PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2024, 51(5): 1161~1173
www.pibb.ac.cn

皮肤肿瘤早期筛查的快速无创电阻抗检测方法*

彭俊文　胡松佩　洪志扬　王莉莉　刘　凯　姚佳烽**
（南京航空航天大学机电学院，南京 210016）

摘要　目的　随着环境问题和臭氧层空洞化的加剧，皮肤肿瘤的患病率也大幅增加，但是皮肤肿瘤前期隐蔽性高、症状不明显，导致大部分病例都是在中晚期发现的。因此，本文基于生物阻抗谱（bioimpedance spectroscopy，BIS）技术，提出一种皮肤肿瘤早期筛查的快速无创电阻抗检测方法。**方法**　首先，建立四层皮肤模型，采用数值分析方法研究角质层对BIS测量的阻碍作用。其次，使用去除角质层的皮肤模型研究混有不同半径和浸润深度的皮肤肿瘤组织电学特性。最后，使用凝胶处理后的猪皮组织实验验证肿瘤浸润深度（h）的影响。**结果**　角质层仿真结果表明，去除角质层的皮肤对激励信号的响应更明显。皮肤肿瘤模型仿真表明，当肿瘤半径（R_{tumor}）及h>1.5 mm时能够区分肿瘤组织与正常组织。同时根据实验结果中正常组织与肿瘤组织虚部弛豫阻抗（$Z_{imag\text{-}relax}$）定义了组织病变度（ε_{worse}，为肿瘤组织虚部阻抗相对于正常组织虚部阻抗变化的百分比），并绘制了肿瘤组织浸润深度（Depth）与$Z_{imag\text{-}relax}$的拟合曲线。当ε_{worse}=0.492 0时，BIS即可识别微浸润肿瘤组织，且拟合曲线修正决定系数为0.946 8，拟合效果良好。**结论**　基于BIS技术的方法具有实时、便捷、无创的优点，有望应用于皮肤肿瘤的检测。

关键词　皮肤癌检测，无创/实时，肿瘤早筛应用，生物阻抗谱
中图分类号　TH772　　**DOI**：10.16476/j.pibb.2023.0269

皮肤恶性肿瘤作为一种常见的皮肤癌症，发病率在白人的恶性肿瘤间居于前列，而在华人群体中，皮肤肿瘤的发病率居8~13位[1]。每年全世界有200万~300万人患皮肤癌[2]，大部分都是可以预防的，如基底细胞癌（basal cell carcinoma）和鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma）[3]，但其中约4%的人会患上致命的黑色素瘤（melanoma）。黑色素瘤作为最少见的皮肤肿瘤类型[4]，致死率最高可达80%[5]。近年来，随环境污染及臭氧层的破坏加剧，强紫外线照射激增，皮肤肿瘤的发病率也大幅提升[6]。常用的皮肤肿瘤筛查方法有皮肤镜[7]和皮肤组织病理活检[8]。由于从紫外线照射到皮肤癌发生有较长的滞后时间，因此急需一种快速便捷的皮肤肿瘤早期筛查手段。

生物阻抗谱[9]（bioimpedance spectroscopy，BIS）作为一种非侵入式[10]、实时监测[11]的检测技术，能够根据生物组织不同病理及生理状态下电学特性的差异，以扫频的方式向被测组织注入安全激励电流，采集生物组织的阻抗信息，进而提取频谱中有效电学参数分析生物组织的生理特性。由于BIS检测具有无创、便携、易于操作等优势，在医学早筛、生物化学分析等场景中得到了广泛的运用。例如，Mohr等[12]在2013年提出两种基于BIS检测以区分黑色素瘤和皮肤良性病变的分类算法，两类算法对于黑色素瘤和良性病变的敏感性均超过98%。Liebich等[13]在2015~2017年间使用BIS技术评估了481名患者的909个疑似恶性肿瘤病变，其中BIS检测黑素瘤的准确率为100%。Sarac等[14]在2020年提出运用生物阻抗谱仪的评分标准对皮肤病变进行评价，共11个评分，0为良性，10为恶性，当电阻抗谱评分的分界点在5~6之间时，电阻抗谱对非黑色素瘤皮肤癌的敏感性为94.2%。Zakria等[15]研究了BIS技术辅助皮肤镜诊断黑色素瘤和异常增生痣的效果，结果表明：结合BIS方

* 国家自然科学基金（62071224）和江苏省自然科学基金（BK20221480）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：18305147984，E-mail：jiaf.yao@nuaa.edu.cn
收稿日期：2023-07-09，接受日期：2023-11-27

法的皮肤镜检测相比于单独的临床图像或皮肤镜图像，具有更高的活检准确率，同时还能够降低错误活检比例。Ji等[16]在2009年提出一种一次性的电极——皮肤界面（棉花细网格薄层（CFGTL）界面），用以代替在乳腺疾病检测中超声凝胶界面，降低了接触阻抗，减少了接触伪影，有效控制了假阳性率。姚佳烽等[17]在2021年基于BIS技术，提出了舌体肿瘤识别方法，根据舌体不同病理状态下电学特性的差异来判断其是否病变，以帮助医师完全切除病灶。

国内外学者运用BIS技术针对各类问题的研究为本文提供了良好的基础。Mohr等[12]提出的皮肤肿瘤分类算法与姚佳烽等[17]提出的舌体肿瘤识别方法是文中工作的基础，本研究进一步扩展分析了皮肤模型、接触阻抗的影响，运用数值仿真和实验分析成功识别了不同大小和浸润深度的皮肤肿瘤。Liebich等[13]和Sarac等[14]的研究仅从宏观角度尝试区分皮肤肿瘤或对皮肤肿瘤进行分类，本文从微观角度提出了一种更加细化的皮肤模型，包括角质层、表皮层、真皮层以及皮下组织。之前的皮肤模型大多用来建立等效耦合电路，进而拟合出皮肤的介电常数和电导率值，本文建立的皮肤多层模型，通过仿真分析了混有肿瘤的皮肤组织电学特性的表现方式（Cole-Cole图及频率-虚部阻抗图），提取了重要的区分参数——弛豫频率（f_{relax}）和弛豫阻抗（Z_{relax}）。同时，与Zakria等[15]只是将BIS技术作为皮肤镜的补充辅助手段相比，本研究创新性地证明了BIS能够独立适用于大规模早期筛查的合理性，皮肤肿瘤能够在较小的尺寸及浸润深度中表现出明显的电学差异。此外，目前的资料中暂无关于皮肤肿瘤浸润深度的研究，本文研究了BIS技术对于不同浸润深度下皮肤肿瘤检测的特异性，仿真中观察到肿瘤浸润至拥有不同电学特性差异的层级时，其弛豫阻抗、弛豫频率的数值发生了明显的变化，与正常组织呈现显著对比。最后通过实验搭建的BIS检测系统对皮肤肿瘤浸润组织进行扫频检测，将测得的组织电学特性与仿真结果进行比较验证。

1 皮肤模型的建立与仿真准备

1.1 皮肤模型与仿真理论

皮肤肿瘤发展转移过程[18]主要包括肿瘤内部癌变细胞无限增殖、癌变细胞的蛋白质水解活性、癌变细胞的迁移和黏附、形成供应肿瘤增殖的新血管4个阶段。皮肤癌变[19]是由过度紫外线照射引发细胞内部DNA突变，导致皮肤细胞迅速繁殖，从而形成皮肤肿瘤。进而，当人体生理代谢系统异常，皮肤肿瘤就进入了快速无限增殖的阶段，进而引发后期的转移和浸润风险。

为了从更微观的角度研究皮肤肿瘤增殖、扩散机制，了解皮肤组织的分层系统，建立了四层皮肤模型（图1），包括：角质层（stratum corneum，SC）、表皮（epidermis）、真皮（dermis）、皮下组织（subcutaneous tissue）。皮肤总厚度（H_{sum}）= 4 mm，其中角质层h_1=20 μm，表皮层h_2=61 μm，真皮层h_3=1 mm，其余为皮下组织h_4=2.92 mm，仿真场域设定为12 mm×12 mm的长方体模型。

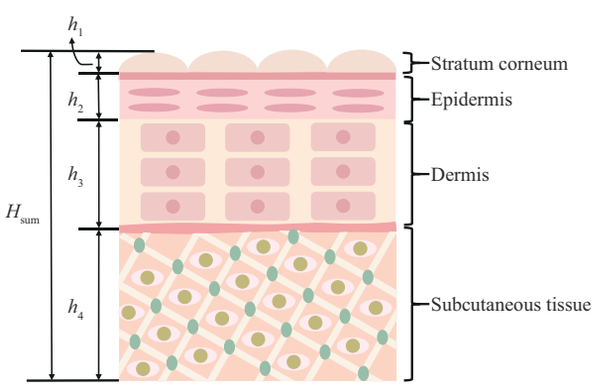


Fig. 1 Four-layer skin model

It shows a complete four-layer model of the skin, from top to bottom: stratum corneum, epidermis, dermis, and subcutaneous tissue.

为研究人体内部阻抗分布情况，本文采用麦克斯韦方程组进行数值仿真，为减少仿真难度，忽略外部环境、下层组织对于皮肤的影响，应满足公式如下[9]：

$$\nabla \cdot D = \rho \tag{1}$$

$$\nabla \times H = J + \frac{\partial D}{\partial t} \tag{2}$$

$$J = \left(\sigma + j\omega\varepsilon\right)E = \sigma E + j\omega D \tag{3}$$

$$Z = \frac{\tilde{V}(\omega)}{\tilde{q}(\omega)} = \frac{1}{j\omega C} \tag{4}$$

式中∇为梯度算子，J（A/m^2）为传导电流密度，E（V/m）为场强，ε（F/m）为介电常数，σ（S/m）为导电率，D（C/m^2）为电位移，ρ（C/m^3）为电荷密度，H（A/m）为磁场强度，Z为阻抗值，$\tilde{V}(\omega)$为傅里叶变换后的响应电压，$\tilde{q}(\omega)$为经傅里叶变化后的电荷值，j=$\sqrt{-1}$。由于电容引起的滞

后，阻抗虚部为负数，文中取其绝对值。

皮肤模型介电参数可由公式（5）、（6）、（7）获得[20]：

$$D = \varepsilon_0 E + P \tag{5}$$

$$P = D - \varepsilon_0 E = \varepsilon_0(\varepsilon_r - 1)E \tag{6}$$

$$\varepsilon_r = \frac{D}{\varepsilon_0 E} \tag{7}$$

其中P（C/m^2）为极化强度，与表面电荷密度σ_p相等，ε_0为真空介电常数，值为8.853 7×10^{-12} F/m，ε_r为相对介电常数。根据公式计算与参考文献［21-25］，选定本文具体皮肤模型参数如表1所示。

Table 1　Basic parameters of skin model

Component	Parameter	Normal tissue	Skin tumor tissue
Stratum corneum	ε_r	1×10^{-7}	1×10^{-7}
	σ	86	86
	h_1/μm	20	20
Epidermis	ε_r	1 130.6	1 130.6
	σ	2.040 8×10^{-4}	2.040 8×10^{-4}
	h_2/μm	61	61
Dermis	ε_r	1 133.6	1 133.6
	σ	2.040 8×10^{-4}	2.040 8×10^{-4}
	h_3/mm	1.0	1.0
Subcutaneous tissue	ε_r	1 085.3	1 085.3
	σ	0.023 83	0.023 83
	h_4/mm	2.919	2.919
Tumor tissue	ε_r	/	250.956
	σ	/	8×10^{-12}
Simulation region	L_r×L_r/mm	12×12	12×12
Electrode	L_e×D/mm	15×3	15×3

L_r：正方形场域的边长；L_e：电极的长度；D：直径。

为合理规划研究内容和方向，本文在数值仿真中首先考虑了皮肤角质层对测量精度的影响，以设法去除角质层，降低接触阻抗，其次实现了基本目标：有效区分正常组织与肿瘤组织。在前两者基础上，本研究以肿瘤浸润深度为核心问题，研究不同浸润深度下，BIS技术对浸润组织的区分度。最后，通过实验验证了肿瘤浸润深度的仿真结果，并绘制了相应的拟合曲线图像，验证了仿真模型与实验模型间的一致性。

1.2　角质层影响分析

角质层[26]作为皮肤与外界环境之间的屏障，是一层薄薄的死皮细胞，具有隔离外界有害物质、调节经皮失水的功能，由于细胞本身缺乏水分进而导致皮肤干燥，因而是皮肤中导电性最差的一层，具有极高的电阻率和阻抗值。在BIS检测中由于角质层的影响，电极与皮肤间会形成极大的皮肤-电极接触阻抗（$Z_{contact}$）[27-28]，其值一般在kΩ以上，最高可达MΩ，而人体作为一个良导体，阻抗值（Z_{body}）约为300~500 Ω，较大的阻抗差异会造成体内阻抗分布不均匀，从而影响测量结果。

为更进一步考虑角质层对测量信号的影响，建立角质-皮肤双层模型（图2a），$h_{residue}$=3.98 mm，并就有无角质层的皮肤模型展开仿真测量其电场模值。

根据前述理论，选定角质层相对介电常数$\varepsilon_{r\text{-}SC}$=86[-]，电导率$\sigma_{SC}$=1×10^{-7} S/m，皮肤相对介电常数$\varepsilon_{r\text{-}Skin}$=1 132.4[-]，电导率$\sigma_{Skin}$=2.093 3×10^{-4} S/m，[-]为无量纲符号。运用Matlab 2021b对仿真数据分析，得到电场模-频率图（图2b）。由图2b可知，在f=1~100 kHz内去除角质层的皮肤电场模$|E|$受频率影响大，电场变化迅速，对激励电流的响应程度更高，信号采集方便、准确度高，而带有角质层的皮肤电场模$|E|$变化缓慢，阻碍激励电流刺激，电场变化小，信号采集差值小、误差大。保留角质层的皮肤对激励信号的响应，仅为去除角质层皮肤的28.2%（$\frac{\text{保留角质皮肤的电场模}}{\text{去除角质皮肤的电场模}}$×100%）。

空军军医大学Yin等[29]提出一种棉花细网格

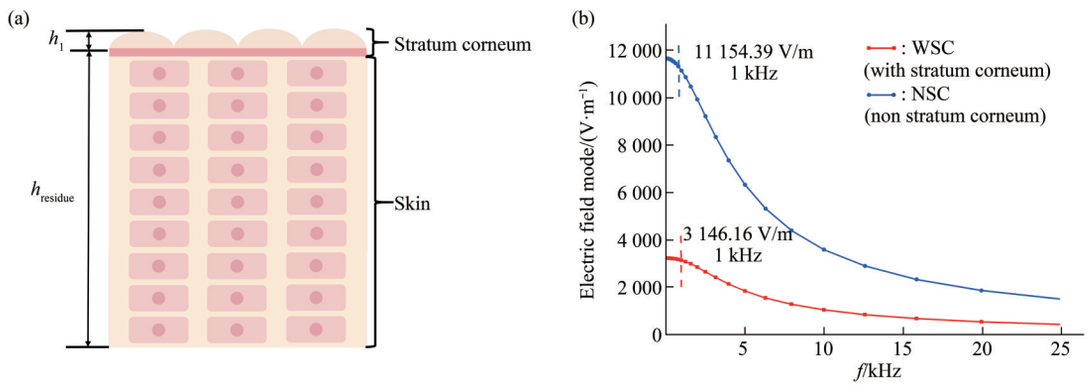


Fig. 2　Effect of skin stratum corneum on hindrance of excitation current response

(a) SC-skin bilayer model was established to study the influence of contact impedance; (b) the blocking effect of stratum corneum on electric field mode.

薄层（CFGTL）界面用以降低接触阻抗，减少测量误差，并与传统凝胶、水凝胶界面对比，以探究3种接触界面对BIS数据采集及保湿能力的影响。结果表明，与凝胶界面相比，CFGTL与水凝胶界面去除了干燥、粗糙的角质层，使得皮肤表面水润、光滑，有效降低了接触阻抗，使电极/皮肤之间的阻抗分布更加均匀和稳定。因此本研究计划在实验中采用更易获得的水凝胶以去除角质层，降低接触阻抗的影响。

2　仿真结果分析

2.1　正常组织与肿瘤组织的区分

本研究主要以去除角质层后的三层皮肤模型（图3a）为主体，建立了仿真场域（图3b），同时根据Gao等[30]研究发现，表皮层与真皮层的生物组织特性近似，在物理学上认为两者的介电信息相同，在仿真建模中将其简化为一个整体。仿真主要探究模型中存在不同半径大小的皮肤肿瘤情况下，场域中全局阻抗变化情况，根据阻抗变化区分正常组织与肿瘤组织。由于皮肤及肿瘤电导率较小，因此主要针对阻抗的虚部成分展开分析。

根据虚部阻抗信息绘制Cole-Cole图（图3c），从中可知5种情况都呈现出一个半圆弧，也就意味着皮肤组织产生了介电弛豫（dielectric relaxation）。正常组织阻抗值（Z）随频率（f）变化小，Cole-Cole半圆最小；肿瘤组织半径（R_{tumor}）由1、1.5、2~3 mm变化时，Cole-Cole半圆由内向外依次扩展，5块肿瘤组织与正常组织区分明显。随着频率（f）的增加，正常组织与肿瘤组织从一个平衡状态达到另一个平衡状态所需的弛豫时间（t_{relax}）不同，相应的弛豫频率（f_{relax}）也不同。图3c，d给出了具体弛豫数值上的分区：正常组织的弛豫频率（f_{r0}）=3 239 Hz，虚部阻抗（$Z_{imag\text{-}r0}$）=2.693 8×10^5 Ω；1 mm半径肿瘤组织的弛豫频率（f_{r1}）=3 235 Hz，虚部阻抗（$Z_{imag\text{-}r1}$）=2.705 3×10^5 Ω；1.5 mm半径肿瘤组织的弛豫频率（$f_{r1.5}$）=3 210 Hz，虚部阻抗（$Z_{imag\text{-}r1.5}$）=2.770 7×10^5 Ω；2 mm半径肿瘤组织的弛豫频率（f_{r2}）=3 145 Hz，虚部阻抗（$Z_{imag\text{-}r2}$）=2.945 6×10^5 Ω；3 mm半径肿瘤组织的弛豫频率（f_{r3}）=2 928 Hz，虚部阻抗（$Z_{imag\text{-}r3}$）=3.615 1×10^5 Ω。因此，在弛豫频率（f_{relax}）附近，虚部阻抗（Z_{imag}）小于2.693 8×10^5 Ω的可以认定为正常组织，平均虚部弛豫阻抗（$Z_{imag\text{-}av}$）大于3.009 2×10^5 Ω的可以初步认定为肿瘤组织。

肿瘤组织包括纯肿瘤细胞和周围的正常组织。纯肿瘤细胞会从周围正常组织中捕获自由水用以大量繁殖，由于细胞中自由水总量的增加，新陈代谢加速，导致了整体肿瘤组织的阻抗值增加，呈现与正常组织不同的电学特性。抵达f_{relax}前，电导率（σ）随频率成平方增长，其增量（$\nabla\sigma$）与f_{relax}成正比，而ε_r降低。由于仿真中肿瘤组织的电导率低于正常组织弛豫，因此肿瘤的电导率的增量较少，其对应的弛豫频率就小于正常组织。Cole-Cole图中低频阻抗增加以虚部容抗成分为主，随着频率增高，根据电容成分“通高频阻低频”的特性，容抗随频率增加而趋向于0，实部电阻成分占据阻抗的主体。因此能够呈现表示人体内部阻抗信息的Cole-Cole半圆。同时由于肿瘤组织阻抗大于正常组织，根据Cole-Cole图像与弛豫阻抗值能清晰的分辨异常皮肤组织。

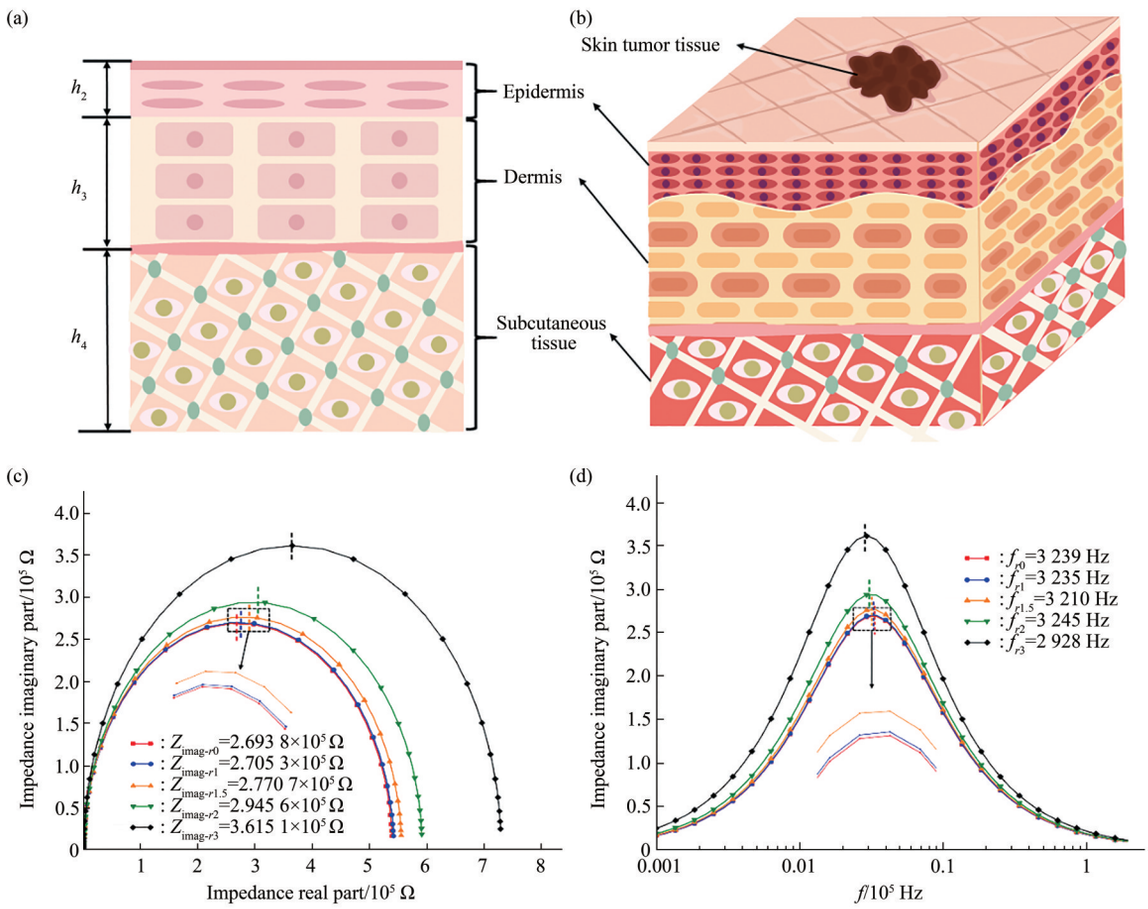


Fig. 3　Simulation results of tumor tissues with different radii

(a) Three-layer skin model after removing stratum corneum; (b) simulation field; (c) Cole-Cole diagram; (d) frequency-impedance imaginary part diagram.

2.2　浸润深度对区分肿瘤组织与正常组织的影响

上皮组织的病变在原位癌的基础上继续向下发展，突破基底层的限制侵入其他组织器官，会造成肿瘤组织的浸润现象，中晚期的浸润可能会引发癌细胞扩散的风险。因此肿瘤的浸润特性也是本文的重要研究内容之一。本文中模拟肿瘤组织从1.75 mm深度以每次0.5 mm向上浸润绘制对应浸润深度的Cole-Cole图（图4a）。当皮肤肿瘤浸润深度（h）=0、0.5、1 mm时，三者阻抗差值仅为5~10不等，图像上难以区分，没有明确的边界线，所以本研究中采用的BIS检测方法不适用于h<1 mm的肿瘤组织的检测。

从h>1.5 mm开始，肿瘤组织与正常组织的Cole-Cole半圆出现明显分界，图4中h=0时的弛豫频率（f_{h0}）=3 240 Hz，虚部阻抗（$Z_{\text{imag-}h0}$）=2.693 8×10^5 Ω，h=1.5 mm时弛豫频率（$f_{h1.5}$）=3 220 Hz，虚部阻抗（$Z_{\text{imag-}h1.5}$）=2.752 9×10^5 Ω，h=2 mm时弛豫频率（f_{h2}）=3 090 Hz，虚部阻抗（$Z_{\text{imag-}h2}$）=3.128 3×10^5 Ω。因此在f_{relax}=3 240 Hz处，Z_{imag}<2.693 8×10^5 Ω的可以初步认定为没有发生浸润的组织，在f_{relax}=3 090 Hz处，$Z_{\text{imag-av}}$>2.940 6×10^5 Ω的可以初步认定为发生浸润的肿瘤组织。

医学上通常把h在5 mm以内的称为微浸润癌，将h大于5 mm的称为浸润癌[31]。微浸润癌转移率低，严重程度一般，患者术后生存率较高；浸润癌转移风险大，严重程度大，患者术后生存率低。本文肿瘤浸润数值仿真结果表明，当肿瘤h=2 mm时即可明显与正常组织区分开来，因此可作为开展有关实验及确定研究方向的依据之一。

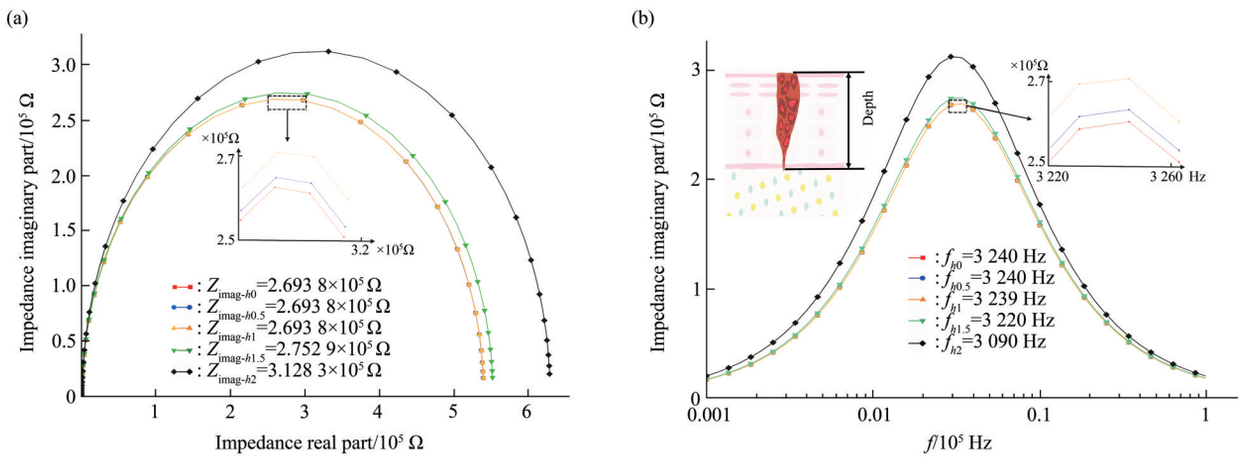


Fig. 4　Simulation results of tumor tissues with different infiltration depths

(a) Cole-Cole diagram; (b) frequency-impedance imaginary part diagram. It contains a schematic diagram of tumor infiltration. Infiltration depth h<5 mm belongs to micro infiltration and has less harm, which has proved that using BIS method can determine the degree of skin tumor infiltration in the early stage.

3　实验及验证

3.1　实验设备

本实验以新鲜猪皮为被测对象。检测系统包括：PC机1台、阻抗谱分析仪（IM3570）1台、四电极镀金弹簧头铅笔型传感器1个、实验平台1个、屏蔽降噪盒1个（图5a）。笔型传感器具体结构如图5b所示，传感器由上下两部分组成，材料为环氧树脂，由3D打印完成，通过铆接紧固。上半部分主要用于放置1×4信号传输排线；弹性镀金电极焊接在下半部分的印刷电路板（PCB板）上，通过印刷电路与排线各点联通，PCB板与笔尖盖为过盈配合。电极直径（d）=1.8 mm，最大压缩量（$h_{compress}$）=3 mm，满足充分接触条件；外壳直径（D）=12 mm，总长（L）=50 mm，内部各电极间距（s）=6 mm，成正方形排布。传感器上的镀金电极通过四根屏蔽线连接至阻抗谱分析仪。阻抗谱分析仪捕获探头返回的信号后，将阻抗数据传输给个人电脑进行后续处理。

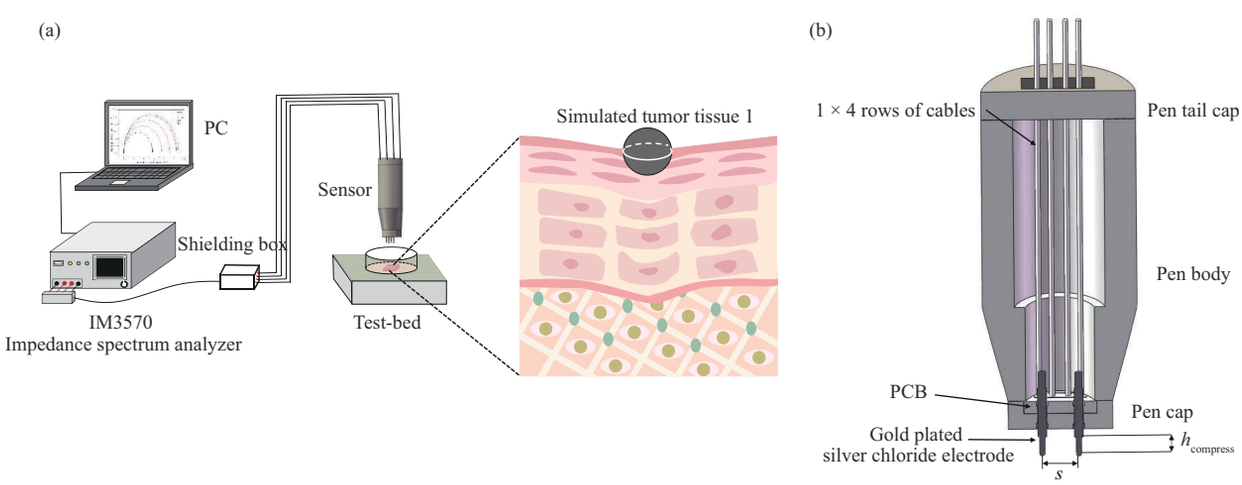


Fig. 5　Establishment of experimental platform

(a) Experimental platform and simulated tumor tissue immersed in skin tissue. Signal measured by sensor electrode is returned to the impedance spectrum analyzer and converted into impedance values for subsequent processing on computers. (b) Specific structure, size, electrode material and compression amount of the sensor.

3.2　实验准备及结果分析

本文主要关注皮肤肿瘤 h 的影响，因此实验部分仅围绕不同浸润深度肿瘤组织的阻抗谱测量进行。在给整块猪皮组织涂抹水凝胶后静置30 s，随后切割出12 mm×12 mm的猪皮组织。该猪皮组织分别嵌入半径为1、1.5、2和3 mm的钢珠球以模拟不同浸润深度的肿瘤组织。

图6展示了嵌入不同半径钢珠的猪皮组织弛豫频率-虚部弛豫阻抗测量结果。正常组织 f_{h0}=4.379 MHz，$Z_{\text{imag-}h0}$=1 469 Ω；钢珠半径1 mm的组织 f_{h1}=4.039 MHz，$Z_{\text{imag-}h1}$=1 937 Ω；钢珠半径1.5 mm的组织 $f_{h1.5}$=3.039 MHz，$Z_{\text{imag-}h1.5}$=2 892 Ω；钢珠半径2 mm的组织 f_{h2}=2.899 MHz，$Z_{\text{imag-}h2}$=3 288 Ω；钢珠半径3 mm的组织 f_{h3}=2.739 MHz，$Z_{\text{imag-}h3}$=3 739 Ω。随着嵌入钢珠半径的增大，Cole-Cole半圆依次扩大，正常组织与肿瘤组织呈现较明显的差异性，与仿真变化基本相同；频率-虚部阻抗图中虚部弛豫阻抗变化也与仿真一致，而相应弛豫频率则出现较大差值。人体/动物皮肤组织含水量可达总量的10%~20%[32]，因而正常组织含水量高，容性成分显著，弛豫频率高；肿瘤组织由于不断增殖吸水，含水量降低，电阻性成分增加，弛豫频率降低。

为进一步研究皮肤组织的病变程度，定义组织病变度（$\varepsilon_{\text{worse}}$）：

$$\varepsilon_{\text{worse}} = \frac{Z_{\text{i-}r} - Z_{\text{i-normal}}}{Z_{\text{i-}r}} \tag{8}$$

其中 $Z_{\text{i-normal}}$ 为正常组织虚部弛豫值，$Z_{\text{i-}r}$ 为各半径肿瘤组织虚部弛豫值，$\varepsilon_{\text{worse}}$ 数值越小代表皮肤组织病变程度越低，反之则越严重，因此可以作为评价皮肤肿瘤发展的重要指标之一。

本文中各半径肿瘤组织的病变程度如表2所示。可见随着肿瘤组织浸润深度的不断扩大，病变程度随之增加。仿真及实验证明，当 $\varepsilon_{\text{worse}}$=0.492 0时，本研究设计的皮肤肿瘤检测系统即可有效识别正常组织与混有肿瘤的病变组织，所以可以作为皮肤肿瘤早筛检测的有效手段之一。

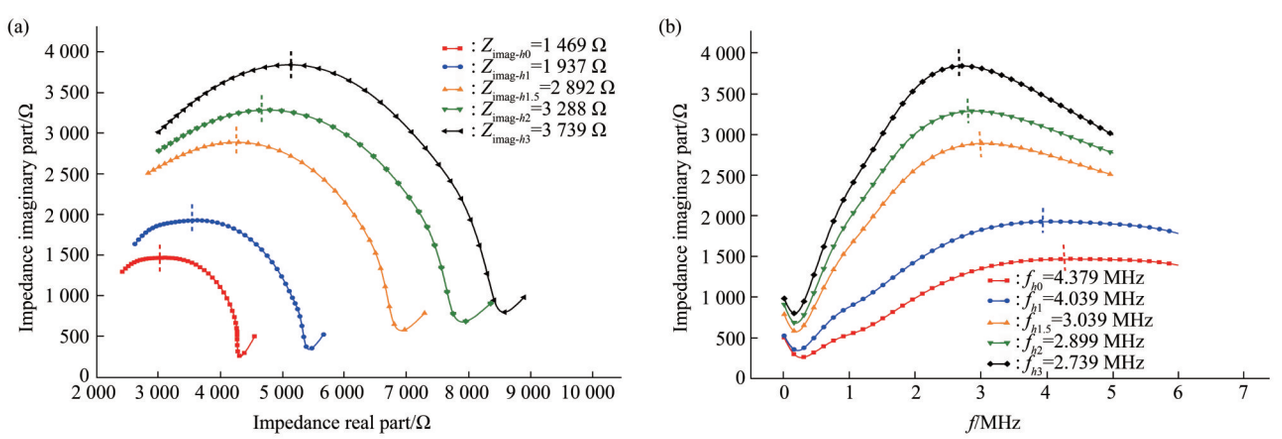


Fig. 6　Experimental results of tumor infiltration research

(a) Infiltration depth experimental Cole-Cole diagram; (b) infiltration depth experimental frequency-impedance imaginary part diagram. Tumor tissues with different infiltration depths are clearly distinguished, and relaxed frequency and imaginary impedance changes are consistent with the simulation, demonstrating the effectiveness of BIS in detecting skin tumor infiltration.

Table 2　Skin tissue lesion parameter ($\varepsilon_{\text{worse}}$)

Depth	$Z_{\text{i-normal}}$	$Z_{\text{i-}r}$	$\varepsilon_{\text{worse}}$
h_1	1 469	1 937	0.241 7
$h_{1.5}$	1 469	2 892	0.492 0
h_2	1 469	3 288	0.553 2
h_3	1 469	3 739	0.607 1

3.3　肿瘤浸润深度–虚部弛豫阻抗间的曲线拟合

肿瘤浸润深度作为判别肿瘤病变程度、转移率的重要参数，需要单独的判断标准。本研究利用三次多项式函数将Depth与 $Z_{\text{i-relax}}$ 进行拟合，拟合曲线如图7，公式如（9）所示：

$$f(x) = \text{A} + \text{B}\cdot x + \text{C}\cdot x^2 + \text{D}\cdot x^3 \tag{9}$$

其中A=1 458.4，B=−408.7，C=1 280.0，D=−297.2（95%置信区间）。

采用回归分析评价曲线拟合效果，Depth对 $Z_{\text{i-relax}}$ 的影响程度并使用决定系数 R^2 计算，如公式

（10）所示：

$$R^2(Z,\hat{Z}_i)=1-\frac{\sum_{i=1}^{n}(Z_i-\hat{Z}_i)}{\sum_{i=1}^{n}(Z_i-\overline{Z})} \quad (10)$$

其中Z_i为虚部弛豫阻抗实际值，$\hat{Z}_i$为预测值，$\overline{Z}$为虚部阻抗均值。经计算，拟合曲线的决定系数R^2=0.986 7。同时为排除那些作用微弱的数据点，利用R^2修正公式（11）得到调整决定系数R_a^2：

$$R_a^2=1-\frac{n-1}{n-m-1}(1-R^2) \quad (11)$$

其中n为样本个数，m为自变量个数。由R^2计算出R_a^2=0.946 8，可以看出拟合曲线与原数据保持高度的相关性，具有较好的拟合预测结果，能够作为快速判断肿瘤浸润深度的有效方法。

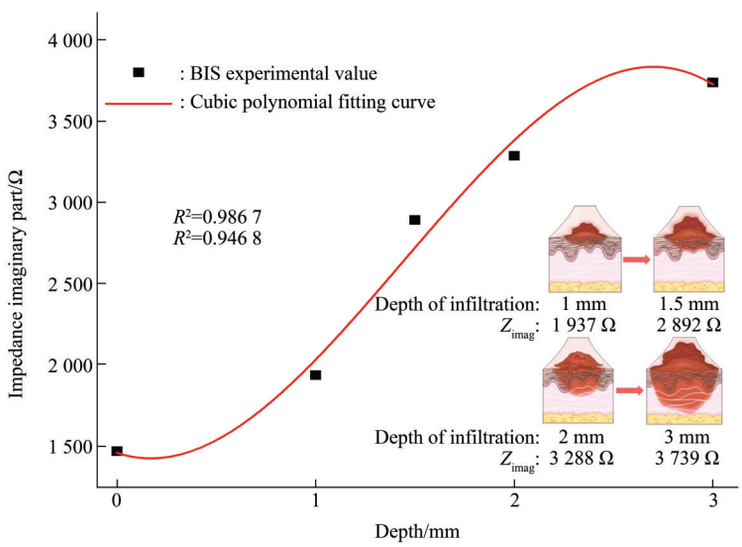


Fig. 7　Infiltration depth fitting curve

Determination coefficient R^2 and correction determination coefficient R_a^2 of the infiltration depth prediction curve is 0.986 7 and 0.946 8, with good fitting effect.

3.4　猪皮+钢珠构建的实验模型与真实人体皮肤肿瘤仿真结果的一致性

本文使用猪皮+钢珠构建的实验模型与真实皮肤肿瘤电学特性相比存在一定差异，为将实验结果推广至实际人体皮肤肿瘤识别中，需要证明使用人体皮肤肿瘤介电信息获得的仿真数据与实验结果具有良好一致性。

首先证明猪皮+钢珠构建的仿真模型与实际人体皮肤肿瘤的仿真模型结果的一致性。本研究收集了猪皮与钢珠的介电信息[33-34]，并仍使用图3a的皮肤模型进行了数值仿真。仿真结果曲线如图8所示，不同浸润深度下弛豫频率与虚部弛豫阻抗如表3所示。通过真实人体皮肤肿瘤仿真结果与猪皮+钢珠模型仿真结果对比发现，从Cole-Cole图和频

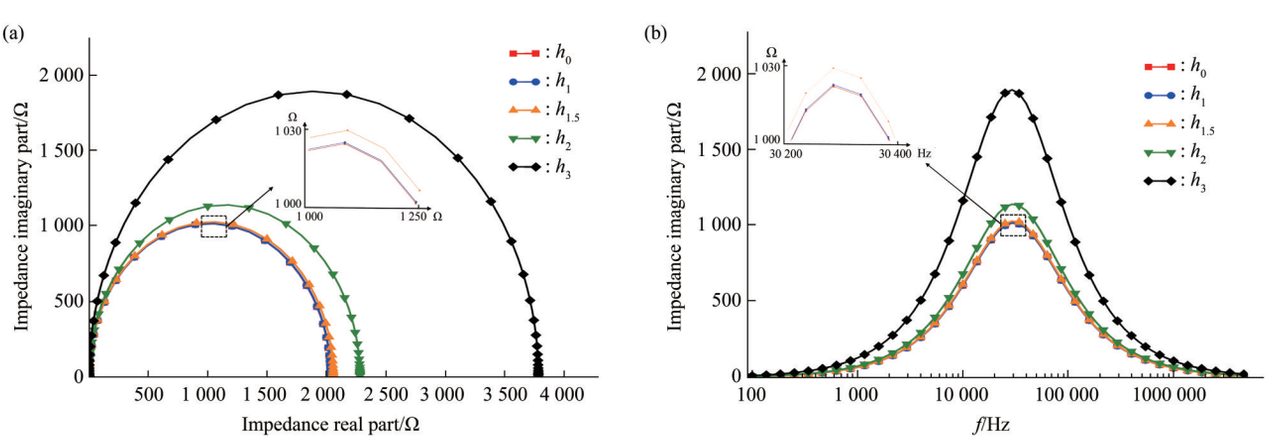


Fig. 8　Changes in impedance value Z of pig skin tissue mixed with steel balls with infiltration depth h_{depth}

率-虚部弛豫阻抗图像来看，两者在不同h_{depth}下弛豫阻抗与弛豫频率的变化趋势几乎完全一致，呈现极好的印证关系。h<1.5 mm时，由于肿瘤尺寸过小，3条曲线并没有清晰的界限，弛豫阻抗和弛豫频率也得到了近乎相同的数值。但是从h>1.5 mm开始，由于肿瘤尺寸增长扩散至其他皮肤层内，其电学特性相较于正常组织发生了明显的变化。因此，猪皮+钢珠的仿真结果可以用于近似替代人体皮肤肿瘤的仿真趋势，用于后续与实验结果的对比分析中。

Table 3　Relaxed value of pig skin−steel ball simulation results

Depth	Z_{imag}/Ω	f_{relax}/Hz
h_0	$1.015\ 3\times10^3$	30 310
h_1	$1.016\ 6\times10^3$	30 310
$h_{1.5}$	$1.027\ 9\times10^3$	30 300
h_2	$1.139\ 5\times10^3$	30 180
h_3	$1.890\ 5\times10^3$	29 130

最后，证明猪皮+钢珠构建的仿真模型和实验模型间的一致性。从Cole-Cole图和频率-虚部弛豫阻抗图像来看，两者的变化趋势一致，这代表了BIS技术理论的可靠性。但是在h<1.5 mm几种情况下，实验结果间的区别也较为明显，数值上也呈现较大的差异，这是由于仿真模型是真实模型的理想化结果。仿真中h_{depth}增加时，在同一皮肤层内的肿瘤组织由于其体积较小，对整体皮肤模型的阻抗影响不大。然而，当h_{depth}增加到1.5 mm以上时，肿瘤组织随之浸润至具有不同电导率和介电常数的皮肤层级，因此h>1.5 mm的肿瘤组织从图像与阻抗数值上与正常组织差异较大。

为从数值上更清晰地对比仿真模型与实验模型的异同，使用组织病变度（ε_{worse}）进一步的分析。实验结果的组织病变度（ε_{worse}）如表4所示，仿真结果的组织病变度（ε_{worse}）如表5所示。从仿真的组织病变度（ε_{worse}）结果可以看出，h<1.5 mm时，$\varepsilon_{worse}\approx0$，几乎不能识别出肿瘤组织，这与仿真结果

Table 4　Skin tissue lesion parameter ε_{worse} for experiment

Depth	$Z_{i\text{-}normal}$	$Z_{i\text{-}r}$	ε_{worse}
h_1	1 469	1 937	0.241 7
$h_{1.5}$	1 469	2 892	0.492 0
h_2	1 469	3 288	0.553 2
h_3	1 469	3 739	0.607 1

Table 5　Skin tissue lesion parameter (ε_{worse}) for simulation

Depth	$Z_{i\text{-}normal}$	$Z_{i\text{-}r}$	ε_{worse}
h_1	$1.015\ 3\times10^3$	$1.016\ 6\times10^3$	0.001 3
$h_{1.5}$	$1.015\ 3\times10^3$	$1.027\ 9\times10^3$	0.012 3
h_2	$1.015\ 3\times10^3$	$1.139\ 5\times10^3$	0.109 0
h_3	$1.015\ 3\times10^3$	$1.890\ 5\times10^3$	0.462 9

图像上的曲线的重叠现象是一致的。从h>3 mm开始，仿真的ε_{worse}才达到与实验同样的水平，所以仿真模型只有在肿瘤浸润深度达到3 mm时才能够区分肿瘤组织和正常的皮肤组织。

虽然使用猪皮+钢珠的仿真效果不如实验结果，但在肿瘤微浸润时期（h<5 mm）肿瘤组织与正常组织也已经表现出明显的差异，能够在病灶发生转移前进行早期筛查识别。同时实验结果与仿真模型也保持了变化上的一致性。

4　总结与讨论

本研究基于生物阻抗谱方法对不同情况下的皮肤肿瘤组织展开检测，得出以下结论：

基于BIS技术，提出了一种皮肤肿瘤早期筛查的快速无创电阻抗检测方法。首先，针对所建立的四层皮肤模型，采用了数值分析方法研究角质层对BIS测量的阻碍作用，仿真结果表明保留角质层的皮肤对激励信号的响应，仅为去除角质层皮肤的28.2%，从而证明含水量低、导电性差的角质层是导致高接触阻抗和低响应电压的主要因素，因此需采用水凝胶去除目标物角质层；其次，仿真中混有不同R_{tumor}和h的皮肤肿瘤组织电学特性发生了改变，正常组织Z_{imag}=$2.693\ 8\times10^5$ Ω，而肿瘤组织$Z_{imag\text{-}av}$通常大于$3.009\ 2\times10^5$ Ω，因此依据生物组织电学特性能够准确区分两者；最后，实验使用水凝胶处理后的猪皮组织验证肿瘤浸润深度h的影响，当浸润深度h=1.5 mm时，$Z_{imag\text{-}h1.5}$=2 892 Ω，ε_{worse}>49.2%，证明BIS技术可以在皮肤肿瘤微浸润时期（h<5 mm）准确区分癌变组织与正常组织。实验得到的拟合曲线并不能直接在临床中使用，但曲线经过大量临床数据学习与优化过后，就可以运用于皮肤肿瘤浸润深度的快速检查中。拟合效果也验证了本文设计的传感器和检测系统的可行性。虽然实际的肿瘤组织形态和电学特性均与钢珠球存在差别，但BIS技术的特点是能够将混有异常物质的组织与正常组织通过其电导率上的差异区分出来，因此理论上只要皮肤组织内存在肿瘤，它的阻抗信息就会

与正常组织不同，BIS就可以借此区分它们。

5 结　论

本文在分析现有皮肤肿瘤检测方法后，提出了生物阻抗谱方法识别混有皮肤肿瘤的生物组织。文中建立了完整的皮肤模型，为皮肤肿瘤微观浸润机制的研究奠定了基础，同时讨论了有关接触阻抗影响测量结果的问题，并给出实际的处理方案。最后通过仿真与实验验证了生物阻抗谱技术在肿瘤检测中快速、无创、敏感的优势。

参　考　文　献

[1] 杨明, 汪舒文, 宇传华. 1990-2019年中国皮肤恶性肿瘤疾病负担状况及发病趋势预测. 中国肿瘤, 2022, **31**(11): 853-861
Yang M, Wang S W, Yu C H. China Cancer, 2022, **31**(11): 853-861

[2] Toğaçar M, Cömert Z, Ergen B. Intelligent skin cancer detection applying autoencoder, MobileNetV2 and spiking neural networks. Chaos Solit Fractals, 2021, **144**: 11074

[3] Watson M, Holman D M, Maguire-Eisen M. Ultraviolet radiation exposure and its impact on skin cancer risk. Semin Oncol Nurs, 2016, **32**(3): 241-254

[4] Gupta R, Janostiak R, Wajapeyee N. Transcriptional regulators and alterations that drive melanoma initiation and progression. Oncogene, 2020, **39**(48): 7093-7105

[5] Yuan L, Mishra R, Patel H, *et al*. Braf mutant melanoma adjusts to braf/mek inhibitors *via* dependence on increased antioxidant SOD2 and increased reactive oxygen species levels. Cancers, 2020, **12**(6): 1661

[6] Huang J, Chan S C, Ko S, *et al*. Global incidence, mortality, risk factors and trends of melanoma: a systematic analysis of registries. Am J Clin Dermatol, 2023, **24**(6): 965-975

[7] Celebi M E, Codella N, Halpern A. Dermoscopy image analysis: overview and future directions. IEEE J Biomed Health Inform, 2019, **23**(2): 474-478

[8] Taylor L A, Eguchi M M, Reisch L M, *et al*. Histopathologic synoptic reporting of invasive melanoma: how reliable are the data?. Cancer, 2021, **127**(17): 3125-3136

[9] 姚佳烽, 万建芬, 杨璐, 等. 基于生物阻抗谱的细胞电学特性研究. 物理学报, 2020, **69**(16): 90-97
Yao J F, Wan J F, Yang L, *et al*. Acta Phys Sin, 2020, **69**(16): 90-97

[10] 刘凯, 程晓璇, 万建芬, 等. 基于生物阻抗谱的干细胞发育过程电学特性研究. 分析化学, 2022, **50**(8): 1188-1195
Liu K, Cheng X X, Wan J F, *et al*. Chinese J Anal Chem, 2022, **50**(8): 1188-1195

[11] Mcglennen M, Dieser M, Foreman C M, *et al*. Monitoring biofilm growth and dispersal in real-time with impedance biosensors. J Ind Microbiol Biot, 2023, **50**(1): kuad022

[12] Mohr P, Birgersson U, Berking C, *et al*. Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. Skin Res Technol, 2013, **19**(2): 75-83

[13] Liebich C, Bartsch J N, Schubert I, *et al*. Electrical impedance spectroscopy improves skin cancer detection and reduces the number of biopsies. Dermato, 2022, **2**(2): 21-29

[14] Sarac E, Meiwes A, Eigentler T K, *et al*. Diagnostic accuracy of electrical impedance spectroscopy in non-melanoma skin cancer. Acta Derm Venereol, 2020, **100**(18): 5935

[15] Zakria D, Brownstone N, Han J, *et al*. Electrical impedance spectroscopy significantly enhances correct biopsy choice for pigmented skin lesions beyond clinical evaluation and dermoscopy. Melanoma Res, 2023, **33**(1): 80-83

[16] Ji Z Y, Dong X Z, Shi X T, *et al*. Novel electrode-skin interface for breast electrical impedance scanning. Med Biol Eng Comput, 2009, **47**(10): 1045-1052

[17] 姚佳烽, 胡松佩, 杨璐, 等. 基于生物阻抗谱的舌体肿瘤组织识别方法. 物理学报, 2021, **70**(15): 358-364
Yao J F, Hu S P, Yang L, *et a*l. Acta Phys Sin, 2021, **70**(15): 358-364

[18] Poniewierska-Baran A, Słuczanowska-Głąbowska S, Małkowska P, *et al*. Role of miRNA in melanoma development and progression. Int J Mol Sci, 2023, **24**(1): 201

[19] Srivastava S, Sharma D, Singh N. Skin cancer: an insight on its association with aging, pathogenesis and treatment strategies. Curr Drug Res Rev, 2023. DOI: 10.2174/2589977515666230627154048

[20] 赵孔双. 介电谱方法及应用. 分析仪器, 2009(1): 19
Zhao K S. Analytical Instrumentation, 2009(1):19

[21] Davies L, Chappell P, Melvin T. Modelling the effect of hydration on skin conductivity. Skin Res Technol, 2017, **23**(3): 363-368

[22] Gabriel S, Lau R W, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. Phys Med Biol, 1996, **41**(11): 2271-2293

[23] Luo X, Zhou Y, Smart T, *et al*. Electrical characterization of basal cell carcinoma using a handheld electrical impedance dermography device. JID Innov, 2022, **2**(1): 100075

[24] Mirbeik-Sabzevari A, Ashinoff R, Tavassolian N. Ultra-wideband millimeter-wave dielectric characteristics of freshly excised normal and malignant human skin tissues. IEEE Trans Biomed Eng, 2018, **65**(6): 1320-1329

[25] Tsai B, Xue H, Birgersson E, *et al*. Dielectrical properties of living epidermis and dermis in the frequency range from 1 kHz to 1 MHz. J Electr Bioimpedance, 2019, 10(1): 14-23

[26] Lo Presti A, Montoya N A, Criscuolo V, *et al*. Fundamentals of skin bioimpedances. Adv Mater, 2023, **35**(33): 2302127

[27] Goyal K, Borkholder D A, Day S W. Dependence of skin-electrode contact impedance on material and skin hydration. Sensors, 2022, **22**(21): 8510

[28] Peng H L, Sun Y L, Bi C, *et al*. Development of a flexible dry electrode based mxene with low contact impedance for biopotential recording. Measurement, 2022. DOI: 10.1016/j.measurement.2022.110782

[29] Yin Y S, Ji Z Y, Zhang W, *et al*. Comparison of three kinds of electrode-skin interfaces for electrical impedance scanning. Ann Biomed Eng, 2010, **38**(6): 2032-2039

[30] Gao Y, Ghasr M T, Nacy M, *et al*. Towards accurate and wideband

in vivo measurement of skin dielectric properties. IEEE Trans Instrum Meas, 2019, **68**(2): 512-524

[31] Crisan D, Kastler S, Scharffetter-Kochanek K, *et al*. Ultrasonographic assessment of depth infiltration in melanoma and non-melanoma skin cancer. J Ultrasound Med, 2023, **42**(7): 1609-1616

[32] Kageshima K, Suto H, Takei T, *et al*. Measurement of human skin moisture via high-frequency spectroscopy. Anal Sci, 2023, **39**(6): 851-856

[33] Karacolak T, Cooper R, Unlu E S, *et al*. Dielectric properties of porcine skin tissue and *in vivo* testing of implantable antennas using pigs as model animals. IEEE Antenn Wirel Pr, 2012, **11**(1686-1689)

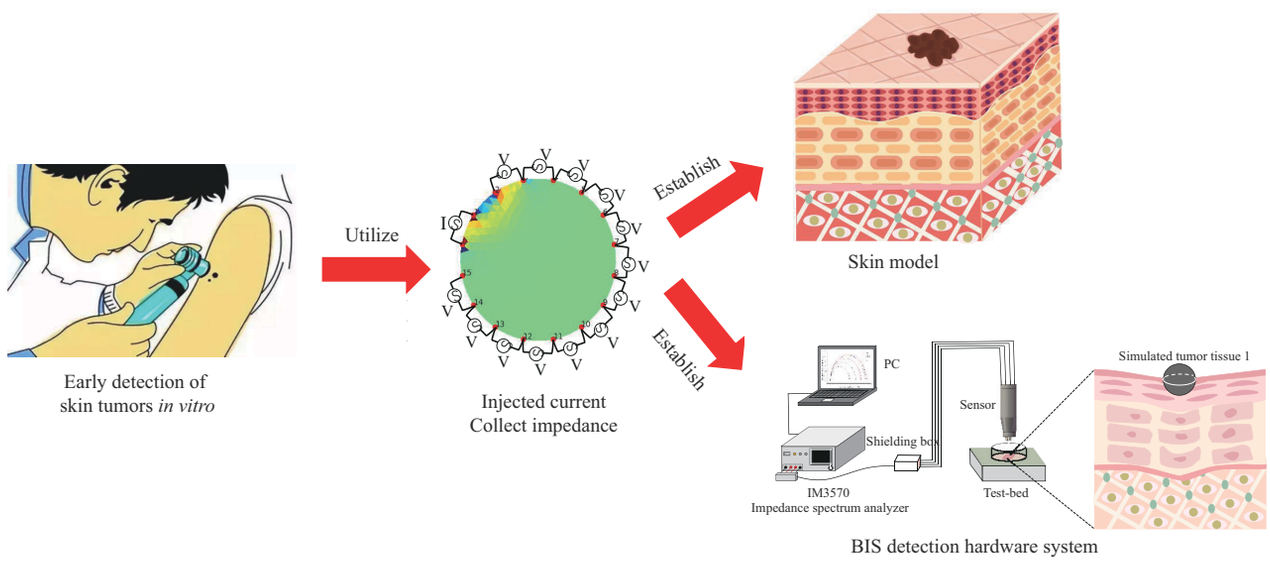
[34] Wang Z Y, Li X Y, Fan R H, *et al*. Dielectric behavior of barium titanate/carbon fibers composites. MSF, 2017, **898**: 2101-2106

A Rapid Non-invasive Method for Skin Tumor Tissue Early Detection Based on Bioimpedance Spectroscopy*

PENG Jun-Wen, HU Song-Pei, HONG Zhi-Yang, WANG Li-Li, LIU Kai, YAO Jia-Feng**

(*College of Electrical and Mechanical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing* 210016, China)

Graphical abstract



Abstract　**Objective**　In recent years, with the intensification of environmental issues and the depletion of ozone layer, incidence of skin tumors has also significantly increased, becoming one of the major threats to people's lives and health. However, due to factors such as high concealment in the early stage of skin tumors, unclear symptoms, and large human skin area, most cases are detected in the middle to late stage. Early detection plays a crucial role in postoperative survival of skin tumors, which can significantly improve the treatment and survival rates of patients. We proposed a rapid non-invasive electrical impedance detection method for early screening of skin tumors based on bioimpedance spectroscopy (BIS) technology. **Methods**　Firstly, we have established a complete skin stratification model, including stratum corneum, epidermis, dermis, and subcutaneous tissue. And the numerical analysis method was used to investigate the effect of dehydrated and dry skin stratum corneum on contact impedance in BIS measurement. Secondly, differentiation effect of different diameter skin

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (62071224) and the Jiangsu Provincial Natural Science Foundation of China (BK20221480).

** Corresponding author.

Tel：86-18305147984，E-mail：jiaf.yao@nuaa.edu.cn

Received：July 9，2023　Accepted：November 27，2023

tumor tissues was studied using a skin model after removing the stratum corneum. Then, in order to demonstrate that BIS technology can be used for detecting the microinvasion stage of skin tumors, we conducted a simulation study on the differentiation effect of skin tumors under different infiltration depths. Finally, in order to verify that the designed BIS detection system can distinguish between tumor microinvasion periods, we conducted tumor invasion experiments using hydrogel treated pig skin tissue. **Results** The simulation results show that a dry and high impedance stratum corneum will bring about huge contact impedance, which will lead to larger measurement errors and affect the accuracy of measurement results. We extracted the core evaluation parameter of relaxed imaginary impedance ($Z_{imag\text{-}relax}$) from the simulation results of the skin tumor model. When the tumor radius (R_{tumor}) and invasion depth (h)>1.5 mm, the designed BIS detection system can distinguish between tumor tissue and normal tissue. At the same time, in order to evaluate the degree of canceration in skin tissue, the degree of tissue lesion (ε_{worse}) is defined by the relaxed imaginary impedance ($Z_{imag\text{-}relax}$) of normal and tumor tissue (ε_{worse} is the percentage change in virtual impedance of tumor tissue relative to that of normal tissue), and we fitted a Depth-$Z_{imag\text{-}relax}$ curve using relaxation imaginary impedance data at different infiltration depths, which can be applied to quickly determine the infiltration depth of skin tumors after being supplemented with a large amount of clinical data in the future. The experimental results proved that when ε_{worse}=0.492 0, BIS could identify microinvasive tumor tissue, and the fitting curve correction coefficient of determination was 0.946 8, with good fitting effect. The simulation using pig skin tissue correlated the results of real human skin simulation with the experimental results of pig skin tissue, proving the reliability of this study, and laying the foundation for further clinical research in the future. **Conclusion** Our proposed BIS method has the advantages of fast, real-time, and non-invasive detection, as well as high sensitivity to skin tumors, which can be identified during the stage of tumor microinvasion.

Key words skin cancer detection, non-invasive/real-time, applications in early tumor screening, bioimpedance spectroscopy (BIS)
DOI：10.16476/j.pibb.2023.0269