

激光多普勒血流监测、近红外光谱技术及踝肱指数在评估糖尿病足微循环中的应用

陈志强, 万圣云

安徽医科大学第二附属医院, 安徽 合肥

收稿日期: 2021年10月5日; 录用日期: 2021年11月3日; 发布日期: 2021年11月10日

摘要

目的: 验证激光多普勒血流监测、近红外光谱技术及ABI多种微循环分析方法能否有助于区分血管性糖尿病足和非血管性糖尿病足。方法: 回顾性分析2020年08月至2021年07月就诊于安徽医科大学第二附属医院的124例糖尿病足溃疡患者的相关临床资料, 根据下肢动脉造影的结果, 将这124例糖尿病足患者分为两类: 血管性糖尿病足(VDF组)和非血管性糖尿病足(NVDF组), 分别应用激光多普勒血流仪和近红外光谱组织氧饱和度仪、周围血管检查仪测量糖尿病足溃疡周围的血流值、组织氧饱和度值和患肢ABI, 对比分析两组患者血流值、组织氧饱和度值和ABI的差异。结果: 124例糖尿病足患者, VDF组的血流值(5.7 ± 1.15 PU)、组织氧饱和度值($63.31\% \pm 4.18\%$)和ABI (0.48 ± 0.12)明显低于NVDF组的血流值(9.62 ± 2.78 PU)、组织氧饱和度值($73.46\% \pm 4.45\%$)和ABI (0.78 ± 0.51), 差异有统计学意义($p < 0.05$)。结论: 激光多普勒血流检测、近红外光谱技术及ABI有助于区分血管性糖尿病足和非血管性糖尿病足, 可以在临床推广应用, 用于不同类型的糖尿病足溃疡的诊断和鉴别。

关键词

激光多普勒, 近红外光谱技术, 踝肱指数, 微循环, 糖尿病足

Application of Laser Doppler Blood Flow Detection, Near-Infrared Spectroscopy Technology and ABI in Evaluating Diabetic Foot Microcirculation

Zhiqiang Chen, Shengyun Wan

The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Oct. 5th, 2021; accepted: Nov. 3rd, 2021; published: Nov. 10th, 2021

陈志强 Email: chen_zqa@163.com

万圣云 Email: wshy63@sina.com

文章引用: 陈志强, 万圣云. 激光多普勒血流监测、近红外光谱技术及踝肱指数在评估糖尿病足微循环中的应用[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 4983-4989. DOI: 10.12677/acm.2021.1111732

Abstract

Objective: To verify whether microcirculation analysis which includes laser Doppler blood flow detection(LDF), near-infrared spectroscopy technology (NIRS) and ABI can help to distinguish vascular diabetic foot (DF) from non-vascular diabetic foot (NVDF). **Methods:** The clinical data of 124 patients with diabetic foot ulcers which treated in the Second Affiliated Hospital of Medical University of Anhui from August 2020 to July 2021 were retrospectively analyzed. According to the results of lower extremity arteriography, the 124 patients with diabetic foot were divided into two categories: vascular diabetic foot (group VDF) and non-vascular diabetic foot (group NVDF). The values of blood flow, tissue oxygen saturation and ABI of patients with diabetic foot ulcers were measured by laser Doppler flowmetry and near infrared spectroscopy tissue oxygen saturation instrument and peripheral vascular examination instrument. The differences of blood perfusion value, tissue oxygen saturation and ABI between the two groups were compared. **Results:** In 124 patients with diabetic foot, blood perfusion value (5.79 ± 1.15 PU), tissue oxygen saturation ($63.31\% \pm 4.18\%$) and ABI (0.48 ± 0.12) in group VDF were significantly lower than those which include blood perfusion value (9.62 ± 2.78 PU), tissue oxygen saturation ($73.46\% \pm 4.45\%$) and ABI (0.78 ± 0.51) in group NVDF ($P < 0.05$). **Conclusion:** Laser Doppler flow, near-infrared spectroscopy technology and ABI are helpful in differentiating vascular diabetic foot from non-vascular diabetic foot, which can be widely applied in clinical diagnosis and differential diagnosis of diabetic foot ulcers (DFU).

Keywords

Laser Doppler, Near-Infrared Spectroscopy Technology, Ankle-Brachial Index, Microcirculation, Diabetic Foot

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病足(DF)是糖尿病患者的一系列并发症,包括下肢感染、溃疡形成和/或深部组织损伤,由神经病变和不同程度的血管疾病共同引起[1]。糖尿病足溃疡(DFUs)的预后很差:这种疾病会降低生活质量,经常导致非创伤性下肢截肢甚至死亡。依据溃疡的病因进行分类,可将糖尿病足分为三大类:神经性糖尿病足、神经-缺血性糖尿病足和缺血性糖尿病足[2]。所以可以将缺血性糖尿病足和神经-缺血性糖尿病足统称为血管性糖尿病足(Vascular Diabetic Foot, VDF),将神经性糖尿病足定义为非血管性糖尿病足(Non-Vascular Diabetic Foot, NVDF)。数字减影血管造影(DSA)是诊断下肢血管病变的“金标准”[3],但由于有创性、费用高等特点,临床上不对DF患者常规性下肢DSA检查,而在现有的、新兴的无创检查中,激光多普勒血流监测(LDF)、组织氧饱和度检测(rSO_2)和ABI检测可以做到无创、快速地测定目标组织内的血流量、含氧量和ABI[4][5],直接、形象地分析溃疡周围局部微循环变化。本研究主要是通过应用激光多普勒血流灌注监测(LDPM)、近红外光谱组织氧饱和度仪(NIRS-TOSM)和周围血管检查仪测量不同分组DFU周围的血流灌注值(BPV)、组织氧饱和度(rSO_2)和ABI。比较两组DFU周围的BPV、 rSO_2 和ABI的差异,分析不同DFU局部微循环的差异,从而验证其有助于区分VDF和NVDF,可以在临床推广应用,用于不同类型的糖尿病足溃疡的诊断和鉴别。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

选择 2020 年 08 月至 2021 年 07 月就诊于安徽医科大学第二附属医院的 124 例 DFU 患者, 根据下肢 DSA 的结果, 将 DF 患者分为两组, 分别是血管性糖尿病足组(VDF 组, 59 例)、非血管性糖尿病足组(NVDF 组, 65 例)。两组性别、年龄、空腹血糖水平、糖化血红蛋白(GHB)、糖尿病病程时间、BMI 等基线资料差异无统计学意义($P < 0.05$), 具有可比性。见表 1。

Table 1. Comparison of general data between the two groups [n, ($\bar{x} \pm s$)]

表 1. 两组一般资料比较[n, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	空腹血糖 (mmol/L)	GHB (%)	糖尿病病程 (年)	DFU 病程 (天)	BMI
		男	女						
VDF	59	41	18	70.49 ± 12.50	9.272 ± 3.96	10.20 ± 3.00	11.10 ± 6.12	22.97 ± 17.70	23.32 ± 1.57
NVDF	65	44	21	68.49 ± 11.97	10.49 ± 4.05	9.890 ± 2.82	12.06 ± 6.78	14.37 ± 13.41	23.33 ± 1.53
t	-	-	-	0.910	-1.689	0.583	-0.825	3.407	-0.60
P	-	0.829	-	0.941	0.829	0.413	0.176	0.163	0.870

2.2. 纳入和排除标准

纳入标准: ① 所有患者均存在明确的糖尿病史, 且与《中国糖尿病足诊治指南》[6]中有关诊断标准相符合; ② 生命体征平稳, 且能耐受 DSA、CTA 检查的糖尿病足患者。排除标准: ① 不符合 2 型糖尿病诊断标准的患者(如 1 型糖尿病, 继发性糖尿病); ② 妊娠期或哺乳期 2 型糖尿病患者; ③ 对造影剂过敏者, 不能耐受 DSA、CTA 检查者; ④ 全身免疫性疾病、生命体征平稳或不平稳或精神障碍患者; ⑤ 未能完成全部检查的患者。

2.3. 定义分组标准

根据造影结果可将下肢血管病变分 4 级[7]: I 级(轻度狭窄)狭窄程度为 0%~49%, 血管轮廓大小正常或轻度不规则; II 级(中度狭窄): 狭窄程度为 50%~74%, 血管变细或狭窄, 但无节段性信号缺失; III 级(重度狭窄): 狭窄程度为 75%~99%, 邻近远侧有局限性信号中断, 但其远侧仍有血流信号; IV 级(闭塞)狭窄程度为 100%, 血管闭塞, 其远端无血流信号。将存在中度重度的 DF 患者定义为 VDF 组。存在无狭窄和轻度狭窄的 DF 患者定义为 NVDF 组。

2.4. BPV、rSO₂ 和 ABI 的测量

BPV 检测仪器为 PeriFlux System 5000 激光多普勒血流检测系统, 探头为 PROBE 407 小型直探头, 780 nm 波长激光, 探头光纤间距 0.25 mm [8]。rSO₂ 测量仪器为 YN-9002 组织氧饱和度监护仪。ABI 检查仪器为以色列 Viasonix 周边血管诊断系统 Falcon/Pro。检查地点周围环境温度为 24℃~26℃, 检查时患者体温正常(腋温 36℃~37℃), 患者取仰卧位及左右侧卧位, 充分暴露足部溃疡。仪器校准后, 开始测量, 记录 DFU 周围 BPV、rSO₂ 和 ABI。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS.26.0 进行统计学处理分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较独立样本采用 t 检验, 计数资料组间比较采用卡方检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

比较两组 DFU 患者, 性别, 年龄, 空腹血糖水平, 糖化血红蛋白, 糖尿病病程, DFU 病程及 BMI 的差异无统计学意义(P < 0.05)。见表 1。VDF 组的血流值、氧饱和度值和 ABI 均、低于 NVDF 组, 差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。

Table 2. Comparison of BPV, rSO₂ and ABI between the two groups

表 2. 两组 BPV、rSO₂ 和 ABI 的比较

组别	例数	血流值(pU)	氧饱和度值(%)	ABI
VDF	59	5.79 \pm 1.15	63.31 \pm 4.18	0.48 \pm 0.12
NVDF	65	9.62 \pm 2.78	73.46 \pm 4.45	0.78 \pm 0.51
t	-	-9.865	-13.064	-17.966
P	-	0.000	0.028	0.000

4. 讨论

1) DFU 和微循环 DFU 在中国是一个严重的问题, 是糖尿病患者最常见的并发症之一, 且中国的 DFU 和截肢的发生率远高于西方国家[9] [10]。10%至 25%的糖尿病患者患上慢性足部溃疡, 50%至 60%的非创伤性截肢手术是在糖尿病患者中进行的, 5%至 85%的截肢是由慢性足部溃疡引起的。在 90%接受截肢缺血的患者中, 缺血是主要原因[11]。如果能够降低糖尿病患者足部的局部压力, 那么 DFU 通常是可以愈合的。然而, 真正的挑战是缺血性或神经缺血性 DFU 的愈合, 这是因为 DFU 患者足部远端血流灌注压较低, 且与已经存在的微血管功能紊乱相互叠加。患有缺血性或神经缺血性足部溃疡的患者应考虑进行血管手术或血管成形术, 以优化外周循环和溃疡愈合, 并避免截肢。由此可说明如果能够早期、准确地诊断 DFU, 并对不同类型的 DFU 采取有效的治疗, 就能大大缩短 DFU 的病程及减少截肢的发生。

DFU 的疾病发病机制主要与异常细胞反应、感染、免疫学和微循环功能障碍以及周围神经病变有关[12]。其中, 微循环功能障碍在 DFU 发病机制中占有非常重要的作用。

微循环指的是循环系统中最小的血管的血流, 即小动脉、小静脉、分流和毛细血管。主要功能是向组织来回输送血细胞和氧气等物质(营养血流), 帮助调节血压并充当温度调节器(主要是皮肤)。糖尿病患者特有的微血管异常包括视网膜、肾脏、皮肤和周围神经系统的微血管病并发症。这些组织的共同点是胰岛素依赖的细胞内葡萄糖积累。高血糖是糖尿病引起的血管异常的唯一中心原因, 包括血管通透性受损、血管张力和血流自动调节。这些变化是通过多种代谢途径的改变间接实现的。慢性高血糖导致糖尿病周围神经病变患者的神经微血管结构和功能改变, 进而导致神经内灌注减少和缺氧。神经和组织供氧减少会导致细胞代谢紊乱, 从而严重阻碍组织的活力和伤口愈合过程[13]。目前, 关于 DFU 皮肤微循环功能障碍的两种作用机制的证据趋于一致: 小动脉血管运动受损和异常的动静脉分流。血管运动受损的机制: 血管运动定义为通过小动脉平滑肌收缩使皮肤微血管直径波动(即血管收缩和血管扩张)。这些收缩反过来对皮肤血流产生振荡或节律效应, 尤其是在毛细血管中。在健康皮肤中, 血管运动主要通过 C 纤

维神经控制来调节。特别是皮肤血管收缩是对寒冷的反应, 而血管舒张是对热和压力的反应[14]。相反, DFU 患者的皮肤对热、冷和压力的反应减弱或消失[15]。从而导致 DFU 患者足部小动脉收缩与舒张功能受损, 减少足部皮肤的营养血流量。异常的动静脉分流: 有时被称为毛细血管盗血综合征[16], 热调节动静脉分流血管在皮肤微循环中很常见, 这些血管主要由交感神经系统调节。自主神经病变在糖尿病患者中很常见, 会导致交感性衰减使得血管自动调节丧失。使这些动静脉分流血管收缩功能减低, 并保持开放, 从而导致血液绕过毛细血管网, 使得局部组织缺血。同时, 这也将小动脉压力直接转化为小静脉压力, 导致的小动脉和小静脉的压力差降低, 进一步导致毛细血管循环降低[17]。足够的营养毛细血管灌注对正常伤口愈合至关重要, 可将微循环功能障碍视为溃疡形成和伤口愈合不良的主要原因之一。现有的研究已显示微循环功能障碍使得 DFU 患者皮肤较少能够耐受外部应力, 尤其是垂直压力和剪切力。在同种程度外部应力的作用下, 微循环障碍的患者就更有可能发生皮肤破溃, 形成 DFU [18] [19]。

目前测量皮肤微循环的概念是基于量化皮肤的光学和热学特性。主要包括四个测量参数, 即血流量、血容量、细胞内氧饱和及细胞呼吸。其中血流量被认为是血流动力学状态的主要指标, 对确定微循环功能特别有意义。在体内研究中可以使用几种技术来研究皮肤微循环, 它们包括经皮氧张力测量、光体积描记术、毛细血管镜、激光多普勒血流测量(LDF)、激光多普勒成像和正交偏振光谱成像(OPS) [13]。本研究主要使用激光多普勒血流测量(LDF)测量血流量, 使用组织氧饱和度仪(TOSM)测量局部组织氧饱和和来比较两种类型 DFU 微循环的差异。

2) LDPM 在 DFU 微循环评估中的应用微循环灌注可以提供充足的营养和氧气供应并消除代谢产物, 这在 DFU 的愈合中起着至关重要的作用。在微循环组织灌注评估中有多种激光应用, 其中激光多普勒血流(LDF)检测是最基础的检测手段[20]。激光多普勒血流仪(LDPM)是基于发射激光通过光纤传输, 激光束被组织散射后有部分光被吸收。击中血细胞的激光波长发生了改变(即多普勒频移), 而击中静止组织的激光波长没有改变。这些波长改变的强度和频率分布与监测体积内的血细胞数量和移动速度直接相关。通过接收光纤, 这些信息被记录并且转换为电信号进行分析。可以监测整个微循环系统(糖尿病足部)的血液灌注量, 包括毛细血管(营养血流)、微动脉、微静脉和吻合支。大多数 LDF 使用 780 nm 波长激光, 这样可以使激光穿透不受肤色和氧饱和的影响[8]。LDF 提供实时组织灌注取样, 使其在不同因素改变过程中具有实用性。这项技术受测量面积相对较小和深度较浅的限制。此外, 皮肤灌注的异质性降低了测量可重复性[21]。本研究通过应用 LDF 技术, 对比了两种类型 DFU 周围血流量的差异, 表明了 LDPM 可以有效地进行 DFU 周围组织灌注评估。

3) NIRS-TOSM 在 DFU 微循环评估中的应用组织缺氧是慢性伤口延迟愈合的主要决定因素, 同时也是 DFU 发生后, 溃疡反复难以愈合的主要原因。在血管生成过程中, 需要缺氧来启动伤口愈合过程, 但已经证明, 如果给予氧气, 它可以加速和维持血管生长[22]。而 TOSM 可以客观、直接的提示不同组织氧气含量, 提示 DFU 周围组织是否处于缺氧状态。近红外光谱技术(NIRS)是一种非侵入性技术, 可以提供微循环的实时测量。NIRS-TOSM 主要以修正的郎伯·比尔定律为基本原理, 根据氧合血红蛋白(HbO_2)和还原血红蛋白(Hb)在近红外光谱区的吸收差异的特性, 将带有双光源和双接收器的探头贴附于溃疡周围, 待不同波长的光射入人体组织后经过不同的衰减, 由光信号转化为电信号, 传递至设备进行系统处理, 从而得出组织氧饱和度的数值[23]。在现有的研究中, 虽然 NIRS-TOSM 还未在 DFU 的相关研究中应用, 但是 Dominik Bender 等人已经使用 LDF 和 NIRS-TOSM 研究了局部冷却与局部加热对人体皮肤微循环的急性影响[24], 说明使用 NIRS-TOSM 是一种临床上评估局部的组织氧合的可行方法。本研究通过应用 NIRS-TOSM, 测得两种类型 DFU 周围组织的氧饱和度值, 对比两者的差异, 表明 NIRS-TOSM 可以有效评估 DFU 周围组织的微循环灌注。

5. 结论

综上所述, 激光多普勒血流检测、近红外光谱技术和 ABI 可以有效、直观、无创地评估 DFU 的循环灌注, 血流值、组织氧饱和度值和 ABI 有助于区分血管性糖尿病足和非血管性糖尿病足。但本研究受到小样本量和创新性的限制, 且在目前实践中, LDF 和 NIRS-TOSM 尚未取代广泛使用的 ABI、TBI 和 TcPo₂。此外, 目前没有社会指南指出 LDF 和 NIRS-TOSM 可以用于 DFU 患者的诊断。虽然 LDF 和 NIRS 可能是当前诊断模式的有用辅助工具, 但需要进行更大的前瞻性研究, 以证明其作为灌注评估的主要工具的效用。

参考文献

- [1] Wang, A., *et al.* (2020) Guidelines on Multidisciplinary Approaches for the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease (2020 Edition). *Burns & Trauma*, **8**, tkaa017. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaa017>
- [2] Armstrong, D.G. and Lavery, L.A. (1998) Diabetic Foot Ulcers: Prevention, Diagnosis and Classification. *American Family Physician*, **57**, 1325-1332, 1337-1338.
- [3] Criqui, M.H., *et al.* (2021) Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **144**, e171-e191. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001019>
- [4] Chen, D., *et al.* (2016) Intraoperative Monitoring of Blood Perfusion in Port Wine Stains by Laser Doppler Imaging during Vascular Targeted Photodynamic Therapy: A Preliminary Study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **14**, 142-151. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.04.002>
- [5] Eyeington, C.T., *et al.* (2019) Modern Technology-Derived Normative Values for Cerebral Tissue Oxygen Saturation in Adults. *Anaesthesia and Intensive Care*, **47**, 69-75. <https://doi.org/10.1177/0310057X18811962>
- [6] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 19-26.
- [7] 杨柳, 等. 经皮血氧分压激光多普勒血流系统对下肢动脉粥样硬化早期诊断的临床应用价值[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(1): 40-42+51.
- [8] Fredriksson, I., Larsson, M. and Strömberg, T. (2009) Measurement Depth and Volume in Laser Doppler Flowmetry. *Microvascular Research*, **78**, 4-13. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2009.02.008>
- [9] Jiang, Y., *et al.* (2015) A Cohort Study of Diabetic Patients and Diabetic Foot Ulceration Patients in China. *Wound Repair and Regeneration*, **23**, 222-230. <https://doi.org/10.1111/wrr.12263>
- [10] Geiss, L.S., *et al.* (2019) Resurgence of Diabetes-Related Nontraumatic Lower-Extremity Amputation in the Young and Middle-Aged Adult U.S. Population. *Diabetes Care*, **42**, 50-54. <https://doi.org/10.2337/dc18-1380>
- [11] Eskelinen, E., *et al.* (2004) Lower Limb Amputations in Southern Finland in 2000 and Trends Up to 2001. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **27**, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.10.011>
- [12] Feldman, E.L., *et al.* (2017) New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron (Cambridge, Mass.)*, **93**, 1296-1313. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>
- [13] Chao, C.Y.L. and Cheing, G.L.Y. (2009) Microvascular Dysfunction in Diabetic Foot Disease and Ulceration. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **25**, 604-614. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1004>
- [14] Johnson, J.M., Minson, C.T. and Kellogg, D.J. (2014) Cutaneous Vasodilator and Vasoconstrictor Mechanisms in Temperature Regulation. *Comprehensive Physiology*, **4**, 33-89. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130015>
- [15] Liao, F. and Jan, Y. (2017) Nonlinear Dynamics of Skin Blood Flow Response to Mechanical and Thermal Stresses in the Plantar Foot of Diabetics with Peripheral Neuropathy. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **66**, 197-210. <https://doi.org/10.3233/CH-160239>
- [16] Boulton, A.J.M. (2019) The 2017 Banting Memorial Lecture: The Diabetic Lower Limb—A Forty Year Journey: From Clinical Observation to Clinical Science. *Diabetic Medicine*, **36**, 1539-1549. <https://doi.org/10.1111/dme.13901>
- [17] Uccioli, L., *et al.* (1992) Lower Limb Arterio-Venous Shunts, Autonomic Neuropathy and Diabetic Foot. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **16**, 123-130. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(92\)90083-4](https://doi.org/10.1016/0168-8227(92)90083-4)
- [18] Hinchliffe, R.J., *et al.* (2020) Guidelines on Diagnosis, Prognosis, and Management of Peripheral Artery Disease in Patients with Foot Ulcers and Diabetes (IWGDF 2019 Update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **36**, e3276. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
- [19] Armstrong, D.G., *et al.* (2017) Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *The New England Journal of Medicine*,

-
- 376, 2367-2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
- [20] Misra, S., *et al.* (2019) Perfusion Assessment in Critical Limb Ischemia: Principles for Understanding and the Development of Evidence and Evaluation of Devices: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **140**, e657-e672. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000708>
- [21] Humeau-Heurtier, A., *et al.* (2013) Relevance of Laser Doppler and Laser Speckle Techniques for Assessing Vascular Function: State of the Art and Future Trends. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **60**, 659-666. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2243449>
- [22] Kimmel, H.M., Grant, A. and Ditata, J. (2016) The Presence of Oxygen in Wound Healing. *Wounds (King of Prussia, Pa.)*, **28**, 264.
- [23] Ali, J., *et al.* (2021) Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) for Cerebral and Tissue Oximetry: Analysis of Evolving Applications. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*.
- [24] Gingold, B.M., *et al.* (2019) Measurement of Peripheral Muscle Oxygen Saturation in Conscious Healthy Horses Using a Near-Infrared Spectroscopy Device. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, **46**, 789-795. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.07.001>