



面向肿瘤识别的高精度高速生物阻抗谱检测方法研究*

王忠尉¹⁾ 刘 凯^{1)**} 胡松佩¹⁾ 邹 斌¹⁾ 潘敏鸿²⁾ 姚佳烽¹⁾

(¹⁾ 南京航空航天大学机电学院, 南京 210016; ²⁾ 南京医科大学第一附属医院病理科, 南京 210029)

摘要 目的 癌症作为一个全球性公共卫生问题受到众多关注, 早发现、早治疗是提高癌症患者生存率的关键, 但由于设备成本高、检测速度慢、检测准确度差等因素影响, 早期癌症筛查推广受限。因此, 本文基于多频同步生物阻抗谱技术, 提出了一种面向肿瘤识别的高精度高速生物阻抗谱检测方法。方法 首先, 基于多频同步技术搭建一套多频同步生物阻抗谱检测系统, 实现生物阻抗谱的高速检测, 设计同心圆传感器减小生物组织各向异性对阻抗检测带来的影响, 提高不同组织之间生物阻抗谱的区分度。其次, 建立胃壁组织模型, 通过仿真研究传统四电极传感器与同心圆传感器受到各向异性影响的程度。最后, 通过猪肉组织检测实验和临床胃癌组织检测实验, 验证使用同心圆传感器的多频同步生物阻抗谱检测系统具有更高的检测精度。结果 使用同心圆传感器时, 检测结果平均重叠率 (rat) 为 13.4%, 对比传统电极的检测结果减小了 41.7%, 平均离散系数 (C_v) 为 7.6%, 对比传统电极减小了 54.0%, 并且多频同步生物阻抗谱检测系统进行一次检测的时间约为 20 ms, 本文提出的检测方法具有较高的检测精度和检测速度。最后选取同心圆传感器对人体胃癌组织进行了临床实验, 成功区分正常组织和肿瘤组织。结论 本文提出的面向肿瘤识别的高精度高速生物阻抗谱检测方法能有效减小生物组织各向异性的影响, 以较高速度获得更高精度的检测结果。

关键词 肿瘤, 生物阻抗谱, 各向异性, 多频同步

中图分类号 TH772

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0333

CSTR: 32369.14.pibb.20240333

癌症作为一个全球性公共卫生问题受到众多关注, 据世界卫生组织统计, 2020 年, 全球约有 1 930 万例癌症新发病例和近 1 000 万例癌症死亡病例, 癌症是全球第二大死亡原因^[1-2]。早期癌症筛查的目的是在最早的时间点识别相应的癌症或癌前病变, 这是降低癌症发病率和提高癌症生存率的关键^[3]。目前常见的早期癌症筛查方法包括肿瘤标志物检测、影像学检测 (计算机断层扫描 (CT)、核磁共振)、液体活检等^[4]。这些方法都有一定的局限, 肿瘤标志物检测准确性差, CT、核磁共振都是结构性成像, 其准确性依赖于医生的临床经验, 液体活检技术假阴性率较高^[5], 并且这些方法检测速度慢、成本高, 在癌症早期筛查推广中受限。

生物阻抗谱 (bioimpedance spectroscopy, BIS) 技术能根据不同生物组织之间电学特性的差异检测到不同的阻抗谱, 通过提取出相应的电学参

数对组织进行定量分析以区分出正常和病变组织^[6-7]。近年来国内外学者已经取得了大量有价值的研究成果。Aberg 等^[8] 将 BIS 用于皮肤癌的检测, 并且成功区分了皮肤癌和良性痣。Nguyen 等^[9] 设计了一种微创三电极传感器, 利用多层神经网络对阻抗谱数据进行分类, 实现了肿瘤组织的检测。Jahnke 等^[10] 在活体小鼠中证明了胶质瘤和正常脑组织在阻抗谱中的差异, 并建立了一个自适应的等效电路模型来描述这种差异。

对于 BIS 检测设备和方法, 国内外学者们也做了大量研究。Li 等^[11] 提出了一种基于数字自动平衡桥法的新型 BIS 系统, 在 1 kHz~10 MHz 频率范

* 国家自然科学基金 (62471225, 62271251) 和南京航空航天大学研究生科研与实践创新计划 (xcxjh20230503) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13914708968, E-mail: liukai@nuaa.edu.cn

收稿日期: 2024-07-19, 接受日期: 2024-10-14

围内具有较高的测量速度和精度。Ben Atitallah 等^[12]对比研究了使用增益鉴相器 (GPD)、IQ 解调和快速傅里叶变换 (FFT) 3 种方法的检测系统, 发现基于 FFT 的系统在幅值和相位方面都具有更高的检测精度。Yang 等^[13]基于多频混合信号激励和 Nuttall 加窗插值 FFT 算法, 提出了一种 BIS 多频同步测量方法并进行了验证。Kassanos 等^[14]提出了一种共形映射方法来优化双极性和四级性阻抗传感器, 并基于此技术提出了许多优化的传感器设计。

目前大多数学者采用的都是扫频的方式进行 BIS 检测, 检测速度较慢, 并且传统的阻抗谱检测方法都是忽略生物组织电导率的各向异性, 将其视为各向同性材料进行检测, 而真实情况是大多数人体组织器官的电导率都是各向异性分布的, 这种忽视会导致检测偏差^[15], 干扰组织属性的判断和分类。

因此, 本研究在 BIS 的基础上, 开发了多频同步阻抗谱检测系统, 基于同心圆四电极传感器提出一种用于减小各向异性影响的 BIS 检测方法, 实现高速的 BIS 检测。本文研究了生物组织各向异性对同心圆传感器检测结果的影响并通过仿真和实验进行验证, 结果均表明该方法能有效减小生物组织各向异性的影响。

1 检测系统与方法

1.1 同心圆传感器设计

BIS 检测作为最广泛的生物电阻抗测量方法之一, 能便捷地获得目标物电学参数以用于定量分析。为了减少接触阻抗的影响, BIS 的检测通常使用四电极法检测, 因此本文设计的同心圆传感器同样采用四电极法。传统四电极法检测的电极为针形电极、贴片电极, 无论如何排列都不可避免地受到各向异性的影响。以往的研究者一般会忽略这部分影响, 而本研究设计的同心圆传感器在结构上中心对称, 从原理上避免了各向异性的影响, 可实现更精准的阻抗测量。

同心圆传感器的结构由上下两个部分组成 (图 1a)。上半部分为印刷线路板 (PCB), 其前端为 3 个环形电极加 1 个圆形电极, 其中圆形电极直径 1 mm, 3 个环形电极直径分别是 2、4.5、6 mm, 线宽为 0.3 mm, 4 个电极圆心位置相同, 均位于传感器中心位置; 下半部分由 3D 打印而成, 材料为环氧树脂, 外径 8 mm, 壁厚 1 mm, 长约 10 cm。上下两部分通过过盈配合连接, 前端 PCB 板使用了环氧树脂、FR-4、铜箔等材料, 用于隔离信号和屏蔽干扰, 电极均进行了镀金处理, 传感器后端引出 4 条信号线与多频同步阻抗谱检测系统相连。

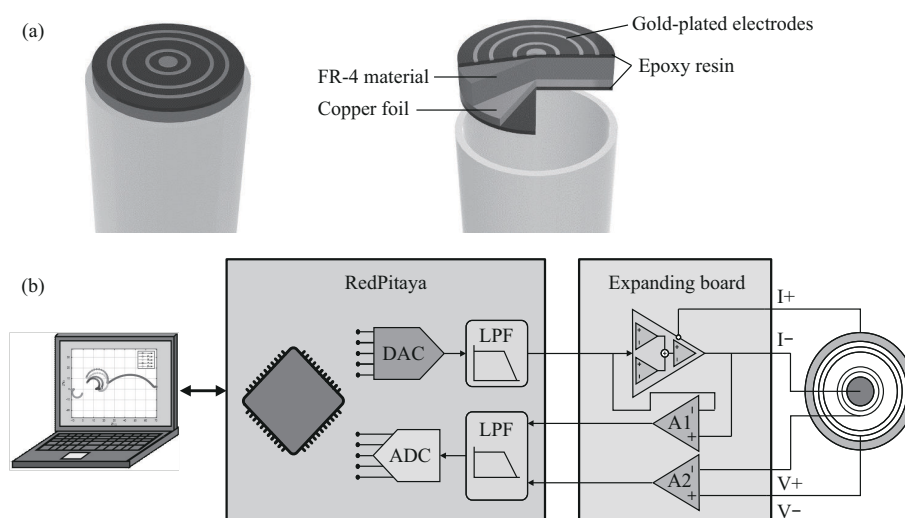


Fig. 1 System hardware framework diagram

(a) Structure diagram of sensor. (b) Multi-frequency synchronous impedance spectrum detection system. FR-4: flame retardant 4, DAC: digital to analog converter, ADC: analog to digital converter, LPF: low pass filter.

1.2 多频同步阻抗谱检测系统与方法

目前大多数学者都采用扫频的方式进行 BIS 检

测, 杨宇祥等^[16]开发了基于多频正弦激励的阻抗谱检测系统, 利用整周期同步采样技术规避频谱泄

露问题,实现了一次激励获取多个频点的阻抗数据。本文基于上述原理,并在其基础上进行改进,设计了一套多频同步阻抗谱检测系统,该系统可实现 10 kHz~5 MHz 范围内的多频同步阻抗谱检测,获得了较高的测量频率范围和稳定性,提高了检测速度,其硬件框架如图 1b 所示。该硬件可分为核心板和自研扩展板两部分,其中核心板采用的是 Red Pitaya 公司研发的 Red Pitaya STEMLab 125-14 开发套件,这是一款高性能的信号生成和采集工具,采样率最高 125 M,并且体积小、使用方便,满足本研究需求。

自研扩展板核心模块为镜像压控恒流源模块和差分电压采集模块,用于辅助核心板实现多频 BIS 检测。镜像压控恒流源基于差分差动放大器(differential difference amplifier, DDA),输入的电压信号先经由 AD8131 芯片转换为两路大小相等、方向相反的精密差分信号,这两路信号再输入到由 DDA 构建的压控恒流源中。差分电压采集模块是由 AD8130 芯片和 AD8066 芯片组成的差分电路,分为两路,分别采集镜像压控恒流源的内阻两端的电压差和待测物体检测电极两端的电压差。

本文使用的多频激励信号是由多个正弦信号叠加形成的多正弦激励信号,各正弦信号分量的幅值相同,频率在 10 kHz~5 MHz 范围内,并且采用了改进的 V.D.O 方法^[17]确定每个正弦信号的相位,优化多正弦激励信号,获得较低的波峰因数(CF),本文使用的多频激励信号 CF 值为 1.94。

多频同步阻抗谱检测系统采集过程中由个人计算机(personal computer, PC)控制核心板生成多正弦合成的电压信号,扩展板将电压信号转换为两路幅值相同,相位相反的电流信号,通过传感器施加到待测物上并采集反馈信号,反馈信号经扩展板进行差分放大后由核心板进行采集,采集到的信号再进行处理,提取阻抗信息并发送给 PC,实现一次完整的 BIS 检测,并且一次检测时间不超过 20 ms,实现高速 BIS 检测。

2 建模与仿真

本文以胃癌为例,研究组织各向异性对其 BIS 的影响,建立了具有各向异性的胃壁仿真模型,通过仿真验证了使用同心圆传感器的检测方法能有效降低各向异性的影响。

2.1 胃壁仿真模型

根据临床研究,人体大部分组织都有各向异

性,会导致不同方向上的电导率差异,从而产生阻抗差异,其中肌肉组织不同方向上的电导率差异较大,骨骼肌的横向和纵向电导率相差可达 10 倍以上^[18],具有较明显的各向异性表现。人体胃壁的结构由表到里分为黏膜层、黏膜下层、固有肌肉层和浆膜层(图 2a),胃壁厚度在 3~5 mm 之间,其中黏膜层和固有肌肉层占据大部分厚度,黏膜下层和浆膜层较薄。由于固有肌肉层的存在,胃壁也将呈现较大的各向异性,其不同方向上的电导率和阻抗有差异。

仿照上述人体胃壁结构,搭建了胃壁的仿真模型(图 2c),模型长 10 mm,宽 10 mm,厚 5 mm,同样分为黏膜层、黏膜下层、固有肌肉层和浆膜层,早期胃癌一般发生在黏膜层底部,因此,仿真模型中在 3.5 mm 高处设置球体模拟肿瘤,其直径为 2 mm,微小的早期胃癌尺寸小于 5 mm,在仿真中采用 2 mm 的肿瘤,增大了区分正常组织和肿瘤组织的难度。另外,测量电极对称的放置在模型顶层中央,设计了常见的线形四电极、矩形四电极与同心圆电极进行对比研究,它们的排布方式如图 2d 所示,其中两个黑色电极是分别是电流输入端子和接地,对应四电极阻抗谱检测的 I+和 I-两路电流激励电极,两个白色电极对应四电极阻抗谱检测的 V+和 V-两路电压采集电极。

2.2 仿真参数设置

意大利国家研究委员会应用物理研究所研究了不同人体部位在不同频率下的电学参数并进行了整理^[18-20],其中也包含了胃的电学参数,本文从中提取了 100 Hz~1 GHz 范围内胃的电导率和相对介电常数数据,共提取 35 组数据。根据这 35 组数据,拟合得到了胃在 100 Hz~1 GHz 频率范围内的电导率(σ)和相对介电常数(ε)变化曲线(图 2b)。拟合得到的电导率变化曲线如式(1)所示:

$$\sigma = 0.006\,433 \times f^{0.226} + 0.479\,7 \quad (1)$$

其中 σ 为电导率, f 为频率。

相对介电常数变化曲线如式(2)所示:

$$\varepsilon = 1.9 \times 10^7 \times f^{-0.8} + 80 \quad (2)$$

其中 ε 为相对介电常数, f 为频率。

仿真模型分为 4 层,其中,肌肉层的各向异性最为明显,据前人研究^[18],骨骼肌的纵向电导率(沿肌肉纤维方向)通常大于横向电导率(垂直于肌肉纤维方向),特定频率段下横向和纵向电导率相差可达 10 倍以上。因此,模型中将肌肉层设置为各向异性材料,其纵向电导率设置为横向电导率

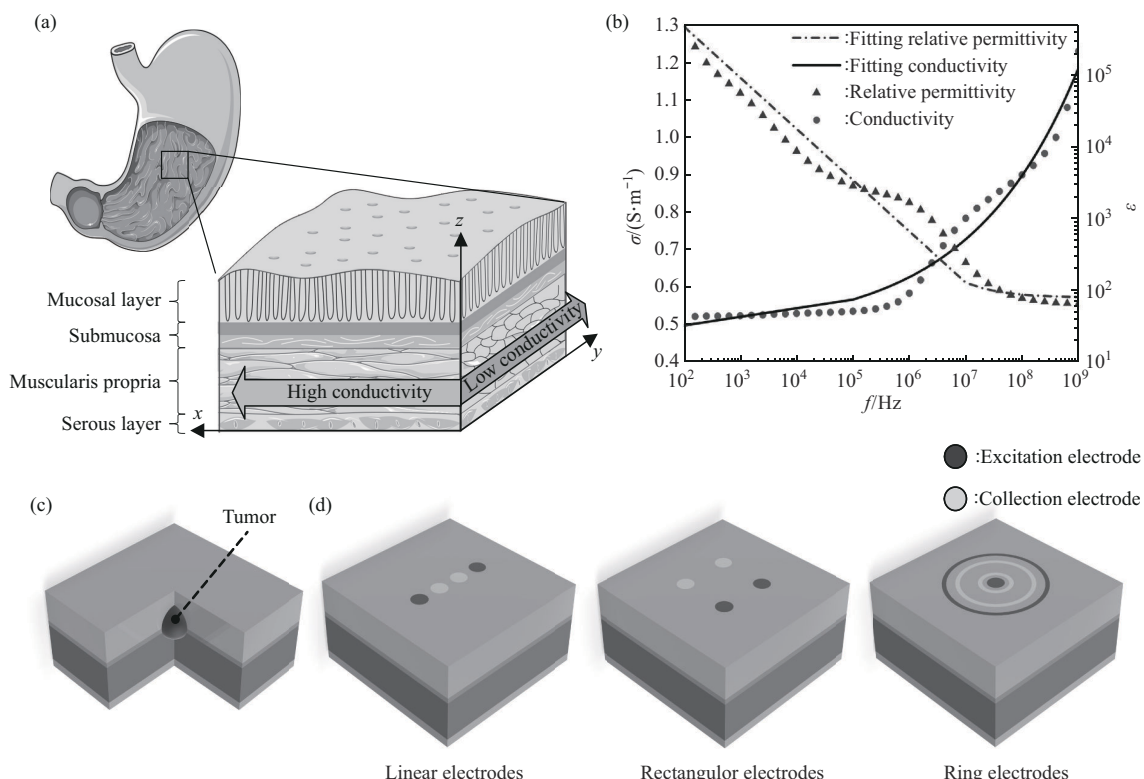


Fig. 2 Simulation model
(a) Structure of the stomach wall. (b) Electrical parameters fitting plot. (c) Simulation model. (d) Three kinds of electrode arrangements.

的5倍, 相对介电常数设置为1/5。为了提高仿真速度, 对模型进行简化, 将肌肉层以外的其他3层以及肿瘤均设置为各向同性材料。

仿真中, 分别旋转线形、矩形、同心圆3种不同的电极在0°、45°、90°角度下进行仿真, 研究不同角度下的仿真结果进而找到各向异性对结果的影响。此外, 仿真中将电流激励的幅值设为1 mA, 频率范围设置为100 Hz~1 GHz。

2.3 仿真结果

通过有限元仿真, 得到了在外部电流激励下100 Hz~1 GHz 频率范围内的电场分布, 并计算得到两个电压采集电极之间的阻抗变化曲线(图3)。其中, 图3a~c分别是线性电极、矩形电极和同心圆电极仿真所得的Nyquist图, 实线代表正常的胃壁组织, 虚线代表含肿瘤的胃壁组织, 圆形、三角形、星形分别是在对应电极旋转0°、45°和90°后测得的数据。

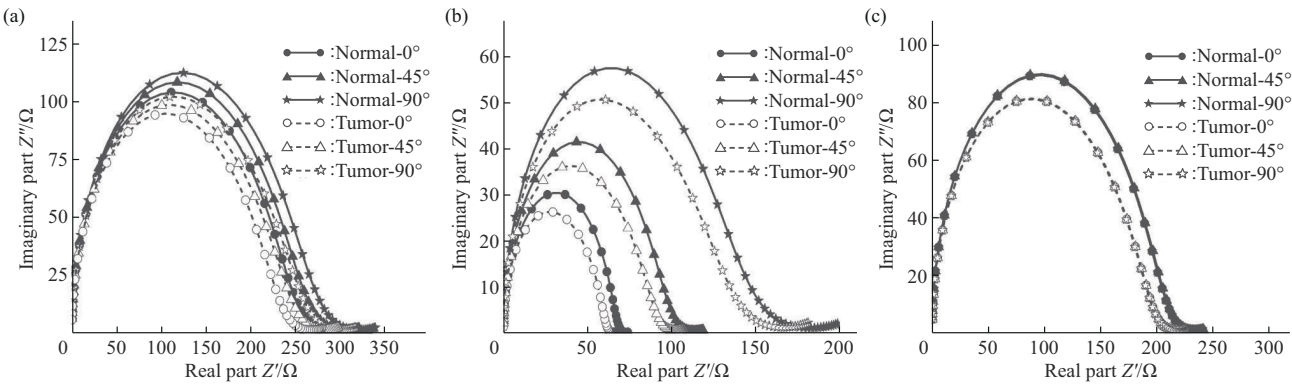


Fig. 3 Simulation results of 3 kinds of electrodes
(a) Linear electrodes. (b) Rectangular electrodes. (c) Ring electrodes.

由上图可知,随着旋转角度的增加,线形电极和矩形电极所测的Nyquist图整体在逐渐增大,其阻抗值也逐渐增大,使用线形电极测量正常组织时,弛豫频率下的虚部阻抗由约 $102\ \Omega$ 增加到 $112\ \Omega$,矩形电极则由 $30\ \Omega$ 增加到 $57\ \Omega$,矩形电极的变化幅度大于线形电极。而同心圆检测结果基本不变,不同角度下的检测数据重合。3个电极测得肿瘤的数据相较于同角度下正常组织数据都是变小,这是因为肿瘤的电导率大于正常组织的电导率。

仿真结果显示,组织的各向异性会影响线形电极、矩形电极的检测结果,根据检测时电极与组织所呈角度不同,检测到阻抗规律的增大或减小。从线形电极的检测结果(图3a)可以看出,这种阻抗大小的波动可能导致正常组织和肿瘤组织的阻抗谱数据重叠,使得后续对组织进行分类的难度加大。而同心圆电极由于其中心对称的结构,有效地避免了各向异性的影响,不同角度下的仿真检测结果基本相同,正常组织和肿瘤组织的阻抗谱数据仅在高频部分出现部分重叠。

3 实验设备与方法

针对本文提出的检测方法和上述仿真结果,进一步进行了实验验证,并使用重叠率和离散系数来定量分析不同传感器下检测数据的区分度。

3.1 实验设备

本实验以猪里脊肉作为实验对象,图4给出了实验设备图,所用仪器设备包括1台PC机、1台多频同步阻抗谱检测系统、3种检测传感器以及待测生物组织。其中待测生物组织为猪里脊肉,猪里脊肉含大量肌肉纤维,具有较高的各向异性,适用于本实验,本文以正常的猪里脊肉模拟正常生物组织,将香蕉泥塞入猪里脊肉中模拟肿瘤组织。

实验设备之间,传感器与待测生物组织之间通过按压使其充分接触,传感器与多频同步阻抗谱检测系统之间通过四条同轴电缆线连接,多频同步阻抗谱检测系统检测到数据后通过网络通讯发送给PC机,PC对检测数据进行进一步处理,做出相应的Nyquist图和虚频图,用于进一步数据处理。

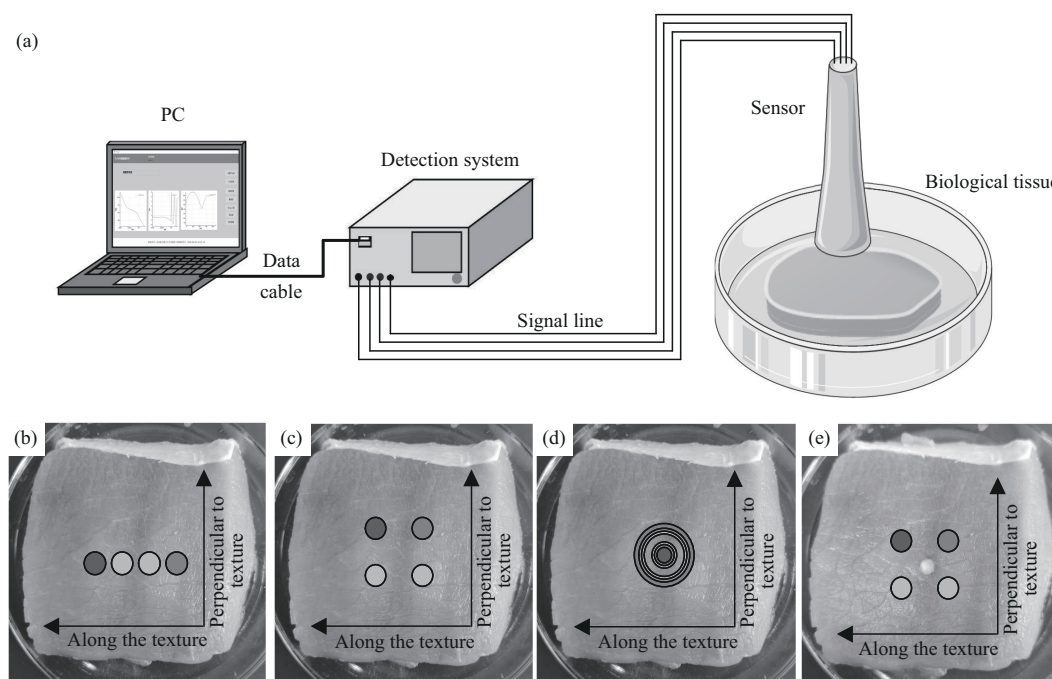


Fig. 4 Experimental equipment

(a) Connection diagram of the detection system. (b) Linear electrodes to detect normal tissue. (c) Rectangular electrodes to detect normal tissue. (d) Ring electrodes to detect normal tissue. (e) Rectangular electrodes to detect tumor tissue.

3.2 实验方法

实验分为正常组织的检测和肿瘤组织的检测。

首先进行正常组织的检测,准备一个培养皿和一块猪里脊肉,沿着肉的纹理方向将肉切开,能在切面

观察到肉的纹理, 将肉修整为长宽厚约为 5 cm、5 cm、1 cm 的方块并放入培养皿中, 本实验分别使用线形、矩形和同心圆三种电极的传感器通过多频同步阻抗谱检测系统对猪里脊肉进行检测 (图 4b~d), 检测的激励电流幅值为 1 mA, 频率范围为 10 kHz~5 MHz, 共检测 26 个频点。并且每种电极传感器分别进行沿肌肉纹理方向 (0°), 垂直于肌肉纹理方向 (90°) 和与肌肉纹理呈 45° 夹角方向的检测, 图 4b~d 为沿肌肉纹理方向 (0°) 时电极的排布方式。

进行完正常状态下的检测后, 使用圆形刀具在肉块中心切开一个洞, 将捣碎的香蕉泥填充到洞中, 香蕉泥与猪肉之间电导率相似, 这里用来模拟肿瘤, 进行肿瘤组织检测实验 (图 4e), 与正常组织检测一样, 使用 3 种电极分别进行沿肌肉纹理方向 (0°)、垂直于肌肉纹理方向 (90°) 和与肌肉纹理呈 45° 夹角方向的检测。

3 种电极、2 种待测组织、3 个检测角度进行组合, 共进行 18 组实验, 每组实验检测 10 次以排除

偶然因素的影响, 总计获得 180 组数据, 每次检测前使用酒精擦拭电极表面, 保证每次检测电极状态相同, 并尽量保证每次检测按压力度相同。

3.3 实验结果

图 5 给出了实验测量结果, 其中图 5a 为线性电极、矩形电极和同心圆电极传感器检测所得的 Nyquist 阻抗云图, 图 5b 则是线性电极、矩形电极和同心圆电极传感器阻抗云图对应的有界区域和均值。实验结果呈现的规律与仿真相同, 同一组织中, 随着线形电极和矩形电极检测角度的增大 (由沿着肌肉纹理向垂直于纹理方向旋转), 检测到的整体阻抗增大, 而在同心圆电极中有效避免了这种情况, 不同角度下的检测数据基本一致, 受到各向异性的影响更小, 检测结果更加稳定。不同组织之间, 由于香蕉泥电导率约为 $0.4\sim 0.5\text{ S/m}$ [21], 猪里脊肉电导率约为 $(10.2\sim 14.2)\text{ S/m}$ [22], 香蕉泥电导率更小, 测量到的阻抗更大, 导致图 5a 中肿瘤组织的阻抗大于正常组织的阻抗。

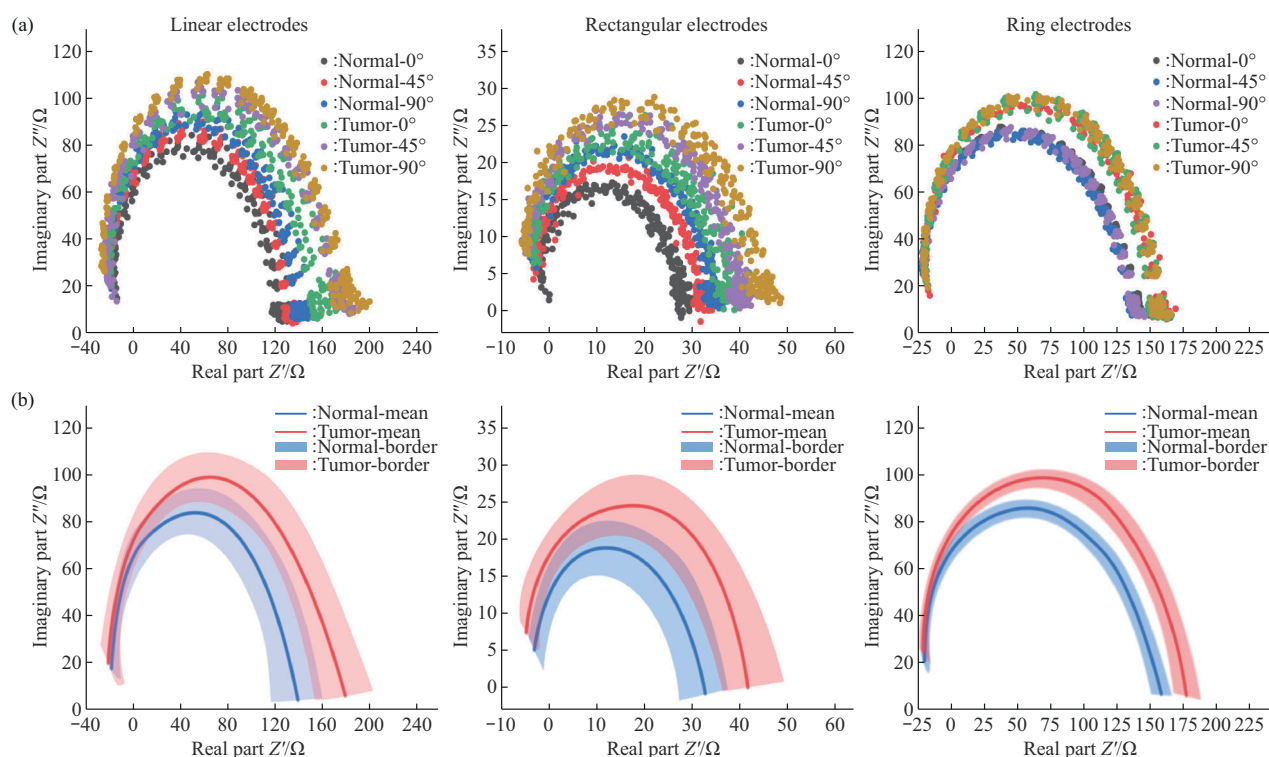


Fig. 5 Experimental results of the detection by 3 kinds of electrodes

(a) Nyquist impedance cloud plots. (b) Bounded regions and mean values.

在图 5 的实验结果中, 3 种电极的检测结果均出现了一定程度上的重合, 重合区域的越大, 分类

的难度就越大, 为了衡量的数据的重合程度和分类难度, 本文引入重叠率来定量描述。这里将重叠率

定义为某个频率点下位于重合区域的数据点数与数据总数之比，计算公式如下：

$$rat = \frac{N}{N_{\text{sum}}} \quad (3)$$

其中， rat 为重叠率， N 为某个频率点下位于重合区域的数据点数， N_{sum} 为某个频率点下的数据总数。根据上述公式，计算出3种电极在所测所有频点下的重叠率（图6）。线形电极和矩形电极在全频点下数据都有一定重叠，平均重叠率分别为26.0%、19.9%，同心圆电极虽然在低频和高频时数据也有重叠，但平均重叠率为13.4%，低于线形电极和矩形电极，并且在100 kHz~2 MHz范围内，同心圆电极的重叠率为0%，正常组织和肿瘤组织之间可完全区分开。在正常组织和肿瘤组织的分类中，弛豫频率和弛豫频率下的阻抗是很重要的特征参数^[23]，本文测得的数据弛豫频率在1 MHz左右，在这一区间，同心圆电极重叠率为0%，组织和肿瘤可完全分开，而线形电极和矩形电极重叠率在15%左右，这15%的数据难以区分，因此，同心圆电极提高了不同组织之间BIS的区分度。

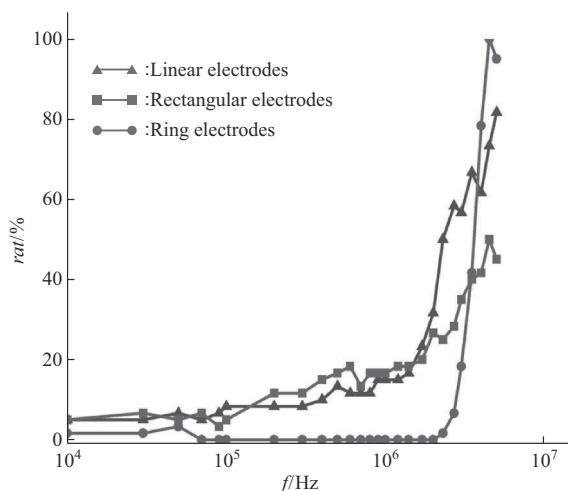


Fig. 6 Overlap rate (rat) of obtained from the three kinds of electrodes

为了进一步定量衡量各向异性的影响，计算了3种电极检测数据的离散系数作为来量化数据的发散程度，进而衡量由各向异性引起的数据波动。离散系数又称变异系数，是统计学当中的常用统计指标，是概率分布离散程度的一个归一化量度，离散系数越大，数据发散程度越大，在本实验中则表示数据的波动越大，说明受到各向异性的影响越大，反之则受到各向异性的影响越小。离散系数定义为标准差 σ 与平均值 μ 之比，其计算公式如下：

$$C_v = \frac{\sigma}{\mu} \quad (4)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2} \quad (5)$$

其中 C_v 为离散系数， σ 为数据标准差， μ 为数据平均值， N 为数据个数。

根据上述公式，计算出3种电极测得的正常和肿瘤组织在所有测量频点下的阻抗谱离散系数，以其中最大的离散系数作为整个阻抗谱的离散系数（表1）。由表1可见同心圆电极的离散系数最小，检测结果最稳定，而线形电极和矩形电极离散系数较大，检测结果波动较大，这是由于线形电极和矩形电极受到各向异性的影响，除了检测误差带来检测结果的波动外，还随着检测角度的变化出现额外的上下波动，而同心圆电极减小了各向异性的影响，数据的波动由检测误差带来，所以得到了更小的离散系数。由此可见，同心圆电极能有效减小各向异性的影响。

Table 1 Coefficient of variation of detection for three electrodes

Type	Linear electrode	Rectangular electrode	Ring electrode
Normal tissue	11.82%	25.25%	6.81%
Tumor tissue	14.28%	14.73%	8.39%

3.4 肿瘤组织检测的临床实验

使用本文开发的多频同步阻抗谱检测系统和同心圆电极进行了肿瘤组织的临床检测，检测目标为胃壁正常组织（图7a）和胃癌组织（图7b），胃壁组织大小约为15 mm×18 mm，胃癌组织大小约为13 mm×17 mm，厚度均在4~6 mm之间。本文使用的肿瘤组织和正常组织为同一患者的胃壁相邻部分，由江苏省人民医院提供，实验方案经南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）伦理委员会审批，审批号为2024-SR-363。在组织切下的12 h内使用多频同步阻抗谱检测系统和同心圆电极进行检测，检测前用酒精洗去组织表面的血渍、黏液，检测时将同心圆电极传感器接触正常组织中心或肿瘤中心进行检测，一次检测耗时约20 ms，对两种组织分别检测10次，检测结果如图7c所示。

结果表明，同心圆传感器在弛豫频率所在频段内的重叠率（ rat ）为0%，可完全区分肿瘤和正常组织，并且正常组织和肿瘤组织的数据离散系数（ C_v ）分别为6.97%和4.29%，数据波动较小。

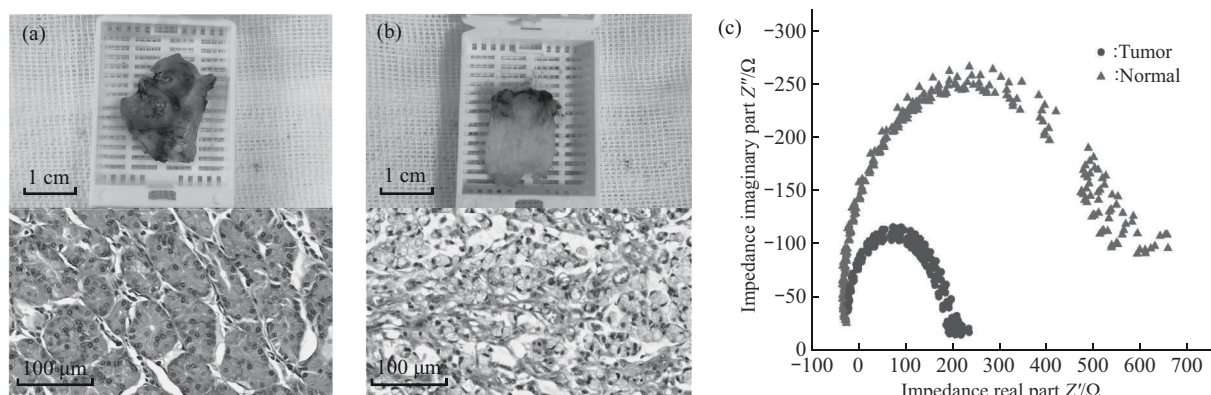


Fig. 7 Clinical experiments of gastric cancer tissues

(a) Histologic and pathologic findings of the gastric mucosa. (b) Histologic and pathologic findings of gastric cancer. (c) Impedance spectroscopy results.

4 结 论

本文提出了一种面向肿瘤识别的高精度高速 BIS 检测方法, 基于整周期同步采样技术设计了多频 BIS 检测系统, 通过有限元仿真和实验两种方式进行验证, 得到以下结论:

a. 多频 BIS 检测系统可以实现 10 kHz~5 MHz 的高速 BIS 检测, 一次检测时间约 20 ms, 并且具有较高的稳定性和精度。

b. 建立了仿真和实验模型进行验证, 使用同心圆电极传感器进行检测, 其重叠率和离散系数对比传统电极下降了约 41.7% 和 54.0%, 具有更优的检测结果。

c. 进行了肿瘤组织的临床检测, 成功区分开肿瘤组织和正常组织, 所得数据在弛豫频率下无重叠, 平均离散系数为 5.63%, 数据的波动较小, 检测结果具有较高的稳定性。

因此, 本文提出的面向肿瘤识别的高精度高速 BIS 检测方法提供了一种高速、便捷、高精度、稳定性强的生物阻抗谱检测方法, 一次检测时间约 20 ms, 并且有效减小了各向异性对检测的影响, 检测结果更加可靠。该检测方法本身并不限制检测的肿瘤类型, 具有检测其他类型肿瘤的能力, 但在组织或临近组织具有较大各向异性时本检测方法更具优势。

参 考 文 献

[1] Khanmohammadi A, Aghaie A, Vahedi E, *et al.* Electrochemical biosensors for the detection of lung cancer biomarkers: a review.

Talanta, 2020, **206**: 120251

- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, **71**(3): 209-249
- [3] Schiffman J D, Fisher P G, Gibbs P. Early detection of cancer: past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015: 57-65
- [4] Wender R C, Brawley O W, Fedewa S A, *et al.* A blueprint for cancer screening and early detection: advancing screening's contribution to cancer control. *CA Cancer J Clin*, 2019, **69**(1): 50-79
- [5] Connal S, Cameron J M, Sala A, *et al.* Liquid biopsies: the future of cancer early detection. *J Transl Med*, 2023, **21**(1): 118
- [6] 尹鸿润, 叶明, 吴阳, 等. 基于生物阻抗谱成像的生物组织检测方法. *物理学报*, 2022, **71**(4): 367-373
- Yin H R, Ye M, Wu Y, *et al.* *Acta Phys Sin*, 2022, **71**(4): 367-373
- [7] 彭俊文, 胡松佩, 洪志扬, 等. 皮肤肿瘤早期筛查的快速无创电阻抗检测方法. *生物化学与生物物理进展*, 2024, **51**(5): 1161-1173
- Peng J W, Hu S P, Hong Z Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2024, **51**(5): 1161-1173
- [8] Aberg P, Nicander I, Hansson J, *et al.* Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance—a potential screening tool. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2004, **51**(12): 2097-2102
- [9] Nguyen K T, Kim H Y, Park J O, *et al.* Tripolar electrode electrochemical impedance spectroscopy for endoscopic devices toward early colorectal tumor detection. *ACS Sens*, 2022, **7**(2): 632-640
- [10] Jahnke H G, Heimann A, Azendorf R, *et al.* Impedance spectroscopy—an outstanding method for label-free and real-time discrimination between brain and tumor tissue *in vivo*. *Biosens Bioelectron*, 2013, **46**: 8-14
- [11] Li N, Xu H, Wang W, *et al.* A high-speed bioelectrical impedance spectroscopy system based on the digital auto-balancing bridge

- method. Meas Sci Technol, 2013, **24**(6): 065701
- [12] Ben Atitallah B, Kallel A Y, Bouchaala D, *et al.* Comparative study of measurement methods for embedded bioimpedance spectroscopy systems. Sensors, 2022, **22**(15): 5801
- [13] Yang Y, Zhang W, Du F, *et al.* Broadband bioimpedance spectroscopy based on a multifrequency mixed excitation and nuttall windowed FFT algorithm. Math Probl Eng, 2014, **2014**: 539719
- [14] Kassanos P, Demosthenous A, Bayford R H. Optimization of bipolar and tetrapolar impedance biosensors//IEEE. Proceedings of 2010 IEEE International Symposium on Circuits and Systems. Paris: IEEE, 2010: 1512-1515
- [15] De Lucia M, Parker G J M, Embleton K, *et al.* Diffusion tensor MRI-based estimation of the influence of brain tissue anisotropy on the effects of transcranial magnetic stimulation. Neuroimage, 2007, **36**(4): 1159-1170
- [16] 杨宇祥, 白世展, 林海军, 等. 基于 multisine 激励与整周期采样的多频电阻抗成像系统设计. 物理学报, 2022, **71**(5): 372-381
Yang Y X, Bai S Z, Lin H J, *et al.* Acta Phys Sin, 2022, **71**(5): 372-381
- [17] Yang Y, Zhang F, Tao K, *et al.* An improved crest factor minimization algorithm to synthesize multisines with arbitrary spectrum. Physiol Meas, 2015, **36**(5): 895-910
- [18] Gabriel C, Gabriel S, Corthout E. The dielectric properties of biological tissues: I. literature survey. Phys Med Biol, 1996, **41**(11): 2231-2249
- [19] Gabriel S, Lau R W, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: II. measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. Phys Med Biol, 1996, **41**(11): 2251-2269
- [20] 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
- [21] Deng Q, He J, Zhu C, *et al.* Three-dimensional bioelectrical impedance spectroscopic tomography for visualization of breast tumor. IEEE Sens J, 2023, **23**(17): 19598-19605
- [22] Lee S, Norman J M, Gunasekaran S, *et al.* Use of electrical conductivity to predict water-holding capacity in post-rigor pork. Meat Sci, 2000, **55**(4): 385-389
- [23] 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 al.* Acta Phys Sin, 2021, **70**(15): 358-364

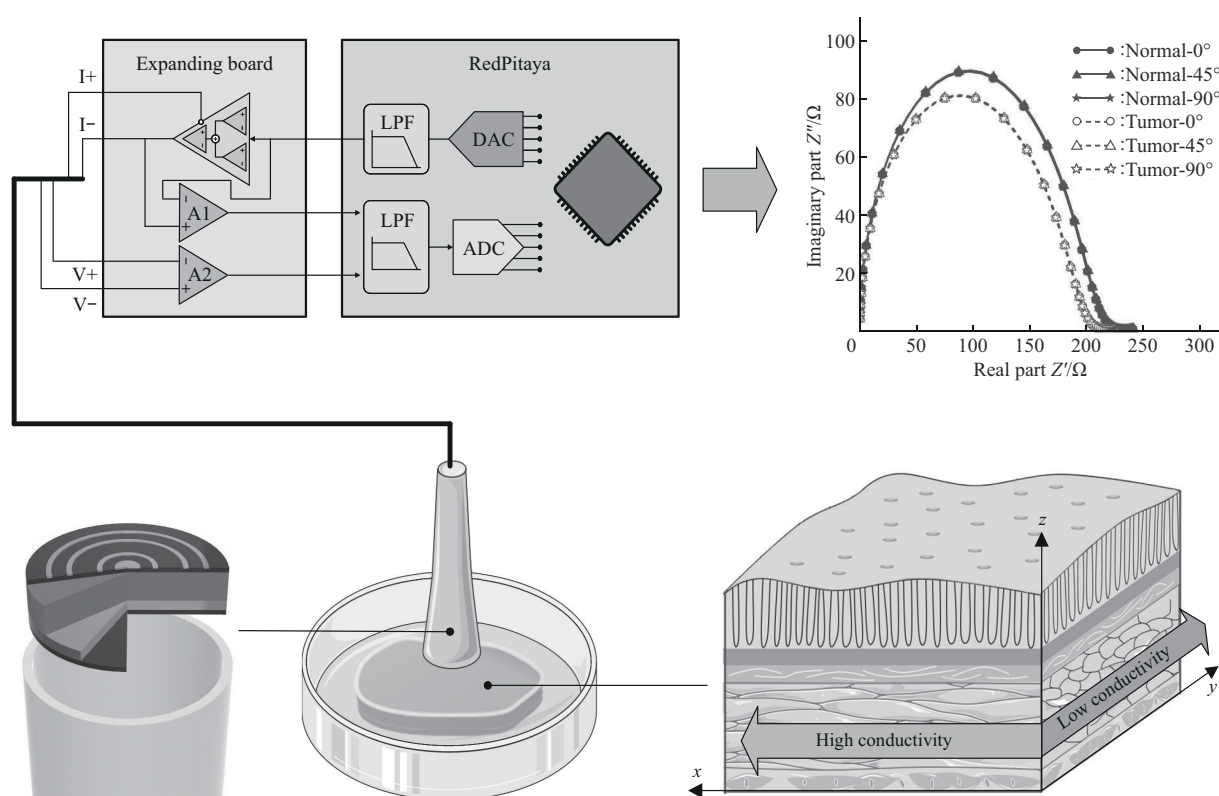
Research on High-precision and High-speed Bioimpedance Spectroscopy Detection Method for Tumour Identification*

WANG Zhong-Wei¹⁾, LIU Kai^{1)**}, HU Song-Pei¹⁾, ZOU Bin¹⁾, PAN Min-Hong²⁾, YAO Jia-Feng¹⁾

¹⁾College of Electrical and Mechanical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China;

²⁾Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Graphical abstract



Abstract Objective Cancer is a global public health issue that has attracted much attention. Detecting and treating cancer at an earlier time point is the key to improving cancer survival rates. However, due to factors such as high equipment cost, slow detection speed, and poor detection accuracy, the promotion of early cancer screening is limited. Therefore, this paper proposes a high-precision and high-speed bioimpedance spectroscopy detection method for tumor identification based on multi-frequency synchronous bioimpedance spectroscopy

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (62471225, 62271251) and the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Nanjing University of Aeronautics and Astronautics (xcxjh20230503).

** Corresponding author.

Tel: 86-13914708968, E-mail: liukai@nuaa.edu.cn

Received: July 19, 2024 Accepted: October 14, 2024

technology. **Methods** First, based on the multi-frequency synchronization technology, this paper built a multi-frequency synchronous bioimpedance spectrum detection system, realized the high-speed detection of bioimpedance spectrum, designed concentric circle sensors to reduce the influence of biological tissue anisotropy on impedance detection, and improved the discrimination of bioimpedance spectrum between different tissues. Secondly, a gastric wall tissue model was established, and the degree of anisotropy influence on traditional four-electrode sensors and concentric circle sensors was studied through simulation. Finally, through pork tissue detection experiments and clinical gastric cancer tissue detection experiments, it was verified that the multi-frequency synchronous bioimpedance spectroscopy detection system using concentric circle sensors has higher detection accuracy. **Results** The experimental results show that when using concentric circle sensors, the average overlap rate of detection results is 13.4%, which is 41.7% lower than that of traditional electrodes, and the average discrete coefficient (C_v) is 7.6%, which is 54.0% lower than that of traditional electrodes. The multi-frequency synchronous bioimpedance spectrum detection system takes about 20 ms to perform a detection, and the detection method proposed in this paper has higher detection accuracy and detection speed. Finally, the concentric circle electrodes were selected to conduct clinical experiments on human gastric cancer tissue, and normal tissue and tumor tissue were successfully distinguished. **Conclusion** The high-precision and high-speed bioimpedance spectroscopy detection method for tumor identification proposed in this paper can effectively reduce the influence of anisotropy of biological tissues and obtain higher-precision and higher-speed detection results.

Key words tumor, bioimpedance spectroscopy, anisotropy, multi-frequency synchronization

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0333

CSTR: 32369.14.pibb.20240333