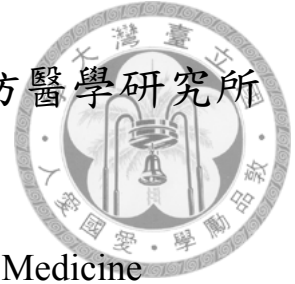


國立臺灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所



碩士論文

Graduate Institute of Epidemiology and Preventive Medicine

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis

血紅素光譜資料特徵之統計模式應用分析

Applications of Statistical Models for Hemoglobin Spectral

Signatures

翁儷珊

Li-Shan Wong

指導教授：蕭朱杏 博士

Advisor: Chuhsing Kate Hsiao, Ph.D.

中華民國 102 年 10 月

October, 2013

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

血紅素光譜資料特徵之統計模式應用分析

Applications of Statistical Models for Hemoglobin
Spectral Signatures

本論文係 翁儷珊 君 (學號 R00849012) 在國立臺灣大學流行病學與預防醫學研究所完成之碩士學位論文，於民國 102 年 7 月 29 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

翁儷珊

(簽名)

(指導教授)

張弘

許怡仁

杜祜康

致 謝




過去總是看著別人描述研究所生涯如何可歌可泣、終生難忘，但當自己終於寫到這一頁時回顧這兩年苦樂參半的日子，最後只想化為一句又一句感謝留在這裡，前人的心路歷程我想我也有點理解了，能修完研究所課程和寫完這本論文是因為我很幸運地得到來自很多人的幫助，我想向你們獻上最高的敬意和祝福，但願你們在自己喜歡的領域都能順利、揮灑自如。

在研究所這段時間我的指導教授蕭朱杏老師是我最感謝的人，當初我懵懵懂懂的進入這個學術殿堂可以順利得到老師的指導是非常幸福的事，大學時代坐在教室聽老師仔細講解生統課內容的記憶猶新，開啟了我對統計的認識與興趣，轉眼到了研究所也有賴老師一步一步溫和耐心的教導我才能走到現在，無論是課程、論文或生活，從老師都會給予我很多觀念的啟發，最後我想向您說一聲：謝謝老師，您辛苦了！另外也感謝洪弘老師、杜裕康老師和許怡仁老師在我的論文口試中給予我的寶貴意見及建議；因為您不吝分享光譜相關的知識才讓我知道如何找出合適的統計模式。過去曾有許多老師在課堂上教到隨機效應模式，希望我在這本論文裡有好好的應用了隨機效應模式在光譜資料的研究上。

而在學習的過程中要感謝所有我遇到的同學與朋友們，你們的鼓勵與幫忙是支持我前進的重要力量，實驗室的學長姐與同學們讓我知道當前該注意和應做的事，特別感謝林玟學長在我課程學習與寫程式上的幫助、謝謝彥雯學姐在最後幫我口試練習和口試紀錄、以及薇真學姐在我寫英文摘要和報告時的建議。一路走來遇到的同學們，雖然我們可能來自不同系所組別，但我很高興有機會與你們討論報告作業、交流意見，讓我了解不同的問題與意見使我收穫良多。


今年夏天我將告別求學生涯走向另一階段，感謝我的家人至今給我的栽培與援助，以後要換成我支持你們，希望這份榮耀與你們共享。最後再次感謝所有我遇到的人，因為有你們存在，讓我對這美好世界的體驗更加深刻。

中文摘要



利用組織細胞各種光譜學反應生理特徵協助生物醫學界的研究或進行醫療臨床上偵測疾病篩檢與治療，已有許多研究進展，近幾年的研究指出有許多疾病及癌症的早期警訊牽涉到組織缺氧與血紅素的含氧或缺氧狀態相關，因此分辨不同類型的血紅素光譜特徵是本研究著重的目標。血紅素能與氧氣結合成氧合血紅素，當紅血球到達組織時，氧氣供應給組織而與血紅素分開，此時血紅素稱為去氧血紅素。氧合血紅素及去氧血紅素在可見光波長範圍具有吸收光的特性，並會影響吸收光譜呈現的型態，過去的研究顯示氧合血紅素與去氧血紅素的吸收光譜相當不同，然而，目前關於血紅素之可見光吸收光譜資料分析的方法尚缺乏廣泛的統計模式研究，因此本研究探討利用統計模式建構血紅素吸收光譜資料之統計模式的可能性。

本研究利用兩個網路公開的氧合血紅素與去氧血紅素吸收光譜資料來源，以及過去學者的研究先觀察光譜的波長與吸收強度之間的型態變化，接著分別建構氧合血紅素與去氧血紅素的統計模式，另依文獻及光譜資料選擇能代表型態變化的資料點，在隨機效應變異數為 400^2 、 500^2 、 600^2 與強度變異數為 100^2 、 200^2 、 300^2 、 400^2 、 500^2 的組合下模擬產生資料，利用交叉驗證法評估所建立的統計模式預測準確率之表現。結果顯示本研究建構的去氧血紅素模式預測去氧血紅素資料時，每一種隨機效應與強度分配的變異數的組合情境所產生的 10 組模擬樣本都有平均約 96~97% 的強度值會在模式預測值的 95% 信賴區間之內，而此模式預測氧合血紅素資料時卻只有平均約 8~17% 的強度值會在模式預測值的 95% 信賴區間之內；至於氧合血紅素模式預測去氧血紅素資料時，每種隨機效應與強度分配的變異數的組合情境所產生的 10 組模擬樣本會有平均約 26~54% 的強度值會在模式預測值的 95% 信賴區間之內，此模式預測氧合血紅素資料時也有平均約 95~96% 的強度值會在模式預測值的 95% 信賴區間之內，結果顯示本研究建構的兩種血紅素吸收光譜統計模式對於同類型血紅素的資料有很高的正確預測率。



本研究發展了簡便的統計模式能分類氧合血紅素與去氧血紅素吸收光譜，但仍有一些限制存在，由於建構模式的依據是假設光子在血紅素的傳遞反應僅有吸收現象，利用比爾朗伯定律得到吸收係數或消光係數代表血紅素吸收光的程度；而且，參考的公開資料是單筆資料，只有波長項目能提供建模，因此所能達到的模式解釋力有限。另外，本研究在建立統計模式時，只揀選數個波長與強度的資料來建立線型或拋物線關係，未來研究可以探討最多應該選擇多少樣本對。此外，建議未來的研究除了多使用實際資料來建模，並應納入其它實驗因素、個人生理特徵等解釋變數，使模式的建立更有彈性，也能提高解釋力及應用在活體測量上。此項光譜分析方法與效用的驗證還需要更多廣泛的研究進行輔助佐證。

關鍵字：血紅素；線性模式；可見光吸收光譜

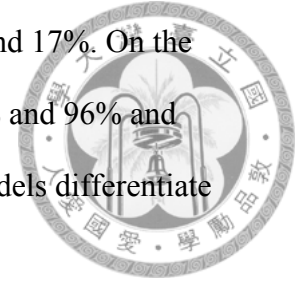
Abstract

The research and applications of optical spectroscopy techniques in medical diagnoses and therapies have advanced greatly in recent years. It has been known that organic compounds have their own unique spectrum signature, and this uniqueness property can be used to perform differentiation. In particular, the change in the oxygen saturation state of hemoglobin plays an important role in the development of many diseases, including early cancer and precancerous lesion performances in humans. Several studies have shown that the visible spectrum signatures of deoxy-hemoglobin and oxy-hemoglobin absorption spectra are different. Unfortunately, not many statistical models have been applied in the analysis of such data. The aim of this study is to construct statistical models to differentiate deoxy-hemoglobin from oxy-hemoglobin based on a probabilistic prediction of optical spectral signatures.

In this study, we first constructed two statistical models for the deoxy-hemoglobin and oxy-hemoglobin absorption spectra signatures, respectively, and then used the models to differentiate the existence of deoxy-hemoglobin and oxy-hemoglobin absorption spectra by their signatures. These models contained random effects to describe the variation between observations and correlation among repeated measurements taken from the same subject. To examine the performance of these models in response to the variation, we simulated deoxy-hemoglobin and oxy-hemoglobin datasets under different variances of random effects and intensities. The datasets were generated based on the optical absorption spectra of hemoglobin observations on websites. After hemoglobin datasets were generated, the predictive accuracies of two statistical models were assessed with cross validation. The results showed that, for deoxy-hemoglobin model, the average of sensitivity was between



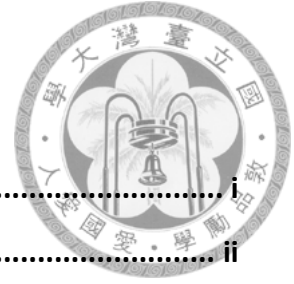
96% and 97% and average of false positive rate was between 8% and 17%. On the other hand, sensitivity of oxy-hemoglobin model was between 95% and 96% and false positive rate between 26% and 54%. In general, these two models differentiate well the deoxy-hemoglobin from oxy-hemoglobin spectrum data.



Some issues and limitations are worth mentioning. First, either the deoxy-hemoglobin or the oxy-hemoglobin spectrum signatures for training and testing data were simulated based on a single data set on web, it is likely that the applicability of the models would be limited. Therefore, the applications on other data from experiments are needed. In addition, due to the heterogeneity among individuals, the repeated measurements on more individuals would help to improve the estimates and prediction of the models. Third, if both deoxy-hemoglobin and oxy-hemoglobin spectrum signatures can be collected from the same individual, then a unify model containing characteristics of both signatures can be developed and a contrast variable can be included in the model. Future research can extend our statistical model considered here to have a better performance in the inference of observations from deoxy-hemoglobin and oxy-hemoglobin spectrum.

Keywords: hemoglobin; linear model; optical spectroscopy

目 錄



致 謝.....	i
中文摘要.....	ii
ABSTRACT.....	iv
圖目錄.....	vii
表目錄.....	viii
第一章 研究目標與動機.....	1
第一節 光譜學應用與組織吸收光譜.....	1
第二節 成人血紅素與胎兒血紅素吸收光譜.....	2
第三節 研究目標.....	3
第二章 以相對強度建立血紅素光譜隨機效應模式.....	5
第一節 去氧血紅素吸收光譜之線性混合模式.....	5
第二節 氧合血紅素吸收光譜之線性模式.....	8
第三章 模擬研究.....	11
第一節 模擬資料來源與模擬方法.....	11
第二節 模擬結果.....	14
第四章 討論.....	16
參考文獻.....	18

圖目錄



圖一 Dr. SCOTT PRAHL 的血紅素吸收光譜圖	<u>2121</u>
圖二 ZIJLSTRA <i>et al.</i> 的成人與胎兒血紅素吸收光譜圖.....	<u>2222</u>

表目錄



表一 去氧血紅素模式對去氧血紅素測試資料的平均正確預測率	<u>232</u> 3
表二 去氧血紅素模式對氧合血紅素測試資料的平均正確預測率	<u>242</u> 4
表三 氧合血紅素模式對去氧血紅素測試資料的平均正確預測率	<u>252</u> 5
表四 氧合血紅素模式對氧合血紅素測試資料的平均正確預測率	<u>262</u> 6

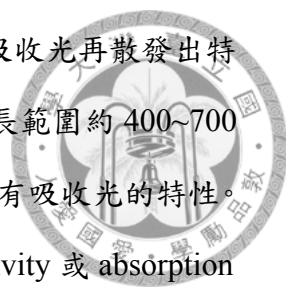
第一章 研究目標與動機



第一節 光譜學應用與組織吸收光譜

在光譜學上，光可以表達為波長的函數，並能依據不同的波長範圍區分光譜類型。過去數十年間已經有許多研究針對各種類型的光譜特性，發展在生物醫學方面的應用，期望藉由光譜測量的機制促進生物醫學診斷技術，達到非侵入性或低侵入性的臨床上人體內及時的組織診斷。一般而言，其動機來自於減少手術切除組織檢體的需求、提供大範圍組織抽取隨機組織檢體的監測、或是評估手術切除範圍等目標。透過各式光譜照射細胞分子時吸收或散射能量傳遞的資訊，使研究者能了解人體組織內微觀層級的分子結構改變情形，有助於生物醫學界在研究或臨床上判斷人體在健康與疾病狀態的轉換以及疾病的篩檢與治療[1-3]。目前已應用在臨床上的技術例如利用近紅外線光譜(near infrared spectroscopy, NIR)波長較長，可穿透較深層組織的特性所製作儀器監測新生兒的腦部組織含氧量[4]，螢光影像(fluorescence imaging)用於乳房腫瘤的偵測[5]等，另外也有許多利用各種光譜在正常組織與腫瘤組織表現上的差異，而開發的癌症診斷工具的研究在測試中[6-9]，這些研究與應用都是奠基於對人體組織的組成分子在光譜學上的特性，因此分辨組織在光譜學上呈現的特徵十分重要。

當一個外來光源照射在人體組織上時，光在組織中的傳遞反應可分為主要幾種類型，包括菲涅耳反射(Fresnel reflection)、彈性及非彈性散射(elastic scattering and inelastic scattering)、吸收等，若是組織內存在氧合血紅素及去氧血紅素(oxy-hemoglobin and deoxy-hemoglobin)、黑色素(melanin)、肌紅蛋白(myoglobin)與水等發色物質(chromophore)，則除了水之外，由於其內含 NADP⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)或 NADPH(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen)、黃素(flavin)、紫質(porphyrin)等分子會在波長範圍約介於



100~400 nm 的紫外光(ultraviolet, UV)或近紫外光(near-UV)中吸收光再散發出特別的螢光，因此有可能提供分辨組織診斷參考的資訊，而在波長範圍約 400~700 nm 的可見光區段則主要是氧合血紅素、去氧血紅素及黑色素具有吸收光的特性。另外，組織中發色物質的存在會影響組織的吸收係數 (absorptivity 或 absorption coefficient)，吸收係數亦可稱為消光係數(extinction coefficient)，表示不考慮散射之下，光經過組織時依據比爾朗伯定律(Beer-Lambert's law)，穿透該組織的光強度不只隨著通過的距離、濃度而減低，還會受到該組織對光的吸收特性影響，此特性可用一個吸收係數來代表，若將組織的照射光波長與對應的吸收係數依序紀錄則成為該組織的吸收光譜。

血紅素與氧氣也是重要因素之一。血紅素負責攜帶氧氣至人體各處，血紅素能與氧氣結合成氧合血紅素，當紅血球到達組織時，氧氣供應給組織而與血紅素分開，此時血紅素稱為去氧血紅素。依據先前的研究顯示氧合血紅素與去氧血紅素的吸收光譜相當不同，氧合血紅素的吸收光譜尖峰約在 400~600 nm 波長範圍，去氧血紅素的吸收光譜尖峰則會在 400~850 nm 波長範圍出現。另一個常見的光吸收物是黑色素，對光的吸收波長範圍約為 330~700 nm，另外在 UV 光譜中也具有高吸收率，因此利用對於光吸收物狀態擁有獨特性的吸收係數，可以從測量物質的吸收光譜中推斷每個光吸收物的濃度[10]。目前的研究指出，許多疾病及癌症的早期警訊牽涉到組織缺氧的生理特徵，並且可能有部分與血紅素的含氧或缺氧狀態相關，血紅素也是光動力治療(Photodynamic therapy, PDT)時作為組織的主要光吸收物[3, 6, 10-12]，因此本研究將著重在探討氧合血紅素與去氧血紅素的吸收光譜特徵上。

第二節 成人血紅素與胎兒血紅素吸收光譜

人體紅血球中的血紅素由四個含有紫質的血紅蛋白鏈組成，組成血紅素的血紅蛋白鏈常見的類型可區分為 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 等，由兩個 α 與兩個 β 蛋白鏈構成

「成人血紅素(adult hemoglobin, HbA)」，是成人體內血紅素最主要的類型；在胎兒及剛出生的嬰兒的血紅素類型則是由兩個 α 與兩個 γ 蛋白鏈組成「胎兒血紅素(fetal hemoglobin, HbF)」，這佔了多數比例，但在成人血紅素中相對只佔少數比例。研究指出，胎兒為了從母體血中獲得足夠的氧氣所發展的胎兒血紅素具有比成人血紅素更強的氧氣親和力，但在出生約六個月後胎兒血紅素將會被成人血紅素取代[13-15]。

成人血紅素與胎兒血紅素吸收光譜型態十分相似，但 Zijlstra *et al.* 及 Zwart *et al.* 的研究指出兩者在可見光波長範圍內的吸收係數之間仍有些微但顯著的差異存在[16, 17]。不過，Mendelson *et al.* 與 Harris *et al.* 對於 650~1000 nm 波長範圍的吸收光譜研究結果顯示並未發現高比例的胎兒血紅素與成人血紅素之間吸收度有明顯差異，並認為測量血紅素的氧氣飽和程度時不需要特別注意兩者的落差[15, 18]。考量先前的研究並未有一致性的結論，在本研究中對於成人血紅素與胎兒血紅素的光譜資料分析仍分別進行，並比較結果。

血紅素存在於血液中的紅血球，但血紅素的光譜學性質並不能完全代表血液的表現，兩者的落差來自於血球容積比(hematocrit, Hct)、血流流動及速度造成的剪應力(shear stress)、滲透壓(osmolality)與血氧濃度等生理參數，這些都可能影響血液對光的吸收及散射程度的高低。由實驗結果的分析可發現在波長 400~1200 nm 時雖然血液的吸收係數會隨著血紅素的吸收係數趨勢變動，波長超過 1200 nm 時血液的吸收係數卻是隨著水的吸收係數趨勢變動，即使是血紅素濃度相同的血紅素溶液及全血液溶液，前者的吸收係數會較小，因此應用血紅素的吸收係數在人體內測量時仍有許多因素需要考慮[19]。

第三節 研究目標

在科技的進展之下，光譜學的探測儀器能做到逐步微小輕量化，使之能便利移動與攜帶，跨越將組織的微小光譜資訊傳遞出人體內的障礙；再加上可見光有

透過光纖容易傳遞、便宜及具有適合人體內偵測的潛力等優點，因此，若能以血紅素含氧量的可見光吸收光譜辨別正常組織與腫瘤組織，並加以量化建立光譜之統計模式，則未來有可能可以將此技術發展成為快速診斷的方法。

近年來已有研究顯示利用不同組織的細胞分子組成在光譜學上的特性加上統計方法的應用，可區分正常組織和腫瘤組織[6-9]，針對乳癌及子宮頸上皮內贅瘤(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)研究的結果發現正常組織和朝致癌方向發展的組織會有血紅素含氧量的差異，反應在可見光吸收光譜圖形上會呈現不同的特徵形態，例如在波長 530 nm 與 550 nm 附近範圍之下的吸收光譜通常有較高的吸收強度，學者推測可能與癌化組織的血管新生作用(neovascularization)和細胞內酵素活動有關[6, 20]。

然而目前關於血紅素含氧量之可見光吸收光譜資料分析的方法尚缺乏廣泛的統計研究，因此本研究的目標即是探討利用線性模式與隨機效應建立血紅素吸收光譜資料之統計模式的可能性。本研究以下將先討論線性模式與隨機效應為何適用於光譜資料之分析，接著將以現有文獻的資料、佐以模擬研究，來探討所建立的統計模式預測準確率之表現。

第二章 以相對強度建立血紅素光譜隨機效應模式



不同組織的吸收光譜有不同的型態變化，由過去若干研究可知人體組織中之氧合血紅素與去氧血紅素的吸收光譜圖形在可見光波長範圍中大約 530 nm、550 nm 和 570 nm 之處強度有較為明顯波峰與波谷起伏差異的現象[2, 3, 10, 16, 21, 22]。氧合血紅素光譜形狀近似傾斜的 M 字型，去氧血紅素光譜形狀則近似單峰的鐘形曲線。如同先前研究中指出人體組織的血紅素(Hb 和 HbO₂)含氧多寡會影響顏色呈現的特色，若組織中氧合血紅素越多，則在 530 nm 和 570 nm 波長範圍之間的光吸收度越大，讓氧合血紅素呈現的顏色偏向鮮紅色；反之組織中氧合血紅素越少時，在 530 nm 和 570 nm 波長範圍之間的光吸收度則越小，讓氧合血紅素呈現的顏色偏向暗紅色。以下將根據此特徵分別建立氧合血紅素及去氧血紅素的吸收光譜統計模式。

第一節 去氧血紅素吸收光譜之線性混合模式

由先前研究得到的去氧血紅素吸收光譜圖形觀察顯示去氧血紅素在 500 nm 至 600 nm 的可見光波長範圍中呈現一個單峰拋物線並在大約 550 nm 鄰近波長有一個吸收強度的相對極大值，本研究以此強度相對極大值特徵為依據，建構去氧血紅素吸收光譜之線性混合模式(linear mixed-effects model)，描述如下：

$$Y_{ijk}/10000 = \beta_0 + \beta_1(X_{ijk} - \bar{X}) + \beta_2(X_{ijk} - \bar{X})^2 + \alpha_i + \epsilon_{ijk},$$

$$\alpha_i \sim N(0, \sigma_\alpha^2),$$

$$\epsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2),$$

其中，下標 i 代表第 i 個樣本， j 則代表第 i 個樣本的第 j 個波長， k 則代表第 i 個樣本在第 j 個波長之下的第 k 個重複測量值。樣本隨機效應 α_i 表示隨著第 i 個樣本所特有的強度效應值，這個變數也能同時描述同一個樣本下不同測量的觀察

值之間的相關性；此外，這個隨機變數的變異數代表樣本與樣本之間的差異性 (heterogeneity)。其他變數說明為：

β_m ：迴歸模式係數， $m=0, 1, 2$ 。

Y_{ijk} ：第 i 個樣本、第 j 個波長下、第 k 次吸收光譜強度重複測量值。

X_{ijk} ：第 i 個樣本、第 j 個波長下、第 k 次吸收光譜強度重複測量值所對應的波長，範圍為 $500 \text{ nm} \leq X_{ijk} \leq 600 \text{ nm}$ 。

\bar{X} ：所有樣本、波長之吸收光譜強度重複測量值所對應的波長 X_{ijk} 之平均值。

此模式另外假設 $Cov(X_{ijk}, \alpha_i) = 0$ 且 $Cov(\epsilon_{ijk}, \alpha_i) = 0$ ，以表示誤差項之間不具有相關性。此模式假設隨機效果服從一個平均值為 0、變異數為 σ_α^2 的常態分配，因此隨機效果變異數的估計值可以表示樣本之間的歧異性。

此外，關於模式中是否需要放入此隨機效果反應樣本間差異性的探討，本研究 Akaike 模型選取資訊準則 (Akaike information criterion, 簡稱 AIC) 和貝氏模型選取資訊準則 (Bayesian information criterion, 簡稱 BIC) 代表較佳的模式，因此比較模式中有無放入隨機效果之下的估計結果後，因上述模式的 BIC 與 AIC 指標以及誤差項變異數估計值較小，顯示此模式的變數項目組合相對於未放入隨機效果的模式為佳，故選擇上述模式為最佳的模式。

上述之線性混合效應模式假設波長與強度之間有線性關係，這個假設在考慮去氧血紅素在 500~600 nm 波長範圍間只有單一相對極大值強度的資料型態之下具備合理性，但對於氧合血紅素的吸收光譜在相同波長範圍中的吸收強度型態具有相對極大值以及相對極小值強度存在時，此模式即不適合表達光譜波長與強度之間的關係，因此氧合血紅素的強度值應有大部分比例將會落於此模式的強度期望值 95% 信賴區間之外，同時其波長與強度的關係應另外設計模式表達。

一旦模式建立完畢，在估計模式的方法上，本研究採用交叉比對的方式檢視模式的預測能力，先將樣本資料區分為兩組，一組作為訓練資料集 (training dataset) 估計模式參數，另一組則作為測試資料集 (testing dataset)，即另外給定一組樣本





的強度及對應波長資料，利用波長帶入模式而得到模式預測強度的估計值以及 95%的信賴區間，接下來再檢查樣本的強度值是否被該信賴區間所涵蓋以測試模式預測的準確度表現。代入模式的估計值可表示如下：

吸收光譜強度預測值

$$\begin{aligned} &= \text{截距項估計值} + \text{係數估計值} \times (\text{波長} - \text{波長平均值}) + \text{係數估計值} \\ &\quad \times (\text{波長} - \text{波長平均值})^2 + \text{該樣本的隨機效果估計值} \end{aligned}$$

至於吸收光譜強度預測值 95%信賴區間之計算則因假設吸收光譜強度值 \widehat{Y}_{ijk} 服從 t 分配，期望值為模式預測值，模式預測值的變異數在假設 $Cov(X_{ijk}, \alpha_i) = 0$ 且 $Cov(\epsilon_{ijk}, \alpha_i) = 0$ 時估計方式如下：

$$\begin{aligned} &Var(\widehat{Y}_{ijk}) \\ &= \beta_1^2 Var((X_{ijk} - \bar{X})) + \beta_2^2 Var((X_{ijk} - \bar{X})^2) + Var(\alpha_i) + Var(\epsilon_{ijk}) \\ &\quad + \beta_1 \beta_2 Cov((X_{ijk} - \bar{X}), (X_{ijk} - \bar{X})^2), \end{aligned}$$

因此，根據分配可得 $E(\widehat{Y}_{ijk})$ 其 95%信賴區間為

$$\left(\widehat{Y}_{ijk} - t_{df, \frac{0.05}{2}} \sqrt{Var(\widehat{Y}_{ijk})}, \widehat{Y}_{ijk} + t_{df, \frac{0.05}{2}} \sqrt{Var(\widehat{Y}_{ijk})} \right)。$$

換句話說，一旦計算了每個樣本在固定波長範圍中的吸收光譜強度預測值 95%信賴區間後，再將測試資料集中的每個樣本的吸收光譜檔案強度值與模式預測值 95%信賴區間相比，檢視其是否在 95%信賴區間範圍內，並計算每個吸收光譜檔案中的去氧血紅素資料有多少比例的強度值是在 95%信賴區間範圍內，作為模式表現的參考。

另外，由於估計模式時只利用樣本中去氧血紅素或氧合血紅素資料的其中一種類型，因此若以去氧血紅素資料建立的模式為例，以同一個模式建立的 95%信賴區間就可以來偵測新的去氧血紅素是否能真實的被偵測成去氧血紅素，成功的比例即為真陽性率(true positive rate)，亦即敏感度(sensitivity)的估計。而氧合血紅素的光譜若被偵測成去氧血紅素，該比例即為偽陽性率(false positive rate)。下一章將以模擬研究來探討含有隨機效應的去氧血紅素模式預測準確率的表

現。



第二節 氧合血紅素吸收光譜之線性模式

同樣由先前研究的結果觀察氧合血紅素吸收光譜圖形可知在 500 nm 至 600 nm 的可見光波長範圍中其吸收光譜強度變化相對去氧血紅素較為複雜，在大約 530 及 570 nm 鄰近波長各有一個吸收強度的相對極大值，而 550~560 nm 鄰近波長則呈現有一個吸收強度的相對極小值的型態，因此若以 560 nm 為界線可將氧合血紅素的吸收光譜圖形視為由 500~560 nm 以及 560~600 nm 波長範圍中的兩個開口向下的單峰拋物線組成，以此兩個強度相對極大值特徵為依據所建構的氧合血紅素吸收光譜之線性模式描述如下：

$$Y_{ijk}/10000 = I_{ijk} \times [\alpha_0 + \alpha_1(X_{ijk} - \bar{X}) + \alpha_2(X_{ijk} - \bar{X})^2] + (1 - I_{ijk}) \times [\beta_0 + \beta_1(X_{ijk} - \bar{X}) + \beta_2(X_{ijk} - \bar{X})^2] + \epsilon_{ijk},$$
$$\epsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2),$$

模式中的下標 i 代表第 i 個樣本， j 則代表第 i 個樣本的第 j 個波長， k 則代表第 i 個樣本在第 j 個波長之下的第 k 個重複測量值， I_{ijk} 為指標函數(indicator function)，表示隨著第 i 個樣本第 j 個波長下第 k 次吸收光譜強度重複測量值所對應的波長，若波長小於等於 560 nm 時， $I_{ijk} = 1$ ；在其他情況下則 $I_{ijk} = 0$ ，表示當波長小於等於 560 nm 時，波長與強度的關係由在 530 nm 鄰近波長具有強度相對極大值的拋物線模式所解釋，而波長大於 560 nm 時波長與強度的關係由在 570 nm 鄰近波長具有強度相對極大值的拋物線所解釋。至於其他變數說明如下：

α_n, β_m ：迴歸模式係數， $n=0, 1, 2$ ； $m=0, 1, 2$ 。

Y_{ijk} ：第 i 個樣本、第 j 個波長下、第 k 次吸收光譜強度重複測量值。

X_{ijk} ：第 i 個樣本、第 j 個波長下、第 k 次吸收光譜強度重複測量值所對應的波長，範圍為 $500 \text{ nm} \leq X_{ijk} \leq 600 \text{ nm}$ 。

\bar{X} ：所有樣本與波長下，吸收光譜強度重複測量值所對應的波長之平均值。

如同建構去氧血紅素模式時討論模式中是否需要放入隨機效果項目反應樣本之間的差異性，本研究在建構氧合血紅素模式時也比較了模式中有無放入隨機效果之下的估計結果。因上述模式的 BIC 與 AIC 指標以及誤差項變異數估計值在有無放入隨機效果前後並無明顯差異，顯示未放入隨機效果的模式即可描述氧合血紅素在 500~600 nm 波長範圍中波長與強度之間的關係，故本研究的氧合血紅素模式選擇只採用線性模式而不加入隨機效果項目。

此模式呈現氧合血紅素在 530 及 570 nm 波長鄰近範圍各有一個強度相對極大值的吸收光譜特徵，因此合理預期若有一組新的血紅素樣本資料時，氧合血紅素的強度值應有大部分比例將會落於此模式的強度期望值 95%信賴區間之內，另一方面，多數比例的去氧血紅素波長與強度之間的關係則是不適合以此模式加以解釋而無法被此模式的強度期望值 95%信賴區間準確預測。

雖然本模式以兩個二次項的線性模式組成，但因樣本中的每一個波長只會對應到一個二次項模式，即 $500 \text{ nm} \leq X_{ijk} \leq 560 \text{ nm}$ 時氧合血紅素吸收光譜波長與強度的關係以第一個拋物線 $E(Y_{ijk}) = I_{ijk} \times [\alpha_0 + \alpha_1(X_{ijk} - \bar{X}) + \alpha_2(X_{ijk} - \bar{X})^2]$ 描述，當 $560 \text{ nm} < X_{ijk} \leq 600 \text{ nm}$ 時氧合血紅素吸收光譜波長與強度的關係以第二個拋物線 $E(Y_{ijk}) = (1 - I_{ijk}) \times [\beta_0 + \beta_1(X_{ijk} - \bar{X}) + \beta_2(X_{ijk} - \bar{X})^2]$ 描述，因此對每一個波長的強度估計值可表達如下：

吸收光譜強度預測值

$$\begin{aligned} &= \text{截距項估計值} + \text{係數估計值} \times (\text{波長} - \text{波長平均值}) + \text{係數估計值} \\ &\quad \times (\text{波長} - \text{波長平均值})^2 \end{aligned}$$

在此吸收光譜強度預測值 95%信賴區間之計算與去氧血紅素模式相似，同樣假設吸收光譜強度值 \widehat{Y}_{ijk} 服從 t 分配，期望值為模式預測值，模式預測值的變異數估計方式如下：

$$\begin{aligned}
& \text{Var}(\widehat{Y}_{ijk}) \\
&= \beta_1^2 \text{Var}(X_{ijk} - \bar{X}) + \beta_2^2 \text{Var}(X_{ijk} - \bar{X})^2 + \text{Var}(\epsilon_{ijk}) \\
&+ \beta_1 \beta_2 \text{Cov}(X_{ijk} - \bar{X}, (X_{ijk} - \bar{X})^2),
\end{aligned}$$



因此其 95%信賴區間為

$$\left(\widehat{Y}_{ijk} - t_{df, \frac{0.05}{2}} \sqrt{\text{Var}(\widehat{Y}_{ijk})}, \widehat{Y}_{ijk} + t_{df, \frac{0.05}{2}} \sqrt{\text{Var}(\widehat{Y}_{ijk})} \right).$$

對於氧合血紅素模式，本研究也同樣採用交叉比對的方式檢視模式的預測能力，先計算每個樣本在固定波長範圍中的吸收光譜強度預測值 95%信賴區間後，接著檢視測試資料集中的每個樣本的吸收光譜檔案強度值是否在模式的 95%信賴區間範圍內，並計算每個吸收光譜檔案中的氧合血紅素資料有多少比例的強度值是在 95%信賴區間範圍內作為模式表現的參考。

由於本研究中估計氧合血紅素模式時與估計去氧血紅素模式的方法相同，只利用樣本中去氧血紅素或氧合血紅素資料的其中之一種類型，因此與去氧血紅素模式的結果類似，利用不同類型血紅素的估計結果也能計算真陽性率或敏感度以及偽陽性率。下一章將利用模擬研究來探討此模式的表現。

第三章 模擬研究



在上一章以氧合血紅素及去氧血紅素的吸收光譜特徵建構模式後，本章節的模擬研究分為兩個部分，首先描述模擬資料的來源及模擬方法，利用模擬資料進行交叉比對驗證，評估氧合血紅素及去氧血紅素吸收光譜之統計模式分別能否正確將未知是否為氧合血紅素的光譜分類成氧合血紅素，也將去氧血紅素的光譜正確分類成去氧血紅素，最後以資料正確分類的比例作為兩個模式預測表現的推論依據。

第一節 模擬資料來源與模擬方法

1. 模擬資料來源

本研究模擬氧合血紅素及去氧血紅素的資料取自兩個來源，其中之一為 Zijlstra *et al.* 研究並發表的成人血紅素及胎兒血紅素吸收光譜，其中包含了 450~800 nm 波長範圍的氧合血紅素及去氧血紅素吸收光譜資料[23]。另一個是來自奧勒岡醫學雷射中心(Oregon Medical Laser Center)的 Dr. Scott Prah 使用 W. B. Gratzer, Medical Research Council Laboratories, Holly Hill, London 與 N. Kollias, Wellman Laboratories, Harvard Medical School, Boston 的資料整理而得波長範圍 250~1000 nm 的氧合血紅素及去氧血紅素吸收光譜[24]。

每一筆吸收光譜資料都包含了兩項資訊，一項是波長(單位為 nm)，另一項則是光吸收強度，以消光係數表示，Dr. Scott Prah 的資料單位為 $\text{cm}^{-1}/\text{mole}$ ，Zijlstra *et al.* 的資料單位為 $\text{cm}^{-1}/\text{millimole}$ ，為了後續結果的比較，本研究將單位都轉換為 $\text{cm}^{-1}/\text{mole}$ 。所有 Zijlstra *et al.* 及 Dr. Scott Prah 的吸收光譜資料都是從測量波長的起始點開始，每一筆波長對應一個強度值，並以每 2 nm 為間隔呈現，其波長與強度的圖形可見 [圖一圖一](#)與 [圖二圖二](#)。



2. 模擬資料方法

觀察 Dr. Scott Prahl 與 Zijlstra *et al.* 發表之氧合血紅素及去氧血紅素吸收光譜在可見光波長範圍的形態特徵後，先選擇能呈現吸收光譜主要型態變化的 9 筆資料，即波長 536、542、548、554、560、566、572、578、584 nm 以及其對應的吸收光譜強度模擬產生資料，對於模擬資料產生的步驟說明如下：

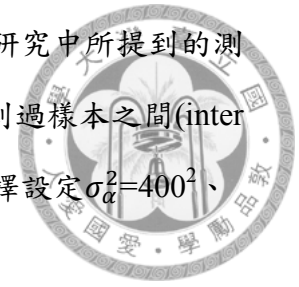
- (1) 針對每個樣本 $i (i=1, \dots, 20)$ ，先從常態分配 $N(0, \sigma_\alpha^2)$ 模擬出隨機效應 α_i ，代表同一個樣本的不同部位測量值之間、或是重複測量值之間的相關性， $\sigma_\alpha = 400、500、600$ ，本研究利用不同的 σ_α^2 數值設定所產生不同的資料，來測試及了解模式在不同的情境下表現的變化。
- (2) 研究中假設第 i 個樣本第 j 個波長下第 k 次吸收光譜強度重複測量值所對應的波長 X_{ijk} 會服從常態分配 $N(X_{ij}, \sigma_x^2)$ ，這裡的 X_{ij} 為從文獻資料中所選擇的波長數值，即 $X_{ij} = 536、542、548、554、560、566、572、578、584$ nm，並假設 $\sigma_x^2 = 1$ 。至於上述波長對應的氧合血紅素及去氧血紅素強度 Y_{ijk} ，也假設其服從常態分配 $N(Y_{ij}, \sigma_y^2)$ ，在此 Y_{ij} 為從文獻資料中所選擇的波長所對應的氧合血紅素及去氧血紅素光吸收強度，即氧合血紅素及去氧血紅素在 536、542、548、554、560、566、572、578、584 nm 時的強度數值， $\sigma_y = 100、200、300、400、500$ ，與 σ_α^2 的設定相似；本研究對於 σ_y^2 ，也利用不同的數值設定產生不同的資料，以便了解在 σ_α^2 與 σ_y^2 不同的數值組合情境下模式預測能力表現的變化。
- (3) 本研究對於每筆樣本資料中的氧合血紅素與去氧血紅素模擬資料為分別生成，但生成的過程相似，都是先從上述假設的隨機效應服從的常態分配 $N(0, \sigma_\alpha^2)$ 隨機選取 20 個數值，表示第 1~20 個樣本的隨機效應 $\alpha_i (i=1, \dots, 20)$ ，之後從波長與強度服從的常態分配 $N(X_{ij}, \sigma_x^2)$ 及 $N(Y_{ij}, \sigma_y^2)$ 各隨機選取 5 個數值，表示第 i 個樣本第 j 個波長下第 k 次重複測量值對應的吸收光譜波長與

強度，最後將得到的吸收光譜強度值加上隨機效應 α_i 的數值成為樣本資料的模擬強度值。研究中會將上述生成的氧合血紅素與去氧血紅素資料的過程在每種 σ_α^2 與 σ_y^2 的情境組合下重複 10 次以產生 10 組重複樣本資料，並分別進行兩次生成資料的過程，以獲得訓練資料集(training data)與測試資料集(testing data)。

以波長 536 nm 時 Zijlstra *et al.* 的成人氧合血紅素與去氧血紅素資料模擬為例，氧合血紅素在第一個所選擇的波長 536 nm 時的第一組樣本資料生成方式為先從常態分配 $N(0, \sigma_\alpha^2)$ 隨機抽取 1 個數值作為第一組樣本的隨機效應 α_1 ，常態分配 $N(536, 1)$ 模擬出 5 個波長約在 536 nm 的波長數值作為 X_{1jk} ($j=1, k=1,2,\dots,5$) 的值，由於 Zijlstra *et al.* 的成人氧合血紅素在 536 nm 時的強度值為 $52880\text{cm}^{-1}/\text{mole}$ ，因此從 $N(52880, \sigma_y^2)$ 中模擬出 5 個對應的值，再將此 5 個值都加上 α_1 即為模擬的氧合血紅素強度值 Y_{1jk} ($j=1, k=1,2,\dots,5$)；而在去氧血紅素在第一個波長 536 nm 的第一組樣本資料生成方式與氧合血紅素相似，也是先從常態分配 $N(0, \sigma_\alpha^2)$ 隨機抽取 1 個數值作為第一組樣本的隨機效應 α_1 ，常態分配 $N(536, 1)$ 模擬出 5 個波長約在 536 nm 的波長數值作為 X_{1jk} ($j=1, k=1,2,\dots,5$) 的值。由於 Zijlstra *et al.* 的成人去氧血紅素在 536 nm 時的強度值為 $37420\text{cm}^{-1}/\text{mole}$ ，因此從 $N(37420, \sigma_y^2)$ 模擬出 5 個對應的值，再將此 5 個值都加上 α_1 即為模擬的去氧血紅素強度值 Y_{1jk} ($j=1, k=1,2,\dots,5$)。將氧合血紅素與去氧血紅素模擬得到的波長與強度數值合併，即為第一組樣本中波長為 536 nm 時的模擬資料。

本研究以 Dr. Scott Prah 與 Zijlstra *et al.* 的血紅素資料依據上述過程在每種 σ_α^2 與 σ_y^2 的情境組合下分別生成 10 組氧合血紅素與去氧血紅素資料，每組資料假設有 20 個樣本，每個樣本有 45 筆氧合血紅素波長與強度資料以及 45 筆去氧血紅素波長與強度資料。模擬上述資料時，因波長通常在已經定義好的小範圍中變化，所以選擇 $\sigma_x^2 = 1^2$ 。在設定隨機效應分配與強度分配的變異數時考量了 Dr. Scott

Prahl 與 Zijlstra *et al.* 的血紅素資料間變異程度，Zijlstra *et al.* 在研究中所提到的測量樣本間強度變異數值的大小[16]與 Jacques, S. L. 在研究中提到過樣本之間(inter sample)與樣本之內(within sample)的變異常常很大[2]，所以選擇設定 $\sigma_{\alpha}^2=400^2$ 、 500^2 、 600^2 與 $\sigma_y^2=100^2$ 、 200^2 、 300^2 、 400^2 、 500^2 。

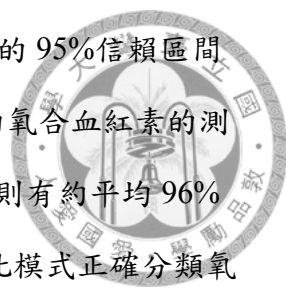


第二節 模擬結果

將前述生成之模擬光譜資料放入氧合血紅素與去氧血紅素模式估計參數後，另以另一組獨立資料測試兩個模式預測準確率的結果如表一表一至表四表四所示。

以去氧血紅素模式的結果而言，其對於 Dr. Scott Prahl、Zijlstra *et al.* 成人血紅素與胎兒血紅素為依據產生的去氧血紅素資料預測準確率上，無論隨機效應分配與強度分配的變異數是在何種組合情境之下，每種情境的 10 筆模擬資料都可以有平均 96% 以上的強度值會在模式預測值的 95% 信賴區間範圍內，且在強度分配的變異數固定下，隨著隨機效應分配的變異數增加，模式平均正確預測率有略微增加的趨勢。例如以 Zijlstra *et al.* 成人血紅素為依據的模擬結果顯示強度分配的變異數 $\sigma_y^2=500^2$ 時， $\sigma_{\alpha}^2=400^2$ 時模式平均正確預測率為 96.70%， $\sigma_{\alpha}^2=600^2$ 時模式平均正確預測率增加為 97.13%。至於此模式對於氧合血紅素資料的排除能力上，以 Dr. Scott Prahl、Zijlstra *et al.* 成人血紅素與胎兒血紅素為依據產生的氧合血紅素資料在各種強度分配與隨機效應分配的變異數組合下分別約有 14~17%、8~9%、11% 的強度值會在去氧血紅素模式強度預測值的 95% 信賴區間範圍內，表示仍有部分比例的氧合血紅素強度值無法被此模式正確分類，因此依照前一章對於敏感度與偽陽性率的定義，去氧血紅素模式的敏感度約為 96~97%，偽陽性率約為 8~17%，依據強度來源資料的不同而有不同的百分比。

同理在氧合血紅素模式方面，交叉驗證的結果顯示以 Dr. Scott Prahl 血紅素資料為依據產生的氧合血紅素測試資料集在每種強度分配與隨機效應分配的變



異數情境組合下都有約平均 95%的強度值會在模式強度預測值的 95%信賴區間之內，而以 Zijlstra *et al.* 成人血紅素與胎兒血紅素為依據產生的氧合血紅素的測試資料集在每種強度分配與隨機效應分配的變異數情境組合下則有約平均 96%以上的強度值會在模式強度預測值的 95%信賴區間之內，表示此模式正確分類氧合血紅素強度值的敏感度約為 95~96%，強度分配或隨機效應分配的變異數的增減對於結果並無明顯影響。若將去氧血紅素測試資料集以本模式預測的結果上，以 Dr. Scott Prahl 血紅素資料為依據產生的去氧血紅素測試資料集與以 Zijlstra *et al.* 成人血紅素與胎兒血紅素為依據產生的去氧血紅素測試資料集呈現的結果有所差異，無論是強度分配與隨機效應分配的變異數情境組合中，前者產生的去氧血紅素資料約有平均 54%的強度值會在模式強度預測值的 95%信賴區間之內，後者產生的成人與胎兒去氧血紅素資料則是平均約為 26~27%，顯示若以此模式預測去氧血紅素的強度值將有一定比例的資料被歸類為氧合血紅素，本模式的偽陽性率也依據產生資料的來源不同而有不同的百分比。

整體而言，即使氧合血紅素與去氧血紅素模式對於同類型血紅素的正確預測能力平均都能達到 95%以上，而對於不同類型的血紅素的正確預測能力相對不佳，但為了減低對不同類型血紅素的錯誤分類率，建議在未知類型的血紅素資料分類時應以兩種模式分析後並比較結果為佳，若此資料能被兩種血紅素模式之一預測而被另一種血紅素模式排除在強度預測值的 95%信賴區間之外時，依上述研究結果顯示可合理推測此未知類型血紅素被正確分類的機率會較高。

第四章 討論



本研究嘗試以氧合血紅素以及去氧血紅素的吸收光譜建構兩者的統計模式，利用了網路公開的資料建構模式，並且在考慮檢測樣本之間可能常有極高的異質性、同一樣本的不同部位或是重複測量值之間的相關性存在之下模擬資料，利用建構的兩個模式檢測未知樣本之後可以發現，本文所建立的統計模式對於同類型的資料有極高的正確分類率，由目前的研究結果得到以下幾個結論與未來研究改善建議作為未來分析的目標。

首先，本研究存在一些限制，因為本研究參考的公開資料是單筆資料，而模擬假設的常態分配的期望值與變異數由該單筆資料而來，對於研究中的分布假設、以及參數的假設都略為強烈。雖然去氧血紅素使用的隨機效應模式以及氧合血紅素使用的線性模式有極為廣泛的應用可能性，但是本研究只使用波長來建模，因此所能達到的模式解釋力有限，如果能將其它納入實驗因素、個人生理特徵等解釋變數，不僅能提高解釋力，也能與其他現存模式比較。現存模式雖為數學模式，而非統計模式，但以期望值或是估計誤差來做為比較基準或許是不錯的選擇。建議未來的研究如有可能，應使用實際資料來建模，並收集實驗儀器參數、實驗環境設定、實驗對象的背景因素等資料，令架構模式的選擇更有彈性，之後再利用另外的獨立樣本來驗證，這樣將能提高研究結果的說服力。

其次，本研究中建構模式的依據是假設光子照射血紅素時的傳遞反應僅有吸收現象，進而利用比爾朗伯定律得到吸收係數或消光係數代表血紅素吸收光的程度，研究所依據的網路公開資料也是從受試者取得血液樣本後在實驗室中進行測量，而非在活體中測試[23, 24]。但由文獻中可得知，若是在實際人體組織中應用簡單的比爾朗伯定律對組織中血紅素的吸收光譜進行量化具有相當的困難度，因為外來光源的光線路徑從光源到組織並非是常數，且組織通常有散射光的現象

[3]，同時人體內尚存有其他生理因素例如血液的氧合程度、血比容等可能影響組織中血紅素吸收光譜的表現，因此，建議未來研究時可納入組織的彈性散射與非彈性散射模式對血紅素吸收光的程度作調整，使模式的預測能力能提高，更能應用在活體測量中。

本研究使用了兩種公開網路資料模擬血紅素資料並建模，由波長與強度的圖形中觀察可發現兩種資料在同波長下的差異並不大，但氧合血紅素與去氧血紅素模式的模擬研究結果顯示模式對於兩種資料來源模擬產生的強度資料之平均正確分類率仍有差異，尤其在氧合血紅素模式之下，Dr. Scott Prahl 血紅素資料為依據產生的去氧血紅素測試資料與以 Zijlstra *et al.* 成人血紅素與胎兒血紅素為依據產生的去氧血紅素測試資料在模式預測 95% 信賴區間的百分比相對差異很大，反應了模式對於強度值的改變相當敏感，推測有部分原因可能來自實驗操作過程如測試儀器的解析度或是抽取血液的受試者個人生理因素所影響，另外研究結果中，Zijlstra *et al.* 成人血紅素與胎兒血紅素無論是氧合血紅素或去氧血紅素的資料在兩種血紅素模式預測表現中彼此差異並不大，建議若想精確分別兩種血紅素的差異可使用解析度更佳的光譜儀器測量再進行分析，有可能獲得不同的結論。

長期以來，血液性質的認知在醫學的診斷和醫療方式上扮演了重要的角色，雖然人們在血液光譜性質的研究很早開展，但目前能找到的血紅素可見光吸收光譜相關研究仍很缺乏，本研究發展了簡便的統計模式分類氧合血紅素與去氧血紅素吸收光譜，若未來能對影響血紅素與血液光學性質的生理參數變化有更多認識，能再改進模式增進敏感度與特異度表現，有潛力協助醫療人員判斷臨床病人的生理訊息給予適合的治療措施，但此項光譜分析技術、方法與效用的驗證還需要更多研究進行佐證。

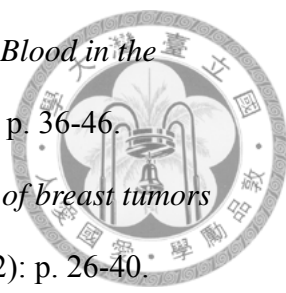
參考文獻



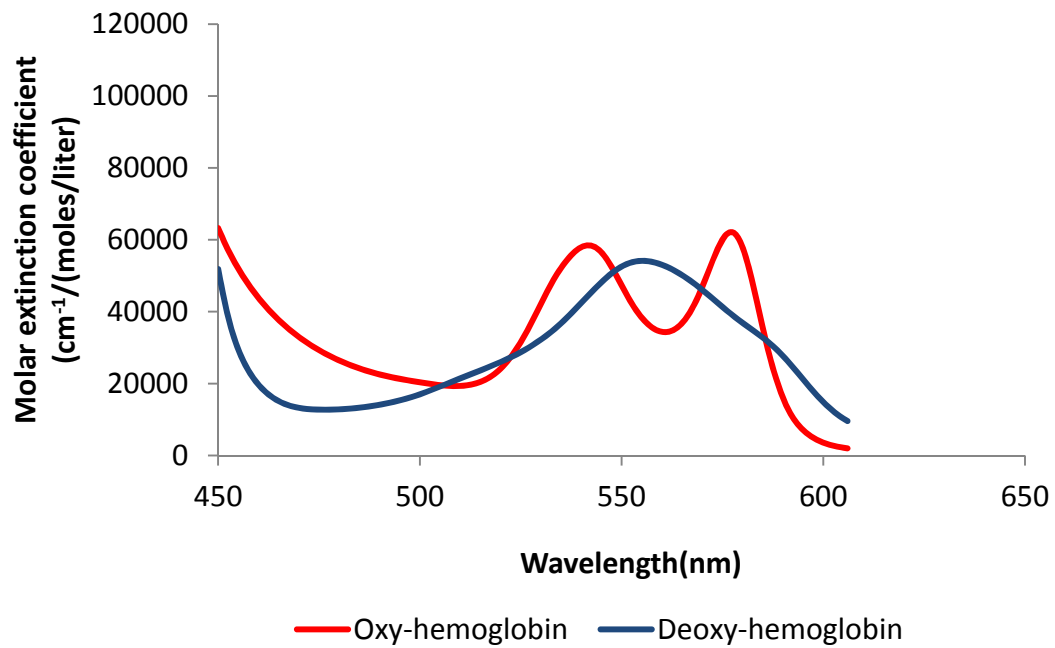
1. Bigio, I.J. and S.G. Bown, *Spectroscopic sensing of cancer and cancer therapy: current status of translational research*. *Cancer Biol Ther*, 2004. **3**(3): p. 259-67.
2. Jacques, S.L., *Optical properties of biological tissues: a review*. *Phys Med Biol*, 2013. **58**(11): p. R37-61.
3. Richards-Kortum, R. and E. Sevick-Muraca, *Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis*. *Annu Rev Phys Chem*, 1996. **47**: p. 555-606.
4. Wolf, M., et al., *Review: A review of near infrared spectroscopy for term and preterm newborns*. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 2012. **20**(1): p. 43-55.
5. Ebert, B., D. Grosenick, and H. Wabnitz, *Review: Recent advances in contrast-enhanced near infrared diffuse optical imaging of diseases using indocyanine green*. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 2012. **20**(1): p. 203-221.
6. Chang, V.T.-C., et al., *Visible light optical spectroscopy is sensitive to neovascularization in the dysplastic cervix*. *J Biomed Opt*, 2010. **15**(5): p. 057006-057006.
7. Fenn, M.B., et al., *Raman Spectroscopy for Clinical Oncology*. *Advances in Optical Technologies*, 2011. **2011**.
8. George, R., et al., *Clinical research device for ovarian cancer detection by optical spectroscopy in the ultraviolet C-visible*. *J Biomed Opt*, 2010. **15**(5): p. 057009.
9. Magee, N.D., et al., *Raman microscopy in the diagnosis and prognosis of*

surgically resected nonsmall cell lung cancer. J Biomed Opt, 2010. **15**(2): p. 026015.

10. Sandell, J.L. and T.C. Zhu, *A review of in-vivo optical properties of human tissues and its impact on PDT. J Biophotonics*, 2011. **4**(11-12): p. 773-87.
11. Richards-Kortum, R., et al., *A model for extraction of diagnostic information from laser induced fluorescence spectra of human artery wall. Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 1989. **45**(1): p. 87-93.
12. Richards-Kortum, R., et al., *A one-layer model of laser-induced fluorescence for diagnosis of disease in human tissue: applications to atherosclerosis. IEEE Trans Biomed Eng*, 1989. **36**(12): p. 1222-32.
13. Akinsheye, I., et al., *Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood*, 2011. **118**(1): p. 19-27.
14. Wilber, A., A.W. Nienhuis, and D.A. Persons, *Transcriptional regulation of fetal to adult hemoglobin switching: new therapeutic opportunities. Blood*, 2011. **117**(15): p. 3945-3953.
15. Mendelson, Y. and J.C. Kent, *Variations in optical absorption spectra of adult and fetal hemoglobins and its effect on pulse oximetry. IEEE Trans Biomed Eng*, 1989. **36**(8): p. 844-8.
16. Zijlstra, W.G., A. Buursma, and W.P. Meeuwssen-van der Roest, *Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. Clin Chem*, 1991. **37**(9): p. 1633-8.
17. Zwart, A., et al., *Determination of hemoglobin derivatives with IL 282 CO-oximeter as compared with a manual spectrophotometric five-wavelength method. Clin Chem*, 1981. **27**(11): p. 1903-7.
18. Harris, A.P., et al., *Absorption characteristics of human fetal hemoglobin at wavelengths used in pulse oximetry. J Clin Monit*, 1988. **4**(3): p. 175-7.

- 
19. Roggan, A., et al., *Optical Properties of Circulating Human Blood in the Wavelength Range 400–2500 nm*. J Biomed Opt, 1999. **4**(1): p. 36-46.
 20. Tromberg, B.J., et al., *Non-invasive in vivo characterization of breast tumors using photon migration spectroscopy*. Neoplasia, 2000. **2**(1-2): p. 26-40.
 21. Robles, F.E., S. Chowdhury, and A. Wax, *Assessing hemoglobin concentration using spectroscopic optical coherence tomography for feasibility of tissue diagnostics*. Biomedical Optics Express, 2010. **1**(1): p. 310-317.
 22. van Kampen, E.J. and W.G. Zijlstra, *Spectrophotometry of Hemoglobin and Hemoglobin Derivatives*, in *Advances in Clinical Chemistry*, A.L. Latner and K.S. Morton, Editors. 1983, Elsevier. p. 199-257.
 23. Zijlstra, W.G., A. Buursma, and O.W.v. Assendelft, *Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin : determination and application*2000, Utrecht: VSP.
 24. Prahl, S., *Optical Absorption of Hemoglobin*, O.M.L. Center, Editor 1999.

圖一 — Dr. Scott Prahl 的血紅素吸收光譜圖

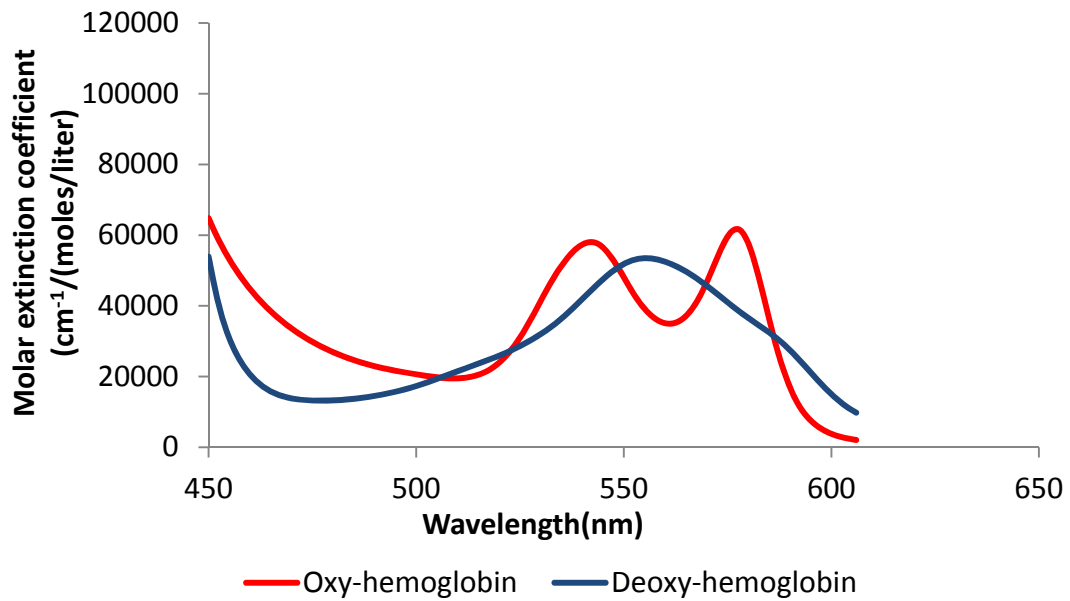


註：考量本研究著重在 500~600 nm 波長範圍的光譜資料分析以及在不同光譜資料比較的便利性，因此以上圖形只取氧合血紅素及去氧血紅素吸收光譜 450~606 nm 波長範圍的資料作圖。

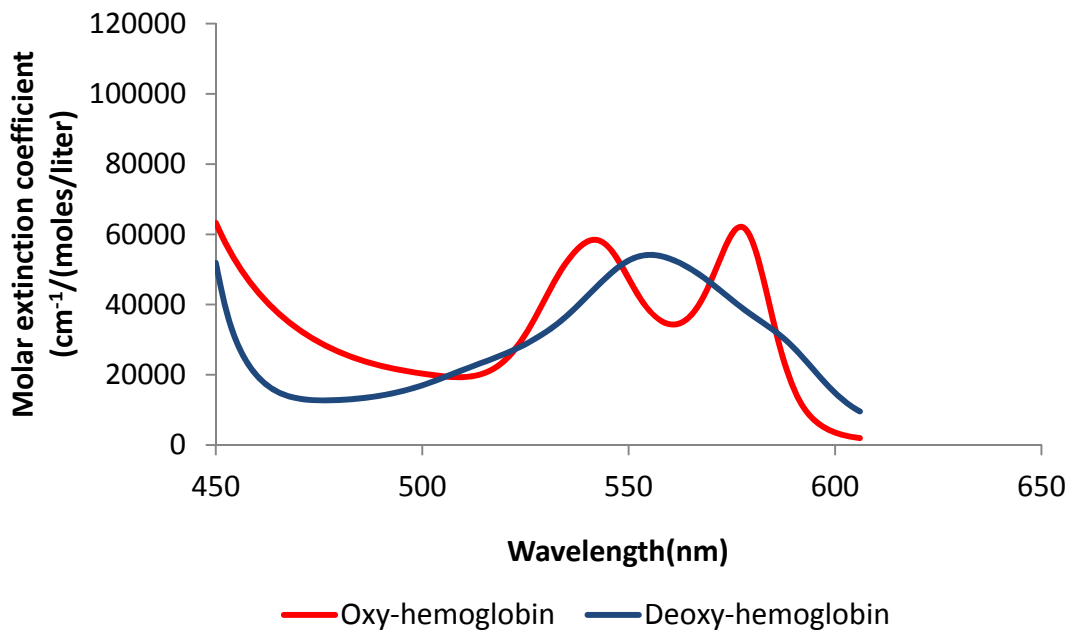
圖二 Zijlstra *et al.* 的成人與胎兒血紅素吸收光譜圖



A 成人血紅素吸收光譜圖



B 胎兒血紅素吸收光譜圖



註：考量本研究著重在 500~600 nm 波長範圍的光譜資料分析以及在不同光譜資料比較的便利性，因此以上圖形只取氧合血紅素及去氧血紅素吸收光譜 450~606 nm 波長範圍的資料作圖。

表一——去氧血紅素模式對去氧血紅素測試資料的平均正確預測率

σ_y	Scott Prahl 之去氧血紅素光譜數值為依據產生的資料			Zijlstra <i>et al.</i> 的成人血紅素之去氧血紅素數值為依據產生的資料			Zijlstra <i>et al.</i> 的胎兒血紅素之去氧血紅素數值為依據產生的資料		
	σ_α			σ_α			σ_α		
	400	500	600	400	500	600	400	500	600
	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
100	96.87	97.18	97.43	96.92	97.18	97.37	96.99	97.21	97.40
200	96.88	97.22	97.40	96.91	97.16	97.38	97.02	97.20	97.42
300	96.84	97.16	97.39	96.74	97.00	97.32	96.89	97.12	97.32
400	96.89	97.09	97.31	96.72	96.93	97.21	96.83	97.04	97.31
500	96.87	97.03	97.31	96.70	96.94	97.13	96.74	97.02	97.21

註： σ_α 表示產生資料時隨機效應分配的變異數， σ_y 表示產生資料時強度分配的變異數，mean 表示之數值為 σ_α 與 σ_y 組合下模擬產生的 10 組血紅素樣本值在模式預測強度 95% 信賴區間內的百分比平均值。

表二 去氧血紅素模式對氧合血紅素測試資料的平均正確預測率

σ_y	Scott Prahl 之氧合血紅素光譜數值為依據產生的資料			Zijlstra <i>et al.</i> 的成人血紅素之氧合血紅素數值為依據產生的資料			Zijlstra <i>et al.</i> 的胎兒血紅素之氧合血紅素數值為依據產生的資料		
	σ_α			σ_α			σ_α		
	400	500	600	400	500	600	400	500	600
	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
100	14.28	14.60	15.13	8.99	9.10	9.36	11.08	11.08	11.10
200	14.50	14.87	15.48	8.99	9.13	9.39	11.06	11.08	11.09
300	14.96	15.41	15.99	9.07	9.27	9.44	11.02	11.04	11.06
400	15.50	15.99	16.39	9.10	9.23	9.42	11.01	11.01	11.02
500	16.19	16.66	17.09	9.13	9.22	9.37	10.99	11.00	11.00

註： σ_α 表示產生資料時隨機效應分配的變異數， σ_y 表示產生資料時強度分配的變異數，mean 表示之數值為 σ_α 與 σ_y 組合下模擬產生的 10 組血紅素樣本值在模式預測強度 95% 信賴區間內的百分比平均值。

表三 氧合血紅素模式對去氧血紅素測試資料的平均正確預測率

σ_y	Scott Prahl 之去氧血紅素光譜數值為依據產生的資料			Zijlstra <i>et al.</i> 的成人血紅素之去氧血紅素數值為依據產生的資料			Zijlstra <i>et al.</i> 的胎兒血紅素之去氧血紅素數值為依據產生的資料		
	σ_α			σ_α			σ_α		
	400	500	600	400	500	600	400	500	600
	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
100	54.42	54.61	54.73	26.06	26.21	26.43	26.19	26.46	26.71
200	54.61	54.57	54.68	26.26	26.38	26.53	26.16	26.44	26.73
300	54.48	54.48	54.62	26.38	26.42	26.56	26.24	26.48	26.77
400	54.63	54.67	54.71	26.48	26.61	26.83	26.58	26.78	27.08
500	54.66	54.72	54.84	26.71	26.88	27.01	26.90	27.02	27.39

註： σ_α 表示產生資料時隨機效應分配的變異數， σ_y 表示產生資料時強度分配的變異數，mean 表示之數值為 σ_α 與 σ_y 組合下模擬產生的 10 組血紅素樣本值在模式預測強度 95% 信賴區間內的百分比平均值。

表四四四 氧合血紅素模式對氧合血紅素測試資料的平均正確預測率

σ_y	Scott Prahl 之氧合血紅素光譜數值為依據產生的資料			Zijlstra <i>et al.</i> 的成人血紅素之氧合血紅素數值為依據產生的資料			Zijlstra <i>et al.</i> 的胎兒血紅素之氧合血紅素數值為依據產生的資料		
	σ_α			σ_α			σ_α		
	400	500	600	400	500	600	400	500	600
	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean	mean
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
100	95.89	95.87	95.68	96.40	96.22	96.13	96.52	96.41	96.26
200	95.92	95.84	95.76	96.34	96.22	96.17	96.52	96.41	96.28
300	95.89	95.97	95.77	96.31	96.16	96.08	96.46	96.40	96.22
400	95.86	95.88	95.87	96.27	96.13	95.99	96.34	96.31	96.20
500	95.73	95.71	95.68	96.12	96.07	95.92	96.31	96.22	96.16

註： σ_α 表示產生資料時隨機效應分配的變異數， σ_y 表示產生資料時強度分配的變異數，mean 表示之數值為 σ_α 與 σ_y 組合下模擬產生的 10 組血紅素樣本值在模式預測強度 95% 信賴區間內的百分比平均值。