

血液的超声研究*

冯 若

(南京大学声学研究所)

1988年3月25日收稿

摘要 对血液超声性质的研究, 超声生物物理学界和医学界一直表现出极大的兴趣。本文研究表明: 红细胞压缩性与其血红蛋白含量成反比。在血液的由细胞级结构引起的超声衰减中, 红细胞超声吸收的贡献为主, 红细胞相对血浆运动的粘滞损耗小于15%, 而红细胞超声散射损耗则可略而不计。血液凝固状态的变化伴有超声参量的明显改变, 用超声技术检测血液凝固比传统的粘滞法有较大的优越性。血液凝固使其超声衰减增大, 但衰减的频率关系无明显变化。血液凝固使其超声背向散射和非线性参量 B/A 值明显增大。这些研究结果对发展超声医学具有十分重要的现实意义。

ULTRASONIC INVESTIGATION OF BLOOD

FENG Ruo

(Institute of Acoustics, NanJing University)

Received March 15, 1988

Abstract Ultrasonic biophysicists and physicians continue to exhibit great interest in studying the properties of blood. The research of this paper has shown that compressibility of red cell appears to be inversely proportional with its hemoglobin content. Among ultrasonic attenuation produced by red cell structure level in blood absorption of red cell plays predominant role, viscous relative motion loss accounts for less than 15%, and cell scattering contribution is negligible. The coagulation process of blood is accompanied by characteristic change of sound velocity. The marked advantage has been found in test of blood coagulation process by using ultrasonis technique than the traditional viscous method. Blood coagulation causes sound attenuation-sound backscattering and nonlinearity parameter B/A to increase, but the attenuation frequency-dependence heardly changs. All of these findings are of an important realistic significance for developing ultrasonic medicine.

一、引 言

八十年代以来, 以B型超声诊断为代表的超声图象诊断技术进入了迅速发展和普及的新时期^[1], 作为它的物理基础, 一门新的边缘学科——超声生物物理学已经形成^[2]。超声生物物理学是生物物理学的组成部份, 它的主要任务是研究超声波在各个结构层次上(分子、细胞、组

* 国家自然科学基金资助的课题

织等)的生物体系中的传播与相互作用规律^[3]。

有关血液超声性质的研究从五十年代已经开始^[4,5], 30 多年来, 对这一课题的研究兴趣一直吸引着国际学术界^[6-8], 从事研究的人员既有超声生物物理学家^[4,5,9], 也有心脏病学专家^[10]。特别自发现某些心脏疾病与其血液的异常超声性质有关之后, 这一研究课题更取得了日益增长的临床医学兴趣。但是, 纵观全貌, 文献上已报道的研究成果还相当零散而有限。

近年来, 我们从实验到理论, 对这一课题进行了较为全面系统的研究, 本文拟对我们已取得的若干重要结果给出全面讨论。

二、人血红细胞弹性性质的研究

已知, 在超声速度的各种现行测试技术中, 脉冲插入取代法具有简单、精确及对样品需求量少等优点^[11]。我们利用这一技术对新鲜人血红细胞的超声速度 c , 和绝热压缩系数 K , 进行了研究。

在由悬浮粒子和悬浮媒质组成的系统中, 如设该系统的密度 ρ 与压缩系数 K 可表示为其各组份该量的加权之和, 那么悬浮粒子的压缩系数 K_r 可表示为^[12]

$$K_r = \frac{1}{c_s^2 \rho_s h} \left\{ \left(\frac{c_s}{c} \right)^2 \left[h \left(\frac{\rho_r}{\rho_s} - 1 \right) + 1 \right]^{-1} + h - 1 \right\} \quad (1)$$

式中 c 为悬浮系统的声速, c_s 与 ρ_s 为悬浮媒质的声速与密度, ρ_r 为悬浮粒子的密度, 则有 $\rho_r = [\rho - (1 - h)\rho_s]/h$, h 为悬浮粒子的体积浓度。

我们把新鲜的人血红细胞悬浮在 NaCl 水溶液中, 以获得红细胞的悬浮系统。为获得不同的平均细胞血红蛋白浓度 (MCHC), 我们在 0.6%—2.7% 重量百分比浓度间配制了六种不同的 NaCl 浓度的水溶液作为悬浮媒质。用 2.7 MHz 的超声波测量 c 与 c_s , 用密度计测量 ρ 与 ρ_s , 用红细胞压积计测 h , 由这些数据从式 (1) 求得 K_r 值。然后由 K_r 与 ρ_r 值按式 $c_r = (1/\rho_r K_r)^{1/2}$ 计算得 c_r 值。获得结果如图 1

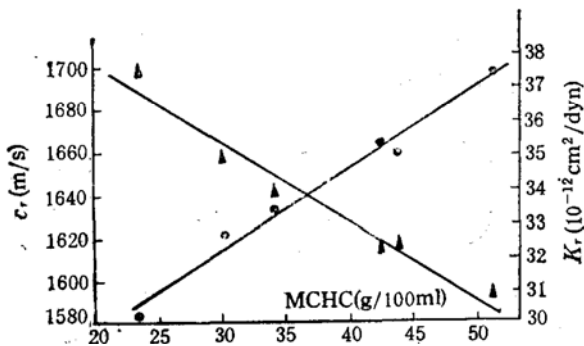


图 1. 红细胞的 c_r 与 K_r 随 MCHC 的变化关系

● c_r 的实验数据 ▲ K_r 的实验数据
——线性回归拟合曲线

示^[12]

对图 1 中实验数据按线性拟合处理, 获得的拟合方程分别为:

$$c_r = (1500 + 3.82 \text{ MCHC}) \text{ m/s}$$

$$\text{相关系数 } R = 0.989$$

$$K_r = (41.96 - 0.223 \text{ MCHC}) \cdot 10^{-12} \text{ cm}^2/\text{dyn}$$

$$R = 0.981$$

我们进而在 14.3°C 与 43°C 不同的温度下进行了研究, 发现红细胞的压缩系数 K_r 值主要决定于它的血红蛋白与水的含量。在低血红蛋白浓度 (约 $\text{MCHC} < 37 \text{ g}/100 \text{ ml}$) 下, 水的贡

献为主, 它使 K_r 值随温升而下降, 而高血红蛋白浓度下 ($\text{MCHC} > 37 \text{ g/100ml}$), 血红蛋白的贡献为主, 它使 K_r 值随温度升高而增大^[13]。

三、血液超声衰减机制的研究

对于血液超声衰减机制的理论研究, 虽曾进行若干努力和尝试, 但迄今尚未作出完整的论述。我们对此进行了全面的理论分析和讨论, 并得到了与实验数据很一致的结果。

从组织学概念出发, 我们可近似的把血液看成是由血浆和红细胞组成的悬浮系统, 血液的超声衰减 α 应包括如下四个部份: 红细胞的超声吸收 α_a , 红细胞的散射衰减 α_s , 红细胞相对血浆运动引起的粘滞衰减 α_η 及血浆的超声吸收 α_p 即,

$$\alpha = \alpha_a + \alpha_s + \alpha_\eta + \alpha_p \quad (2)$$

我们对发生在细胞结构层次上的超声衰减 α_a , α_s 及 α_η 进行的理论分析, 给出了如下表达式^[14]

$$\alpha_a = h \frac{\rho_s c_s}{\rho_r c_r} \left(\alpha_r - \frac{c_s}{c_r} \alpha_t \right) \quad (3)$$

式中 c , ρ 为声速与密度, 其下标 s 与 r 分别表示血浆与红细胞内含物; h 为红细胞体积浓度。

利用微扰的方法, 可获得红细胞的散射衰减为

$$\alpha_s = \frac{3h}{4a} (ka)^4 \int_0^\pi (v_k - v_p \cos \theta)^2 \left[\frac{b \cos b - \sin b}{b} \right]^2 \sin \theta \cdot d\theta \quad (4)$$

式中 a 为红细胞等效半径, k 为波数, $v_k = (K_r - K_s)/K_s$, $v_p = (\rho_r - \rho_s)/\rho_s$, $b = 2ka \sin \theta/2$, θ 为声波入射与散射方向之间的夹角。

在讨论血液中红细胞的粘滞运动损耗时, 我们注意到, 使用单粒子粘滞运动的理论来处理血液中红细胞的运动^[14]不能认为是适宜的。为此, 我们导出了计及到粒子之间相互作用的在高粒子浓度下也适用的理论表达式

$$\alpha_\eta = \frac{1}{2} h (1 - h)^2 \cdot \left(\frac{\sigma - 1}{\sigma} \right)^2 k \cdot \frac{s}{s^2 + \left(\tau + \frac{1 - h}{\sigma} \right)^2} \quad (5)$$

式中 $\sigma = \rho_s/\rho_r$, $s = \frac{9}{4\beta a} \left(1 + \frac{1}{\beta a} \right)$, $\tau = \frac{1}{2} + \frac{9}{4\beta a}$,

$\beta = [\rho_s \omega / 2\eta]^{1/2}$, η 为血浆的粘滞系数, ω 为超声频率。

由式(2)–(5)即可得到血液总超声衰减的理论值。图 2 所示为 Carstensen 等人在 25°C 对牛血超声衰减的测量数据和在相应条件下我们得到的理论曲线。

具体数字计算表明, 在血液的细胞级结构引起的超声衰减中, 红细胞的吸收起主要作用, 粘滞运动损耗的贡献不超过 15%, 散射损耗则完全可以略而不计。对红细胞悬浮液的研究同

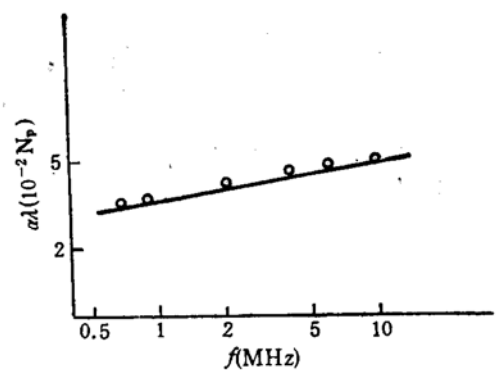


图 2 牛血超声衰减的实验数据与理论曲线
○ 实验数据 — 理论曲线

样得到了理论与实验相一致的结果^[15]。

四、血液凝固过程及凝血块的超声性质研究

由于某些心脏病的病因是与血液凝固直接相联系的,因此有关血液凝固过程与凝血块超声性质的研究对超声临床医学具有重要意义,这已引起了心脏病学专家们的注意^[16]。下面介绍我们在这方面取得的若干结果。

1. 凝血过程声速与声衰减的变化

在这部份实验研究中,我们使用了超声共振法自动测试系统^[17]。超声共振法既精确又可自动快速测量,所以更适于对血液离体后进行跟踪测量。图3是我们在37℃下,使用1.45 MHz的超声波测量的结果*。

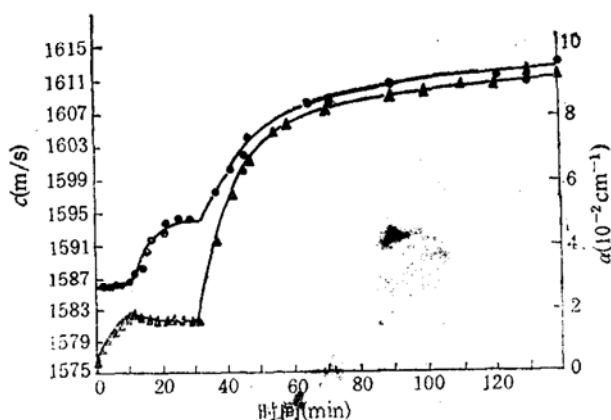


图3 人血自然凝固过程中的超声速度与衰减的变化

▲ 声速实验数据 ● 声衰减实验数据

根据超声数据和血液凝固过程中的生化变化,可把血液凝固过程划分为如表1所示的三个阶段。

A阶段,即纤维蛋白形成阶段。血液离体与异物接触后,在凝血酶作用下,纤维蛋白原分子开始分解为带负电荷的2个肽链和纤维蛋白单体,与周围水分子作用增强,使声速增大,约11分钟后达1582 m/s。声衰减无明显变化。

B阶段,为血液凝固阶段。纤维蛋白单体之间形成网状结构,将红细胞网络其内,血液逐渐形成凝块,粘性增强,使声衰减增大。声速略有下降,可解释为纤维蛋白网络红细胞形成了较为疏松的结构。此阶段对应于离体后的11—30分钟内。

表1 人血离体后超声速 c 与衰减 α 值随时间的变化

阶 段	A		B	C	
离体时间	1.7 分 (min)	11.3 分 (min)	30 分 (min)	2 小时 (h)	12 小时 (h)
$C(\text{m/s})$	1575.7	1581.9	1580.9	1610.3	1615.6
$\alpha(10^{-2}/\text{cm})$	2.67	3.22	4.98	9.55	12.22

C阶段,为凝血块的收缩阶段,始于血液离体30分钟,即完全凝固之后。此时,粘附在纤维蛋白丝上的血小板的收缩功能开始起作用,使血块收缩,使声速与声衰减都迅速增长,约半小时后,增长变缓。

可见,凝血过程三阶段的过渡都伴有超声参量的突变。因此通过对离体血液声学参量的跟踪测量可以准确地判断血液状态的变化,这对血液学的研究及临床诊断应用都具有重要意义。

* 王进、陈兆华参加了这部份工作。

义。还须强调指出的是,与传统的测定血液凝固的粘度法相比,超声技术具有明显的优点:粘度法在测量时其部份仪器部件要在血液样品中运动,对血液凝固过程造成扰动,而超声法中使用小振幅声波,其对血液的扰动完全可以略而不计,从而确保测量到“完全自然”的凝固过程。

此外,我们还对抗凝人血复钙后的凝血过程进行了类似的超声研究。结果表明,血液开始凝固与收缩亦伴有声学参量的明显变化,但抗凝处理可能会影响到血小板功能,凝固过程的具体变化亦表现有明显不同^[18]。

2. 抗凝血及凝血块的超声衰减谱

我们从健康的献血者获得血液,分为二份,一份作抗凝处理,另一份任其自然凝固,分装入二个测试盒内,于离体 0.5—24 小时内,利用脉冲插入取代法对这二种样品的超声衰减谱进行测量。结果示于图 4*。

对各组实验数据按最小二乘法进行幂次方程回归分析,获得拟合方程:

抗凝血为

$$\alpha = 0.16f^{1.18}$$

$$R = 0.990$$

离体 0.5 小时的自然凝血为

$$\alpha = 0.26f^{1.16} (R = 0.997)$$

离体 11 小时的自然凝血为

$$\alpha = 0.50f^{1.05} (R = 0.997)$$

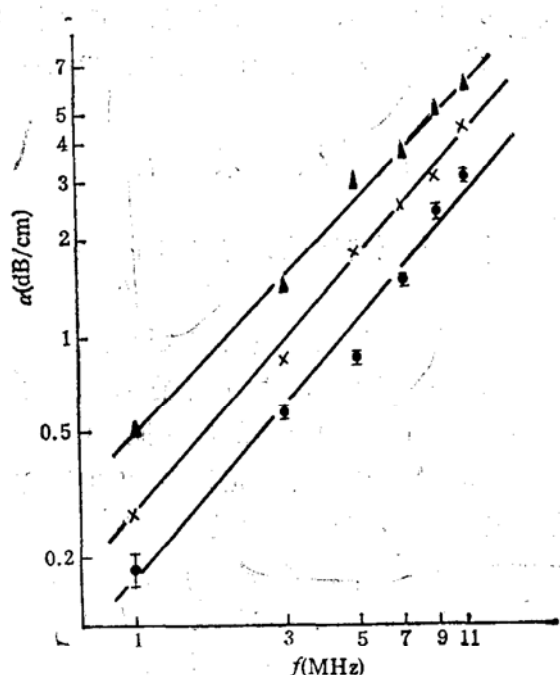


图 4 抗凝血及自然凝血的超声衰减谱

□ 抗凝血离体 1.5—24 小时内 4 次不同时间的测量数据范围及平均值
× 与 △ 分别为离体 0.5 小时及 11 小时后自然凝血的测量数据;
—— 为与文中各拟合方程相对应的拟合曲线

* 李保文,曹和平参加了这部份研究工作。

可见,血液凝固时,衰减系数逐渐增大,但超声衰减的频率变化关系无明显改变。

3. 血液凝固引起的超声背向散射变化

我们使用中心频率为 2.5 MHz 的 PZT 宽带超声换能器,在水浴中通过透声膜向测试盒内的血液样品发射超声脉冲,超声脉冲在血液中传播时不断地有散射回波发生,并由原换能器接收,于是换能器将有一列回波电信号输出,使用电子门电路选取其中一段与血液中某一散射体元相对应的散射回波,并馈入 TF 2370 型频谱分析仪显示其功率谱为 $|P_s(f)|$;如用钢性反射板取代血液样品,则获得反射信号的功率谱 $|P_r(f)|$,把 $|P_s(f)|$ 对 $|P_r(f)|$ 作归一化处理,即获得被测样品的背向散射传递函数 $|s(f)|^2 = |P_s(f)|/|P_r(f)|$. $|s(f)|^2$ 量除反映样品的散射特性外,还与声场特性及样品内声传播衰减特性有关,因此它只有相对意义.但在同一测试条件下,它可以给出不同样品散射特性的差异.

我们对同一献血者的抗凝血及自然凝血二个样品,在离体 16 小时后进行超声背向散射传递函数测量,结果表明:在 2.5 MHz 左右,自然凝血块的超声背向散射比抗凝血约高出 16 dB^[19].

4. 血液凝固引起声学非线性参量 B/A 的变化

尽管八十年代以来有关生物媒质非线性参量 B/A 的研究成了医学超声基础研究的前沿课题,但有关凝血过程 B/A 变化的研究至今未见报道.我们采取有限振幅声波局部取代的相对测量方法^[20],对离体 15 小时后的人体自然凝血和抗凝血二种样品测试结果表明,抗凝血的 B/A 值为 6.0,自然凝血块的 B/A 值为 7.2^[21].即血液凝固使它的 B/A 值增高 20%.这意味着,以 B/A 为参量的超声图象诊断技术在诊断血栓性疾病方面可能会有较大的应用前景.

五、结 束 语

血液超声性质研究既是一项基础研究课题又有其明显的生物医学应用背景.

本文所进行的一系列研究表明:

1. 红细胞的压缩性与其内部所含血红蛋白浓度成反比.
2. 在血液的由细胞级结构引起的超声衰减中,红细胞的声吸收贡献为主,细胞相对血浆运动的粘滞损耗所占比例小于 15%,而细胞对超声的散射损耗则可以略而不计.
3. 血液离体后其凝固过程的状态变化均伴有超声参量的明显改变,因此可以用超声技术检测血液的凝固过程,它比传统的粘度法有较显著的优越性.
4. 血液凝固使其超声衰减明显增大,但衰减的频率关系无明显变化.
5. 血液凝固使其超声背向散射和非线性声学参量 B/A 明显增大. 这些研究结果对提高现有 B 超图象诊断水平和发展新型超声诊断仪都具有十分重要的价值.

参 考 文 献

- [1] 冯若,“蓬勃发展的超声医学”,百科知识,7(1987),64—66.
- [2] Dunn, F., “Ultrasonic Biophysics”, In *Encyclopedia of Physics*, edited by R. G. Lerner and G. L. Trigg. (Adison-Wesley, New York, 1980).
- [3] 冯若,“超声生物物理学”,物理,12(1984),65—69.

- [4] Carstensen, E. L. et al., "Determination of the Acoustic Properties of Blood and its Components", *J. Acoust. Soc. Am.*, **25**(1953), 286—289.
- [5] Carstensen, E. L. and Schwan, H. P., "Absorption of Sound Arising from the Presence of Intact Cells in Blood", *J. Acoust. Soc. Am.*, **31**(1959), 185—189.
- [6] Yoshimitsu, Kikuchi, et al., "Measurements of Sound Velocity and Attenuation Coefficient of Human Blood in Mz Frequency Range", 东北大学电通谈话会记录, **41**(1972), 85—91.
- [7] Grybauskas, P. et al., "Ultrasonic Digital Interferometer for Investigation of Blood Coagulation", *Ultrasonics*, **33**(1978), 33—36.
- [8] Shung, K. K. et al., "Ultrasonic Absorption in Deer Blood", *J. Acoust. Soc. Am.*, **70**(1981), 664—668.
- [9] Shung, K. K. et al., "Ultrasonic Characterization of Blood During Coagulation", *J. Clin. Ultrasound*, **12**(1984), March/April, 147—153.
- [10] Gribauskas, P. S., "Indication of hypercoagulation of blood by data of ultrasonic coagulometer", *All-Union Symposium: Application of Ultrasound in Industry and Medicine, Abstract, Vilnius* (1987), 105—106.
- [11] 冯若等, "用脉冲插入取代法研究物质的超声性质", *声学技术*, **2**(1984), 第4期, 28—31.
- [12] Feng Ruo, et al., "Compressibility and Sound Velocity of Red Cells", *KEXUE TONGBAO*, **31**(1986), 1265—1268.
- [13] 冯若等, "红细胞压缩系数的超声研究", *中国生物医学工程学报*, **5**(1986), 第4期, 212—217.
- [14] 戴焕平, 冯若, "血液的超声衰减研究", *生物物理学报*, **2**(1986), 第2期, 117—120.
- [15] Dai Huan-ping and Feng Ruo, "Study on the Ultrasonic Attenuation in Suspension of Red Cells", 冯若主编《生物医学超声》, (论文选集), (南京大学出版社, 1987), 236—241.
- [16] Gribauskas, P. S., "Ultrasonic diagnosis of accelerated coagulation of blood", *International Conference: Anti-thrombus Treatment in Clinical Practice, Abstracts, Moscwa*(1979), 31.
- [17] 乔文伟, 冯若, "小容量生物样品超声参量的共振法自动测试系统", *声学技术*, **5**(1986), 第一期, 26—31.
- [18] 王进, 冯若, 陈兆华, "抗凝血及血浆复钙过程的超声研究", 全国超声医学学术会议论文摘要汇编, 北京, 1987年12月, 12.
- [19] 冯若, 曹和平, 李保文, "人血凝块超声背向散射频谱的初步研究", 冯若主编, 《生物医学超声》, (论文选集), (南京大学出版社, 1987), 199.
- [20] 冯若, 龚秀芬, 朱正亚, 石涛, "生物媒质中非线性声学参量 B/A 的研究" *物理学报*, **33**(1984), 1282—1286.
- [21] Gong Xiufen, Feng Ruo, Shi Tao and Ye Shigong, "Study of the Nonlinear Acoustic Parameter B/A in Animal Soft Tissues", *KEXUE TONGBAO*, **32**(1987), 1423—1426.