

基于热分析方法的血流及内皮功能检测技术与仪器

Thermal Analysis Methods for Assessing Blood Flow and Endothelial Functions & Device

贺纘¹, 唐元梁¹, Irina Mizeva²

1. 大连理工大学 能源与动力工程学院 海洋能利用与节能教育部重点实验室, 辽宁 大连 116024; 2. 俄罗斯科学院 连续介质力学研究所, 俄罗斯 彼尔姆, 614013

HE Ying¹, TANG Yuan-liang¹, Irina Mizeva²

1. Key Laboratory of Ocean Energy Utilization and Energy Conservation of Ministry of Education, School of Energy and Power Engineering, Dalian University of Technology, Dalian Liaoning 116024, China; 2. Institute of Continuous Media Mechanics, Russian Academy of Science, Perm, 614013, Russia

[摘要] 末梢血流反映了人体的生理状态, 可以为人类的健康管理提供有用的信息。血流的热分析方法是近年发展起来的新方法。本文结合笔者在生物传热方面的研究经验, 对血流及内皮功能检测的热分析方法进行了综述。首先介绍了血流热分析方法的基本原理, 进一步介绍了基于末梢温度及振荡信号检测内皮功能的国内外研究进展, 最后分别对超薄型便携式血流传感器, 血流-温度信号转换软件以及基于温度信号的内皮功能检测仪器进行了介绍。

[关键词] 微循环; 血液灌注率; 内皮功能; 传热分析; 小波变化; 末梢温度检测; 内皮功能检测仪器

Abstract: Blood microcirculation system is an important part of the cardiovascular system, and its properties reflect human health, namely, physiological features of cardiovascular system among which one is endothelial function. Nowadays together with known optic techniques of blood flow monitoring skin temperature measurements are developed. In this paper, we review recent development of skin temperature monitoring methods for blood flow analysis and present research progress in numerical simulations of bioheat transfer reached by the authors. First the basic principle of thermal analysis method for assessing blood flow is introduced. Furthermore, the advancement for evaluation of endothelial function basing on skin temperature and temperature oscillation is reviewed. Finally, three kinds of innovative instruments are presented, including an ultrathin, soft, skin-conforming sensor for continuous blood flow mapping, blood flow-skin temperature converting software, and an instrument for diagnostics of endothelial dysfunction.

Key words: microcirculation; blood perfusion rate; endothelial function; heat transfer analysis; wavelet transform; peripheral temperature detection; endothelial function detecting instrument

[中图分类号] TP274; R54 [文献标志码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2016.09.004

[文章编号] 1674-1633(2016)09-0014-05

0 引言

越来越多的研究表明, 微循环功能可以作为评价心血管和代谢功能的重要指标, 发展检测微循环血流方法就成为开发循环系统早期疾病诊断仪器的重要步骤。血管内皮细胞不仅是血液和血管平滑肌细胞之间的屏障, 而且是活跃的代谢库、能释放多种血管活性物质, 参与机体的凝血、免疫、物质转运和生物活性物质释放等重要的生命活动。

收稿日期: 2016-08-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(51576033); 大连市科技项目(2015F11GH092); 中俄政府科技合作项目。

通讯作者: 贺纘, 教授, 博士, 研究方向: 血液动力学, 生物传热质。

通讯作者邮箱: heyings@dlut.edu.cn

血管内皮细胞中, *L*-精氨酸在 eNOS 的作用下产生 NO, NO 从内皮释出后经内皮下间歇弥散至血管平滑肌细胞, 与细胞膜上的鸟苷酸环化酶结合后刺激产生环磷酸鸟苷(cGMP), 从而引起血管平滑肌舒张^[1]。NO 是迄今所知最强有力的内源性血管舒张因子, 并且具有抗炎、减少血小板黏附及减少脂质过氧化等特性, 内源性 NO 产生及释放增多可直接保护血管内皮细胞功能, 引起血管舒张、血流增加和血管通透性增高。内皮功能异常, 特别是内皮 NO 释放、利用障碍都可能是动脉粥样硬化等疾病的重要机制。

皮肤非常容易接触到, 它为考察末梢微循环提供了很好的测试部位。过去二十几年间, 激光多普勒技术测量是

测量皮肤血流的主要技术。激光多普勒技术通过测量红细胞运动引起的单色光移动来获得皮肤血液灌注率,光线可以穿透皮下 1.5~2.0 mm 深度。LDF 输出的信号是红细胞速度和浓度的乘积,因此,它所提供的是血液流动的相对量^[2]。通过离子电渗透的方法将乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACH) 及硝酸甘油导入到前臂皮肤,采用激光多普勒成像仪测定药物作用局部皮肤微血管血流量,比较药物导入前后血流灌注量的变化就可以反映血管内皮功能^[3]。该方法已在有关糖尿病、高血压、血脂异常等的多项临床研究中得到了应用。虽然激光多普勒技术能够提供实时和精确的数据,但仪器的复杂性和高价格限制了其在临床上的广泛应用。

温度是人体重要的健康指标。因为表面温度依赖于血液灌注率和组织热特性,通过人体表面温度可以间接获得人体内部血液流动和血管机能信息。例如,运用红外热像仪和双向彩色超声成像对颈内动脉狭窄病人的眼部温度和颈内动脉处的血流及狭窄程度进行测试,考察平均眼部表面温度与颈内动脉狭窄度的相关性^[4];通过比较手部温度回升曲线区别初期和次级状态雷诺综合征^[5-6]。近年来,由于在温度检测精度的提高和对微循环与组织传热相关性的进一步认识,已经有一些很好的基于热分析方法的血流检测仪器推出。在下面几节中,将分别对血流热分析方法的基本原理,指尖热监测技术进展,基于温度振荡的内皮功能检测方法以及几款相应的仪器和软件进行介绍。

1 血流热分析方法的基本原理

温度是人体重要的健康指标。生物传热分析中应用最广泛的是 Pennes 方程^[7],可写为:

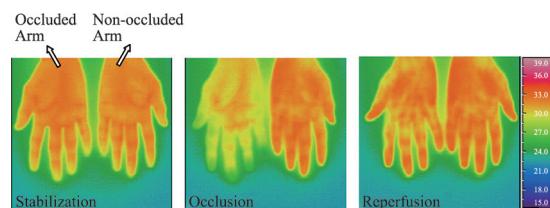
$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \lambda \nabla^2 T + Q_m + \omega_b \rho_b c_b (T_b - T) \quad (1)$$

其中 ρ 为密度, c 为比热, λ 为导热系数, Q_m 为新陈代谢产热率, ω_b 为血液灌注率, T 为温度,下标 b 表示血液。根据 Pennes 传热方程可知,皮肤温度不仅与组织热传导,新陈代谢产热率,环境温度有关,还与血液灌注率 ω_b 有关。一般情况下血液温度 (约 37℃) 高于皮肤温度,组织中灌注的血液相当于热源,灌注率的变化直接影响该热源的大小并改变组织的温度,因此由温度信号测量血流信号就成为了可能。之后的血流热分析方法大都基于这一传热方程。Yue 等^[8]发展了一种通过测量三点皮肤温度获得血液灌注率的方法。首先将加热器缠绕手臂,测得加热器中心处的皮肤温度,并获得离开加热器中心 1 cm 和 2 cm 处的皮肤温度。另外,通过生物传热方程获得手臂皮肤温度,通过优化模拟值与计算值间的目标函数,获得最优血液灌注率。Nagata 等^[9]发展的方法可以根据皮肤初始温度和接触皮肤的传感器温度随时间的变化率推算血液灌注率。Tang 等^[10]基于类似的方法研发了传感器检测系统,所测血液灌注率与激光多普勒所测数值的相关性达到 0.89。这些方法的共同特点是需要检测皮肤温度的空间或时间的变化率。这些

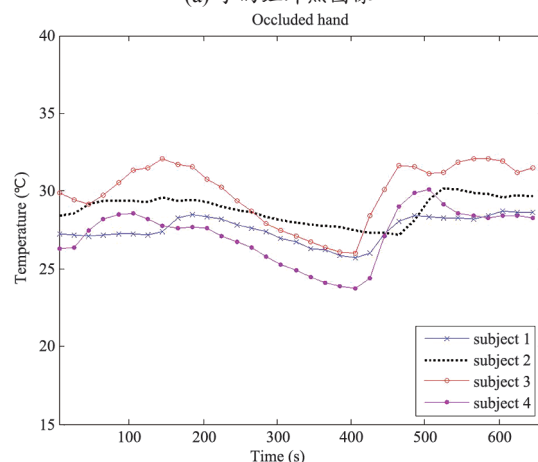
研究为通过皮肤温度获得血流信息提供了很好的思路。

2 指尖热监测技术 (Digital Thermal Monitoring, DTM)

指尖热监测是血流热分析方法的一个直接应用。通过连续测量阻断肱动脉血流前后的指尖温度并观察充血后指尖温度回升速率来反映其内皮功能。图 1(a) 给出了一侧上肢被阻断血流前后的双手红外热图像,可以看到,血流阻断侧的手部温度有明显的下降。图 1(b) 给出了血流阻断侧手指平均温度随时间的变化。在稳定情况下,指尖温度保持在一个稳定的水平并由于脉动的影响而伴随有微小的波动;在动脉阻塞的过程中,指尖由于缺血而发生温度持续降低的现象;而当动脉阻塞被释放以后,指尖温度会持续升高并在达到温度最高点后逐渐恢复至正常情况下的稳定水平,这一过程也被称为充血反应 (Vascular Reactivity, VR)。通常高血压和糖尿病患者的指尖温度回升速率要比健康组慢。充血响应中指尖温度所达到最大值与正常情况下的指尖基准温度的差被称为温度回升值 (Temperature Rebound, TR),通常对于心血管疾病患者来说,其 TR 值比正常人低,充血响应比正常人弱。图 2 显示了这一特性,它被用来判断被测者是否具有患心血管疾病的危险。



(a) 手的红外热图像



(b) 手指平均温度的变化

图1 反应性充血实验过程中^[11]

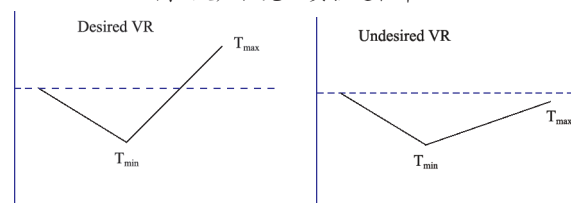


图2 健康人与心血管病患者的血管响应性测试结果对比图

Gul 等^[12]为了检验 DTM 技术对于预测冠心病等心血管疾病是否具有通用性,选取 133 人进行了实验研究,这些被测者年龄都在 50 岁左右,男女各半,其中 19 人被检查出患有冠心病。实验中,使用压力夹对被测者的右手臂施加压力,造成血管闭塞,并用热电偶同时记录双手指尖的温度变化。实验结果表明,对于患有冠心病或 Framingham 风险评分 (Framingham Risk Score, FRS) 值较高的被测者 (FRS, 应用性别、年龄、总胆固醇、收缩压、是否治疗高血压及吸烟危险等因素来预测以后 10 年发生心血管疾病的风险, Grundy *et al.*, 1999)^[13],其指尖温度在解除血管闭塞后的回升值比健康人的温度回升值小。Shao 等^[14]利用核磁共振影像资料建立了真实手部三维模型,利用多孔介质理论对这一充血反应过程中的手部血流和温度进行了有限元分析,给出了不同血液灌注率与充血后皮肤温度的对应关系,如图 3 所示。图中的最低点是上肢动脉阻塞结束时的温度值,若没有反应性充血 (Reactive Hyperemia, RH),即血液灌注率与阻塞前相同,此时的温度回复速率远较实验值低。

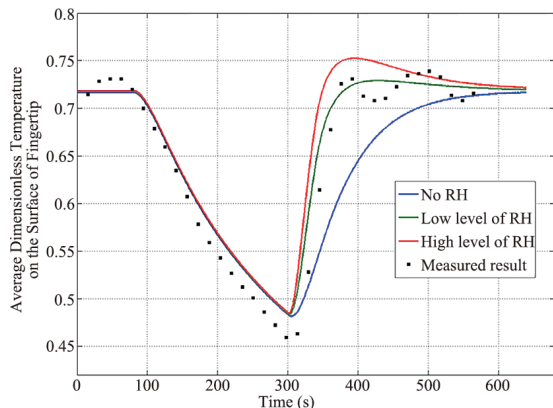


图3 不同反应性充血条件下手指温度变化的模拟结果^[14]

注:图中的最低点是上肢动脉阻塞结束时的最低点,若没有反应性充血 (Reactive Hyperemia, RH),即血液灌注率与阻塞前相同,此时的温度回复速率远较实验值低。

这些研究证明了 DTM 技术可以很好地检查出被测者是否患有血管功能障碍,可以用来预测心血管疾病。但是,DTM 法采用的是皮肤绝对温度信息,不可避免地易受到环境和皮肤初始温度等的影响。为此, Ley 等^[15-16]在 Pennes 方程的基础上,建立了集总参数模型,讨论周围环境温度、初始皮肤温度、热传导系数、体温等参数对 VR 测试过程中对指尖温度的影响。在后续的研究中 Ley 等^[17]指出,指尖皮肤的初始温度和血管闭塞时的最低温度对闭塞释放后的温度反弹影响很大。

3 基于皮肤温度振荡的内皮功能检测

相对而言,评价指尖温度振荡或许更能准确反映末梢血流变化和內皮功能。通过对末梢血流信号的小波分析^[18]表明,微血管的血流调节包括了 0.0095~2 Hz 之间的五种不相重合的频段:0.0095~0.021 Hz 为內皮作用频段,0.02~0.05 Hz 为神经调节频段,0.05~0.14 Hz 为肌源性调

节频段,0.14~0.5 Hz 为呼吸频段,0.5~2 Hz 为脉搏频段,见图 4。而最低频段 (0.0095~0.021 Hz) 与微血管內皮细胞的功能性活动有关,尤其是 0.01 Hz 附近的血流振荡信号与 NO 的合成活动有关。

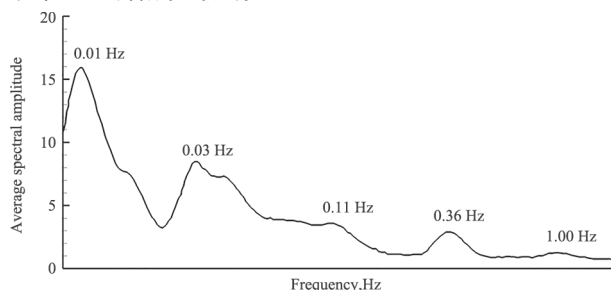


图4 皮肤血流变化的频谱分析图^[19]

Podtaev 等^[20]通过对皮肤温度信息进行小波分析与激光多普勒血流信息进行比较发现,皮肤温度能够反映血管的內皮,神经以及肌源性调节的不同频段。Liu 等^[21]通过对皮肤动态热图像的频谱分析也表明,末梢皮肤温度能够反映內皮释放一氧化氮 NO 的低频频段 (0.0095~0.021 Hz), Smirnova 等^[22]则通过对健康组、二型糖尿病和糖耐量受损患者手的皮肤温度的频谱分析发现,无血管病变的实验对象在受到冷刺激时內皮、神经和肌源性调节频段的皮肤温度波动幅值减小,冷刺激结束后恢复;而二型糖尿病和糖耐量受损患者在结束冷刺激后,內皮、肌源性频段的皮肤温度波动幅值没有恢复。与此同时, Podtaev 等^[23]还比较了局部加热对健康人群和 2 型糖尿病患者的影响。将指尖温度从 22°C 室温加热至 40°C 并维持 10 min,通过对皮肤温度信号的小波分析发现,健康人群温度信号的振荡幅值在肌源活动,神经调节以及內皮活动频段都有很大的增加,反应了基于加热的血管舒张运动。但 2 型糖尿病患者皮肤温度的小波分析结果显示,加热前后內皮活动皮频段的振荡幅值没有显著变化。相较于冷水刺激,局部加热的检测方法更易用于临床,因为被测者对加热的耐受性更好。Frick 等^[24]在最新的论文中更直接地指出皮肤温度可以作为跟踪微血管调节运动的标记。

Tang 等^[25]为此运用多孔介质血流和传热模型初步分析了血流变化对皮肤温度振荡特性的影响。图 5 为模型所预测的皮肤温度在 0.01 Hz 频段的振荡特性。振荡幅值最弱的区间对应的是皮肤受到冷水刺激的区间。这一工作虽然可以解释组织內血流脉动对皮肤温度振荡的影响,但温度振荡的幅值比实验所测幅值大,同时,模型还不能反映血管舒张因子 NO 浓度对血管舒张运动的影响。

在以上 Frick, Podtaev 等^[20,23,24]的分析温度振荡和血流变化相关性工作中,采用了间隙小波技术。采用此技术进行信号分析时,若采集的信号存在间断或信号长度有限,则间断处或信号两端处的小波信号分析容易失真。间隙小波技术 (gapped wavelet technique) 可以对边界效应引起的

干扰进行抑制。它的主要思想是通过修正小波函数使容许性条件在信号间断处或信号两端重新得到满足。

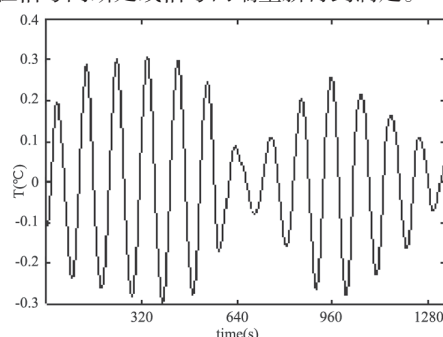


图5 冷水刺激前后内皮频段皮肤温度振荡幅值变化(模拟分析)

两个信号小波变换的互相关函数可定义为:

$$C(a) = \frac{\int_{-\infty}^{+\infty} W_1(a,b)W_2^*(a,b)db}{\left(\int_{-\infty}^{+\infty} W_1^2(a,b)db \int_{-\infty}^{+\infty} W_2^2(a,b)db\right)^{1/2}} \quad (2)$$

其中 $W_1(a,b)$, $W_2(a,b)$ 分别为两个信号的小波变换形式(即小波系数)。当选取的小波函数为复小波时,互相关函数 $C(a)$ 为复数,其模和相位值分别表示两个信号在尺度 a 上的相关性大小和相位差。

通过采用 Morlet 小波对获取的信号进行小波变换和互相关分析可以看出,在肌源性(0.05-0.14 Hz)、神经(0.02-0.05 Hz)以及内皮(0.0095-0.02 Hz)调节频段,血流多普勒信号和皮肤温度波动信号的相关性系数远高于噪声信号。而在 0.14-2 Hz 频段,相关性系数值则与噪声信号相差不大。温度波动幅值和相关性随频率上升而减小是由于人体皮肤具有低通滤波器的性质。温度波动在传播过程中其幅值以频率的指数函数速度衰减,因此由心跳和呼吸引起的微小波动难以从热噪声中识别出来。而肌源性,神经以及内皮等低频信号的衰减程度没有心跳和呼吸剧烈,因此可以从皮肤温度振荡信号中检测出来。

4 基于热分析技术的血流测试软件及仪器

4.1 便携式传感器^[26]

2015 年 Webb 等在 *Science Advances* 杂志中报道了利用温度测量检测大血管和微循环血流信息的设备和方法。其设计的温度传感器设备由一个直径 3 mm 的圆形加热驱动装置

和周围两层共 14 个直径 1 mm、呈环形均匀排布的温度传感器以及其他辅助温度传感器组成,见图 6。其超薄、柔性、贴合皮肤的特性保证了测量的便利、连续和准确性。

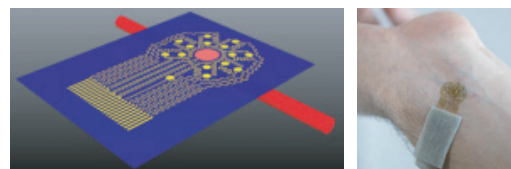


图6 新型超薄便携式血流检测传感器^[26]

该设备测温的精度可在采样率 2 Hz 的情况下达到 0.01 °C,因此皮下血流导致组织传热呈现的各向异性可以被该设备精确测量到。结合有限元数学模型和相应的热分析技术,可将设备测量到的温度信号转换为血流信息。通过与先进的光学血流检测系统的测试比较,验证了该设备在多种生理条件下检测皮下大血管、微循环血流信息的能力。该设备和方法可以在不受运动、接触和压触等条件的限制下对皮下(约 2 mm)血流的方向和大小进行量化检测,展示了其在日常活动中应用的潜力。

4.2 基于温度信号的血流转换软件 TBF-Converter^[27]

TBF-Converter 软件有如下特点和功能:读取、保存温度或血流数据;利用 PPG 信号的包络线,提取血流信号;选择信号变换的方向和方法(小波变换,Fourier 变换,Shitzer 模型等),进行信号变换。软件既可将温度信号变换为血流信号,也可将血流信号变换为温度信号。除此之外,软件还可定义皮肤、血液和空气的物性参数(密度、比容、皮肤与空气的换热系数、空气温度等)以及对信号的尺度进行标准化或线性缩放。图 7 为 TBF-Converter 软件的截图。

该工作分析皮肤温度信号与皮下血流信号的相关性是基于以下假设:① 血流波动是皮肤温度产生波动的主要原因;② 波动的血流是皮下的热波源,该热波传至皮肤表面后引起皮肤温度的波动;③ 该热波在传播过程中存在频率依赖的幅值衰减和相位变化。

基于上述理论假设,在利用热图像或热信号分析血流信号时,可采用如下步骤进行:① 对温度信号进行小波变换,得到温度信号的时频分量;② 修正温度时频分量的幅值和相位;③ 利用小波反变换和修正的温度时频分量得到血流信号。

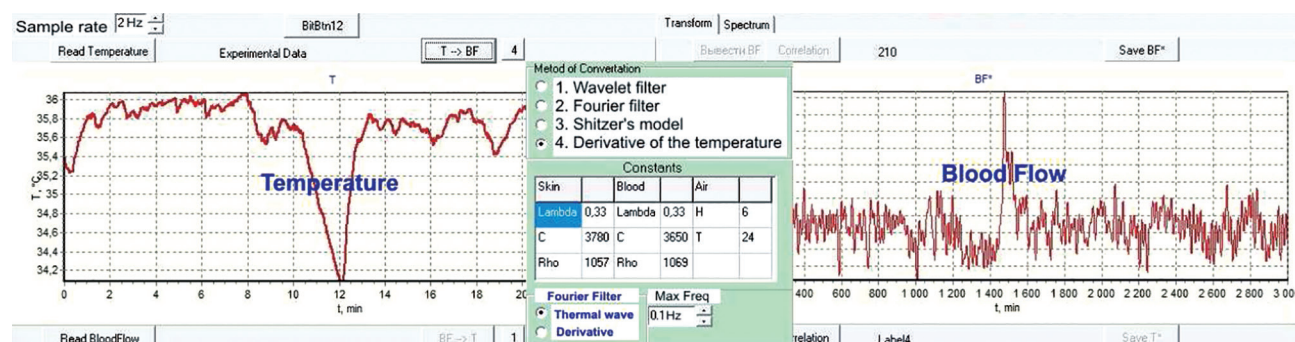


图7 TBF-Converter软件截图^[27]

4.3 内皮功能诊断装置Microtest 100WF^[28]

Microtest 100WF 通过检测低幅值皮肤温度波动来分析微血管运动。它由俄罗斯 FM Diagnostics 公司联合俄罗斯科学院连续介质研究所以及当地医院研发而成。它所带的两个温度传感器可以实时记录温度波动,测量精度可达 0.001℃。内置软件运用小波变化技术迅速由温度信号分解出由肌源,神经和内皮调节引起的振荡信号。通过分析这些信号的变化规律可以评价微血管内皮状态(图8)。



图8 Microtest 100WF装置及测试方法^[28]

5 血管反应测试仪器VENDYS^[29]

VENDYS 是 Endothelix 公司推出的测量血管反应(vascular reactivity)的仪器,它依据的正是前述 DTM 技术。它首先记录安静,袖带加压(2~5 分钟)以及袖带压力释放时一侧手指的温度变化。再测量袖带压力释放后指尖温度所达到最大值与正常情况下指尖基准温度的差,这一差值被称为温度回升值(Temperature Rebound, TR),见图9。通常心血管疾病患者的 TR 值比正常人低,充血反应比正常人弱。VENDYS 通过判断 TR 值的大小来判断是否具有患心血管疾病的危险。VENDYS 的原理非常简单,核心的设备是温度传感器和相关分析软件,与其他测量血流及内皮功能的设备相比价格自然非常便宜。但由于 DTM 技术容易受环境和初始温度影响,目前还只能对内皮功能的大概范围进行判断。

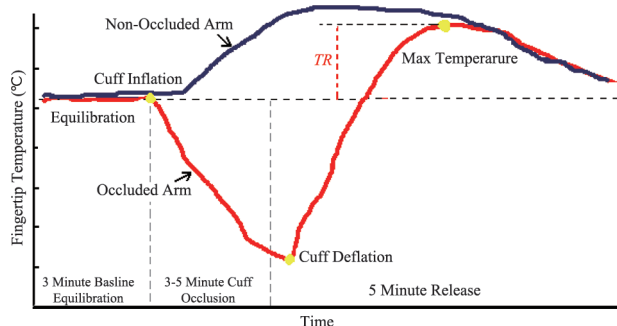


图9 温度回升值TR的定义

6 总结

指尖含有丰富的毛细血管网,同时指尖部分的新陈代谢产热非常小,可忽略不计,可以认为指尖皮肤温度变化与毛细血管内血流变化直接相关。因此,通过监测指尖温度变化可以间接达到监测血液灌注率的目的,而精确地检测空间皮肤温度分布以及皮肤温度随时间的变化率则是非常重要的步骤。

本文介绍了两种检测内皮功能的热分析方法:监测指尖充血反应的 DTM 方法以及基于小波变换的温度振荡分析方

法。这两种方法都是通过观察皮肤温度在受到压力或冷热刺激之后的动态变化考察微血管的收缩和舒张功能来实现的。相对而言,评价指尖温度振荡或许更能准确反映内皮功能,但由于温度振荡的幅值较低,高精度的温度测量至关重要。


值得注意的是,尽管皮肤温度振荡与血流的波动高度相关,但热波在传播过程中存在频率依赖的幅值衰减和相位变化,高频振荡信号传到皮肤表面时已几乎消失,但低频振荡信号衰减没有如此迅速,这也是为什么通过温度振荡只检测到内皮和神经调节频段的原因。

已开发的仪器和软件目前还没有在临床上广泛应用,通过信号处理,生物力学和医学专家的跨学科合作,随着对微循环血流调节特性的深入研究,可以期待基于热分析方法的血流及内皮功能检测仪器会广泛应用于临床诊断及健康管理。

[参考文献]

- [1] Patvardhan EA, Heffernan KS, Ruan JM, et al. Assessment of vascular endothelial function with peripheral arterial tonometry: information at your fingertips[J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18(1): 20-28.
- [2] Stern M. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering[J]. *Nature*, 1975, 254(5495): 56-58.
- [3] Puissant C, Abraham P, Durand S, et al. Reproducibility of non-invasive assessment of skin endothelial function using laser Doppler flowmetry and laser speckle contrast imaging[J]. *Plos One*, 2013, 8(4): e61320.
- [4] Morgan PB, Smyth JV, Tullo AB, et al. Ocular Temperature in Carotid Artery Stenosis[J]. *Optom Vis Sci*, 1999, 76(12): 850-854.
- [5] Merla A, Donato LD, Luzio SD, et al. Infrared functional imaging applied to Raynaud's phenomenon[J]. *IEEE Eng Med Bio*, 2002, 21(6): 73-79.
- [6] Mariotti A, Grossi G, Amerio P, et al. Finger thermoregulatory model assessing functional impairment in Raynaud's phenomenon[J]. *Ann Biomed Eng*, 2009, 37(12): 1631-1639.
- [7] Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. 1948[J]. *J Appl Physiol*, 1998, 85(1): 5-34.
- [8] Kai Y, Zhang X, Zuo YY. Noninvasive Method for Simultaneously Measuring the Thermophysical Properties and Blood Perfusion in Cylindrically Shaped Living Tissues[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2008, 50(1): 41-51.
- [9] Nagata K, Hattori H, Sato N, et al. Heat transfer analysis for peripheral blood flow measurement system[J]. *Rev Sci Instrum*, 80, 064902.
- [10] Tang F, Yu C, Li S, et al. Measurement of peripheral blood flow volume with new heat transfer method[J]. *J Med Bio Eng*, 2015, 35: 677-684.
- [11] Wang X, He Y. Experimental Study of Vascular Reactivity in the Fingertip: An Infrared Thermography Method. Proc. of the 3rd International Conference on BioMedical Engineering and

下转第 49 页

- versus manual wound measurement techniques[J].*Arch Phys Med Rehabil*,2006,87(10):1396-1402.
- [15] Sylvie T,Benjamin A,Yves L.Three-dimensional assessment of skin wounds using a standard digital camera[J].*IEEE Trans Med Imaging*,2009,28(5):752-762.
- [16] Irving BA,Weltman JY,Brock DW,*et al*.NIH ImageJ and Slice-O-Matic computed tomography imaging software to quantify soft tissue[J].*Obesity*,2007,15(2):370-376.
- [17] Ahn C,Salcido RS.Advances in wound photography and assessment methods[J].*Adv Skin Wound Care*,2008,21(2):85-93.
- [18] Resch CS,Kerner E,Robson MC,*et al*.Pressure sore volume measurement.A technique to document and record wound healing[J].*J Am Geriatr Soc*,1988,36(5):444-446.
- [19] Sheng WB,Zeng D,Wan Y,*et al*.BurnCalc assessment study of computer-aided individual three-dimensional burn area calculation[J].*J Transl Med*,2014,12(1):242-253.
- [20] Griffin JW,Tolley EA,Tooms RE,*et al*.A comparison of photographic and transparency-based methods for measuring wound surface area[J].*Physical Therapy*,1993,73(2):117-122.
- [21] 姜小飞,冉兴无.糖尿病足溃疡面积及体积计算的方法学介绍[J].*华西医学*,2008,23(1):114-115.
- [22] 刘远航,刘文开,郭晓红.数码相机原理性能与使用[M].辽宁:辽宁科学出版社,2000:44-45.
- [23] Molik M,Foltynski P,Ladyzynski P,*et al*.Comparison of the wound area assessment methods in the diabetic foot syndrome[J].*Biocybernet Biomed Eng*,2010,30(4):3-15.
- [24] Foltynski P,Ladyzynski P,Sabilinska S,*et al*.Accuracy and precision of selected wound area measurement methods in diabetic foot ulceration[J].*Diabetes Technol Ther*,2013,15(8):711-720.
- [25] Mehtap B,Ülkü YG.A Comparison of 3 Wound Measurement Techniques: Effects of Pressure Ulcer Size and Shape[J].*J Wound Ostomy Continence Nurs*,2013,40(6):590-593. 

上接第 18 页

- Informatics (BMEI2010)[C].IEEE proceedings,16-18 October, 2010,Yantai,China:1180-1184.
- [12] Gul KM,Ahmadi N,Wang Z,*et al*.Digital thermal monitoring of vascular function: a novel tool to improve cardiovascular risk assessment[J].*Vasc Med*,2009,14(2):143-148.
- [13] Grundy SM,Pasternak R,Greenland P,*et al*.Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology[J].*Circulation*,1999,34(4):1348-1359.
- [14] Shao HW,He Y,Mu LZ.Numerical Analysis of Dynamic Temperature in Response to Different Levels of Reactive Hyperemia in a Three-dimensional Image-based Hand Model[J].*Comput Methods Biomech Biomed Engin*,2014,17(8):865-874.
- [15] Ley O,Deshpande C,Prapamcham B,*et al*.Lumped parameter thermal model for the study of vascular reactivity in the fingertip[J].*J Biomech Eng*,2008,130(3):237-243.
- [16] Ley O,Deshpande CV.Comparison of two mathematical models for the study of vascular reactivity[J].*Comput Biol Med*, 2009,39(7):579-589.
- [17] Ley O,Dhindsa M,Sommerlad SM,*et al*.Use of Temperature Alterations to Characterize Vascular Reactivity[J].*Clin Physiol Funct Imaging*,2011,31:66-72.
- [18] Stefanovska A,Bracic M,Kvernmo HD.Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique[J].*IEEE Trans Biomed Eng*,1999,46(10):1230-1239.
- [19] Kvernmo HD,Stefanovska A,Bracic M,*et al*.Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise[J].*Microvasc Res*,1998,56(3):173-182.
- [20] Podtaev S,Morozov M,Frick P.Wavelet-based Correlations of Skin Temperature and Blood Flow Oscillations[J].*Cardiovasc Eng*,2008,8(3):185-189.
- [21] Liu WM,Meyer J,Scully CG,*et al*.Observing temperature fluctuations in humans using infrared imaging[J].*Quant Infrared Thermogr J*,2011,8(1):21-36.
- [22] Smirnova E,Podtaev S,Mizeva I,*et al*.Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test[J].*Diab Vasc Dis Res*,2013,10(6):489-497.
- [23] Podtaev S,Stepanov R,Smirnova E,*et al*.Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction[J].*Microvasc Res*,2015,97:109-114.
- [24] Frick P,Mizeva I,Podtaev S.Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone[J].*Biomed Signal Proce*,2015,21:1-7.
- [25] Tang YL,He Y,Shao HW,*et al*.Skin temperature oscillation model for assessing vasomotion of microcirculation[J].*Acta Mechanica Sinica*,2015,31(1):132-138.
- [26] Webb RC,Ma Y,Krishnan S,*et al*.Epidermal devices for noninvasive,precise,and continuous mapping of macrovascular and microvascular blood flow[J].*Sci Adv*,2015,1(9):e1500701.
- [27] Sagaidachnyi AA,Usanov DA,Skripal AV,*et al*.Thermography-based blood perfusion imaging in hands: spectral amplification and time shift[C].Quantitative Infrared Thermography.2014.
- [28] Available from:<http://fm-diagnostics.com/index-eng.html>.
- [29] <http://www.endothelix.com/> 