

# 医用光密度计电子计算机的研究\*

李大友  
(北京工业大学)

## 摘 要

本文论述了计算机用于光密度分析的基本原理及对光密度曲线进行积分、自动分峰的数学方法;给出了微程序控制计算机系统结构方案、主程序的微程序设计基本思想及流程图;指出了理论分析和实践效果的一致性。

## 前 言

光密度计是用于电泳定量分析的检测仪器。所谓“电泳”,即利用电流分解化合物时,化合物中出现的带有负电的胶体颗粒(如蛋白质、核酸和细胞等)向阳极移动的现象。在医学上,利用这种技术可对肝病、肾病、高血压、贫血和肿瘤等作出诊断。

### 一、电泳自动分析仪的总体结构

电泳自动分析仪由光密度计和电子计算机两部分组成,所以又可称为计算机光密度计,如图1所示。

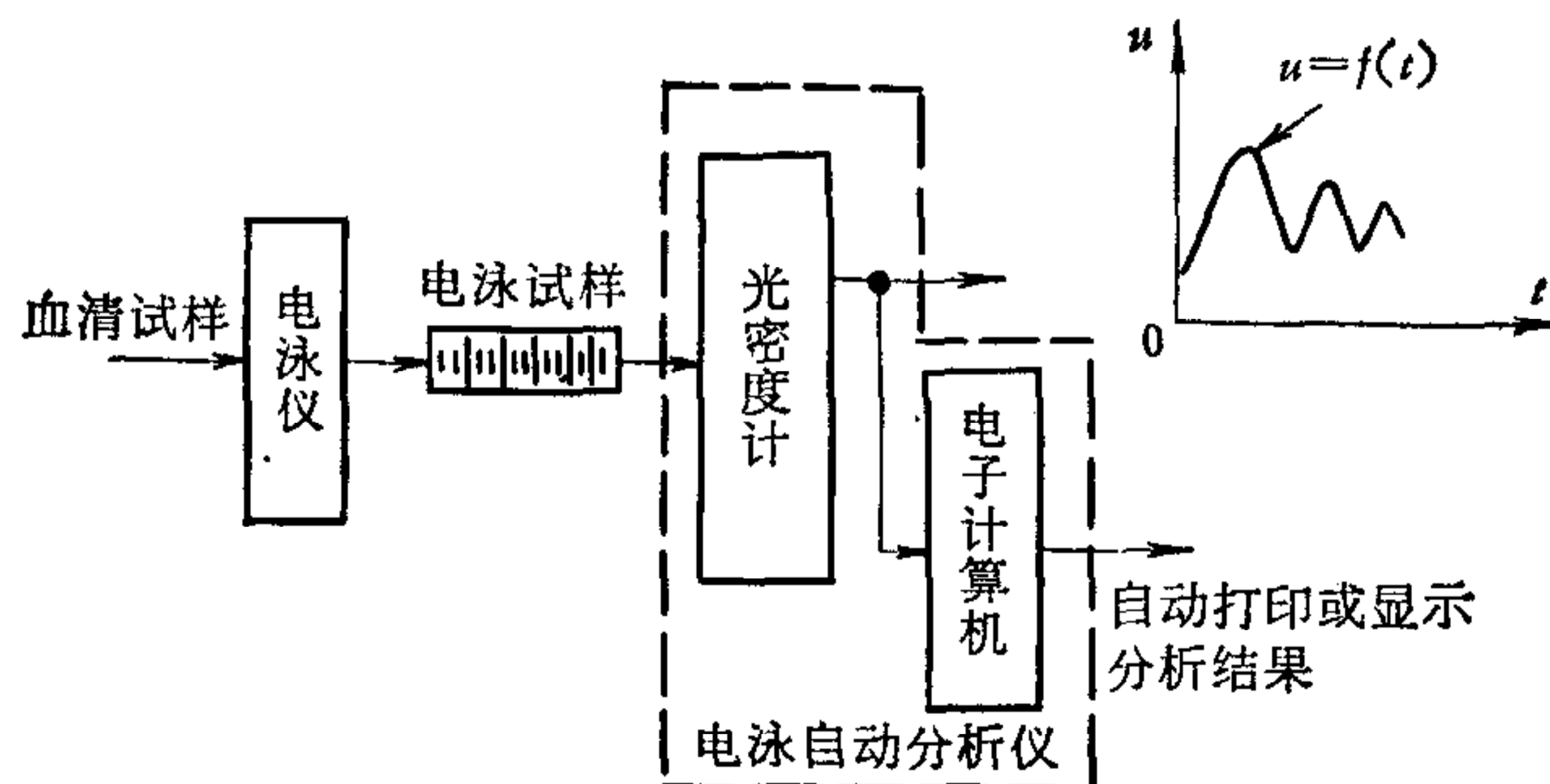


图1 电泳自动分析仪总体结构

在图1中,电泳仪用来分离血清蛋白,形成含有不同蛋白组分的蛋白带,其输出为分离后的电泳试样。由于血清中含各种蛋白的浓度不同,从而各蛋白带的透光度也不同。已知光密度与透光度之间存在着如下对数关系:

\* 本文曾在1979年11月全国自动化技术应用学术年会上宣读,修改稿于1980年2月17日收到。

$$\text{光密度} = \log \frac{1}{T} = -\log T$$

式中  $T$  为光透量。

光密度计对电泳试样进行扫描, 经光电转换、对数放大, 便得到连续变化的具有峰谷点的光密度曲线, 每个峰下面的面积与相应的蛋白含量成正比。根据各种蛋白含量之间比例的变化情况, 便可对某些疾病作出诊断。

光密度计输出的光密度曲线经模数转换变为脉冲数送计算机分析处理。计算机完成: (1) 积分运算; (2) 自动分峰; (3) 计算峰面积 (或峰高), 求出每个峰面积占总面积的百分值; (4) 自动打印出分析报告。

## 二、电泳自动分析的基本原理

### 1. 数学模型

光密度曲线  $u = f(t)$  为时间的连续函数, 其积分 (曲线下的面积)  $S$  可用 (1) 式表示:

$$S = \int_0^t f(t) dt = \int_0^t u dt, \quad (1)$$

如采样时间  $\Delta t$  取得足够小, 则 (1) 式可近似地用 (2) 式表示, 并可达到所需的精度要求。

$$S = \sum_{i=1}^n u \Delta t_i, \quad (2)$$

### 2. 积分和分峰

积分和分峰原理如图 2 所示。

如能自动检测出光密度曲线每个谷点所在的位置, 就可实现自动分峰。已知  $u = f(t)$  对时间  $t$  的一阶导数为零的点, 可能为峰点或谷点。当其一阶导数值从正变为负时, 曲线过峰点; 从负变为正时, 过谷点。

设:  $\Delta t_1$  时间内采样所得面积为  $\Delta S_1$ ;  $\Delta t_2$  时间内采样所得面积为  $\Delta S_2$ ; …… 依次类推。

且令:  $\Delta t_1 = \Delta t_2 = \dots = \Delta t_n$ ,

则:  $\Delta S_2 - \Delta S_1 > 0$  或  $\Delta S_n - \Delta S_{n-1} > 0$  表示曲线上升; 反之, 表示曲线下降。当曲线从上升转为下降时, 产生峰点; 反之, 产生谷点。

根据这一原理可自动检测出谷点 (或峰点) 所在位置, 因此, 可以实现自动分峰。

积分就是对  $\Delta S_i$  累计求和。

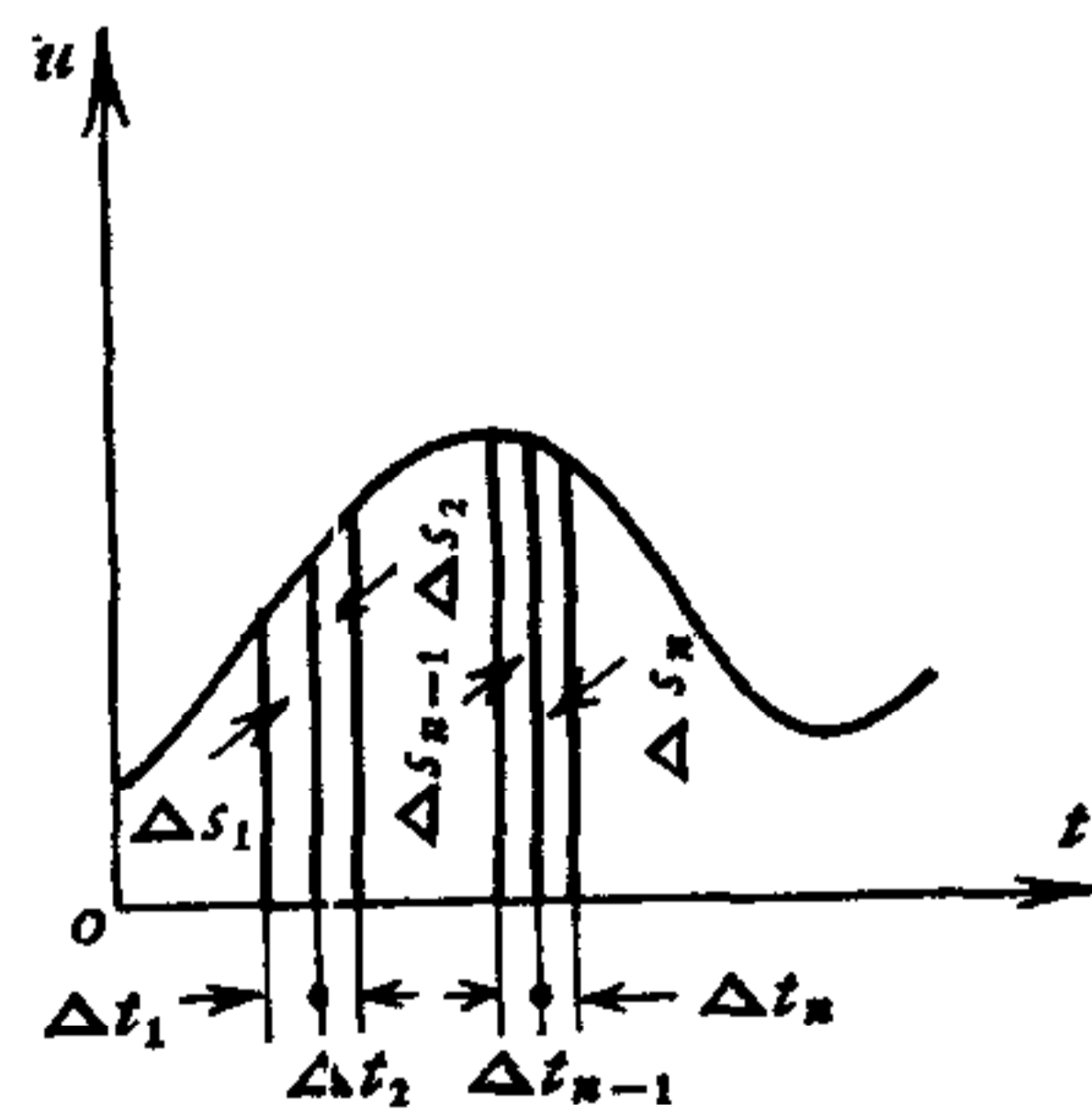


图 2 积分和分峰原理

## 三、计算机结构原理及主程序流程图

### 1. 设计思想

要求本机适用于电泳自动分析和生化自动分析, 并要求稍加改动可适用于其他某些

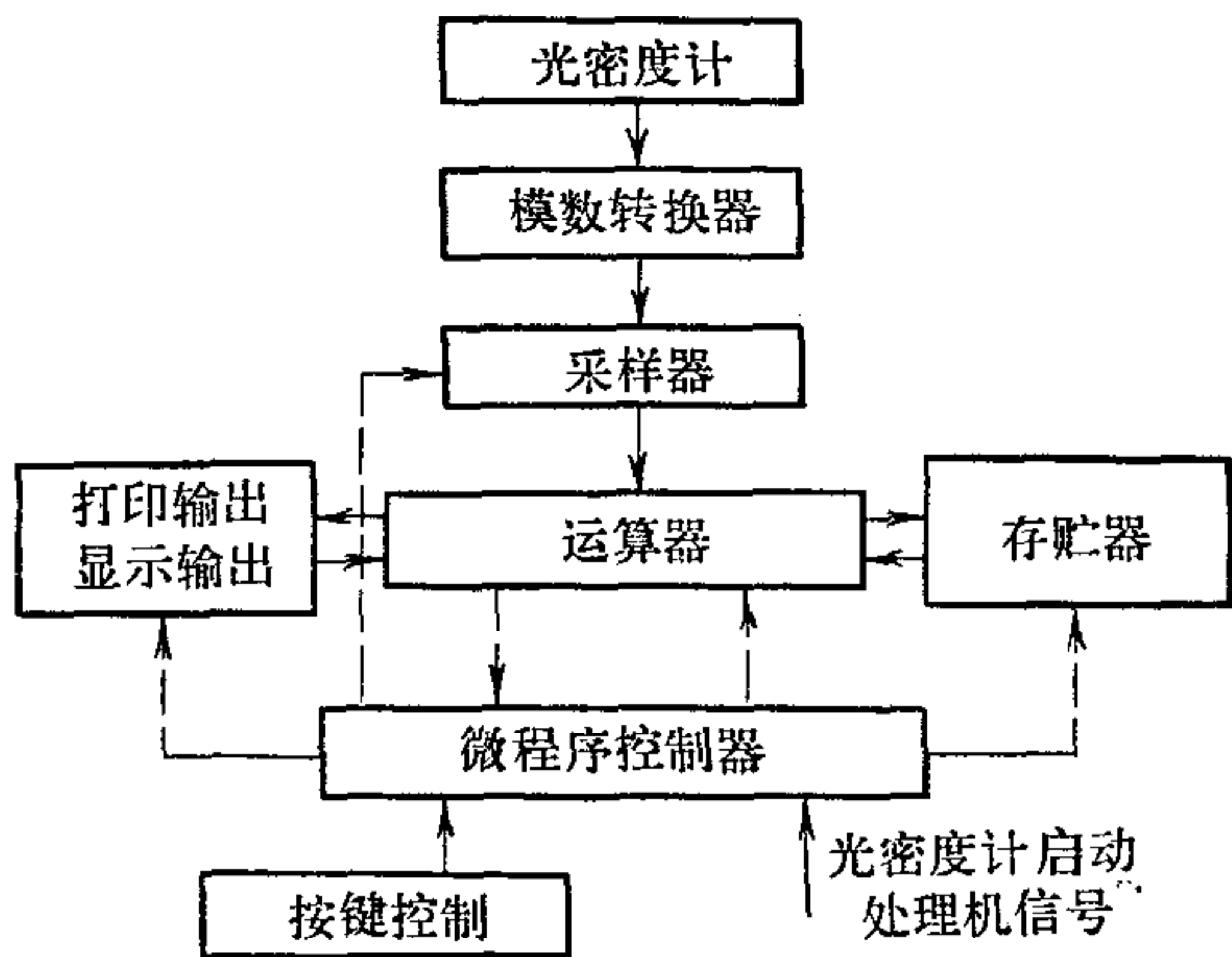


图3 结构框图

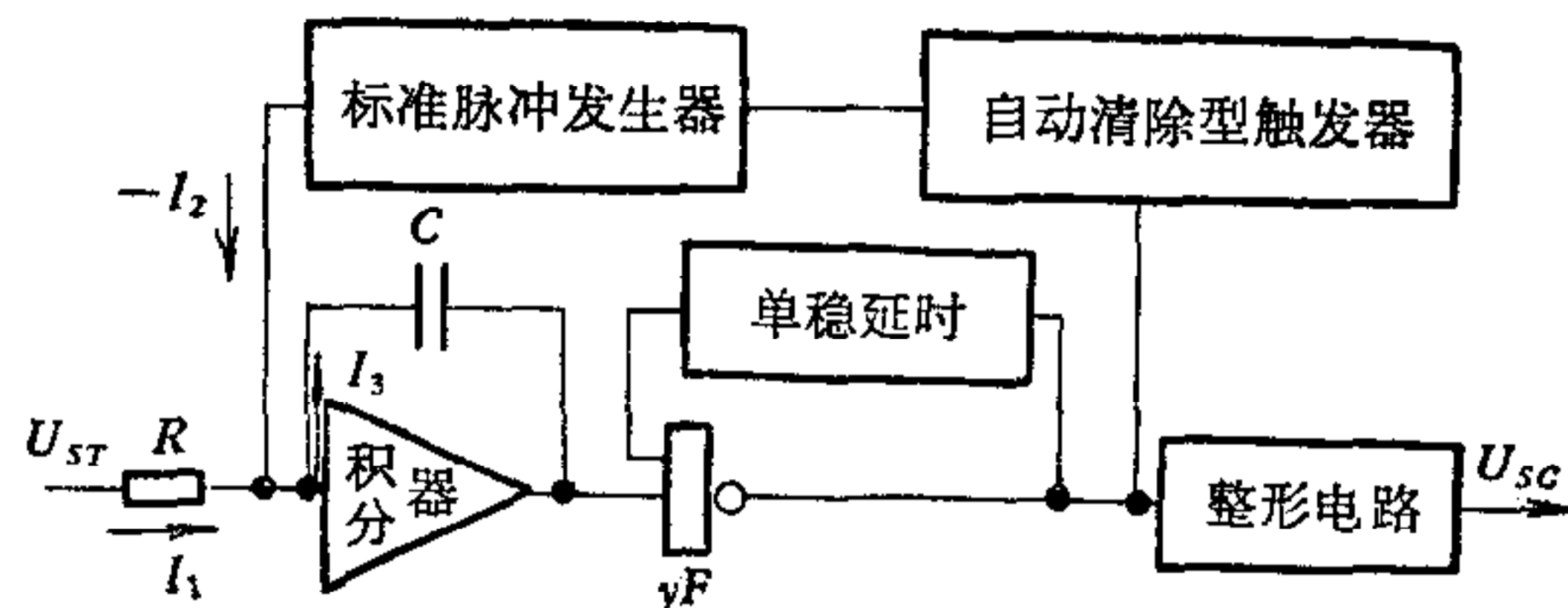


图4 模数转换器框图

分析仪器。为此本机配有电泳主程序和生化主程序,采用了微程序控制技术,只要改变程序固件,就可以适应其他方面的某些需要。

### 2. 结构框图及技术指标

本机结构框图如图3所示。

本机由模数转换器、采样器、运算器、微程序控制器、存贮器、外部设备等部分组成。

1) 模数转换器: 采用电压—频率转换,其框图如图4所示。

2) 采样器: 采用无触点采样器。

3) 运算器: 采用四位并行加法器,实现二—十进制补码运算和逻辑操作,其结构框图如图5所示。

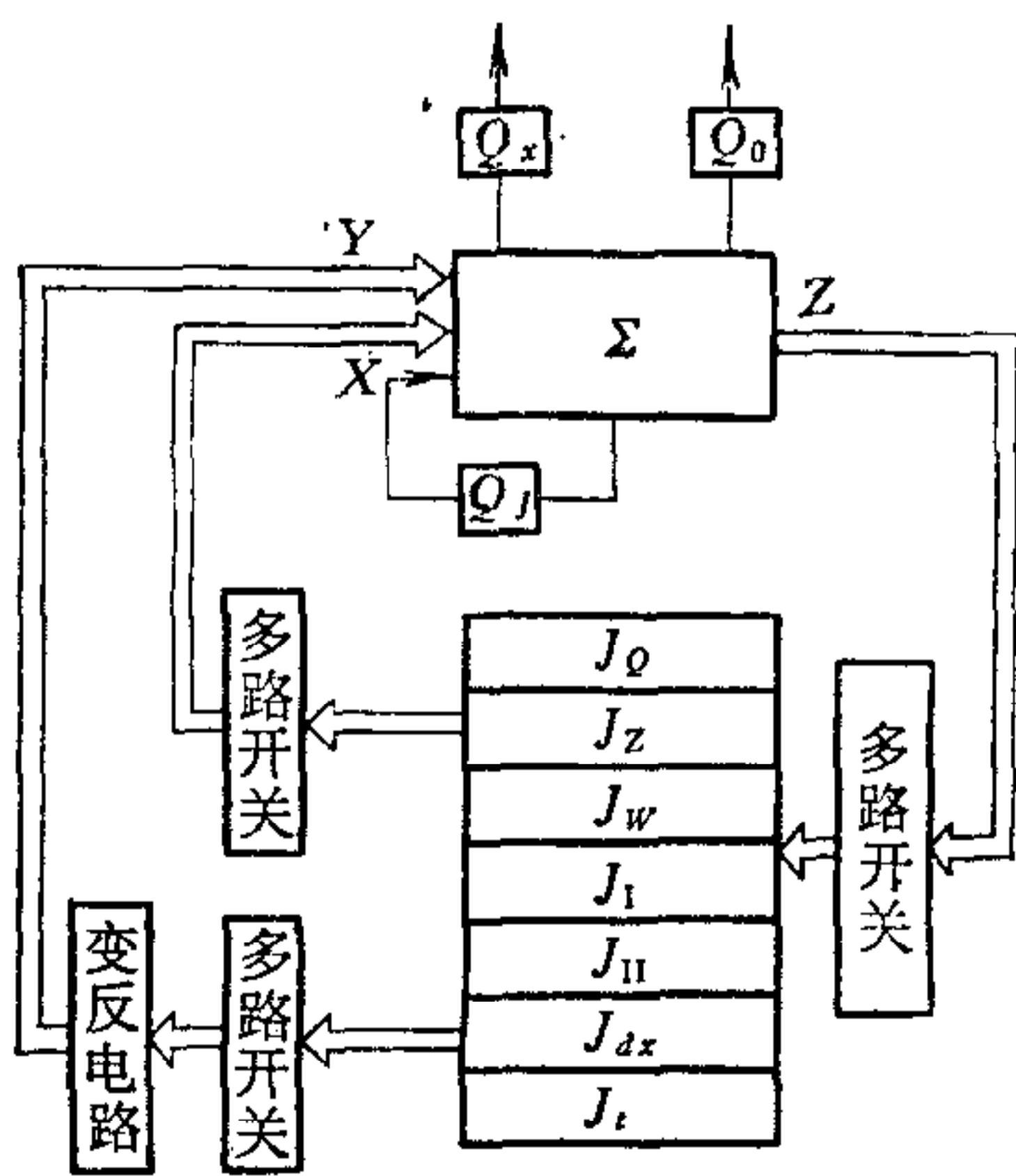


图5 运算器结构框图

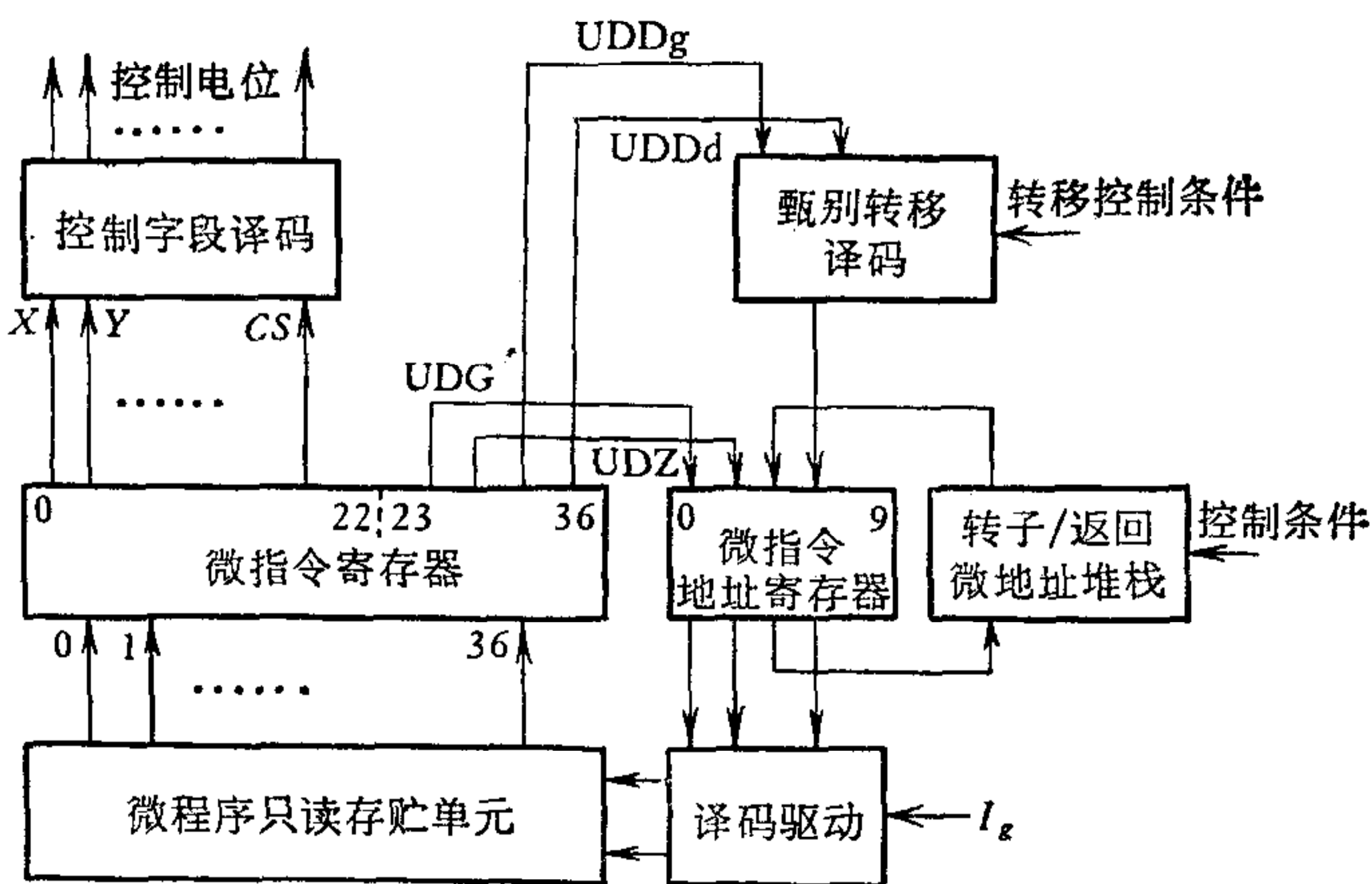


图6 微程序控制器结构框图

图5中: \$Q\_1\$ 为进位触发器; \$Q\_0\$ 为全零触发器; \$Q\_x\$ 为加6修正触发器; \$J\_0—J\_7\$ 为七个通用寄存器; \$\Sigma\$ 为四位并行加法器;还有多路开关和变反电路等。

4) 微程序控制器: 结构框图如图6所示。

图6中: 微程序只读存贮单元容量为 \$37 \times 1024\$, 采用 \$E\_5\$ 磁芯; 微指令寄存器宽度 37 位; 控制字段译码产生控制电位; 微指令地址寄存器宽度 10 位; 二重转子/返回微地址堆栈宽度 3 位; 此外, 还包括只读存贮单元译码驱动和甄别转移译码等部分。

5) 磁芯存贮器: 采用三度三线电流重合法, 0.8mm 宽温磁芯, 容量为  $4 \times 1024$  字符。

6) 其它: 采用小型打字机及荧光动态数码显示。

本机主要器件采用 CMOS 中规模数字集成电路, 其主要技术指标如下:

主频: 达到 200Hz (实用 100Hz);

字节长度: 四位二进制;

字长: 八位二-十进制;

运算方式: 串并行;

微指令周期: 达到  $30\mu s$  (实用  $60\mu s$ );

磁芯存贮器容量: 128 个字;

只读存贮器容量:  $37 \times 1024$  字符;

运算速度: 字节加法  $30\mu s$  (实用  $60\mu s$ );

模数转换: 输入范围 0—500mv, 分辨率 1 脉冲/ $2\mu s$ , 精度  $\pm 0.5\%$ , 重复性  $\pm 0.5\%$ , 输入阻抗 51k $\Omega$ ,

打印速度: 3 行/秒;

显示: 荧光动态数码显示。

### 3. 微指令字结构及字段编码

微指令字结构如下, 字段编码如表 1 所示。

操作控制字段, 七段共 23 位

0	2 3	5 6	8 9	11 12	14 15	18 19	22
$X_{2-0}$	$Y_{2-0}$	$Z_{2-0}$	$YK_{2-0}$	$DX_{2-0}$	$TZ_{3-0}$	$CS_{3-0}$	

微地址形成字段, 四段共 14 位

23	27 28	30 31	33 34	36
$UDG_{4-0}$	$UDZ_{2-0}$	$UDD_{g2-0}$	$UDD_{d2-0}$	

字段采用编码控制方式, 表 1 各字段作用说明如下:

$X$ ,  $Y$ ,  $Z$  字段分别表示运算器输入输出代码线的选通方式。例如, 当  $X = 011$  时表示  $J_w$  寄存器中的内容传送到  $X$  代码线。

$YK$  字段表示运算类型,  $\oplus$  为半和、 $\wedge$  为逻辑乘、 $X + Y^*$  为不保留进位加法, ... 共 8 种运算。

$DX$  字段表示内存读写控制及地址形成方式。如  $DX = 001$ , 则作  $J_{dx} \rightarrow J_Q J_Z J_w$ , 即将  $J_{dx}$  中的内容写入内存, 地址由  $J_Q J_Z J_w$  中的内容决定。

$TZ$  字段表示特征控制, 根据整机要求安排。例如,  $TZ = 0001$  表示输入计数器清“0”。

$CS$  为常数字段, 可形成 0—15 参加运算。

$UDG_{4-0}$ ,  $UDZ_{2-0}$ ,  $UDD_{g2-0}$ ,  $UDD_{d2-0}$  共同决定下条微指令地址。其中,  $UDG_{4-0}$  为直送地址;  $UDZ_{2-0}$  用于转子, 以上 8 位由微程序安排;  $UDD_{g2-0}$ ,  $UDD_{d2-0}$  作甄别转移

表 1 微指令字段编码表

操作 内容 序号	字段 $X_{2-0}$	$Y_{2-0}$	$Z_{2-0}$	$YK_{2-0}$	$DX_{2-0}$	$TZ_{3-0}$	$CS_{3-0}$	$UDG_{4-0}$	$UDZ_{2-0}$	$UDD_{g2-0}$	$UDD_{d2-0}$
0	$0 \rightarrow X$	$0 \rightarrow Y$	$Z \rightarrow 0$	$\oplus$	0	0	0000			0	0
1	$J_Q \rightarrow X$	$CS \rightarrow Y$	$Z \rightarrow J_Q$	$\wedge$	$J_{dx} \rightarrow J_Q J_z J_w$	清计数器	0001			1	1
2	$J_z \rightarrow X$	$6 \rightarrow Y$	$Z \rightarrow J_z$	$X + Y^*$	$J_{dx} \rightarrow 11CSJ_w$		0010			$J_{t1}$	$J_{t0}$
3	$J_w \rightarrow X$	$1 \rightarrow Y$	$Z \rightarrow J_w$	$X + 6$	$J_{dx} \rightarrow 111111CS$	打印传送	0011			$J_{t3}$	$J_{t2}$
4	$J_I \rightarrow X$	$J_I \rightarrow Y$	$Z \rightarrow J_I$	$X + Y$	$J_Q J_z J_w \rightarrow J_{dx}$	走 纸	0100			$Q_0$	$Q_0$
5	$J_{II} \rightarrow X$	$J_{II} \rightarrow Y$	$Z \rightarrow J_{II}$	$X - Y$	$11CSJ_w \rightarrow J_{dx}$	等 待	0101			$Q_1$	
6	$J_{dx} \rightarrow X$	$J_{dx} \rightarrow Y$	$Z \rightarrow J_{dx}$	$X + Y + Q_1$	$111111CS \rightarrow J_{dx}$	错 误	0110			$Q_x$	
7	$J_t \rightarrow X$	$15 \rightarrow Y$	$Z \rightarrow J_t$	$X - Y - 1 + Q_1$	打印移位	解除封锁	0111			$Q_{\Delta t}$	ZD
8						中断输入	1000				
9						$CS \rightarrow J_{dx}$	1001				
10							1010				
11							1011				
12						复位接收	1100				
13						采样移位	1101				
14						转 子	1110				
15						返 回	1111				

注:  $X + Y^*$  为不保留进位,其余运算均为保留进位。

用,受本条或前面微指令形成的机器状态控制,经译码产生最末两位微指令地址.

**4. 微指令类型及功能举例**

微指令共分四类,现分别说明如下:

1) 传送类微指令: 可将数 0, 1, 6, 15 和 CS 传送到任何一个通用寄存器,数据也可以在通用寄存器之间实现传送. 可由 X, Y, Z, YK 和 CS 字段实现. 例如,作  $J_0 \rightarrow J_i$ , 为右表.

对照表 1 可知:

X = 001, 作  $J_0 \rightarrow X$ , 即将  $J_0$  中的内容送 X 代码线(加法器的 X 输入端).

Y = 000, 作  $0 \rightarrow Y$ , 将“0”送 Y 代码线(加法器的 Y 输入端).

YK = 000, 作半和  $(J_0) \oplus 0 = (J_0)$ .

Z = 111, 作  $Z \rightarrow J_i$ , 即将半和送  $J_i$ , 从而实现了  $J_0 \rightarrow J_i$ .

2) 运算类微指令: 共 8 种运算,可由 X, Y, Z, YK 和 CS 等字段实现. 例如,作  $J_0 + J_1 \rightarrow J_{ax}$ , 字段可安排如下表.

X	Y	Z	YK
001	100	110	100

3) 读写类微指令: 由 DX 字段实现, DX = 000 为不读不写; DX = 001, 010, 011 均为写; DX = 100, 101, 110 均为读. 读写地址分别由  $J_0 J_z J_w$ ,  $11CS J_w$  和  $111111CS$  决定. 例如(见

右下表):

由于 DX = 001, 则表示按  $J_0 J_z J_w$  中的内容所决定的地址将数据写入内存. 本例为将 15  $\rightarrow J_{ax}$  写入内存.

X	Y	Z	YK	DX
000	111	110	000	001

4) 转移类微指令: 分为条件转移、无条件转移、转子和返回四种. 现举例说明实现方法. 例如:

微地址 序号	项 目	微 程 序 地 址				下 一 条 微 指 令 地 址 形 成				
		UDG	UDZ	UDD <sub>g</sub>	UDD <sub>d</sub>	UDG	UDZ	UDD <sub>g</sub>	UDD <sub>d</sub>	
1		01001	010	0	0	01110	110	101	000	$Q_j$ 判
2		01110	110	0	0					$Q_j = 0$
3		01110	110	1	0					$Q_j = 1$

在执行第一条微指令时,下一条微指令地址形成字段中  $UDD_g = 101$ , 表示要根据  $Q_j$  状态决定是否发生转移,因为  $UDD_d = 000$ , 所以,这时若  $Q_j = 0$ , 则顺序执行,即执行第二条;若  $Q_j = 1$ , 则跳过一条,即执行第三条.

### 5. 主程序的微程序设计

这里主要给出主程序的微程序设计的基本思想及流程图。根据前述分峰和积分原理可知，只要把图7中阴影部分分割为许多小面积( $\Delta t$ 选定后便为常数)，将相邻两次采样面积进行比较，就可以判断出光密度曲线的变化规律，从而可找出谷点(生化分析是找峰高，记录峰高)，实现分峰；累计采样面积即可实现积分。

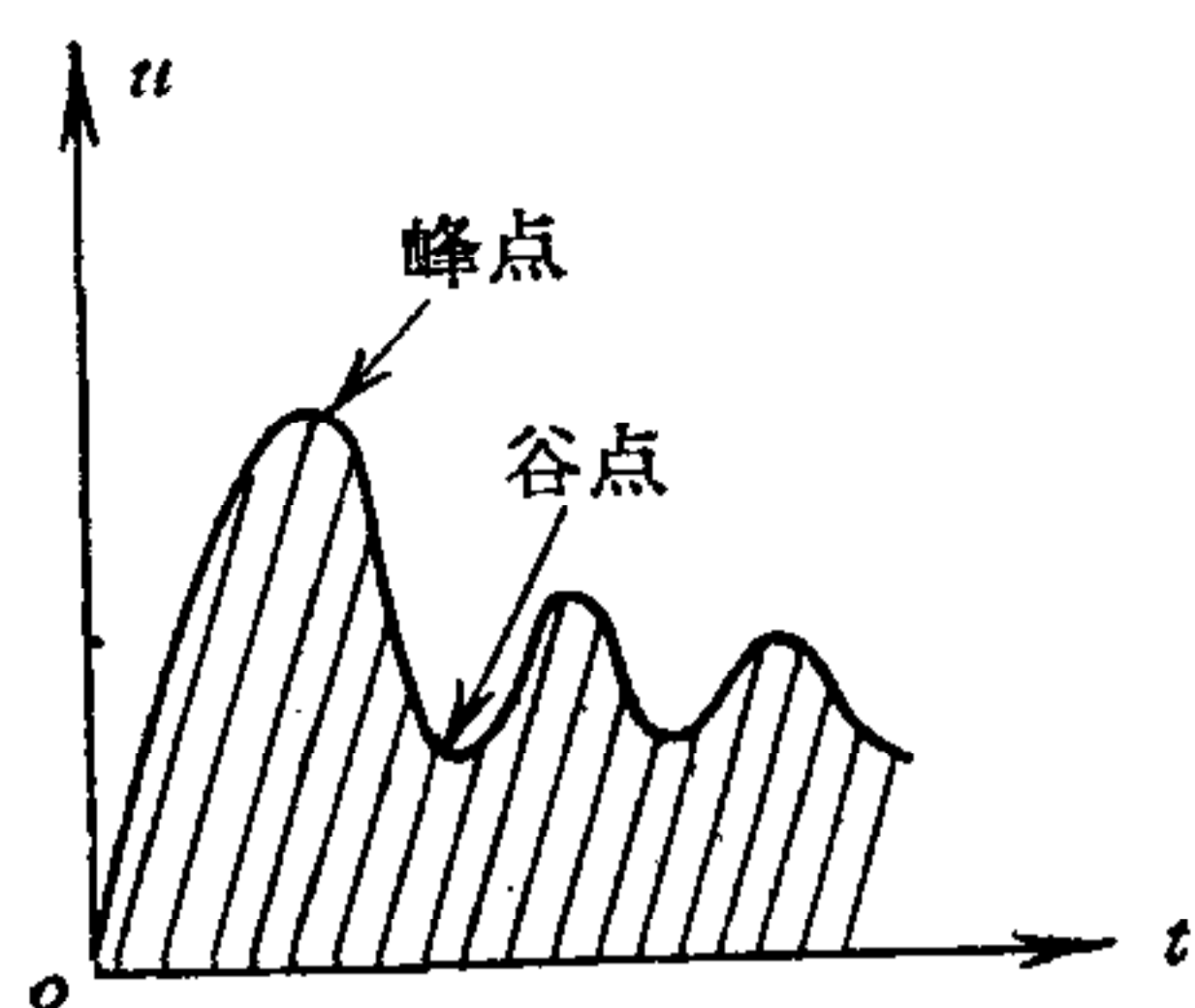


图7 光密度曲线下的面积

从图2可知，只要将谷点时累计的积分值保存起来，便完成了一次分峰；电泳试样扫描完成后，便得到总面积及每个峰面积，然后用除法子程序实现百分比计算；最后自动打印出分析报告。

根据上述思想得到的电泳主程序流程图如图8所示。

电泳主程序的主要功能是控制实现积分、分峰、数据处理和打印等全过程。它最多能处理47个峰。

主程序采用多点采样逐点退出法实现分峰，采用采样累计法求积分。为了解决分峰精度及抗干扰问题，在主程序中采取了零点校正和采样误差处理措施。

主程序的工作过程简述如下：

光密度计通过中断请求进入电泳主程序。进入主程序后，首先将采样计数器清“0”，然后进行零点累计。

$Q_{\Delta t}$  为采样时间控制触发器。当  $Q_{\Delta t} = 1$  时，表示上次采样程序已结束，允许进入采样程序；如  $Q_{\Delta t} = 0$ ，表示上次采样程序未结束，不允许进入采样程序，主程序自行循环等待。

采样值减去零点值（由本机决定的零点）得到采样面积，然后送内存保存。

$J_{10}$  判：用  $J_{10}$  记录采样奇偶次数。经  $J_{10}$  判进入采样比较，实现两次采样面积比较。如为偶次(第0, 2, 4, ……)采样，则需判断是否为第“0”次(即首次)采样，如是第“0”次，则记录零点。

经采样比较进入误差处理，然后判峰，当判定不是谷点时，返回主程序，继续上述过程。为防止瞬时干扰判出“假峰”，程序中安排两次谷点判别，只有两次判峰均为谷点时，才认为出现谷点。第一次出现谷点只作记录送存，但地址不加“1”，只有紧接着又判出第二次谷点，才执行地址加“1”操作。也就是说，只有连续两次判峰均为谷点时，才进行分峰操作，否则便作为干扰处理。

$Q_R$  判：用来判别电泳试样输入是否结束。如  $Q_R = 1$ ，表示未结束，则转回主程序入

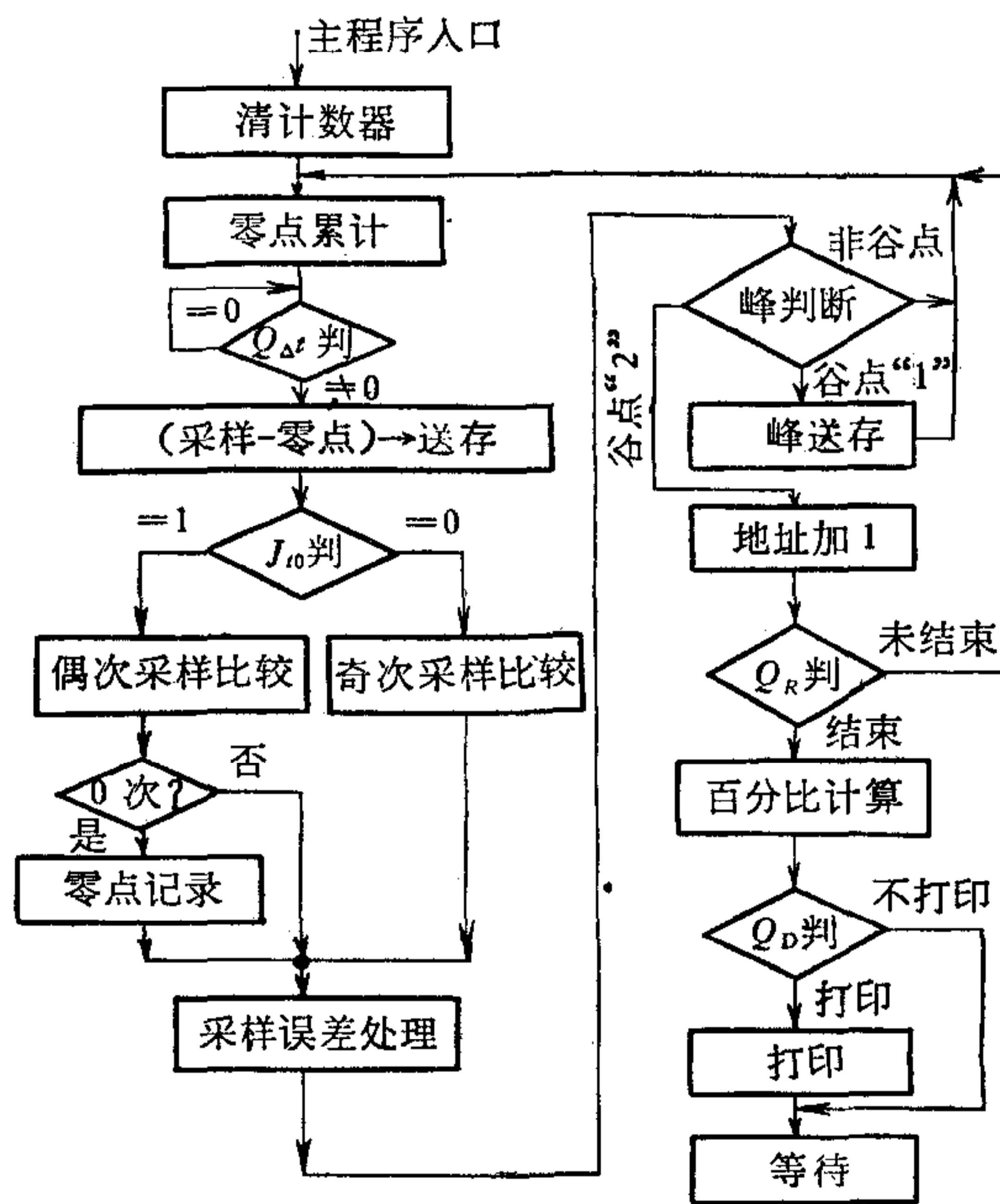


图8 电泳主程序流程图

口;如  $Q_R = 0$ , 表示已结束, 则转入百分值计算。

$Q_D$  判: 用来判别有打印请求否。如  $Q_D = 1$ , 表示有请求, 则转打印程序; 否则, 表示无请求(如打印机损坏待修或不要求打印), 进入等待, 以备人工选点显示。

除了电泳主程序外, 还安排了生化分析主程序。其设计思想与电泳主程序相近, 不同点是生化分析要求记录峰高。在生化程序中还考虑了光密度与浓度之间的转换、零点自动修正, 标准浓度处理及光密度曲线分析程序。这里就不赘述了。

### 6. 提高系统抗干扰性能的措施

1) 零点校正: 由于试样污染或其它原因造成在无信号输入时, 会有信号输出, 这将构成测量误差。为了减小误差, 在程序中采取了零点校正措施, 如图 9 所示。

2) 采样误差处理: 在恒定电压输入时, 两次采样的差值, 在理论上应该为零。实际上, 由于存在采样误差, 差值并不是零。这个问题解决不好, 就会判出“假峰”, 从而使全部分析失效。为此, 在程序中设置了允许误差“ $\Delta$ ”, 只有两次采样差值大于“ $\Delta$ ”, 才认为曲线在上升或下降, 否则认为曲线没有变化。

3) 瞬时干扰: 采样分析法是取平均值, 其本身就有利于排除瞬时干扰的影响。另外, 采用多点采样比较逐点退出及两次判谷等措施, 均大大提高了抗瞬时干扰的能力。

由于采取了上述措施, 大大提高了系统抗干扰能力。

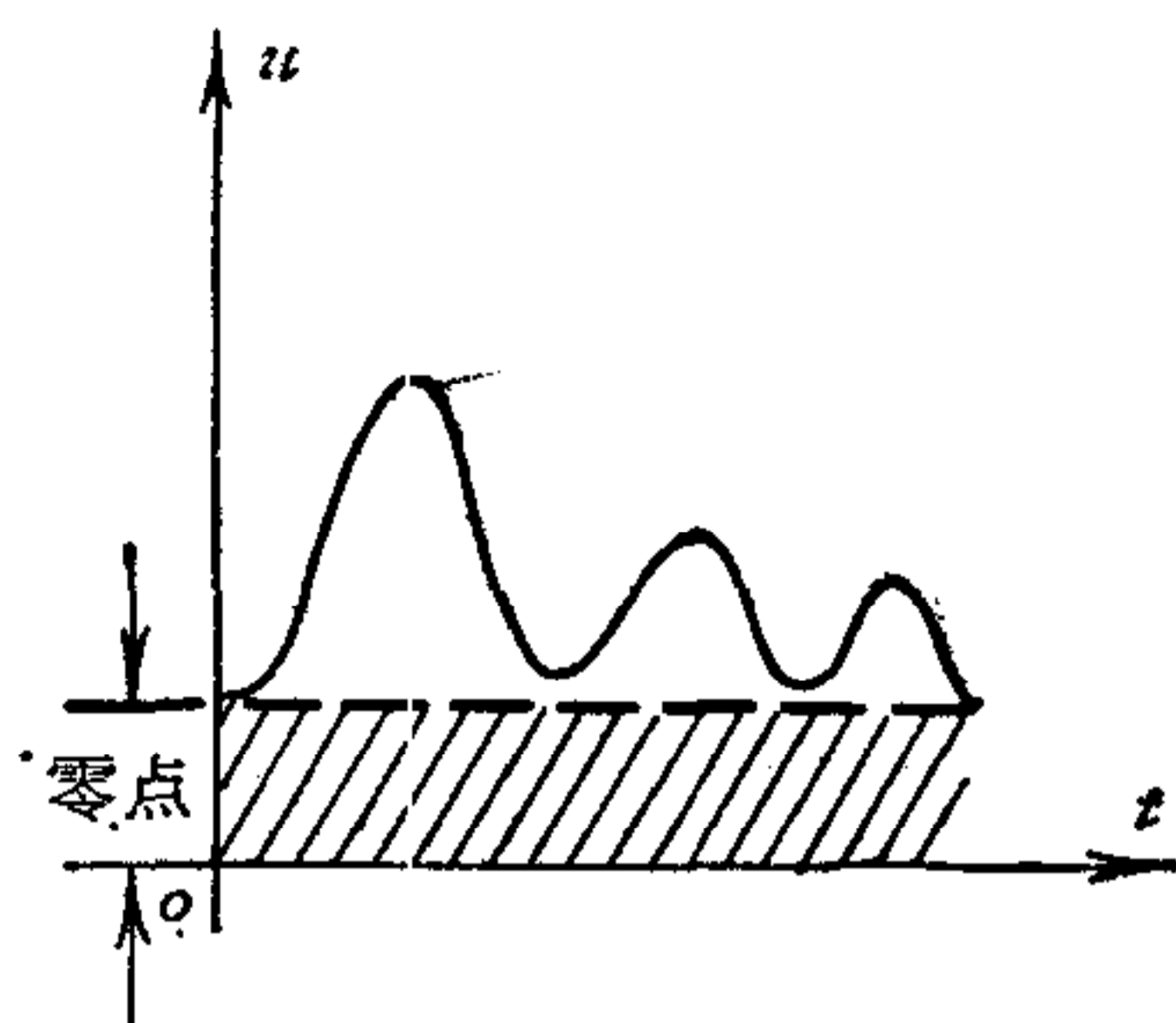


图 9 零点校正

## 四、系统性能和特点

### 1. 系统性能

本系统采用日本电泳协会国际标准电泳片进行测试和校准, 经鉴定该系统工作稳定性、线性度、重复性良好, 达到标准要求, 临床应用效果良好。

现将临床实测结果列于表 2—5 中。

从表 2 所列数据不难看出, 60 例电泳数据处理结果与日本合河忠氏报道及美国 Alex, Koplun 报道 Bechman 电机的结果相比较, 无明显差异。唯白蛋白 (Alb), 日本的结果较本机与美国的数据幅度略大。这是由于日本的结果, 白蛋白平均值较高, 从而使  $\gamma$  球蛋白的相对幅度减小所致。在本机的 60 例数据中, 有 80% 人的  $\gamma$  值在 15% 以上, 故本机处理结果  $\gamma$  球蛋白的平均值略高于日本和美国的测试结果。另外, 据日本有关文献报道,  $\gamma$  球蛋白比例受季节温度影响较大, 夏季是冬季的 1.5 倍。本机 60 例正常值为 7—8 月份的样品。

从表 2 还可看出, 标准差略大于日本及美国的报道。

表 3 为一例正常人试样重复扫描 20 次观察重复性。结果表明, 每组测试数据基本一致, 无明显差异。从原始测量数据中看出, 浓度高的白蛋白的最高值与最低值变动范围仅为 2.78%; 浓度较小的  $\alpha_1$  球蛋白的最高值与最低值变动范围仅为 0.54%。如此的数值变



表 2 60 例正常人血清蛋白电泳正常值

数 据 项 目 机 种		平 均 值			正 常 值 范 围		
		本 机	日 本	美 国	本 机	日 本	美 国
蛋白组分							
Alb		62.64	67.7	59.6	55.56—69.72	61.3—74.1	52.2—67.0
$\alpha_1$		2.69	2.1	3.5	1.51—3.87	1.3—2.9	2.4—4.6
$\alpha_2$		6.86	7.1	10.1	4.48—9.24	4.1—10.1	6.6—13.6
$\beta$		10.1	9.2	11.9	6.9—13.3	7.6—10.8	9.1—14.7
$\gamma$		17.34	13.9	14.8	13.36—21.32	9.3—18.5	9.0—20.6

数 据 项 目 机 种		标 准 差			变 异 系 数 %		
		本 机	日 本	美 国	本 机	日 本	美 国
蛋白组分							
Alb		3.54	3.2	3.70	5.6	4.7	5.2
$\alpha_1$		0.59	0.4	0.55	22	19	15.7
$\alpha_2$		1.19	1.5	1.75	17.4	21	17.3
$\beta$		1.6	0.8	1.4	16.3	8.7	11.7
$\gamma$		3.97	2.3	2.90	11.5	16.5	19.5

注：日本为合河忠氏报道,美国为 Alex, Koplon 报道。

表 3 一例正常人试样重复扫描 20 次数据处理结果

数 据 分 类	正 常 人 血 清 蛋 白 电 泳				
	Alb	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$
平 均 值	68.21	2.32	6.29	7.82	15.28
标 准 差	0.872	0.238	0.394	0.406	0.570
变 异 系 数	1.28%	10.25%	6.2%	5.2%	3.77%

表 4 一例正常人血清制成 39 个电泳试样测试结果

数 据 分 类	Alb	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$
平 均 值	63.78	2.56	7.47	9.25	16.65
标 准 差	1.55	0.41	0.48	0.75	0.94
变 异 系 数	2.4	15.8	6.4	8.1	5.7

动是仪器误差及测试误差所允许的,表示本机性能稳定,重复性良好。

表 4 为一例正常人血清制成 39 个电泳试样,从点样、电泳、透明、扫描和测试分析等全过程出发,观察方法本身的可靠性及本机的稳定性。仅以白蛋白为例,美国报道其变异系数为 3.2,本机实测为 2.4,从而说明本机稳定可靠。

表 5 同一个聚丙烯酰胺凝胶电泳标本扫描 5 次所得结果

扫描次数	$P$	$A$	$\alpha L$	$\alpha'_1$	$T\gamma$	$\beta'_2$	$\beta\gamma$	$Sd_2$	$SB$
1	0.78	56.9	1.95	2.28	8.29	1.19	17.40	6.92	4.24
2	0.90	59.0	1.94	2.23	7.35	1.17	16.98	6.46	3.92
3	0.93	60.0	1.81	2.14	8.24	1.16	15.88	6.24	3.52
4	1.00	57.9	1.87	2.20	8.25	1.30	16.18	6.80	4.43
5	0.74	60.3	1.76	1.89	7.64	1.12	16.11	6.85	3.56

从表 5 可知,凡能识别的蛋白带,只要在光密度计上能扫描出来峰形,本机均能给出定量分析结果,灵敏度适合聚丙烯酰胺凝胶电泳测试分析要求,且重复性良好。

## 2. 本机特点

由于采用了计算机实现电泳自动分析,从而使本机具有如下特点:

1) 自动化程度高、操作简便且不要求操作人员懂计算机就可使用。本机所用软件已经固化,操作者只要将试样装好,一按电钮就可完成自动测试分析并打印出分析报告。从试样扫描完成到给出分析报告,只需 2—3 秒钟,仪器实现了全自动化,较化学定量法计算电泳数值,效率约提高 100 倍。

2) 分峰灵活、分离精度高、灵敏度好。光密度曲线不必过零,谷点也不必过零点均可准确实现峰的分割,且只要适当选择采样时间就可达到所需精度要求。灵敏度好,既可实现血清蛋白电泳定量分析,又可实现多种蛋白组分的凝胶电泳及血清中含量较少的微量蛋白定量分析。

3) 抗干扰能力强,系统稳定可靠。由于采用了自动零点修正,在程序中采取了抗干扰措施,大大提高了系统抗干扰能力,从而使系统稳定可靠,与国外同类机器比较变异系数基本一致,符合质量要求,适于临床使用。

4) 本机采用了微程序控制技术及中断工作方式,因此不仅可以供电泳仪和生化仪使用,而且只要将程序固件稍加改动,就可供其它分析仪器(如工业色谱、质谱仪,分光光度计等分析仪器)使用。

## 五、结 束 语

本课题是计算机在医用电泳自动分析仪中的初次实践。通过实践,使我们体会到,在测量分析仪器中引入微小型计算机,采用中断工作方式、微程序控制技术,一台微小型计算机可同时供几台分析仪器使用(这对提高性能价格比是有利的),易于使测试分析全自动化,并且为进一步研制智能仪器创造了条件。

**参 考 文 献**

- [ 1 ] Alex Kaplan and John Sarory Evaluation of Cellulose-Acetate Electrophoresis System for Serum Protein Fractionation, *Clinical Chemistry*, **11** (1965), 937—942.

**COMPUTER STUDY ON LIGHT DENSITOMETRY  
IN MEDICINE**

LI DA-YOU

(*Beijing Industrial University*)

**ABSTRACT**

This paper deals with the basic principle of the computer technique applied to light densitometer, and develops the mathematical methods that are used in the integration of light density curve and automatic peak detection. The structure scheme of microprogram control computer system, the basic idea of microprogram design of master program and the flow chart are given. The consistence between theoretical analysis and practical results are obtained.