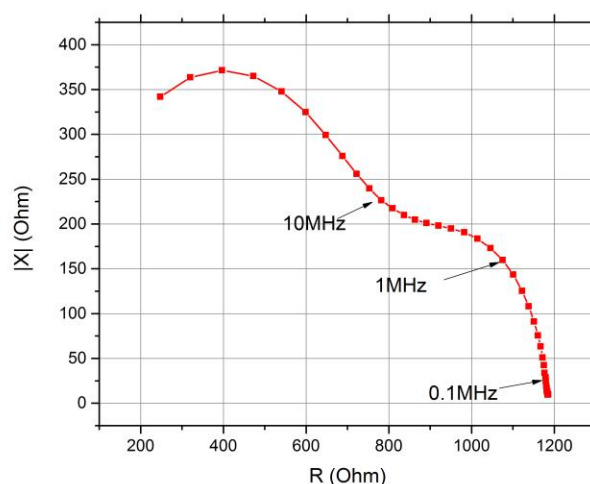


图 4.9 兔静脉血阻抗图

图 4.9 反映了兔血从低频、中频到高频的阻抗特性，特征为在低频到高频为一段圆弧，而从中频到高频也是一段圆弧，这一频率响应特征与王力<sup>[27]</sup>等人的测量结果一致。

由前文分析可知，在低频段，血液介电特性的二电极法测量存在较大误差。因此，有必要将二电极法和四电极法的测量结果结合起来，作为最终的测量结果。数据处理方法按照四医大医电教研室的方法，在高频段（大于 1MHz），采用二电极法的测量结果，而在低频段，则采用二电极法和四电极法的加权平均，权值由二电极法介电参数之和与四电极法介电参数之和的比值确定。测量结果和处理结果如图 4.10 所示。

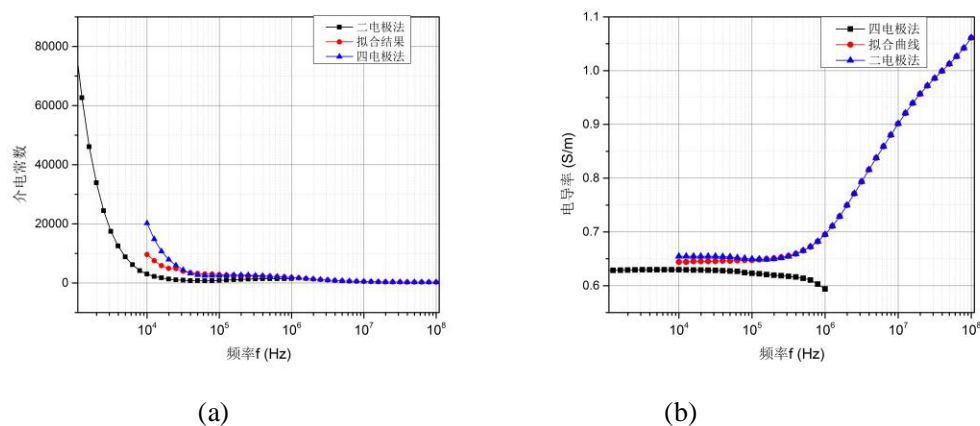


图 4.10 兔静脉血介电特性测量结果  
(a)介电常数(b)电导率

图 4.10 (a) 是兔血液在 10kHz-100MHz 频段的介电常数谱。当频率增加时, 介电常数整体呈现下降趋势。而在 10kHz-1MHz 频段, 由于该频段恰好位于血液的  $\beta$  色散区, 因而介电常数受到红细胞膜的容抗性质影响而略有上升。当频率继续变大时, 细胞膜容抗减小, 介电常数减小。

另一方面, 在低频段时, 可见二电极法的测量结果波动较大, 因此有必要将二电极法和四电极法在低频段的结果结合起来, 提高测量结果的准确性。

图 4.10 (b) 是兔血液在 10kHz-100MHz 频段的电导率谱。当频率增加时, 电导率整体增加。相对于介电常数, 二电极法在低频的结果较稳定。在低频段, 二电极法和四电极法的结果都较为平缓, 此时电流主要流经细胞外液。与介电常数结果类似, 当频率大于 1MHz 时, 红细胞膜的容抗减小, 电流流经细胞内液, 导致血液电导率急剧增加。

根据王航的实验结果, 发现抗凝剂对血液的介电特性没有显著影响。因此在下列实验中, 一般采用加抗凝剂的血液作为测量样本, 以保持静态血液的性质基本不变。

### 4.3.3 离体时间对血液介电特性的影响

对 4.3.2 节中的血液样本 sample1, 每隔 30 min 钟进行测量, 研究离体时间对血液介电特性的影响, 以刚离体的血液 (0 h) 为对照组, 实验结果如图 4.11 所示:

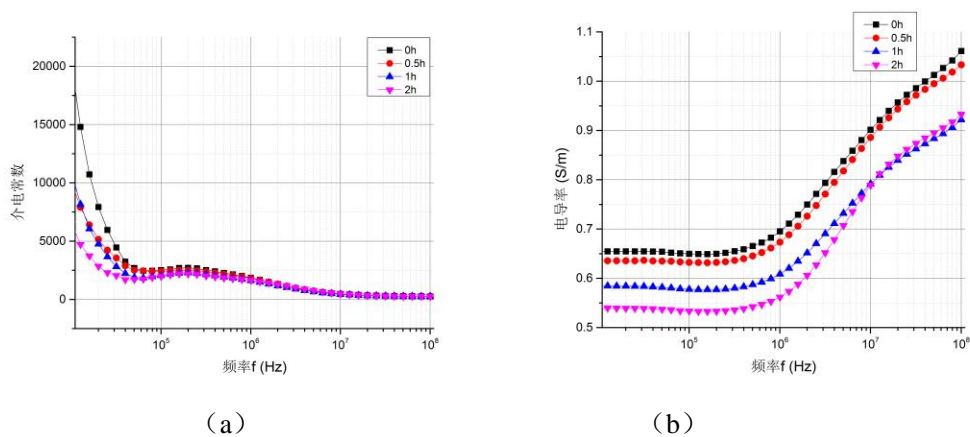


图 4.11 兔血液介电特性随离体时间的变化规律 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ )

(a) 介电常数 (b) 电导率

由上图可知, 血液离体后, 介电常数在低频时随离体时间增加而减小, 当频率增大时, 离体时间对介电常数影响较小, 介电常数变化较小; 而血液的电导率则与离体时间有明显关系, 血液离体时间越长, 电导率越小。这些现象可能是由于血液离体后出现血细胞逐渐沉降, 改变了血液原有的均匀混合物状态, 血液整体的导电性减弱。

为了研究离体时间与血液介电特性的对应关系,选取 100kHz, 1MHz, 10MHz, 三个频点在离体后不同时间的血液介电特性, 并进行线性拟合, 结果如图 4.12 所示:

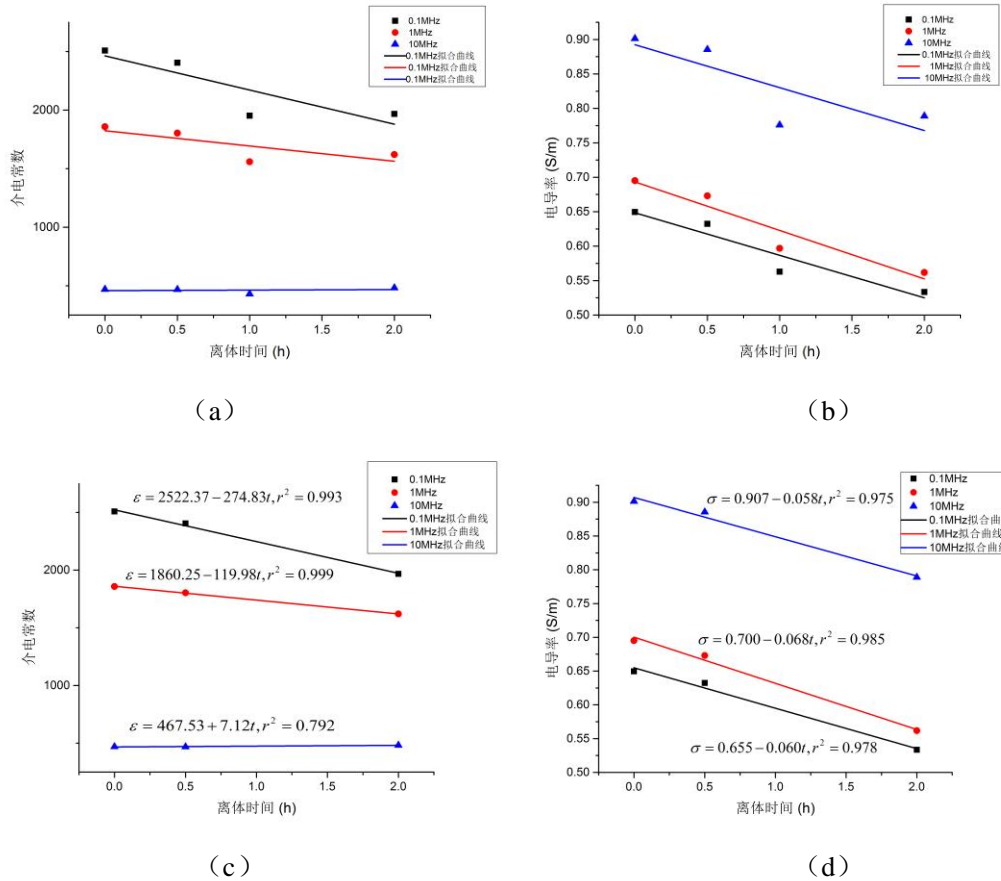


图 4.12 兔血液介电特性与离体时间关系 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ )

(a) (c) 介电常数 (b) (d) 电导率

由图 4.12 (a)、(b) 可知, 血液的介电常数和电导率与离体时间大致成线性关系, 离体时间越长, 血液的介电常数和电导率都随之减小。由上图可见, 1h 时的介电特性误差较大, 可能的原因是血液在 0.5h-1h 间, 血细胞由于重力作用逐渐沉降, 并在 1h 时左右沉降于测量盒底部, 引起介电特性的较大变化。将该数据点去掉后进行线性回归, 介电常数和电导率与离体时间的相关系数分别达到了 0.8 和 0.98, 如图 4.12 (c)、(d) 所示。

#### 4.3.4 温度对血液介电特性的影响

再取少量 sample2 血液, 将血液置于恒温环境下, 10 分钟后分别测量不同温度下的血液介电特性。实验结果如图 4.13 所示, 其中  $37^{\circ}\text{C}$  血液为对照组。

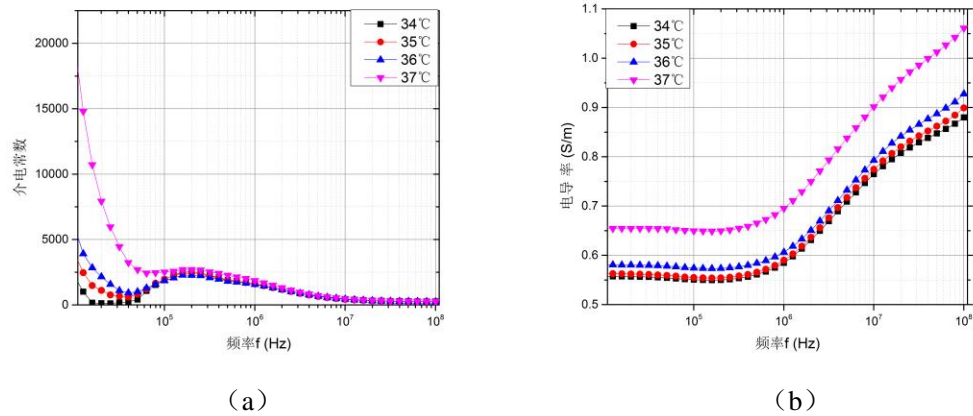


图 4.13 兔血液介电特性随温度的变化规律

(a) 介电常数 (b) 电导率

由图 4.13 可见, 血液的介电特性与温度密切相关。当温度升高时, 血液在低频的介电常数增大, 高频时基本上无变化; 血液电导率也随温度的升高增大, 这是由于温度升高, 血液中带电粒子的活性加强, 增强了导电能力。

同样取不同温度下 100kHz, 1MHz, 10MHz 三个频点的介电特性数据, 研究介电特性与温度的关系, 如图 4.14 所示:

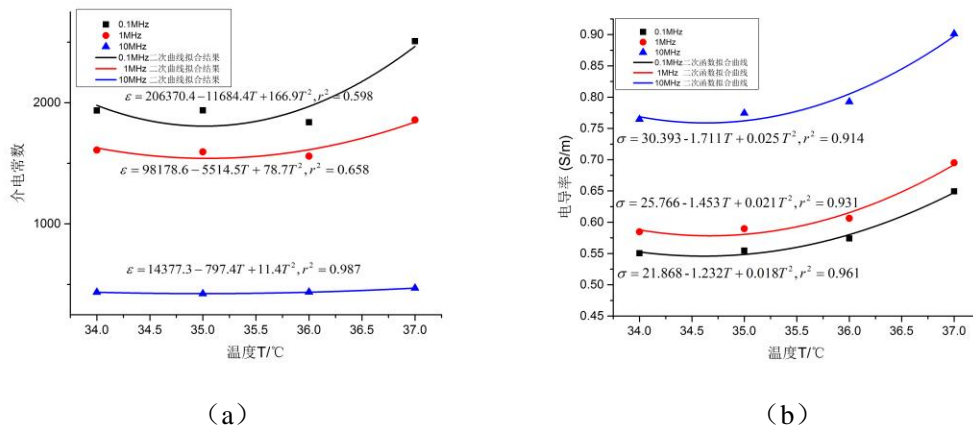


图 4.14 兔血液介电特性与温度的关系

(a) 介电常数 (b) 电导率

拟合发现血液介电特性与温度成二次函数关系, 对于电导率,  $r^2 > 0.93$ 。在所测的温度范围内, 血液的介电常数与电导率大致随温度升高而增大。

#### 4.3.5 HCT 对血液介电特性的影响

取 4.3.2 节中的 sample2, 使用微量离心机测量血液的红细胞压积 (HCT),

测得其血液的 HCT 为 42%。将 0.9% 的生理盐水与血样本混合成不同 HCT 的血液，测量不同 HCT 的血液的介电特性，结果如图 4.15 所示。

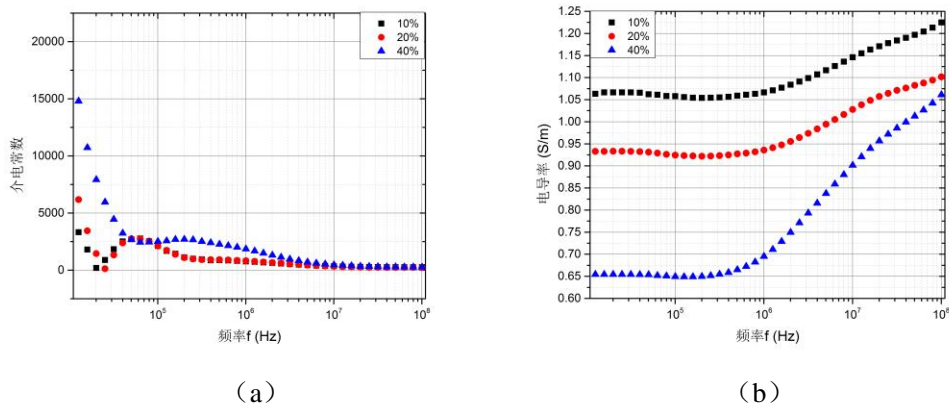


图 4.15 兔血液介电特性随血细胞压积的变化规律 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ )

(a) 介电常数 (b) 电导率

由图 4.15 可知，当血细胞压积逐渐变大时，血液的介电常数随之变大，而电导率逐渐变小。这是由于血细胞压积决定了血液中导电物质的比例，血细胞压积越高，血液中导电物质比例越少，使得其电导率减小，而介电常数增大。

选取 100kHz、1MHz、10MHz 的介电常数和电导率对 HCT 进行线性拟合，结果如图 4.16 所示。结果表明血液的电导率与 HCT 强线性相关 ( $r^2 > 0.99$ )，相对而言，介电常数与 HCT 的线性关系较弱。

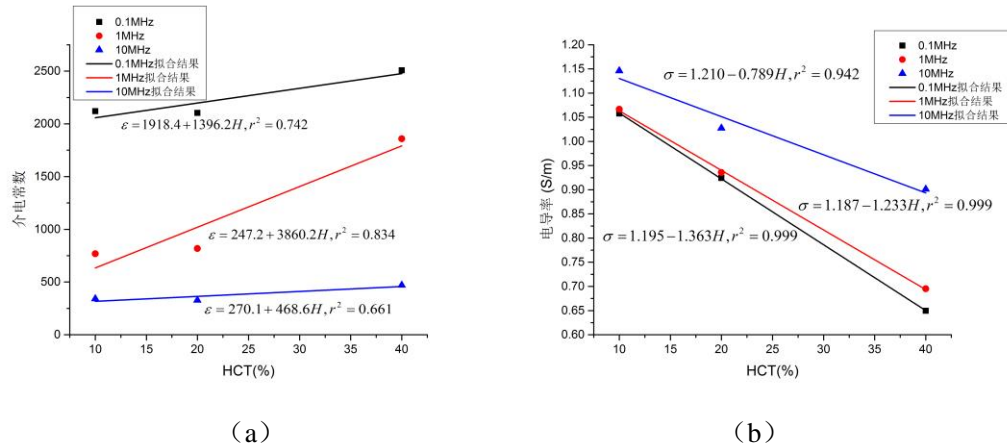


图 4.16 兔血液介电特性与血细胞压积的关系 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ )

(a) 介电常数 (b) 电导率

#### 4.3.6 粘度对血液介电特性的影响

对新西兰兔长期进行高糖高脂饲料喂养，能够使兔血液中甘油三脂、胆固醇等物质含量的升高，引起血液粘度的增加。由于缺少血液粘度的检测仪器，很



难对血液介电特性和粘度的关系进行定量研究，但可对高血脂兔模型进行定性分析。如 4.3.1 所述进行取血，研究粘度对血液介电特性的影响，结果如图 4.17 所示。

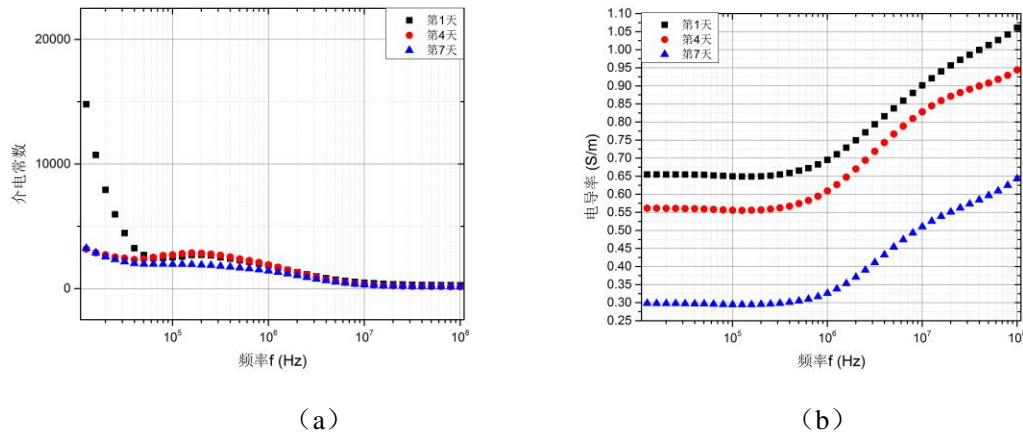


图 4.17 兔血液介电特性随粘度变化规律 ( $T=37^{\circ}\text{C}$ )

(a) 介电常数 (b) 电导率

由图 4.17 可知，血液的粘度与血液的介电特性有较强的相关性。血液的粘度值越高，血液的介电常数和电导率都越小。电导率的减小是显而易见的，血液的粘度升高使血液的粘滞性增加，粒子运动所受阻力增大，从而使导电能力减小；血液介电常数的变化规律主要与血液的电容变化相关，有研究表明，血液粘度升高时，红细胞发生变化，可能改变红细胞膜电容的间距，导致其电容减小，从而引起介电常数减小。

综上所述，血液的介电特性受到多种血流变特性及其他因素的影响。这些因素不仅单独对血液介电特性产生作用，引起介电常数和电导率变化，彼此之间还相互影响。例如，血液 HCT 的变化就会同时引起粘度的变化。因此，血液的介电特性实际上是多种流变学及其他物化因素共同作用的结果，其本质作用规律有待进一步研究。

#### 4.4 小结

本章主要对静态血液介电特性与流变学特性的关系进行了研究，首先介绍了血液介电特性测量的实验环境和实验条件，随后使用 NaCl 溶液对实验装置进行了检验，测量结果与理论结果相符。最后针对高血脂兔模型，分别研究了正常兔血液的介电谱，及离体时间、温度、HCT、粘度等流变特性对介电特性的影响，证明了这些因素确实对血液介电特性有着重要作用，为相关领域的深入研究打下基础。

## 结 束 语

血液的介电特性和流变特性关联性研究将生物学、电磁学和流变学结合起来,旨在通过电磁学方法探究人体血流变特性,进而揭示血液疾病的发病机理,对血液疾病的临床检测和治疗有着重要的指导意义。本文主要就 10kHz-100MHz 频段内血液介电常数和电导率与血流变特性的关系进行了探索,介绍了血液介电特性和血流变特性的相关理论,以及两种性质参数的测量方法。同时根据已有数学模型,推导和发展了动态血液介电常数、电导率与流变学特性的理论模型。最后,针对兔血液组织在不同流变学特性条件下的介电特性进行了测量,探索介电特性与部分血流变参数的关系。

本文主要进行了下列工作:

一、利用 Maxwell-Fricke 方程等相关理论,详细推导了动态血液电导率与切变率、全血表观粘度、红细胞变形指数等血流变参数的理论模型。进一步在 Maxwell-Wagner 混合物方程、Hanai 混合物方程的基础上,建立了血液介电常数与粘度、血细胞压积等参数的数学模型,为介电常数与血流变特性的关系作了有意义的探索。

二、根据血液介电特性和血流变特性测量的实际需求,选取二电极法和四电极法对血液介电特性进行测量。根据 Debye 方程和 NaCl 溶液不同浓度和温度下介电特性模型,利用血液组织介电特性测量系统测量了不同浓度 NaCl 溶液在 25℃时的介电常数和电导率,并将其与理论模型进行了对比分析。结果表明,实验数据与模型数据结合较好。

三、建立了兔高血脂模型,在不同温度、时间、血细胞压积和粘度的条件下,对兔血液介电特性进行了测量。对血液介电特性和上述参数进行线性回归,发现血液的介电特性与上述流变参数存在强相关。

血液组织的组成和流变特性决定了血液介电特性的复杂性和困难性。血液组分复杂多样,任一组分的变化,如红细胞的变形、取向、流动、破裂等,都会对血流变性质产生影响。同时,影响血流变特性的因素往往不是唯一的,一般由多个因素相互影响,共同发生作用。因此,在血液介电特性的实际测量中,难以有效控制某一单独变量,对数据的分析造成了一定影响。此外,由于设备的限制,未能对血液的粘度等流变特性进行精确测量,难以定量地分析血液介电特性与血流变特性的关系;时间的限制也使兔高血脂模型造模不够完全,其血流变特性的改变不是非常显著。

针对上述不足及研究的背景意义,需要在以下方面作进一步研究:

一、针对动态血液介电特性和血流变特性建立更为精确的模型。本文中的模

型都是将血细胞等效为球形或椭球形介质，需要进一步考虑红细胞的双凹圆盘式的形状对模型的影响，提出改进模型。此外，需要考虑更多血流变特性对血液介电特性的影响，建立更完善的理论模型。

二、进一步将血液介电特性和血流变特性测量系统结合起来，同时观测记录两种特性的关系。血液流变特性复杂多变，需要对其进行实时观测，动态地研究血液介电特性与血流变特性的关系。

三、本论文从理论与实测两方面对血液介电特性和血流变特性的关系进行了研究，但没有从机制上对二者关系进行更深入的研究。今后的工作将进一步从细胞和分子水平对二者关系进行研究，进而从病理学角度研究血液疾病对血液介电特性的影响，为通过介电特性测量方法检测血液疾病打下基础。



## 致 谢

经过漫长而又短暂的论文写作，到今天论文终于初具雏形，免于难产之苦。现在写到这里的时候，突然意识到研究生阶段已然接近尾声，毕业就在眼前。两年半以来，要不是这许多师长和亲朋好友的鼎力支持，我无法顺利走到这一步。因此，在论文的最后，向各位帮助我的人们致以最真挚的感谢。

首先要感谢我研究生阶段的指导老师刘培国教授。在学术上，刘教授以其深厚的学术底蕴指引着我走上科研之路，他的远见卓识总是能为我拨开前路的迷雾，渊博的知识无数次为我指点迷津，严谨治学的科学态度和实事求是的学术素养更使我对自已精益求精，获得更大的进步。在生活中，刘教授对我无微不至的关心也使我免除许多后顾之忧，更加投入到科研之中。

感谢理学院化学与生物系的吴文健教授在课程学习和课题研究中给予的指导，使我对专业方向有了更清楚的定位。感谢柳琬副教授在课题研究方向上的指导和关心。感谢四医大董秀珍教授、付峰教授对实验的大力支持，让我能够顺利完成各项实验内容。感谢史学涛教授在实验方面一直以来的关心支持，没有您的帮助，很难将实验进行下去。感谢文峻教授、申广浩副教授在血液流变特性研究对我的指导，让我对课题有了更深入的研究。

感谢电子科学与工程学院电子科学与技术系刘继斌副教授、黄纪军副教授、周东明副教授、李高升副教授、薛国义老师、覃宇健老师、卢中昊老师在研究过程中给予的帮助。你们的指导和关心让我更快融入实验室之中，更好地进行课题研究。

感谢张亮、张子义两位师兄对我提携和帮助，你们的帮助让我迅速地进入课题，解决了许多研究问题，与你们的讨论更让我受益匪浅。实验室王为、林晓烘、查淞等师兄师弟在平时多有帮助，在此一并感谢。四医大王航、张杰、宋佳丽在研究上热忱帮助，非常感谢你们。

感谢理学院学员大队学员五队 12 级蔡毅队长、王宗飞政委、钱旭副队长在研究生学习阶段的帮助，使我能够安心于科研，顺利完成硕士学业。学员五队 12 级沈璇、王雪峰、鲍邵衡、罗一夫、毛彬、宋俊祎、马涛、徐耀坤、章杰元、姚博等人在学习和生活上给予许多帮助，在此一并感谢。

最后要感谢我的家人、匡婷及她的家人，你们对我细致的关心、强有力的支持给了我无穷的动力，使我能坚定下去。

## 参考文献

- [1] O. K.Baskurt, H.J.Meiselman. Blood rheology and hemodynamics[J]. Seminars in thrombosis and hemostasis, 2003,29(5):435-450.
- [2] K. Ergun-Cagli, E. Ileri-Gurel, et al. Blood viscosity changes in slow coronary flow patients[J].Clinical hemorheology and microcirculation,2011,47(1):27-35.
- [3] 李益明.糖尿病与血液流变学[J].实用医学杂志,2002(05):452-453.
- [4] 王丽娟.脑血管病与血液流变学[J].实用医学杂志,2002(05):453-454
- [5] 何英武.高血压患者血液流变学的临床探讨[J].实用医技杂志,2007(12):1578-1579.
- [6] 杨璟.高血压病患者血液流变学变化特点的研究[J].四川医学,2012,(06):1034-1035.
- [7] Y. Du, W. Yao, et al. Hemorheological changes in patients with living-donor renal transplantation[J]. Clinical hemorheology and microcirculation,2011,47(3):199-209.
- [8] 廖福龙.血液流变学的规范化与新进展[J].中国微循环,2002,(03):133-135.
- [9] M. Zlonis.The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use[J].Clin Lab Med,1993,13(4):787-800.
- [10] M. Hardeman, P. Goedhart, et al. Laser-assisted optical rotational cell analyser (LORCA); I. A new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters[J].Clinical Hemorheology and Microcirculation,1994,14(4):605-618.
- [11] H. Fricke.A mathematical treatment of the electric conductivity and capacity of disperse systems I. The electric conductivity of a suspension of homogeneous spheroids[J].Physical Review,1924,24(5):575.
- [12] H. Fricke, S. Morse.The electric resistance and capacity of blood for frequencies between 800 and 4½ million cycles[J]. The Journal of general physiology,1925,9(2):153.
- [13] H.P.Schwan.Electrical properties of tissues and cell suspensions[J]. Adv.Bio.Med.Phys,1957(5):147-209.
- [14] Cole.K.S, Cole.R.H. Dispersion and absorption in dielectrics[J]. Chem.Phys,1941,9(4):341-351.
- [15] T.X.Zhao, B.Jacobson,T.Ribbe.Triple-frequency method for measuring blood impedance[J].Physiological measurement,1993,14(2):145
- [16] T. Chelidze.Dielectric spectroscopy of blood[J].Journal of Non-Crystalline Solids,2002,305(1-3):285-294.
- [17] S.Abdalla.Low Frequency Dielectric Properties of Human Blood[J]. NanoBioscience, IEEE Transactions on.2011,10(2):113-120.
- [18] S.C.Kashyap. Dielectric properties of blood plasma[J]. Electronics Letters,1981,17(19):713-714.
- [19] F.Jaspard, M.Nadi. Dielectric properties of blood: an investigation of temperature dependence[J]. Physiol Meas,2002,23(3):547-554.
- [20] Z.Y.Chang, G.A.Pop, G.C.Meijer. A comparison of two-and four-electrode techniques to characterize blood impedance for the frequency range of 100 Hz to 100 MHz[J].Biomedical Engineering, IEEE Transactions on.2008,55(3):1247-1249.
- [21] 鲁勇军,张志欣.243 例健康人血红细胞悬浮液射频介电特性的研究[J].中国生物医学工程学报,1994,13(4):329-335.

- [22] 黄华,胡茂清,陈槐卿,袁支润,童珊,乐安.血液电频谱特性的测量[J].生物医学工程学杂志,2005:275-279.
- [23] 何学影,马青.0.1MHz~100MHz 大鼠血液细胞的介电响应[J].中国医学物理学杂志,2006,23(4):268-270.
- [24] 马青,何学影,张红波.交流阻抗方法研究大鼠正常血细胞电生理特性[J].中国运动医学杂志,2007,27(1):93-95.
- [25] 王力,陈林,丰明俊,马青.30例健康人血液射频介电常数和电导率的测量[J].北京生物医学工程,2009,28(2):143-146.
- [26] 丰明俊,马青,王力,陈林,陈晓敏.交流阻抗法测量正常人血液细胞介电谱[J].南方医科大学学报,2009,29(7):1390-1392,1399.
- [27] 王力,陈林,马青.家兔全血细胞电阻抗频率特性[J].浙江大学学报(医学版),2009,38(4):383-386.
- [28] 王力,马青,陈林,宫宇,丰明俊.人血液介电谱 Cole-Cole 数学模型的解析[J].中国生物医学工程学报,2010:253-258
- [29] R. L. Rosenthal C. Tobias.Measurement of the electric resistance of human blood; use in coagulation studies and cell volume determinations[J].J. Lab. Clin. Med.1948,33:1110-1122.
- [30] F. G. Hirsch, E. C. Texter, L. A. Wood, W. C. Ballard, F. E. Horan, I. S. Wright, C. Frey D. Starr.The electrical conductivity of blood I. Relationship to erythrocyte concentration[J].Blood,1950,5(11).1017-1035.
- [31] D. Hill, F. Thompson.The effect of haematocrit on the resistivity of human blood at 37 C and 100 kHz[J].Medical and biological engineering,1975,13(2):182-186.
- [32] R. G. F. Kichul Cha, Elaine F Brown, Douglas W.Wilmore.An electronic method for rapid measurement of haematocrit in blood samples[J]. Physiol. Meas. ,1994,15:129-137.
- [33] Ulgen, Y. and M. Sezdi. Electrical parameters of human blood[J]. Engineering in Medicine and Biology Society, 1998. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE, 1998:2983-2986.
- [34] H. Beving, L. E. G. Eriksson, et al. Dielectric properties of human blood and erythrocytes at radio frequencies (0.2–10 MHz): dependence on cell volume fraction and medium composition[J]. European Biophysics Journal,1994,23(3):207-215.
- [35] S.Abdalla, S.S.Alameer, S.H.Almagaishi.Electrical properties with relaxation through human blood[J].Biomicrofluidics,2010,4(3):1-16.
- [36] A. Pribush, H. Meiselman, D. Meyerstein N. Meyerstein. Dielectric approach to investigation of erythrocyte aggregation.II.Kinetics of erythrocyte aggregation–disaggregation in quiescent and flowing blood[J]. Biorheology, 2000,37(5):429-441.
- [37] G. Pop, W. Hop, L. Moraru, M. van der Jagt, J. Quak, D. Dekkers, Z. Chang, F. Gijzen, D. Duncker C. Slager.Blood electrical impedance closely matches whole blood viscosity as parameter of hemorheology and inflammation[J].Applied Rheology,2003,13(6):305-312.
- [38] C.Balan,C.Balut,L.Gheorghe, C.Gheorghe,E. Gheorghiu.G. Ursu.Experimental determination of blood permittivity and conductivity in simple shear flow[J].Clinical hemorheology and microcirculation,2004,30(3):359-364.
- [39] N.Antonova P.Riha.Studies of electrorheological properties of blood[J]. Clinical hemorheology and microcirculation,2006,35(1):19-29.

- [40] N. Antonova, P. Riha I. Ivanov. Experimental evaluation of mechanical and electrical properties of RBC suspensions under flow. Role of RBC aggregating agent[J]. Clinical hemorheology and microcirculation, 2010, 45(2): 253-261.
- [41] O. Desouky. Rheological and electrical behavior of erythrocytes in patients with diabetes mellitus[J]. Romanian J. Biophys., 2009, 19(4): 239-249.
- [42] A. Affanni, R. Specogna F. Trevisan. Electrical Impedance Spectroscopy on flowing blood to predict white thrombus formation in artificial microchannels[J]. Instrumentation and Measurement Technology Conference, IEEE International, 2012: 1477-1480.
- [43] B. K. Lee, J. Y. Ko, H. J. Lim, J. H. Nam S. Shin. Investigation of critical shear stress with simultaneous measurement of electrical impedance, capacitance and light backscattering[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2012, 51(3): 203-212.
- [44] 文宗曜, 王鸿儒, 赵玉衡, 沈强. 血液粘度与血液电阻率的关系[J]. 中国生物医学工程学报, 1983(03): 183-188.
- [45] 文宗曜. 血液粘度与电阻率关系的微观流变特性[J]. 中国生物医学工程学报, 1994, 13(4): 345-350.
- [46] 文宗曜, 王鸿儒, 陈生山等. 在切变流场中红细胞悬浮液电导率与切变率关系的研究[J]. 中国生物医学工程学报, 1989(04): 244-249.
- [47] 王慧艳, 任超世. 多频率阻抗法研究血液电特性[J]. 中国生物医学工程学报, 1997(03): 32-36.
- [48] 傅永峰. 临床大样本下血液黏度与血液电阻率的关系[J]. 青岛大学学报(工程技术版), 2000(03): 33-36.
- [49] 吴明海, 王振华, 刘风芹, 盖志刚. 血液流变性改变对电学特性的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 2002(01): 44-46.
- [50] 胡茂清, 黄华, 袁支润等. 血液组成交流电特性的研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2006(01): 36-40.
- [51] 黄海滨, 任超世. 一种评价红细胞聚集特性的新方法--阻抗谱分析法[EB/OL]. <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/200507-46>.
- [52] 储慧民, 张端莲, 丰明俊, 周宏林. 血液内部成分对全血细胞介电特性的影响[J]. 浙江临床医学, 2009, 11(8): 793-795.
- [53] 张亮. 基于终端开路同轴反射法的高频段生物组织介电特性测量探索[D]. 长沙: 国防科学技术大学, 2011: 1-3.
- [54] 郭兴明, 彭承琳, 唐敏. 生物阻抗测量系统的研究[J]. 电子技术应用, 1995(11): 13-15.
- [55] M. Mrozowski M. A. Stuchly. Parameterization of media dispersive properties for FDTD[J]. Antennas and Propagation, IEEE Transactions on, 1997, 45(9): 1438-1439.
- [56] C. Gabriel, S. Gabriel E. Corthout. The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey[J]. Phys. Med. Biol., 1996, 41(11): 2231-2249.
- [57] S. Gabriel, R. W. Lau C. Gabriel. The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues[J]. Phys. Med Biol., 1996, 41(11): 2271-2293.
- [58] S. Gabriel, R. W. Lau C. Gabriel. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz[J]. Phys. Med Biol., 1996, 41(11): 2251-2269.
- [59] E. Barsoukov, J. R. Macdonald. Impedance Spectroscopy Theory, Experiment, and Applications (2nd<sup>ed</sup> edition)[M]. J. Wiley and Sons, 2005: 30-90.

- [60] 郭兴明,彭承琳,唐敏.生物阻抗测量系统的研究[J].电子技术应用,1995,11:13-15,22.
- [61] Z.Y.Chang, G.C.Meijer.G.Pop.A novel model of blood impedance for indirect viscosity measurement[J]. Proceedings Electronics ET '2004, Sozopol, Bulgaria, 2004:22-24.
- [62] 刘胜洋.动态脉搏波阻抗谱的理论与实验研究[D]. 天津:天津大学,2006:7-12.
- [63] 陈嘉禾,卞建江.无机介质材料的微波介电特性测量[J].电子元件与材料.2007,26.
- [64] 董伟,秦东兴,伍瑾斐.基于血液流变学理论的血液流变仪的设计[J].微计算机信息, 2006,22(9-1):170-172
- [65] 翁维良,廖福龙,吴云鹏等.血液流变学研究方法及其应用[M].北京市:科学出版社, 1989:1-30.
- [66] 范家骏,赵国欣.血液流变学基础与临床[M].西安:陕西科学技术出版社, 1995:1-70.
- [67] 魏茂元. 宏观血液流变学常用检测指标及临床意义[C].2009 年全国微循环与血液流变学基础研究及临床应用学术研讨会,2009:45-59.
- [68] 林召,骆芦娟,汪凡军.血液流变学结果分析[J].现代医药卫生, 2003(7):913-914.
- [69] 李玲芬.血液流变学检测及临床意义[J].现代中西医结合杂志, 2005,14(18):2480-2482.
- [70] 鲍修增,王岚,李孔宁,王红.利用毛细管测量血液粘度的研究[J].中国医学物理学杂志,2004,21(2):102-103.
- [70] 周强,牛宏.浅析血液流变分析仪[J].现代医学仪器与应用, 2007,19(2):28-29.
- [71] 张蕊,田华,黄华.血液电特性的研究进展[J]. 北京生物医学工程, 2008(06):655-658.
- [72] A.E.Hoetink, T. J. Faes, K. R. Visser R. M. Heethaar. On the flow dependency of the electrical conductivity of blood[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2004,51(7):1251-1261.
- [73] E.EA. New membrane concept applied to the analysis of fluid shear- and micropipette-deformed red blood cells[J]. Biophysical Journal,1973(9):941-954.
- [74] H. L. Goldsmith.Flow-induced interactions in the circulation[J]. Advances in the Flow and Rheology of Non-Newtonian Fluids, D. A. Siginer, Ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1999: 1-62.
- [75] J.M.Alison, R.J. Sheppard. Dielectric properties of human blood at microwave frequencies[J].Phys. Med. Biol.,1993(38):971-978.
- [76] Y. Hayashi, I. Oshige, Y. Katsumoto, S. Omori, A. Yasuda K. Asami.Temporal variation of dielectric properties of preserved blood[J].Phys Med Biol,2008,53(1):295-304.
- [77] K. Asami, Y. Takahashi S. Takashima.Dielectric properties of mouse lymphocytes and erythrocytes[J].Biochim Biophys Acta,1989:1010(1):49-55.
- [78] H. Kaneko, K. Asami T. Hanai.Dielectric analysis of sheep erythrocyte ghost. Examination of applicability of dielectric mixture equations[J].Colloid and Polymer Science,1991,269(10):1039-1044.
- [79] D.Wobschall. A Theory of the Complex Dielectric Permittivity of Soil

Containing Water: The Semidisperse Model[J]. Geoscience Electronics, IEEE Transactions on, 1977,15(1):49-58.

[80] 廖福龙,陈然,孙京昇,左大鹏,张曼.血液流变学实验室技术的国际指南与血液流变学研究新进展[J].首都医药,2010(06):9-11.

[81] L. Deng, S. Karagiannoglou, W. Sakkas, G. Lowe J. Barbenel.The impedance measurement of human blood in relations to the hemorheological determinants[J]. International Journal of Bioelectromagnetism,2002(4):167-168.

[82] A. Stogryn. Equations for Calculating the Dielectric Constant of Saline Water (Correspondence)[J].Microwave Theory and Techniques, IEEE Transactions on, 1971,19(8):733 – 736.

[83] 张海朗,张锁江,陈庚华,韩世钧.电解质(NaCl 和 KCl)及其混合物含水溶液在 298.15K 下的粘度[J].化工学报.1996,47(2):211-216.

## 作者在学期间取得的学术成果

- [1] 雷衡东,刘培国,张亮,张子义.血液流变学特性对介电特性的影响[J].信息与电磁兼容,2014(1):34-37.
- [2] 雷衡东,刘培国,张亮,张子义.基于 CST 的乳腺癌组织介电常数成像探究[J].中国医学物理学杂志,2014,31(6):5234-5239.
- [3] Ziyi Zhang, Hengdong Lei, Peiguo Liu, Dongming Zhou. Sensitivity study for improved magnetic induction tomography(MIT) coil system[C]. International symposium on antennas and propagation, Nanjing, China, Oct.2013:1317-1320.
- [4] Ziyi Zhang, Peiguo Liu, Dongming Zhou, Liang Zhang and Hengdong Lei. Simulation study for a new magnetic induction tomography coil system with weakly perturbing in conducting background[C].36<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology society,2014:1127-1130.