

文章编号:1004-7220(2023)02-0368-07

基于皮肤温度信号的糖尿病患者血管舒张功能评价

陈友强¹, 程瑞豪¹, 贺 纓¹, 母立众¹, 刘 超², 鲁云霞²

(1. 大连理工大学 能源与动力学院, 海洋能利用与节能教育部重点实验室, 辽宁 大连 116024;

2. 安徽医科大学 基础医学院, 合肥 230032)

摘要:目的 通过自主研发的柔性程控加热多点测温装置,对糖尿病患者与健康对照组皮肤进行加热、温度采集和信号分析,进而评定其血管舒张功能。方法 参考人体微循环的内皮调节频段,对皮肤温度信号进行小波分析,比较糖尿病组与健康对照组在施加热刺激后不同时间段的温度波动幅值变化。结果 糖尿病组在内皮频段内的温度波动幅值变化较健康对照组更小,而且加热刺激停止后皮肤温度波动下降较小,对热刺激的响应较慢。结论 根据皮肤温度信号在内皮频段内的波动变化能够定量评价血管舒张功能。本文研发的皮肤热响应测温装置可应用于对糖尿病患者的健康管理和微血管病变的早期诊断。

关键词: 糖尿病; 热响应测温装置; 血管舒张; 小波分析; 微循环

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.024

Assessment of Vasodilation Function in Diabetic Patients via Skin Temperature Variation Signals

CHEN Youqiang¹, CHENG Ruihao¹, HE Ying¹, MU Lizhong¹, LIU Chao², LU Yunxia²

(1. Key Laboratory of Ocean Energy Utilization and Energy Conservation of Ministry of Education, School of Energy and Power Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract: Objective A program-controlled flexible multi-point temperature measurement device was self-developed for collection and analysis of skin temperature signals of diabetic patients and healthy subjects under resting and heating conditions so as to assess vasodilation function of the microcirculation, **Methods** With reference to the endothelial regulation spectrum of human body, wavelet analysis was performed on skin temperature signals, and the temperature fluctuation amplitudes in diabetic group and healthy control group were compared at different time periods after thermal stimulation. **Results** The temperature fluctuation amplitude in endothelial spectrum of diabetic group was smaller than that of healthy control group, and the decrease in skin temperature fluctuation after the power-off of thermal stimulation was remarkably smaller than that of control group, indicating that the response to thermal stimulation for diabetic patients was slower. **Conclusions** Vasodilation function can be quantitatively evaluated by using the fluctuation of skin temperature signals in endothelial spectrum band. Skin temperature monitoring is a potentially easy-implemented method for the health management and early diagnosis of microvascular diseases in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus; thermal response temperature measurement device; vasodilation; wavelets analysis; microcirculation

收稿日期:2022-01-13; 修回日期:2022-04-16

基金项目:国家自然科学基金项目(51976026),中央高校基本科研业务费(DUT20GJ203)

通信作者:贺纓,教授,E-mail: heying@dlut.edu.cn

我国糖尿病总人口已超过 1 亿,居全球首位^[1]。微血管病变是糖尿病的并发症之一,会引起糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病足等并发症,故监测微循环功能十分重要。近年,根据皮肤热信号分析人体微循环功能的方法引起研究人员的极大兴趣^[2-5]。皮肤是非侵入测量方法较易接近的部位^[6]。Nagata 等^[7]将指尖与传感器接触换热的过程集总成零维传热模型来估算血流量。Tang 等^[8]基于一维与三维生物传热耦合模型分析发现,模拟计算的血流与激光多普勒的测量结果具有很高的相关性。Wang 等^[9]使用包括小动脉节点的一维传热模型,结合遗传算法由所测皮肤温度预测大鼠血液灌注率。由此可见,热分析可有效预测血液灌注率。

对皮肤施加热刺激可使皮肤血流在一段时间延迟后增大,经缓慢下降后在加热 20~30 min 后趋于平稳^[10]。肌电、神经、内皮功能均参加此反应^[11-12]。因此,可通过皮肤加热实验获取微循环多个调节机制的信息。有学者比较激光多普勒血流与温度信号低频部分的相关性,指出血流和温度信号在 0.01~0.10 Hz 频段内的振荡具有相关性^[13-14]。进一步的小波分析结果表明,温度信号能够在人体不同调节频段表明微循环功能^[15]。Parshakov 等^[16]分析热刺激下外周动脉疾病患者皮肤温度波动特征,发现其皮肤温度波动较健康受试者减弱。

因此,集成加热刺激、温度采集、小波分析及生物传热模型分析可研发出新型微循环功能评价仪器。本文自主开发一款程控加热多点测温系统(superficial perfusion assessment system, SPAS),该仪器能够对人体皮肤进行加热刺激和温度采集。运用该仪器,本文共采集 39 例糖尿病患者与 5 例健康受试者的手背皮肤温度数据,并应用小波分析比较两组受试者在加热刺激前后人体内皮调节频段的皮肤温度波动特征,为糖尿病微循环功能评价提供新的解决方案。

1 材料和方法

1.1 仪器结构

本文采用接触式多点测温、加热刺激的技术方案。该装置可对被测部位进行加热,并以固定采样率采集加热区域附近 5 点的温度,并自动记录。为

保证获得较为充分的血管舒张前后的血流信息,舒张实验测量时的程序设置为:前 700 s 不加热(静息段),中间 1 000 s 施加 180 W/s² 恒定功率进行加热刺激(加热段),最后 1 000 s 断开加热(恢复段)。加热段的时长参考相关文献中的设置^[9-10,16]。采集完成后,根据被测对象的信息建立类似“M_23_20.55”的文件夹,其中 M 表示男性(Male),23 为年龄,20.55 为身体质量指数(body mass index, BMI)。

该装置的硬件组成主要包括体表测温片、处理电路板和环境测温片。与其他相关研究中多选用的测量部位指尖相比,手背处的动-静脉短路更少,而迂回通路的比例更多,更适宜于测量进行物质交换的微循环功能而非体温调节功能。测量部位均为手背中部靠近拇短屈肌一侧,并避开较为明显的静脉与淤肿位置(见图 1)。

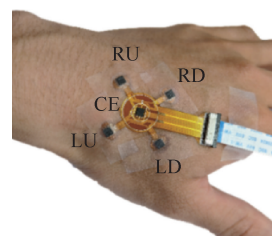


图 1 多点测温装置测试示意及传感器标记

Fig. 1 Multi-point temperature measuring device and the sensor tag

注:CE、LU、LD、RU、RD 分别表示中心、左上、左下、右上、右下。

如图 2 所示,体表测温片的顶层焊接有高精度温度传感器 si7051 与 FPC 连接器,测温芯片使用 3 mm×3 mm DFN 封装,精度可达 $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$;底层中心附近盘曲成环形的电路在通电时发热,其他金色部分则为必要的用于连通电路的铜箔。体表测温片具有柔性,能适应一定的形变,在测量时通过医用胶带固定在被测部位皮肤表面。测温片上布置有 5 颗高精度温度传感芯片:中心 1 颗与四周均匀分布的 4 颗,分别按空间位置记为 CE(中心)与 LU(左上)、RU(右上)、LD(左下)、RD(右下)。这些贴片式传感器芯片焊接在体表测温片顶层铜箔上,芯片底部焊盘通过体表测温片上的通孔焊接到体表测温片上,适当的多余焊锡会在体表测温片的底层下形成较小的凸起。因此,测温芯片与皮肤间通过金属导热,减小了接触热阻。

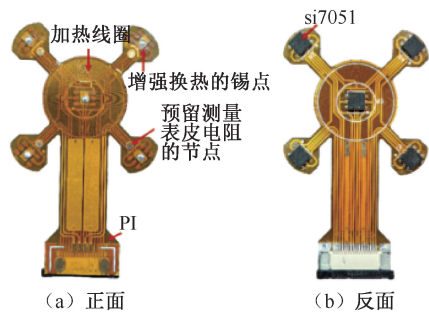


图 2 体表测温片

Fig. 2 Film used for temperature measurement

(a) Front view, (b) Back view

注:中央环形部位为加热线圈,5个黑色方块为测温芯片。

如图 3 所示,SPAS 使用微控制芯片 ATmega32U4 进行编程控制,以实现计时、温度数据采集、数据存储、加热控制、LED 控制等功能。环境测温片是 1 块独立的印刷电路板,它通过弯曲排针插到处理电路板上。外置设计减少了环境温度的测量过程与人员接触带来的干扰,也方便收纳与更换。

1.2 数据采集

共采集 39 例糖尿病患者与 5 例健康受试者的手背区域的温度数据。部分糖尿病患者和所有健康受试者的年龄、性别等统计数据如表 1 所示。糖尿病患者为安徽医科大学附属医院临床诊断为糖尿病患者,年龄为 (48 ± 9.3) 岁。健康受试者年龄

表 1 糖尿病与健康受试者资料

Tab. 1 Data of diabetic patients and healthy subjects

编号	年龄	性别	BMI/ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	类型	实验时近期 空腹血糖值	糖化血红蛋白/ 蛋白/%	室温/ $^{\circ}\text{C}$
1	57	男	26.99	周围血管病变、周围神经病变	12.0~30.2	10.5	27.14 \pm 0.49
2	48	女	26.64	糖尿病	5~8	11.0	26.35 \pm 0.42
3	57	男	28.88	周围神经病变	17+	5.8	25.78 \pm 0.49
4	57	男	25.25	周围血管病变	12.7	10.8	27.71 \pm 0.45
5	33	男	29.86	糖尿病性酮症	14.1	10.6	29.67 \pm 0.44
6	36	男	24.68	周围血管性病变	25.4	11.1	27.29 \pm 0.33
7	37	男	32.57	周围血管性病变	11.0	11.6	26.27 \pm 0.14
8	44	男	25.00	周围神经病变、周围血管病变	14.8	10.9	26.84 \pm 0.55
1'	52	女	22.00	健康	—	—	27.19 \pm 0.39
2'	25	男	25.09	健康	—	—	27.18 \pm 0.66
3'	23	男	18.21	健康	—	—	28.48 \pm 0.23
4'	28	男	28.34	健康	—	—	29.30 \pm 0.62
5'	23	男	20.55	健康	—	—	28.34 \pm 0.14

1.3 小波分析

本文使用小波变换来处理获取的皮肤温度信号。小波变换是一种具有多分辨率特点的时间-尺度分析方法:采用可变的时间窗,低频信号可采用

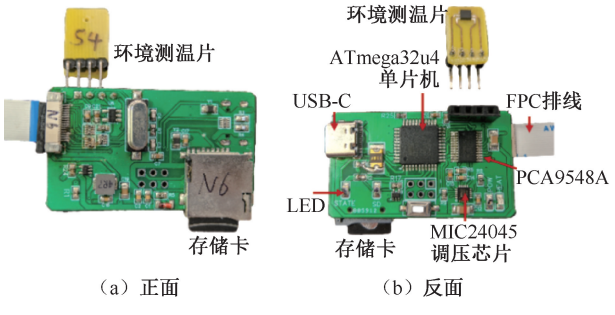


图 3 程控电路板与环境测温片

Fig. 3 Programmable controlled circuit board with an ambient temperature measuring sensor

(a) Front view, (b) Back view

24~32 岁,为健康在校学生和职员。两组受试者均无心血管病史。数据采集实验在室温 $(27 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 环境下进行,在实验前 1 d 内受试者没有服用能够影响血管舒张功能的药物。当受试者适应室温后开始进行实验。在实验过程中,受试者以舒适的姿势静坐。1 次采集时长约为 46 min,实验中采用的采样间隔为 80 ms,即采样率为 12.5 Hz。在实验过程中,避免人员频繁出入,控制室内温度维持恒温环境,以减少外部热流对皮肤温度数据测量的影响。并且使用多孔胶带将柔性测温片固定在手背上,能够尽可能使受试者手背与外部环境正常换热避免由于背部出汗对皮肤温度数据测量造成影响。

较宽的时间窗,而高频信号采用较窄的时间窗,在时、频域都具有表征信号局部特征的能力^[17]。本文选取其中具有良好的时-频定位性质的连续 Morlet 小波进行分析,因为它在高频时提供了良好的时间

分辨率,在低频时提供了较好的频率分辨率。时域下 Morlet 复小波函数的简化形式为:

$$\psi(t) = e^{2\pi i t} e^{-t^2/2} \quad (1)$$

对信号 $x(t)$ 进行连续小波变换后得到小波系数 $W_x(v, t)$:

$$W_x(v, t) = \sqrt{v} \int_{T_1}^{T_2} x(t) \psi^*(v(t - \tau)) dt \quad (2)$$

式中: $*$ 表示共轭,经过小波变换,将 1 个一维信号转变为时频域的二维信号。

当基于小波变换获得小波系数和总频段后,进一步进行逆小波变换可重构出原始信号或原始信号在某一频段上的波动分量,比如计算出频段 $[v_1, v_2]$ 上信号 $x(t)$ 的波动分量 $f(t)$ 为:

$$f(t) = \frac{1}{C_\psi} \int_{v_2}^{v_1} \int_{T_1}^{T_2} W_x(v, t) \psi(v(t - \tau)) \sqrt{v} dv d\tau \quad (3)$$

$$C_\psi = \frac{1}{2\pi} \int_{T_1}^{T_2} \frac{|\hat{\psi}(v)|}{|v|} dv \quad (4)$$

式中: $\hat{\psi}(v)$ 表示小波的傅里叶变换。

研究发现,影响人体微循环血流波动变化的主要调节活动及其对应的周期分别为内皮调节 (50 ~ 105 s)、神经调节 (20 ~ 50 s)、肌源性调节 (7 ~ 20 s) [18-20]。本文按照人体的调节频段,使用小波变换重构出皮肤温度信号在相应频段的波动分量,得到皮肤温度信号振荡的均方振幅 δT 。

图 4(a) 所示为计算 5 个时间间隔内的皮肤温度波动的均方振幅。200 ~ 700 s (t_0) 内受试者处于加热前的正常热状态,该阶段内受试者的温度波动变化作为其他阶段的参考水平。由于施加热刺激的时间间隔较长,本文选取 850 ~ 1 050 s (t_1) 和 1 300 ~ 1 700 s (t_2) 分别衡量刚施加热刺激和一段时间平稳后的皮肤温度波动。对停止热刺激后的恢复阶段的处理同热刺激阶段,分别选取 1 850 ~ 2 100 s (t_3) 和 2 200 ~ 2 600 s (t_4) 衡量刚停止加热和停止一段时间平稳后的皮肤温度波动。相对于正常热状态 t_0 阶段的其他时间间隔的皮肤温度波动变化的均方振幅为:

$$k_e = (\delta T_i - \delta T_0) / \delta T_0$$

其中: $i = 1, 2, 3, 4$ 。

图 4(b) 是 1 例受试者在内皮频段内的皮肤温

度波动的均方振幅 δT 。可以看到,在未加热状态下 t_0 阶段内的温度波动不大,在热刺激阶段 (t_1 与 t_2 阶段) 内皮肤温度上升,同时温度信号在内皮频段内波动的幅度增大,停止加热后 (t_3 与 t_4 阶段) 温度开始下降并且温度波动幅度减小。

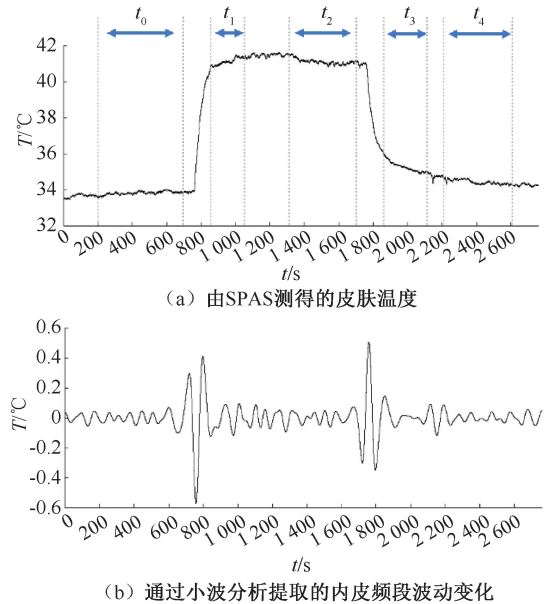


图 4 内皮频段的小波分析结果

Fig. 4 Results of wavelet analysis in the endothelial spectrum

(a) Skin temperature variation measured by SPAS,

(b) Skin temperature fluctuation in the endothelial spectrum band extracted by using wavelet analysis

2 结果

2.1 热刺激阶段 (t_1 与 t_2) 温度波动幅值比较

通过观察糖尿病患者样本集的临床诊断结果可见,部分患者有周围血管病变、视网膜病变等并发症,患有并发症与未患并发症的糖尿病人外周皮肤对热刺激的响应可能不同。因此,本文首先分析糖尿病患者在热刺激阶段 (t_1 与 t_2) 和恢复阶段 (t_3 与 t_4) 内的典型 k_e 曲线。结果表明,患有并发症糖尿病人 k_e 在 $t_1 \sim t_2$ 段内下降,而未患并发症的糖尿病人则无此下降趋势,与健康对照组的趋势一致。

本文定义如下两个参数:① 临床匹配度。在 t_1 与 t_2 阶段 k_e 均下降的所有糖尿病患者中,临床诊断结果确定有并发症的概率;② 检出率。在 t_1 与 t_2

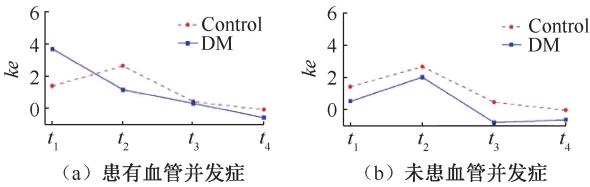


图 5 糖尿病患者与健康组在热刺激前后内皮频段温度幅值变化
Fig.5 Changes of temperature amplitude in endothelial spectrum before and after heat stimulation in diabetic patients and healthy subjects (a) With vascular complications, (b) Without complications

注:DM 为单例糖尿病患者,Control 为对照组的总体样本。

阶段 k_e 下降且临床诊断结果含有并发症的患者数量占所有临床诊断结果患有并发症的患者的比例。统计结果如表 2 所示。其中,双点是指两点传感器同时检出在 t_1 与 t_2 阶段下降的患者与临床患有并发症诊断的匹配率。可以看到,传感器点 LD 与 LU 的临床匹配度均接近 90%,检出率大于 50%;综合 LD 与 LU 两点检测结果,并与临床诊断结果比较发现,在 t_1 与 t_2 阶段 k_e 呈下降趋势的患者 90% 都患有并发症,提示可以将 k_e 变化作为糖尿病并发症初步筛查的指标。

表 2 临床匹配度与检出率统计结果

Tab.2 Statistical results of the ratio of clinical and detection

传感器点		临床匹配度/%	检出率/%
单点	LD	88.2	55.6
	LU	88.8	51.9
双点		88.9	

2.2 恢复阶段(t_3 与 t_4) 温度波动幅值比较

图 6 分别展示了停止热刺激后的恢复阶段的初期阶段 t_3 与后期阶段 t_4 内,体表测温片上 4 个测温点 (LD、LU、RD、RU) 在内皮频段相比于基准阶段 t_0 的皮肤温度波动相对值 k_e 。

t_3 阶段内,对照组的皮肤温度波动幅度较小,而糖尿病组的皮肤温度波动范围较大,并且糖尿病组的平均温度较对照组更大,这表明停止加热后,微循环功能较好的对照组能够及时响应热刺激进行调节,而微循环功能较差的糖尿病组不能及时响应调节,即其调节更弱或还没开始进行调节。 T_4 阶段内,对照组的平均温度比 t_3 阶段的小,表明对照组在持续进行调节,皮肤温度波动正在恢复到热刺激前的正常热状态或已经恢复到正常热状态,而糖尿

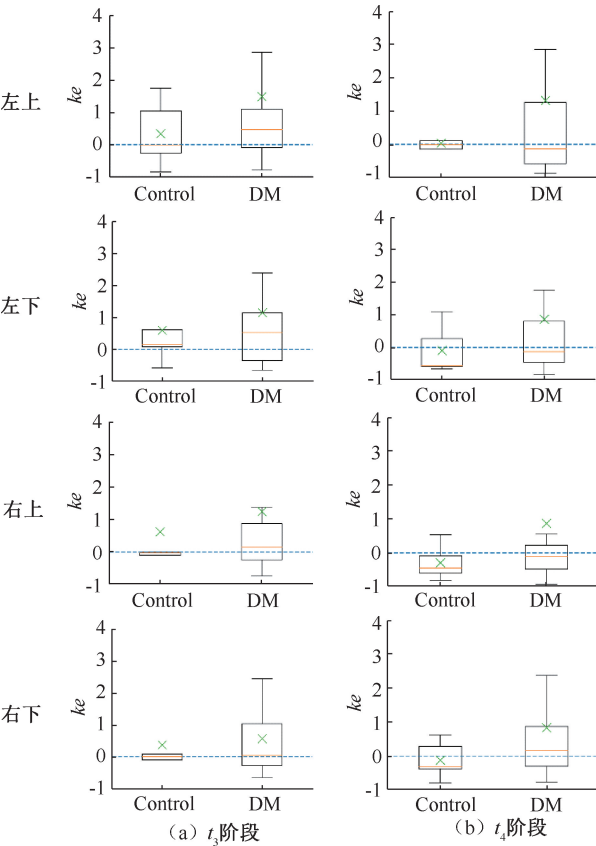


图 6 传感器点在不同时间段内皮频段温度波动比较
Fig.6 Comparison of temperature fluctuation in endothelial of sensor points at different stages (a) At t_3 stage, (b) At t_4 stage

注:Control、DM 分别为对照组、糖尿病组所有样本。

病组的温度波动范围仍然较大,但其均值相比于 t_3 阶段较小,这说明糖尿病组开始进行调节。综合 t_3 与 t_4 阶段的结果,可以发现糖尿病组存在滞后调节的特点。

3 讨论

本文对由柔性测温传感器获取的皮肤温度,按照人体不同调节频段进行小波分析,比较了内皮频段温度信号在加热初期(t_1)、加热后期(t_2)、停止加热初期(t_3)以及停止加热后期(t_4)的波动幅值变化。结果发现,4 个时期幅值变化规律在一部分糖尿病患者中呈现与健康受试者不同的规律。健康受试者加热后期 t_2 段的波动幅值较 t_1 段增加,而一部分糖尿病患者加热后期的 t_2 阶段波动幅值比 k_e 则比 t_1 段减小。将这些不同变化规律的受试者

与临床诊断结果比较发现,呈现不同波动变化规律的 88% 受试者被诊断患有不同血管并发症。同时,加热刺激停止的初期(t_3)和后期(t_4)糖尿病患者内皮频段温度信号的波动幅值也与健康受试者不同。健康组内皮频段温度信号的波动幅值在 t_3 和 t_4 段都较低,表明健康受试者血管舒缩功能对热刺激响应较快。而糖尿病患者内皮频段温度信号的波动幅值 k_e 则仍处于较大值,下降较小。该结果说明,糖尿病患者对热刺激存在响应滞后的特点。在另一项大鼠动物实验中,本课题采集了健康大鼠和糖尿病大鼠的皮肤温度和激光多普勒(laser Doppler perfusion, LDF)信号^[21]。通过小波分析发现,糖尿病大鼠激光多普勒皮肤血流信号在加热刺激时内皮频段的波动幅值增加较正常大鼠的 LDF 信号波动幅值明显减小。通过对不同病程糖尿病大鼠的微血管密度以及一氧化氮(NO)浓度进行测量发现,LDF 血流信号的减小与大鼠的血浆 NO 浓度和微血管密度减小相关。同时,本课题组结合传热分析和遗传算法,对不同程度糖尿病大鼠皮肤的血液灌注率进行预测,结果同样显示糖尿病大鼠加热刺激后的血管舒张功能减弱,且对热刺激的响应有相位滞后^[9]。本文的温度信号小波分析结果与上述检测和分析结果一致,说明皮肤温度信号可以用于微循环功能检测。在测试样本方面,本次测试健康受试者数据偏少。后续还可以加大测试样本,进一步将皮肤温度信号与 LDF 血流信号进行比较,验证测温片性能和热方法的有效性。

本文研发的加热测温装置仍需进一步完善。由于皮肤组织会削弱血管波动信号的传播^[22],仅采用皮肤温度波动信号变化指标还不能进行皮肤血流的准确评价。今后,结合血管网-多孔介质热模型对血液灌注率进行反演,可以更好地进行皮肤血流变化的预测^[23]。另外,在进行临床数据采集时也发现,所设定的 46 min 采集时间有些偏长。尽管这有利于后续的数据分析,但需要受试者高度配合,避免过度体位移动影响数据采集的准确性。

4 结论

本文研制开发了一款程控加热、多点温度测量的皮肤热响应测量装置,能够对皮肤进行低温加热和温度数据采集。通过对糖尿病患者与健康对照

组手背多点皮肤温度进行小波分析,发现糖尿病患者的内皮频段皮肤温度波动信号在加热刺激停止后的恢复阶段,其相对波动幅值比健康受试者大,说明糖尿病患者微血管内皮频段的调节存在滞后。本文结论与已有的动物实验和传热模型分析结论一致,表明根据皮肤温度及波动变化能够对糖尿病患者血管舒张功能进行早期评价。相较于激光多普勒血流测量,本文研发的皮肤热响应测温装置成本低廉,携带方便,可用于糖尿病患者的健康管理和微循环病变的早期检测。

参考文献:

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Prac*, 2019, 157: 107843.
- [2] WEBB RC, MA YJ, KRISHNAN, S, et al. Epidermal devices for noninvasive, precise, and continuous mapping of macrovascular and microvascular blood flow [J]. *Sci Adv*, 2015, 1(9): e1500701.
- [3] YUE K, ZHANG XX, ZUO YY. Noninvasive method for simultaneously measuring the thermophysical properties and blood perfusion in cylindrically shaped living tissues [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2008, 50(1): 41-51.
- [4] TRUCU D, INGHAM DB, LESNIC D. Reconstruction of the space- and time-dependent blood perfusion coefficient in bio-heat transfer [J]. *Heat Transfer Eng*, 2011, 32(9): 800-810.
- [5] CAO K, LESNIC D. Reconstruction of the perfusion coefficient from temperature measurements using the conjugate gradient method [J]. *Int J Comput Math*, 2018, 95(4): 797-814.
- [6] LENASI H. Assessment of human skin microcirculation and its endothelial function using laser Doppler flowmetry [M]//Medical Imaging. London: IntechOpen, 2011: 271-296.
- [7] NAGATA K, HATTORI H, SATO N, et al. Heat transfer analysis for peripheral blood flow measurement system [J]. *Rev Sci Instru*, 2009, 80(6): 064902.
- [8] TANG F, YU C, LI S, et al. Measurement of peripheral blood flow volume with new heat transfer method [J]. *J Med Bio Eng*, 2015, 35 (5): 677-684.
- [9] WANG Y, MU LZ, HE Y, et al. Heat transfer analysis of blood perfusion in diabetic rats using a genetic algorithm [J]. *Microvasc Res*, 2020, 131: 104013.

- [10] MINSON CT, Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin [J]. J Appl Physiol, 2010, 109(4): 1239-1246.
- [11] WONG BJ, FIEGER SM, Transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV-1) channels contribute to cutaneous thermal hyperemia in humans [J]. J Physiol, 2010, 588(21): 4317-4326.
- [12] FUJII N, MCGARR GW, KENNY GP, *et al.* NO mediated activation of KATP channels contributes to cutaneous thermal hyperemia in young adults [J]. Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol, 2020, 318(2): 390-398.
- [13] KVANDAL P, LANSVERK SA, BERNJARK A, *et al.* Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin [J]. Microvasc Res, 2006, 72(3): 120-127.
- [14] PODTAEV S, MOROZOV M, FRICK P. Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations [J]. Cardiovasc Eng, 2008, 8: 185-189.
- [15] FRICK P, MIZEVA I, PODTAEV S, Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone [J]. Biomed Signal Process Control, 2015, 21: 1-7.
- [16] PARSHAKOV A, ZUBAREVA N, PODTAEV S, *et al.* Detection of endothelial dysfunction using skin temperature oscillations analysis during local heating in patients with peripheral arterial disease [J]. Microcirculation, 2016, 23(6): 406-415.
- [17] HOLSCHNEIDER M. Wavelets: An analysis tool. Oxford mathematical monographs [M]. Oxford: Oxford University Press, 1995.
- [18] KVERNMO HD, STEFANOVSKA A, BRACIC M, *et al.* Spectral analysis of the laser doppler perfusion signal in human skin before and after exercise [J]. Microvasc Res, 1998, 56(3): 173-182.
- [19] BRACIC M, STEFANOVSKA A, Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics [J]. Bull Math Biol, 1998, 60(5): 919-935.
- [20] KVERNMO HD, STEFANOVSKA A, KIRLTEBOEN KA, *et al.* Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators [J]. Microvas Res, 1999, 57(3): 298-309.
- [21] WEI YJ, CHEN HM, CHI Q, *et al.* Synchronized research on endothelial dysfunction and microcirculation structure in dorsal skin of rats with type 2 diabetes mellitus [J]. Med Biol Eng Comput, 2021, 59(5): 1151-1166.
- [22] TANG YL, MU LZ, HE Y. Numerical simulation of fluid and heat transfer in a biological tissue using an immersed boundary method mimicking the exact structure of the microvascular network [J]. Fluid Dyn Mater Proc, 2020, 16(2): 281-296.
- [23] WANG YP, CHENG RH, HE Y, *et al.* Thermal analysis of blood flow alterations in human hand and foot based on vascular-porousmedia model [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 9: 786615.