

生物阻抗谱技术的进步 如何推动便携式设备创新

Fulvio Bagarelli, 技术主管

摘要

借助生物阻抗谱技术，科学家和医生如今能够监测透皮给药的有效性和药代动力学特性。本文从基本原理以及人体真皮组织特征等多个角度，对这门技术展开了详细介绍，并描述了可用于实现便携式监测设备的技术。

什么是生物阻抗谱？

阻抗谱是一种用于表征各种介质电特性的测量技术，可测量介质在交流电流下的阻抗或电阻，此阻抗随频率不同而变化，通过分析这种变化，我们就能以经济高效的方式快速了解通常难以评估的材料特性。阻抗测量基于两个可测量量（电压和电流）的比率。为了测量阻抗，需要通过施加电势来扰动系统。有两种方式可实现这种扰动：(a)使用交流激励电压，测量交流电流响应；(b)使用交流激励电流，测量交流电压响应。如果施加的电压或电流是小信号，则系统可以被认为是线性的。响应信号没有频移。这意味着所有交变量都可以线性相关，仅用幅度和相位就能描述，因此在频域中通过复数便可很好地表示这些量。

一些物理系统可以通过阻抗模式来表征，测量方法一般定义为电化学阻抗谱分析(EIS)。EIS适用于各种用例，包括电化学电池（电池）测量、气体或液体检测以及生物组织分析。用于生物组织分析时，EIS也常称为生物阻抗谱测定法，可描述活体或其一部分对外部施加电流的响应。

在过去的十年中，生物阻抗谱技术在一些传统应用中变得流行，例如人体成分分析、水合测量、皮肤电反应(GSR)或皮肤电活动(EDA)。除此之外，一组新兴的创新技术还将生物阻抗概念应用到了药效动力学。在这个新潮的应用领域，一个颇具前景的研究方向是药物输送分析。

生物阻抗谱在药效动力学领域的一个显著用途是无创实时监测透皮给药后药物的生物利用度¹。

什么是TMD？

TMD即Transdermal medicine delivery，透皮给药，这是一种通过穿透完整皮肤施用药物混合物的药物输送方法。与其他常规药物输送途径相比，该方法具有许多优点。它是无创、无痛、全身性的，可避免扎针或使用需要局部麻醉、伤害更大的活检方法。TMD会对较大范围的健康皮肤表面施加局部负压，破坏表皮-真皮交界处，并形成逐渐充满间质液和血清的水泡。药物渗透表皮各层，穿过皮肤的最外层（即角质层），到达内部组织，而不积聚在任何中间层。药物抵达真皮内层后便会引发全身吸收，通过真皮微循环和血管输送至全身。相比全身给药，外用方法和TMD方法有一些优点。可实现更均匀、更平滑的药物输送曲线，避免出现药物浓度峰值，从而降低毒副作用的风险。最后，该技术大大减少了全身吸收，让药效主要集中在输送部位。

在TMD中，可以应用许多不同的物理原理来实现皮肤渗透并促进药物化合物穿过皮肤转运：化学增强剂、扩散、吸收、热能、振动能（超声波）、静电力（电泳）或电场（离子电渗疗法），甚至射频能量。超声导入法利用超声波将局部治疗药物从角质层输送到表皮层和真皮层。离子电渗疗法和电穿孔法则通过产生脉冲电场，分别使用低电压和高电压打开细胞膜上的孔洞，使药物可以渗透皮肤。

所有这些技术都能够在不损害生物组织的情况下输送各种药物。其中一些方法已在日常临床应用中标准化，包括用于激素治疗、避孕或阿片类镇痛的贴片和超声波输送系统等治疗方法，而其他方法仅在实验室测试研究中证明了其有效性。如今，医学研究越来越重视开发用于疫苗接种的简单无针系统。

阻抗测量是一种检测给药量的微创方法，能与无创TMD技术高度匹配。这与需要针头或其他创口更大的分析技术的传统方法截然不同。

应用于TMD的生物阻抗分析为医学研究人员打开了探索研究的大门，使其得以监测糖尿病患者的胰岛素输送情况等许多特征。

EIS测量涉及的阻抗

为了正确解释应用于人体的电气测量结果，我们需要先建立人体各部分的电气模型。我们必须深入到每个模型的最基本元素，定义生物组织的电阻。首先可以将生物组织看作是由许多细胞紧密排列而成的分层电解质，细胞的特性可以用离子电导率和介电弛豫现象来描述。这是因为体内的导电机理涉及作为电荷载体的离子。有多项研究表明，当直流电作用于人体时，电流会流经细胞外液(ECF)。如果电流的频谱成分富含高频成分，则电流将同时流经细胞外液(ECF)和细胞内液(ICF)。

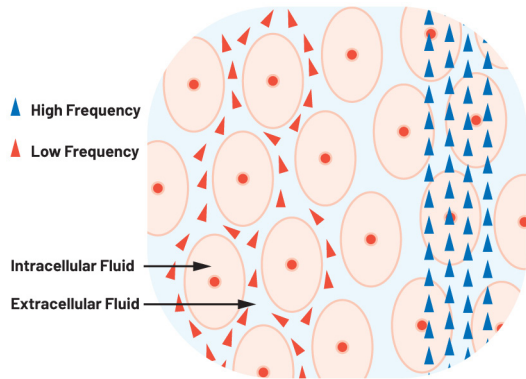


图1. 人体组织的电导率

因此，按照如上初步近似思路，模拟人体行为的电子电路可以建模如下：电阻 R_i （细胞内电阻）与电容（细胞膜电容）串联，二者与另一个电阻 R_e （细胞外电阻）并联，如图2所示²。人体的阻抗范围在1 kHz左右的低频时为10 k Ω 至1 M Ω ，在1 MHz左右的高频时为1 k Ω 至100 Ω 。

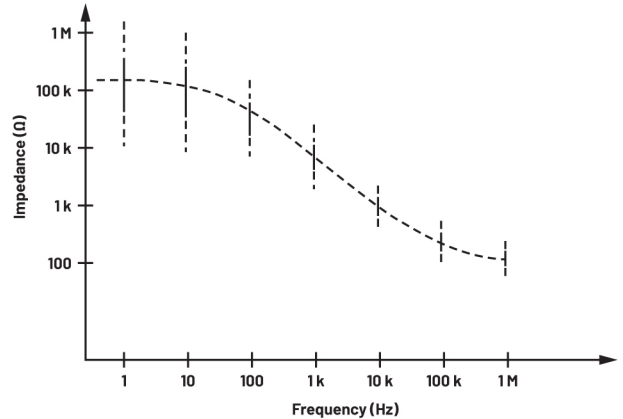
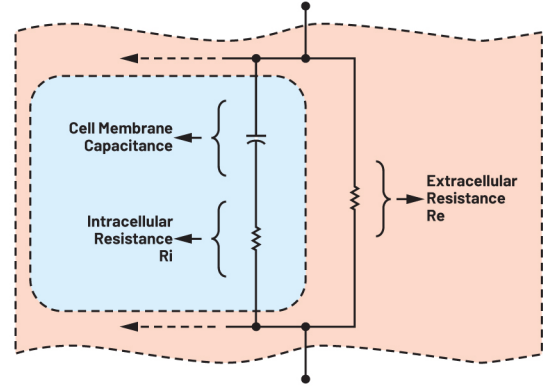


图2. 细胞层面的生物组织等效模型

从基本的生物组织到人体的宏观结构，我们关注的阻抗谱部分可能会发生变化。因此，EIS测量的激励频率将根据医疗应用和要研究的身体部位而相应变化。

人体皮肤主要由三层构成：表皮层、真皮层和皮下组织。表皮层是与暴露于外界环境的外层，其最外层为角质层。我们对每一层皮肤都建立了等效电气模型，其阻抗对应了从一层到另一层的具体变化。人体皮肤建模确实是一项非常困难和复杂的任务，因为皮肤的特性不仅因人而异，而且同一个人的皮肤特性还会随着年龄、水分、季节等因素而变化。因此，不同研究人员提出了许多不同的皮肤阻抗模型。Montague、Tregear³和Lykken模型是比较流行的三种模型，它们考虑了皮肤的分层结构并被归类为RC分层模型（参见图3）。其中，Montague提出的三元模型因为简单、直观且易于仿真而得到较广泛的应用。该模型之所以受欢迎，主要是因为它易于仿真、直观易懂且支持集总参数分析。

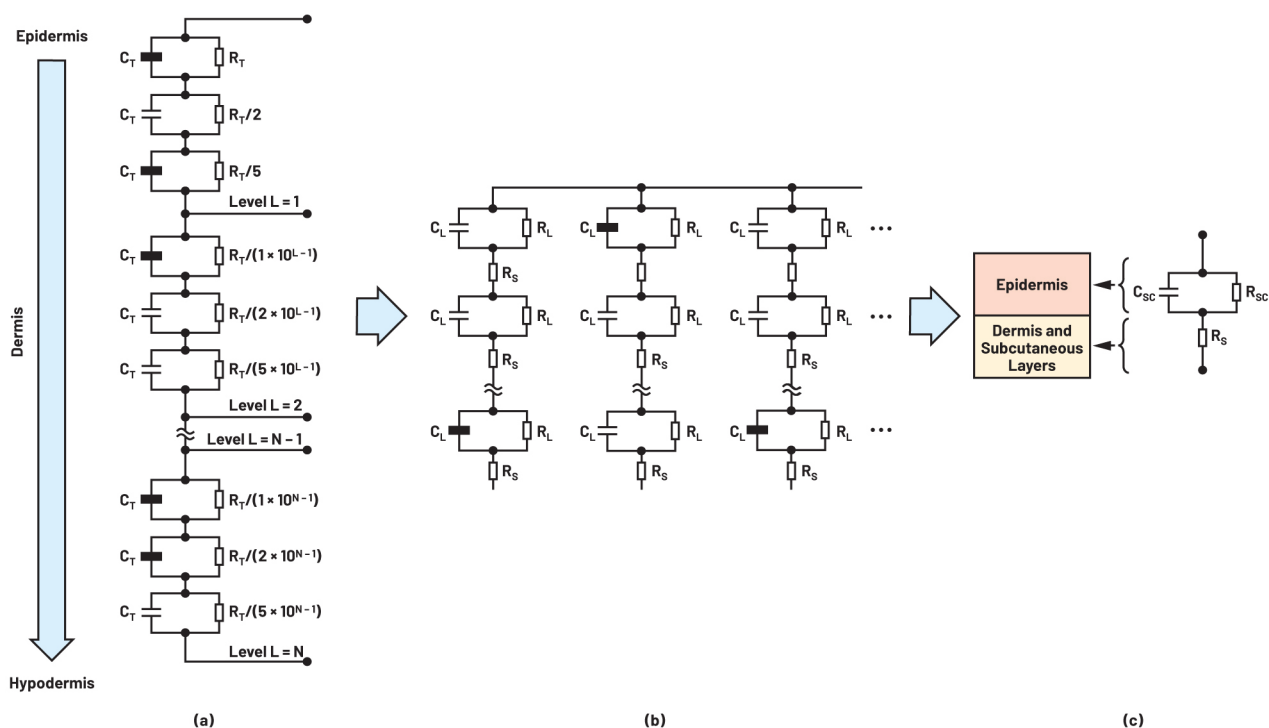


图3. 人体皮肤的三种主要RC分层模型: (a) Tregear、(b) Lykken、(c) Montague

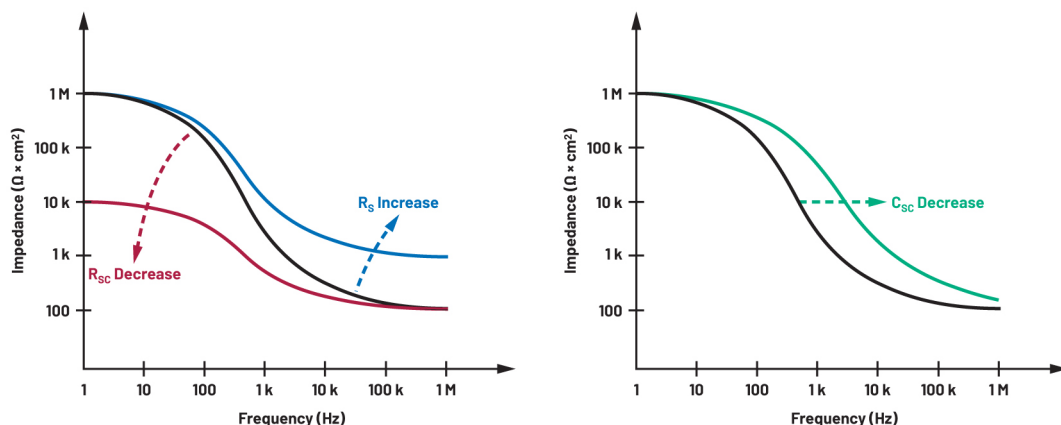


图4. 简化Montague模型的阻抗及其对电气参数方差的依赖性

典型范围是: $R_{SC} = 104 \div 106 \, \Omega \cdot \text{cm}^2$; $R_S = 100 \div 200 \, \Omega \cdot \text{cm}^2$; $C_{SC} = 1 \div 50 \, \text{nF/cm}^2$ 。

将阻抗分析应用于TMD的关键在于, 向活体材料中注入导电物质会改变组织本身的阻抗, 这种改变与所输送导电物质的量相关。阻抗——更准确地说是阻抗随时间和空间的变化——是必须测量的关键参数, 然后将其与输送的药物量相关联, 以评估医疗应用中透皮输送注射后水分是否正确渗透到组织中。

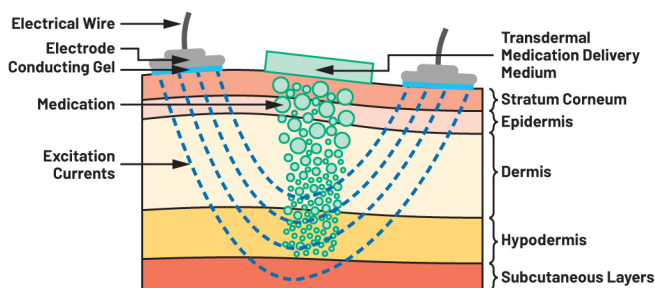


图5. 人体皮肤分层横截面以及TMD和生物阻抗测量

考虑到生物阻抗分析的无创性，使用两个金属电极代表电气传感器，连接模拟前端(AFE)电路和患者皮肤。这个金属与非金属的接触点是构成整个电路的另一个关键部分，连接了AFE和人体电气模型。电荷载体（电极中的电子和人体内的离子）之间的相互作用可能对这些传感器的性能产生重大影响，需要根据每种应用进行具体考虑。首先，金属与离子溶液接触的相互作用导致金属表面附近溶液中离子浓度的局部变化。这种现象会改变电极下方区域的电荷中性，导致金属周围的电解质电位与溶液其余部分不同，从而在金属和电解质主体之间产生一个电位差，即常说的“半电池电位”。其次，注入电流的直流分量会导致电极极化。

表1. 各种电极类型和相应的半电池电位

金属及反应	半电池电位(V)
$\text{Al} \rightarrow \text{Al}^{3+} + 3\text{e}^-$	-1.706
$\text{Ni} \rightarrow \text{Ni}^{2+} + 2\text{e}^-$	-0.230
$\text{H}_2 \rightarrow 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$	0.000 (根据定义)
$\text{Ag} + \text{Cl}^- \rightarrow \text{AgCl} + \text{e}^-$	+0.223
$\text{Ag} \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}^-$	+0.799
$\text{Au} \rightarrow \text{Au}^+ + \text{e}^-$	+1.680

这是一种不良现象，往往导致电极性能下降。这些考量表明，电极也需要定义适当的电气模型（参见图6）。我们可以将干电极表示为具有三个串联元件的电路：一个用于模拟半电池电位(EHC)的直流电源，一个用于模拟金属和非金属（人体）之间接触的RC并联电路($R_d||C_d$)，以及一个用于模拟电极金属的电阻 R_s 。

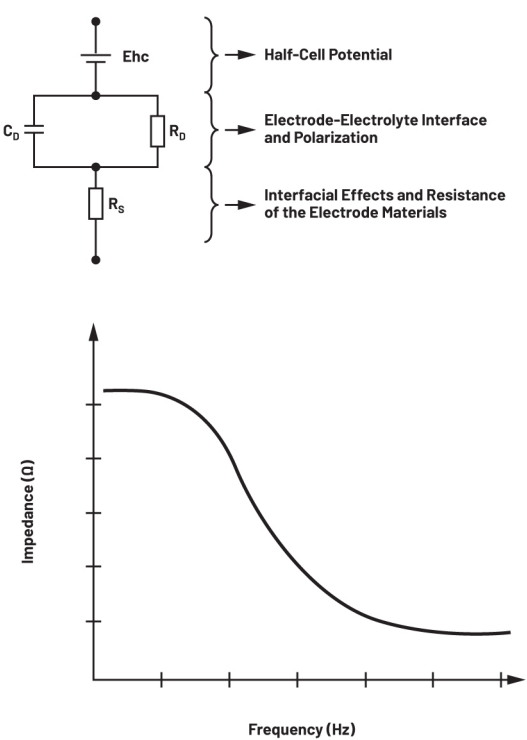


图6. 通用于电极的等效电路

其他类型的电极将具有不同的电气模型⁴。例如，湿电极需要一个额外的RC并联电路来表示凝胶电导率阻抗，该参数可能很关键，因为凝胶会逐渐渗透患者的皮肤，导致阻抗随时间推移逐渐下降，从而造成测量结果发生漂移。这对于绝缘电极（用于纯交流测量）来说不是问题，其中半电池电位被替换为电容，用来模拟电极和皮肤之间的容性间隙(C_{gap})。非接触式电极中存在绝缘电极的一种变体，它在电极表面上增加了一层棉花，这可以表示为额外的RC并联电路（参见图7）。

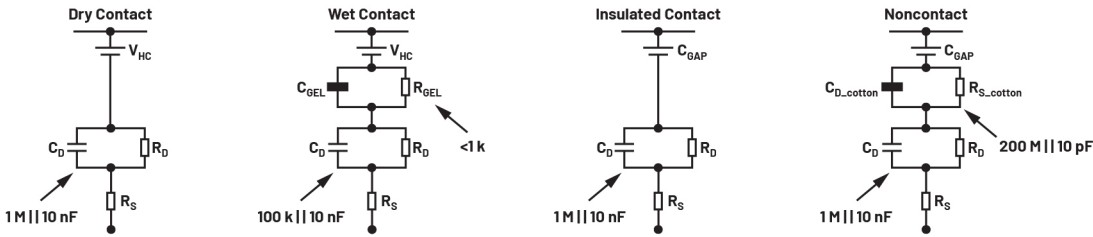


图7. 不同电极类型的等效电路

结合适当的电极模型和生物组织电气模型，与AFE接口的整体电路可以表示如下：

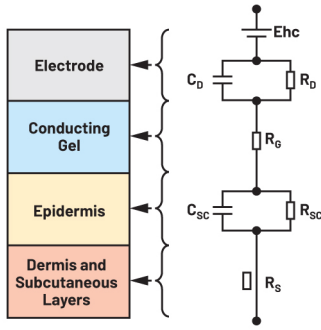


图8. 湿电极和人体皮肤等效电路

TMD中的EIS

建模得到的等效电路具有复杂的阻抗谱，我们可以通过高精度EIS计进行测量，这种电子器件几年前还是体积不小的实验室仪器，如今已能集成到紧凑型片上仪表解决方案中。ADI公司的EIS AFE [AD5940](#)或[MAX30009](#)就是这种解决方案。

这些器件使得生物阻抗EIS系统能够高度集成到便携式设备中，可以直接测量患者皮肤下生物组织的阻抗谱，进而评估通过TMD给药之前和之后经皮肤输送的药物量。

这种EIS系统可以评估整个频谱上阻抗的幅度和相位。实验室研究“表明”，“幅度”是最重要的参数，因为相位随药物量的变化会表现出低线性度和非单调性。另一方面，输送的药物量与输送前后的阻抗变化呈线性关系。通常，这种线性关系可以通过事先适当校准来确定。

由于生物组织的电导率会随人体的某些特性（例如皮肤厚度、角质层的水合状态等）而发生显著变化，因此在每次TMD治疗之前，对接受检查的组织（即便是同一位患者）进行可重复的生物阻抗分析至关重要。此外，这种表征对于防止湿电极中凝胶随时间渗透而引起的漂移所造成的误差非常重要。如前所述，事实上，电解质凝胶中的高浓度离子会显著影响组织电导率，导致测量的短期不稳定，而通过连续监测阻抗本身可以防止这种不稳定。

生物阻抗AFE解决方案：[AD5940](#)和[MAX30009](#)

ADI可以提供多种解决方案来设计针对TMD便携式应用的生物阻抗计设备。原则上，测量生物阻抗有两种主要方法：电压激励和电流激励。第一种方法是可将可变电压施加到被测组织并测量产生的电流，而第二种方法则相反，需要施加电流并测量产生的电压。使用AD5940可以轻松实现电压法，而使用MAX30009可以设计电流法系统。

AD5940是一款高精度、低功耗AFE，专为EIS便携式应用而设计，由两个激励环路和一个公共测量通道组成。两个环路均具有12位DAC，旨在生成激励信号，一个信号是从DC到200 Hz，另一个信号高达200 kHz。每个DAC都有一个激励缓冲器，其双路输出控制相关恒电位仪的同相输入和跨阻放大器(TIA)的同相输入，跨阻放大器通过将电流转换为电压来测量电流。数字波形发生器可以生成正弦波、梯形波和方波。激励电压和产生的电流（由TIA转换为电压）均可通过输入通道测量，输入通道将信号送到输入模拟多路复用器(mux)，多路复用器连接到16位分辨率、800 kSPS逐次逼近寄存器(SAR) ADC。来自ADC的数据流可以通过多种方式进行后处理，包括：集成可编程数字滤波器（sinc2、sinc3），用于提供50 Hz/60 Hz电源抑制；可编程统计功能，用于自动计算最小值、最大值、平均值和方差；更重要的是复阻抗引擎，它是一种嵌入了离散傅里叶变换(DFT)的DSP加速器，可以提供测量阻抗的实部和虚部，从而减轻主机微控制器的处理工作负担。

MAX30009是一款完整的集成数据采集系统(BioZ)，适用于生物阻抗分析和频谱测定，专为便携式医疗应用和可穿戴设备而设计。图10所示的BioZ系统主要由发送(Tx)通道、接收(Rx)通道和输入/输出多路复用器组成。与AD5940不同的是，MAX30009的发送通道直接通过独立的激励电流产生电路注入体电流。电流注入电极可以配置为双极（两个电极）或四极（四个电极）。激励发送通道由内部正弦电流发生器驱动，该发生器是可编程的，可以在很宽的频率范围（16 Hz至806 kHz）和电流幅度范围（16 nA rms至最大1.28 mA rms）内将交流电流注入人体皮肤。因此，除了皮肤阻抗测量之外，该器件还可以用于各种BioZ应用，例如监测心输出量和每搏输出量的阻抗心动图(ICG)，或阻抗体积描记(IPG)和自动体外除颤器(AED)人体阻抗测量。

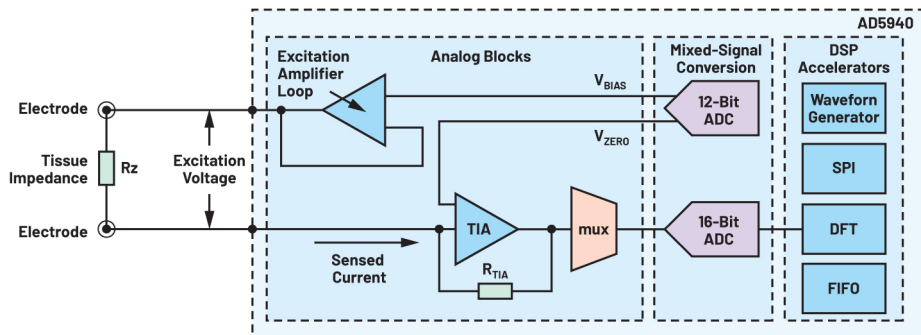


图9. AD5940生物阻抗测量简化图——电压激励法

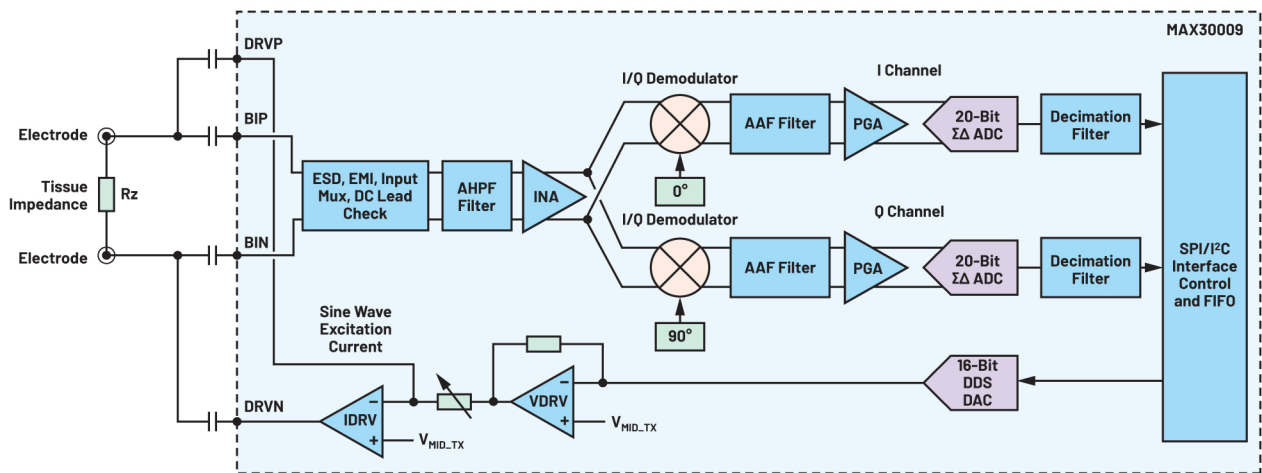


图10. MAX30009生物阻抗测量简化图——电流激励法

由于高输入阻抗、高共模抑制比(CMRR)和低噪声，接收通道可以高精度测量相应的电压。AD5940集成了DFT硬件加速器，可根据ADC的数字数据输出计算阻抗的实部和虚部，而MAX30009使用I/Q解调器将接收到的模拟信号分解为I/Q分量（与激励信号同相和正交相位），提供0.1%精度的电阻和电抗测量能力。所得的两个信号随后馈入可编程增益放大器、各种可选的低通和高通滤波器，最后通过两个高分辨率20位Σ-Δ ADC转换为数字信号。用户可通过先进的诊断和校准功能检查引线连接是否正确，并提供了各种自测集。

软上电时序可以防止向电极注入大瞬态电流。

结论

无论是在诊断医学还是治疗应用中，准确监测给予患者药物量都非常重要。透皮给药(TMD)是成本较低、创口较小的特定药物给药技术，目前已广泛用于多种治疗药物。电化学谱技术可以测量给药前后通过皮肤转移的药物量，从而监测药品的生物利用度和药效学特性。得益于现已上市的新一代片上计量仪（如ADI公司的AD5940和MAX30009），生物阻抗测量不再局限于临床实验室环境，而是可以作为低成本便携式解决方案用于任何诊断和治疗环境。

参考文献

- 1 Pasquale Arpaia, Umberto Cesaro, Nicola Moccaldi. “Noninvasive Measurement of Transdermal Drug Delivery by Impedance Spectroscopy.” 科学报告, 2017年第7卷。
- 2 Dhruva Jyoti Bora, Rajdeep Dasgupta. “Various Skin Impedance Models Based on Physiological Stratification.” IET System Biology, 2020年第14卷第3期。
- 3 R.T. Tregear. *Physical Functions of Skin*, 第5卷。学术出版社, 1966。
- 4 Yu Mike Chi, Zzyy-Ping Jung, Gert Cauwenberghs. “Dry-Contact and Noncontact Biopotential Electrodes: Methodological Review.” IEEE生物医学工程评论, 2010年第3卷第1期。

作者简介

Fulvio Bagarelli于2017年加入ADI公司，担任高级现场应用工程师，目前担任现场技术主管一职。此前，Fulvio曾在凌力尔特（现为ADI公司的一部分）、艾睿电子和意法半导体工作。他拥有意大利米兰理工大学电子工程硕士学位，并拥有意大利SDA博科尼管理学院的高级管理人员工商管理硕士学位。

在线支持社区



访问ADI在线支持社区，中文技术论坛

与ADI技术专家互动。提出您的棘手设计问题、浏览常见问题解答，或参与讨论。

请访问ez.analog.com/cn

