文章编号：1671-7104(2014)05-0329-04

可用于持续性房颤动物模型的无线植入式电刺激和心电采集系统

【作　　者】金勋[1]，张文赞[1]，李毅刚[2]，罗章源[1]，袁志华[1]
1 杰升生物科技(上海)有限公司，上海市，201112
2 上海交通大学医学院附属新华医院，上海市，200093

【摘　　要】快速心房起搏房颤模型是目前研究最多，应用最广的慢性房颤动物模型；根据这种经典模型，设计了一种基于无线通信功能的可植入式电刺激和心电采集系统，该文介绍了系统各部分的硬件结构和软件流程，给出了利用该系统在模拟测试环境和动物试验中得到的结果。经过动物实验验证，该系统可用于引发和实时监测持续性房颤。

【关　键　词】房颤；无线通信；植入式；电刺激；心电采集；低功耗
【中图分类号】R318.11
【文献标志码】A
doi:10.3969/j.issn.1671-7104.2014.05.005

A Wireless Implantable Stimulating and ECG Monitoring System for Animal Models of Chronic Atrial Fibrillation

【 Writers 】Jin Xun[1], Zhang Wenzan[1], Li Yigang[2], Luo Zhangyuan[1], Yuan Zhihua[1]
1 Genix Biotek Science Technology Co. Ltd., Shanghai, 201112
2 Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200093

【 Abstract 】The rapid atrial pacing model is one of the most popular atrial fibrillation animal models. In this paper, a novel implementation of wireless implantable stimulating and ECG monitoring system is described based on the requirements of rapid atrial pacing model. Hardware circuits and software structure of the system are introduced. And test outcomes through in-vitro simulation and in-vivo animal models are presented. Affter verified by animal tests, the system can be used to initiate and monitor chronic atrial fibriation in real time.

【Key words 】atrial fibrillation, wireless communication, implantable, electrical stimulation, ECG monitoring, low-power

心房颤动（房颤）是临床上最常见的心律失常，也是增加心血管病发病率和死亡率的重要因素[1]。房颤的电生理机制尚处于争议之中，目前多认为，房颤可能有多种类型，不同类型房颤的机制可能不同，治疗方法上也会有区别[2]。对房颤动物模型的深入研究为我们提供了许多重要认识，依据不同的制备方法，可将房颤动物模型归纳为药物房颤模型、创伤房颤模型、电刺激房颤模型、缺氧房颤模型、基因工程房颤模型等。快速心房起搏房颤模型是电刺激房颤模型的一种，也是研究最多，应用最广的房颤动物模型[3]。

目前，快速心房起搏房颤模型通常采用两种实验方法。(1) 利用体外电刺激器作为快速起搏源[4-6]，动物活动受到限制，不利于长期的动物实验，以及诱发持续性房颤。(2) 利用植入式神经刺激器作为快速起搏源[7-9]，虽然这种方法可以避免有线方式带来的部分问题，但是设置刺激参数困难，同时还需要额外的体外心电图机或Holter检测心电，不能随时、持续、实时地检测心电，诱发房颤缺乏控制，而且价格昂贵，不适于开展大量动物的比较实验。如果将电刺激系统和心电采集系统集成到一个小型植入子中，通过无线通信方式调节电刺激波形的参数，同时实时采集心电数据，就能克服有线电刺激方法和植入式神经刺激器方法带来的弊端。

本文中介绍的植入式电刺激和心电采集系统正是基于上述理论和思想设计的一款体积小巧(56×28×15) mm^3、功能完善、价格合理的长期植入式电刺激器。

1 仪器的设计特点及参数

系统的设计框图，如图1所示。本系统由植入子、接收控制器、数据采集卡和上位机(PC)等四个部分组成。

为便于在中大型动物(新西兰兔、比格犬等)上进行在体(in vivo)实验，要求植入子体积小巧重量轻，可以根据实验需求埋置在动物体内。植入子具有两对相互独立的电极，其中一对电极用于输出电刺激信

收稿日期：2014-03-10
基金项目：上海市2011年度“科技创新行动计划”基础研究领域科技项目(11JC1408200)；上海市2012年度“科技创新行动计划”实验动物专项(12411951900)
通信作者：李毅刚，博士生导师，E-mail: drliyigang@outlook.com

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

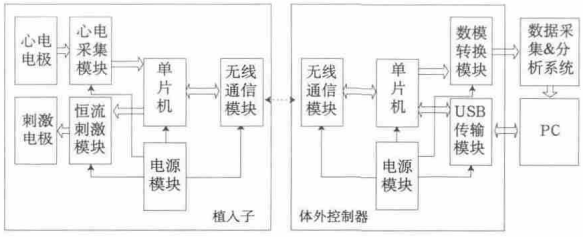


图1 系统整体设计框图
Fig.1 Schematic block diagram of the system

号；另一对电极用于采集动物的心电信号。

该植入子具有以下功能和主要技术特点：

(1) 植入子体积小于25 cm^3，重量小于30 g。植入子的重量应小于动物体重的5%，因此这一款植入子适合用于体重大于600 g动物的实验中。

(2) 刺激电极的输出波形是电流型脉冲序列，输出电流范围是(0.1~5) mA(300 Ω生物阻抗下)，电刺激脉冲的频率可在(1~100) Hz，(60~6 000) 次/min范围内调节，脉冲宽度可在(0.1~10) ms范围内调节。脉冲波形是一种带有电荷补偿的不对称双相波，这种波形可以有效地防止脉冲引入的静电荷导致组织损伤[10]。为了防止动物组织会对电刺激产生适应症，设计不同的刺激模式。

(3) 心电电极采用了医用不锈钢导线，可以有效地防止基线漂移。心电信号放大倍数为500倍，通带频率范围在(0.2~40) Hz。心电波形的采样率为200 Hz，分辨率为12 bit，充分满足了实验的要求。以上功能可由操作者通过操作界面设定。

(4) 无线通信部分可以实时传送心电数据，要求无线通信芯片的数据传输速度高，同时实时接收控制器发出的控制和设置信号。

(5) 由于植入子的体积和重量较小，植入子中的电池容量非常有限。为满足2个月实验时间的要求，植入子的平均功率应控制在2.5 mW以下。

2 植入子硬件设计

植入子部分的电路以单片机为核心，外加电源电路模块、心电放大模块、电刺激模块、RF通信模块等部分组成。

2.1 处理器

单片机采用Microchip公司的PIC18F27J13，它是内置128 kB闪存的低电压、高性能的8 bit微控制器，片内有12 bitA/D、SPI通信模块等丰富的功能。这一款单片机在存储器容量、体积、性能、功能、I/O口数量和功耗等方面都满足了设计的需求。

2.2 电刺激模块

电刺激模块的框图如图2所示。刺激电路中的数模转换器（DAC）中采用了Texas Instruments公司生产的DAC8831，分辨率为16 bit，3 V供电电压下功率低至15 μW。

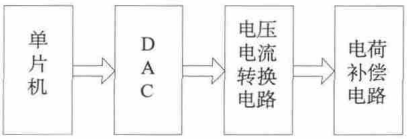


图2 电刺激模块框图
Fig.2 The diagram of electrical stimulation module

电压电流转换电路采用了经典的单电源电压-电流转换电路（图3）。

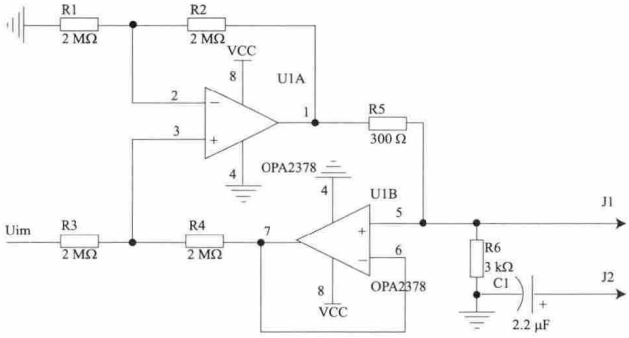


图3 电压-电流转换和电荷补偿电路
Fig.3 Voltage-current converting circuit with charge-balancing

2.3 心电放大模块

心电放大模块的框图如图4所示。仪表放大器采用了Texas Instruments公司的INA321，INA321采用了改进型双运放仪表放大器结构，共模抑制比（CMRR）达到94 dB，在3 V供电电压下功率低至120 μW，待机电流小于1 μA。模拟数字转换利用了单片机中的12 bit ADC模块，提高了系统集成度。

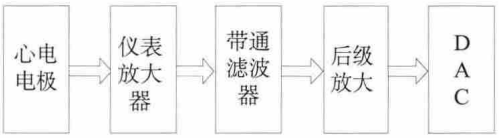


图4 心电放大电路框图
Fig.4 The diagram of ECG amplifying circuit

2.4 无线通信模块

无线通信模块的框图如图5所示。无线通信模块采用了Texas Instruments公司生产的CC1101。CC1101

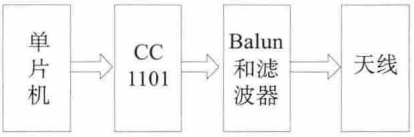


图5 无线通信模块框图
Fig.5 The diagram of RF circuit

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

是一种低成本单片UHF收发器，可工作在ISM（工业、科学、医学）频段，传输速率可达600 kbps，发射功率可在(−30 ~ 12) dBm的范围内灵活调节。

2.5 电源部分

电源电路采用了安森美公司的NCP698作为主要稳压芯片，芯片的输入电压范围是(2.8~6.0) V，输出电压是2.8 V，最大输出电流是150 mA，静态电流小至2.5 μA，因此非常适合用在电池供电的植入子中。

3 接收控制器硬件设计

接收控制器也同样以单片机为核心，外加电源模块、RF模块和心电信号输出模块等部分组成。单片机采用Microchip公司的PIC18F26J50，具有USB通信模块、SPI通信模块等丰富的功能。电源电路采用了Texas Instruments公司生产的TPS79333。RF通信模块中，采用了与植入子相同的Texas Instruments公司生产的CC1101，以及射频前端芯片CC1190。心电输出模块中的数模转换芯片采用了Texas Instruments公司的DAC7616。

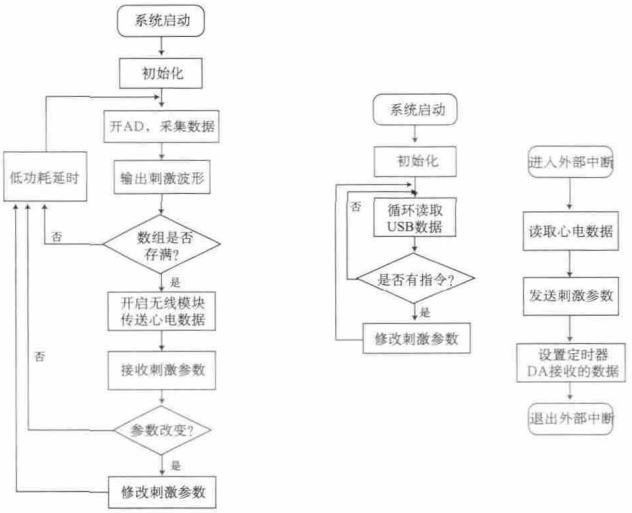
4 软件设计

软件程序设计包括三个部分，植入子中单片机程序、接收控制器中单片机程序、以及上位机中的用户界面等。

植入子单片机的程序流程如图6(a)所示。程序启动后，单片机首先对片内和片外外设模块进行初始化，如片内A/D模块、SPI通信模块、片外CC1101芯片和DAC8831芯片等，之后开始数据采集和刺激输出的循环。

体外单片机流程如图6(b)所示。程序启动后，单片机首先对片内和片外外设模块进行初始化，如片内SPI通信模块、USB通信模块、片外CC1101芯片和DAC7616芯片等，之后进入USB等待模式，循环监听USB数据的同时，通过外部中断监听射频通信模块中是否有对应的心电数据传送进来。接收到植入子发出的心电数据后，通过数字模拟转换器输出心电波形，如有上位机输入的命令或设置参数，通过无线通信模块传送到植入子。

使用者可以通过上位机界面开始或停止电刺激信号，开启或关闭实时心电采集。刺激信号的电流强度、频率、占空比、刺激模式，以及间隔刺激中的刺激时间和停止时间等各种参数也可以通过本界面设置。



(a) 植入子单片机的程序流程　(b) 体外单片机的程序流程
(a) Flow chart of the implant chip　(b) Flow chart of the in-vitro chip

图6 软件流程图
Fig.6 The software flow chart

5 实验结果

根据动物实验的检测结果，发现动物心房组织两个刺激电极间的阻抗一般在300 Ω左右，在仿真实验中，为检测仪器的输出性能，用500 Ω可变电阻作为负载，测试输出波形的恒流特性。图7所示的是刺激系统输出的刺激时间为1 s，停止时间为3 s的间隔刺激波形。

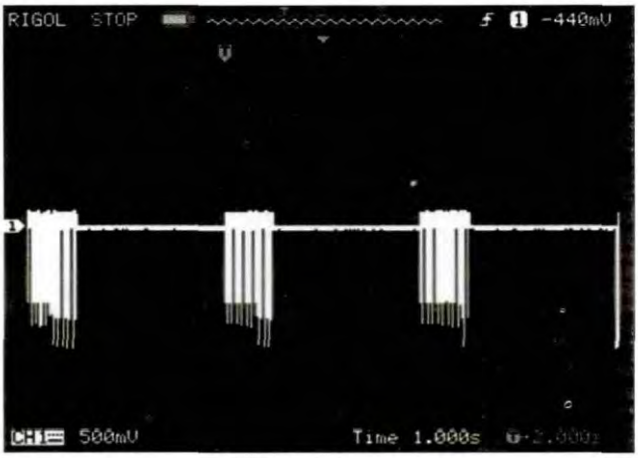


图7 间隔刺激波形
Fig.7 The shape of interval pulse mode

另外，为评价心电采集模块的工作情况，把植入子的一端心电电极留置左协腹部皮下，另一端电极通过皮下隧道引至胸骨右侧第1肋间皮下，引导狗的体表II导联心电图，通过采集卡和分析系统得到的心电波形如图8所示。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

图8 狗的心电波形
Fig.8 The ECG of a dog

6 结论

通过模拟环境实验和动物实验证实，本文中介绍的植入式电刺激和心电采集系统运行稳定、安全。它的参数设计符合新西兰兔、比格犬等中大型动物植入式实验的要求，刺激模块的电流型刺激波形输出稳定性很好，可以有效地对动物进行快速起搏；心电采集模块能够实时、准确地采集到动物的心电信号，可以帮助实验人员很好地判断刺激产生的效果。在此基础上正在进行不同应用环境下用于中大型动物植入式电刺激和生物电采集系统的开发。

本系统不仅可以用在持续性动物房颤模型的实验中，还可以通过调节参数应用到神经、肌肉刺激等广泛的实验环境中，为动物实验的开展提供了很好的可行性方案。

参考文献

[1] Benjamin EJ, Wolf PA, D' Agostino RB, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study[J]. Circulation, 1998,98:946-952.
[2] Nishida K, Michael G, Dobrev D, et al. Animal models for atrial fibrillation: clinical insights and scientific opportunities[J]. Europace, 2010, 12: 160-172.
[3] 赵峰, 黄鑫, 李莉. 心房颤动动物模型现状[J]. 实验动物与比较医学, 2006, 26(4): 257-260.
[4] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation[J]. Circulation, 1995, 92: 1954-1968.
[5] Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling[J]. Circulation, 1998, 98: 2202-2209.
[6] 单兆亮, 王玉堂, 时向民, 等. 山羊持续性心房颤动模型的制作[J]. 心脏杂志, 2005, 17(6): 505-507.
[7] Anné W, Willems R, Holemans P, et al. Self-terminating AF depends on electrical remodeling while persistent AF depends on additional structural changes in a rapid atrially paced sheep model[J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 43: 148-158.
[8] Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases[J]. Circulation, 2005, 112: 1266-1273.
[9] Chen CL, Huang SK, Lin JL, et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 45: 742-753.
[10] Prutchi D, Norris M, 封洲燕. 医疗电子仪器的设计与开发-医疗仪器设计、制作和测试的实用技术[M]. 北京: 机械工业出版社, 2011.

上接第324页

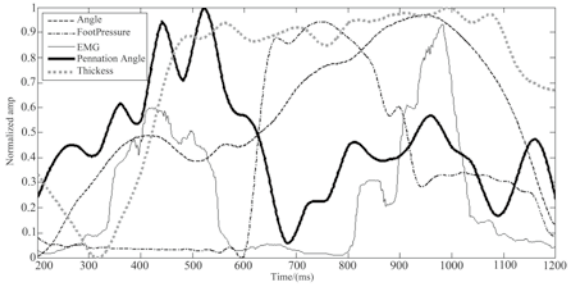


图5 EMG、关节角度、足底压力、肌肉厚度、
羽状角角度信号联合图
Fig.5 The combined figure of EMG, joint angle, plantar pressure, muscle thickness, pinnate angle signal

5 讨论

本文开发了一个多通道运动信号采集系统，并给出了详细的软硬件组成。该系统结构简单，运行稳定，配合跑步机可以实现被试者在不同步行速度下的超声图像、表面肌电信号、关节角度信号、足底压力信号等四种信号的同步采集和存储。系统以超声图像每帧对应的时间为参照，确定其对应的表面肌电信号、关节角度信号，足底压力信号。实验结果表明，该数据采集系统有较高的精确性，满足实验研究的需求。

参考文献

[1] Basmajian JV. Muscles alive: their functions revealed by electromyography[J]. Acad Med, 1962, 37(8): 802.
[2] Hodges PW, Pengel LH, Herbert RD, et al. Measurement of muscle contraction with ultrasound imaging[J]. Muscle Nerve, 2003, 27(6): 682-692.
[3] Farina D, Merletti R, Enoka RM. The extraction of neural strategies from the surface EMG[J]. J Appl Phys, 2004, 96(4): 1486-1495.
[4] Shi J, Zheng YP, Chen X, et al. Assessment of muscle fatigue using sonomyography: muscle thickness change detected from ultrasound images[J]. Medical Eng Phys, 2007, 29(4): 472-479.
[5] Fukunaga T, Kubo K, Kawakami Y, et al., In vivo behaviour of human muscle tendon during walking [J]. Proc Biol Sci, 2001, 268(1464): 229-233.
[6] Zheng YP, Chan MM, Shi J, et al. Sonomyography: monitoring morphological changes of forearm muscles in actions with the feasibility for the control of powered prosthesis[J]. Med Eng Phys, 2006, 28(5): 405-415.
[7] 彭勇, 潘晓烨. LabVIEW虚拟仪器设计与分析[M]. 北京：清华大学出版社，2011.
[8] Mademli L, Arampatzis A. Behaviour of the human gastrocnemius muscle architecture during submaximal isometric fatigue[J]. Europ J App Phys, 2005. 94(5-6): 611-617.

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net