



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102083360 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 15

(21) 申请号 200980126116. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 04. 17

A61B 5/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/055, 303 2008. 05. 22 US

61/089, 152 2008. 08. 15 US

(56) 对比文件

US 5529065 A, 1996. 06. 25,

CN 1642478 A, 2005. 07. 20,

CN 1192665 A, 1998. 09. 09,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 01. 06

审查员 刘珊珊

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/040942 2009. 04. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/142853 EN 2009. 11. 26

(73) 专利权人 密苏里大学董事会

地址 美国密苏里州

(72) 发明人 徐智

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 秦晨

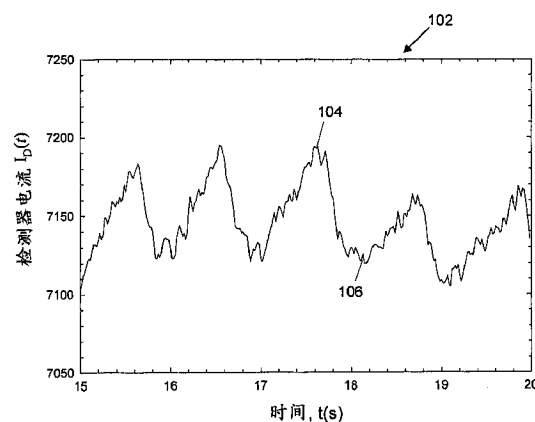
权利要求书2页 说明书11页 附图3页

(54) 发明名称

用光谱数据分析进行无创的光学血糖检测的方法和系统

(57) 摘要

本发明公开了一种基于光谱数据无创测量生物样品中的血糖水平的系统和方法。公开了在光谱数据的采集中提高信噪比和计算由于样品中的血液引起的光的衰减率的各种技术。公开的技术包括：(1) 与对数函数结合使用标准差运算，(2) 使用归一化因数，(3) 使用比例因数，(4) 解决温度对例如电阻器的各种系统部件的影响，(5) 通过执行校准来解决光检测器中的暗电流。



1. 一种用于检测生物样品中的血糖的系统,包括:

至少一个光源,所述至少一个光源被配置为入射在样品的目标区域上;

多个光检测器,所述多个光检测器被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号,该输出信号具有与时间相关的电流;

其中,与时间相关的输出电流是基线电流、噪声电流和对应于心跳的与时间相关的循环电流的函数;

处理器,该处理器被配置为从所述多个光检测器接收输出信号,基于接收到的输出信号,以至少 20 : 1 的信噪比计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率,并基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平;并且

其中,计算的衰减率至少部分地基于由来自生物样品的同一目标区域的光功率产生的与时间相关的输出电流的对数的标准差。

2. 一种用于检测生物样品中的血糖的系统,包括:

至少一个光源,所述至少一个光源被配置为入射在样品的目标区域上;

多个光检测器,所述多个光检测器被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号,该输出信号具有与时间相关的电流;

其中,与时间相关的输出电流是基线电流、噪声电流和对应于心跳的与时间相关的循环电流的函数;

处理器,该处理器被配置为从所述多个光检测器接收输出信号,基于接收到的输出信号,以至少 20 : 1 的信噪比计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率,并基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平;并且

其中,计算的衰减率至少部分地基于由来自生物样品的同一目标区域的光功率产生的与时间相关的输出电流的对数的标准差的近似值。

3. 一种用于检测生物样品中的血糖的系统,包括:

至少一个光源,所述至少一个光源被配置为入射在样品的目标区域上;

多个光检测器,所述多个光检测器被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号,该输出信号具有与时间相关的电流;

其中,与时间相关的输出电流是基线电流、噪声电流和对应于心跳的与时间相关的循环电流的函数;

处理器,该处理器被配置为从所述多个光检测器接收输出信号,基于接收到的输出信号,以至少 20 : 1 的信噪比计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率,并基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平;并且

其中,处理器被配置为计算与时间有关的由于样品中的血液引起的光吸收的变化的峰值到谷值的高度,所述峰值到谷值的高度是与时间相关的输出电流的对数的标准差除以比

例常数的函数: $\Delta A = \frac{\sigma[A(t)]}{k} = \frac{\sigma[\log I_D(t)]}{k}$, 其中, $A(t)$ 是作为时间的函数的由于样品

中的血液引起的光吸收的变化, ΔA 是在一个心跳的时间间隔期间的 $A(t)$ 图的峰值到谷值的高度, $I_D(t)$ 是与时间相关的检测器电流, $\log I_D(t)$ 是与时间相关的检测器电流的对数, k 是比例常数, $\sigma[A(t)]$ 是 $A(t)$ 的标准差, $\sigma[\log I_D(t)]$ 表示 $\log I_D(t)$ 的标准差。

4. 一种用于检测生物样品中的血糖的方法,包括:

利用被配置为入射在样品的目标区域上的至少一个光源;

利用被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号的多个光检测器,该输出信号具有与时间相关的电流;

用处理器从所述多个光检测器接收输出信号,并基于接收到的输出信号,

以至少 20 : 1 的信噪比计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率;以及

用处理器基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平;

其中,计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率的步骤至少部分地基于由来自生物样品的同一目标区域的光功率产生的与时间相关的输出电流的对数的标准差。

5. 一种用于检测生物样品中的血糖的方法,包括:

利用被配置为入射在样品的目标区域上的至少一个光源;

利用被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号的多个光检测器,该输出信号具有与时间相关的电流;

用处理器从所述多个光检测器接收输出信号,并基于接收到的输出信号,

以至少 20 : 1 的信噪比计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率;以及

用处理器基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平;以及

用处理器计算作为与时间相关的输出电流的对数的标准差除以比例常数的函数的、与时间有关的由于样品中的血液引起的光吸收的变化的峰值到谷值的高度:

$$\Delta A = \frac{\sigma[A(t)]}{k} = \frac{\sigma[\log I_D(t)]}{k}, \text{ 其中, } A(t) \text{ 是作为时间函数的由于样品中的血液引起的光吸收的变化, } \Delta A \text{ 是在一个心跳的时间间隔期间的 } A(t) \text{ 图的峰值到谷值的高度, } I_D(t) \text{ 是与时间相关的检测器电流, } \log I_D(t) \text{ 是与时间相关的检测器电流的对数, } k \text{ 是比例常数, } \sigma[A(t)] \text{ 是 } A(t) \text{ 的标准差, } \sigma[\log I_D(t)] \text{ 表示 } \log I_D(t) \text{ 的标准差。}$$

光吸收的变化, ΔA 是在一个心跳的时间间隔期间的 $A(t)$ 图的峰值到谷值的高度, $I_D(t)$ 是与时间相关的检测器电流, $\log I_D(t)$ 是与时间相关的检测器电流的对数, k 是比例常数, $\sigma[A(t)]$ 是 $A(t)$ 的标准差, $\sigma[\log I_D(t)]$ 表示 $\log I_D(t)$ 的标准差。

6. 一种用于检测生物样品中的血糖的方法,包括:

利用被配置为入射在样品的目标区域上的至少一个光源;

利用被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号的多个光检测器,该输出信号具有与时间相关的电流;

用处理器从所述多个光检测器接收输出信号,并基于接收到的输出信号,

以至少 20 : 1 的信噪比计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率;以及

用处理器基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平;

其中,由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率的步骤至少部分地基于与时间相关的输出电流的对数的标准差的近似值。

用光谱数据分析进行无创的光学血糖检测的方法和系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求 2008 年 5 月 22 日提交的申请号为 61/055,303 的美国临时专利申请的优先权,该美国临时专利申请的公开内容通过引用被合并在此,本专利申请还要求 2008 年 8 月 15 日提交的申请号为 61/089,152 的美国临时专利申请的优先权,该美国临时专利申请的公开内容通过引用也被合并在此。

背景技术

[0003] 糖尿病是一种慢性疾病,当不对其进行控制的时候,随着时间的流逝会对许多身体系统(包括神经、血管、眼睛、肾脏和心脏)造成严重的损害。美国国家糖尿病、消化系统病、肾疾病研究所(NIDDK)估计 2007 年在美国有 2360 万人或者美国总人口的 7.8%患有糖尿病。在全世界,世界卫生组织(WHO)估计超过 1.8 亿人患有糖尿病,到 2030 年他们预计这个数字将增加到 3.66 亿,美国占 3030 万。根据 WHO,在 2005 年估计有 110 万人死于糖尿病。他们预测 2006 年到 2015 年,糖尿病致死率将总的增加超过 50%且在中上收入国家增加超过 80%。

[0004] 糖尿病对个人和整个社会造成的经济负担是重大的。根据美国糖尿病协会,2007 年美国糖尿病总年度经济成本估计达到 1740 亿美元。自 2002 年以来这个数字增加了 420 亿美元。这 32%的增长意味着美元数量每年提升超过了 80 亿美元。

[0005] 糖尿病管理一个很重要的要素就是糖尿病患者在家环境下自我监测血糖(SMBG)浓度。通过经常测试血糖水平,糖尿病患者能更好地管理用药、饮食和运动以持续控制和预防长期不良健康结果。实际上,糖尿病控制与并发症实验(DCCT)若干年来密切关注了 1441 名糖尿病患者,结果表明,与标准治疗组比较,那些每天按照强化控制方案进行多种血糖测试的患者中只有 1/4 的人发展为糖尿病性眼疾病,1/2 的人发展为肾脏疾病,1/3 的人发展为神经性疾病,且已经有这三种并发症早期形态的患者中极少数人恶化。

[0006] 然而,由于在分析之前通过皮肤抽取血液不方便并且带来痛苦,这使得许多糖尿病患者做不到为了很好地控制血糖而应当做的那样勤奋,因此目前的监测技术阻碍了正常的使用。结果,无创测量葡萄糖浓度是糖尿病管理的一种可取和有利的发展。无创监测将使每天的多次测试没有痛苦且更加受到儿童糖尿病患者的欢迎。根据 2005 年刊登的一篇研究(J, Wagner, C. Malchoff, and G. Abbott, Diabetes Technology & Therapeutics (糖尿病技术和疗法), 7(4) 2005, 612-619),患有糖尿病的人利用无创血糖监测装置更频繁地执行 SMBG,并且已经改善生活质量。

[0007] 存在许多用于血糖确定的无创方法。一种无创的血液化学检测技术涉及收集和分析光谱数据。

[0008] 由于在正被感测的区域中除了血液之外还存在其它成分(比如,皮肤、脂肪、肌肉、骨头、胞间液),所以从根据光谱学获得的光谱数据或其它数据提取关于血液特性的信息(例如葡萄糖浓度)是一个复杂的问题。这样的其它成分能够以改变读数(reading)这样的方式影响这些信号。具体地讲,作为结果而获得的信号的幅度可以比信号中与血液对

应的部分的幅度大很多,因此,限制了精确提取血液特性信息的能力。

[0009] 本发明旨在克服上述的一个或多个问题。

发明内容

[0010] 在本发明的一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的系统。该系统包括:至少一个光源,所述至少一个光源被配置为入射在样品的目标区域上;至少一个光检测器,所述至少一个光检测器被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号,该输出信号具有与时间相关的电流(time dependent current);和处理器,该处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号,基于接收到的输出信号,以至少 20 : 1 的信噪比计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率,并基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0011] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的系统。该系统包括:至少一个光源,所述至少一个光源被配置为入射在样品的目标区域上;至少一个光检测器,所述至少一个光检测器被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号,该输出信号具有与时间相关的电流;和处理器,该处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号,基于接收到的输出信号,以归一化因数计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率,并基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0012] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的系统。该系统包括:至少一个光源,所述至少一个光源被配置为入射在样品的目标区域上;至少一个光检测器,所述至少一个光检测器被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号,该输出信号具有与时间相关的电流;和处理器,该处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号,基于接收到的输出信号,以比例因数计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率,并基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0013] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的系统。该系统包括:至少一个光源,所述至少一个光源被配置为入射在样品的目标区域上;至少一个光检测器,所述至少一个光检测器被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号,该输出信号具有与时间相关的电流;和处理器,该处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号,基于接收到的输出信号计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率并消除由所述至少一个光检测器的与温度相关的检测器响应所引起的不确定性的影响,并且,基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0014] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的系统。该系统包括:至少一个光源,所述至少一个光源被配置为入射在样品的目标区域上;至少一个光检测器,所述至少一个光检测器包括具有反馈电阻器的前置放大器,被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号,该输出信号具有与时间相关的电流;和处理器,该处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号,基于接收到的输出信号计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率并消除由所述至少一个

光检测器的与温度相关的检测器响应所引起的不确定性的影响,并且,基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0015] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的系统。该系统包括具有前置放大器和反馈电阻器的至少一个光检测器。

[0016] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的方法。该方法包括:利用被配置为入射在样品的目标区域上的至少一个光源;利用被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号的至少一个光检测器,该输出信号具有与时间相关的电流;用处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号,并基于接收到的输出信号,以至少 20 : 1 的信噪比计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率;以及用处理器基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0017] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的方法。该方法包括:利用被配置为入射在样品的目标区域上的至少一个光源;利用被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号的至少一个光检测器,该输出信号具有与时间相关的电流;用处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号,并基于接收到的输出信号,用处理器以归一化因数计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率;以及用处理器基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0018] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的方法。该方法包括:利用被配置为入射在样品的目标区域上的至少一个光源;利用被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号的至少一个光检测器,该输出信号具有与时间相关的电流;用处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号;用处理器基于接收到的输出信号,以比例因数计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率;以及用处理器基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0019] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于检测生物样品中的葡萄糖的方法。该方法包括:利用被配置为入射在样品的目标区域上的至少一个光源;利用被定位为接收来自所述至少一个光源的光并产生指示被检测的光的功率的输出信号的至少一个光检测器,该输出信号具有与时间相关的电流;用处理器从所述至少一个光检测器接收输出信号,并用处理器基于接收到的输出信号,以比例因数计算由于存在于目标区域中的样品中的血液引起的衰减率;用处理器消除由所述至少一个光检测器的与温度相关的检测器响应所引起的不确定性的影响;以及用处理器基于计算的衰减率确定与存在于目标区域中的样品相关的血糖水平。

[0020] 这些只是本发明的众多方面中的一些,且不应被看作是关于本发明的众多方面的全部清单。

附图说明

[0021] 为了更好地理解本发明,可以参考附图,其中:

[0022] 图 1 示出根据示例性实施例的对应于动脉血的光吸收的脉冲波图;

- [0023] 图 2 示出用于获得光谱数据的示例性系统；
 [0024] 图 3 示出用图 1 中的数据根据公式 (9) 计算的 $A(t)$ 的图；以及
 [0025] 图 4 是在数字化之前将光电流转换为电压的前置放大器电路的基本示意图。

具体实施方式

[0026] 在下面的详细描述中, 为了提供对本发明的全面的理解, 阐述了大量的示例性的具体细节。然而, 本领域技术人员将会理解, 本发明可以在没有这些具体细节或者对所述细节的各种修改的情况下实施。在其他示例中, 没有详细描述众所周知的方法、工艺和部件, 以避免使本发明模糊。

[0027] 可用光谱学确定被生物样品 (例如人的手指) 所吸收和散射 (即衰减) 的光量。通过测量被样品吸收的光量, 可无创地确定被检者的葡萄糖、胆固醇和血红素水平。由于指尖中的毛细血管的密集度大并且在指尖发生从动脉血到静脉血的转换, 所以通常优选指尖测量。然而, 本发明的方法并不限于用指尖。例如, 生物样品可以是人的耳垂。

[0028] 当光透射穿过生物样品 (例如人的手指) 时, 光被手指的各种成分 (包括皮肤、肌肉、骨头、脂肪、胞间液和血液) 所衰减。然而, 观察到, 通过人的手指的光衰减表现出与心跳对应的小范围的循环模式。人们相信, 这种循环模式将存在于许多其他的身体部位 (耳垂是众多例子中的一个) 的测量中。

[0029] 图 1 描绘了检测器光电流 $I_D(t)$ 的图 102, 该光电流对应于在光穿过被检者的手指后被检测器接收的光功率。可以看出, 检测器光电流表现出循环模式。该循环模式是由于被检者的心跳而引起的, 且这种心跳循环地增加并减少被检者的毛细血管 (或其他结构) 中的血量。尽管该循环模式的大小相比于检测器产生的总光电流而言小, 但是可以从图 102 的循环模式中提取出大量的信息。例如, 假定人的心率是 60 次每分钟, 即, 任何脉搏的开始和结束之间的时间是一秒钟。在 这一秒钟的期间内, 光电流将具有最大值或峰值读数 104 和最小值或谷值读数 106。图的峰值读数 104 对应于当毛细血管中有最小量的血时, 谷值读数 106 对应于当毛细血管中有最大量的血时。通过使用所述循环图中的峰值和谷值提供的信息, 排除不在毛细血管中的主要的手指成分 (例如皮肤、脂肪、骨头、肌肉、胞间液) 所造成的光吸收和散射。排除这些不在毛细血管中的主要成分是由于其在一个心跳的时间间隔期间内不可能变化。换句话说, 可基于图 102 的峰值和谷值检测被血液吸收和散射 (即, 衰减) 的光。

[0030] 假定光感测装置产生的循环光电流的峰值是 I_p , 循环光电流的相邻的谷值是 I_v , 在没有人手指的情况下光感测装置产生的光电流是 I_0 , 对应于峰值和谷值光电流的透射率可定义为:

$$[0031] \quad T_v = \frac{I_v}{I_0} \quad (1) ;$$

[0032] 和

$$[0033] \quad T_p = \frac{I_p}{I_0} \quad (2) 。$$

[0034] 对应的峰值和谷值吸光率为:

[0035] $A_v = -\log(T_v)$ (3) ;

[0036] 和

[0037] $A_p = -\log(T_p)$ (4) 。

[0038] A_v 和 A_p 之间的差表示手指中的血液（不包括非血液成分）导致的光吸收和散射：

[0039] $\Delta A = A_v - A_p = \log\left(\frac{I_p}{I_v}\right)$ (5)

[0040] 在公式 (5) 示出的算法中可以看出， ΔA 不依赖于 I_0 。所以，计算 ΔA 不需要确定在无样品时由光感测装置产生的电流。监测对应于透过样品的光功率的光电流足以计算 ΔA 。

[0041] 图 2 描绘了用在示例性实施例中的示例性设备的简化框图。总体上用数字 200 表示的光学测量系统用“脉动”的概念确定仅被样品（在本示例性实施例中是人的手指）中的血液吸收和散射的光量。电源 201（例如电池）为光源 202 提供电力，该光源 202 产生多条向着被检者的手指的顶部引导的光束 204、206、208、210。在一个示例性实施例中，光束 204、206、208、210 中的每一条具有相同的波长或不同的波长范围，典型地在 800nm 到 1600nm 之间。尽管此处将光学测量系统 200 描述为产生四 (4) 条光束，但是在其它实施例中，设想可将光源 202 改装成产生更少的光束或者另外的光束。

[0042] 第一光圈 212 确保光束 204、206、208、210 入射到手指的目标区域上。第二光圈 214 确保透过手指的光束的一部分入射到透镜 216 上。光束 204、206、208、210 被手指和光学测量系统 200 的各部件衰减，所以衰减光束 218、220、222、224 从手指发射。衰减光束 218、220、222、224 入射到透镜 216 上，透镜 216 收集衰减光束 218、220、222、224 以使其更有效地入射到检测器块 226 上。

[0043] 检测器块 226 位于透镜 216 的正下方，并且包括多个光感测装置 (LSD) 228、230、232、234，例如光电二极管阵列。根据光学测量系统 200 的一个方面，光感测装置 228、230、232、234 的每个分别检测由对应的干涉滤光器 (IF) 236、238、240、242 限定的具体波长的光。干涉滤光器透射一个或多个光谱带或光线，并阻挡其它光谱带或光线。

[0044] 光感测装置 228、230、232、234 的每个产生与被特定光感测装置接收的光的功率成比例的对应的光电流信号。可将光电二极管所产生的光电流信号转换为另一形式的信号，例如模拟电压信号或数字信号。处理器 243 与检测器块 226 耦合，并被构造为计算光电流信号 244、246、248、250 的变化。

[0045] 根据一方面，处理器 243 执行例如公式 (5) 中显示的算法以计算仅由手指中的血液引起的光吸收变化 (ΔA)。其后，可使用对血液的光吸收的这个量化计算来确定血液的特性。例如，通过将计算的光吸收值同与存储器（未显示）中存储的不同葡萄糖水平对应的预定值进行比较，可确定被检者的血糖水平。

[0046] 与基于手指的脉动检测方法相关的困难在于低的信噪 (S/N) 比，因为循环模式的振幅（即，峰值和谷值之间的差）通常是由透过手指的光功率产生的总光电流的 1% -2%。为了在确定 ΔA 时获得 100 : 1 的 S/N 比，在 10Hz 的带宽内，在吸光率（峰值到峰值）中用于测量手指造成的光吸收的装置的基线噪声不应大于 3.0×10^{-5} 。

[0047] 然而，以一些电池供电的手持无创的血液化学测量装置使用的低的光功率水平，难于获得在 10Hz 的带宽内 3.0×10^{-5} 吸光率（峰值到峰值）基线噪声水平。一种解决方案

涉及数据取平均。为了提高 S/N 比,下式定义的 ΔA 的平均值用于进一步的计算以提取血糖浓度:

$$[0048] \quad \overline{\Delta A} = \sum_{j=1}^M \Delta A_j \quad (6)$$

[0049] 在公式 (6) 中, M 是脉动测量的时间间隔期间的心跳的次数。然而,由于心率在每秒钟一次的数量级上的事实而导致该方法需要较长的数据采集时间。例如,为了使 S/N 比提高到五倍,将需要 25 秒钟,为了使 S/N 比提高到十倍,将需要 100 秒钟。相较而言,现在的商用的抽血血糖仪能在 5 秒钟内确定血糖水平。另外,较长的检测时间会显著增加由于手指移动、光功率漂移、装置温度变化等引起的测量误差。所以,需要新的技术来快速而准确地测量血糖水平。

[0050] 通过标准差提高 S/N 比

[0051] 图 1 中所示的与时间相关的检测器光电流输出 $I_D(t)$ 可表示为与心跳相对应的小的与时间相关的循环光电流 $\Delta I(t)$ 、噪声电流 $n(t)$ 和恒定的基线光电流 I_B 的和:

$$[0052] \quad I_D(t) = I_B + \Delta I(t) + n(t) \quad (7)。$$

[0053] 上式可被重新整理为:

$$[0054] \quad \frac{I_D(t)}{I_B} = 1 + \frac{\Delta I(t) + n(t)}{I_B} \quad (8)$$

[0055] 将常用的对数应用于公式 (8) 的两边,得到:

[0056]

$$A(t) = \log \left[\frac{I_D(t)}{I_B} \right] = \log \left(1 + \frac{\Delta I(t) + n(t)}{I_B} \right) \quad (9)$$

[0057] 总体上用数字 300 表示的图 3 示出了使用图 1 中的数据根据公式 (9) 计算的典型的 $A(t)$ 的图 302。对于图 3 中示出的脉冲函数 $A(t)$, 在一个心跳的时间间隔期间存在下面的关键的关系:

$$[0058] \quad \sigma [A(t)] = k \Delta A \quad (10),$$

[0059] 其中 $\sigma [A(t)]$ 是 $A(t)$ 的标准差, k 是比例常数。

[0060] 考虑到 I_B 是常数, 且 $\sigma^2(\log I_B) = 0$, 得出:

$$[0061] \quad \sigma [A(t)] = \sigma [\log I_D(t)] \quad (11)。$$

[0062] 所以, 在一个心跳的时间间隔期间 $A(t)$ 图的峰值到谷值的高度可直接从 $I_D(t)$ 的对数的标准差中得到:

$$[0063] \quad \Delta A = \frac{\sigma [A(t)]}{k} = \frac{\sigma [\log I_D(t)]}{k} \quad (12)$$

[0064] 公式 (12) 的一个主要的好处是如下所解释的可在较短的数据采集时间 (约为一秒) 内得到高的 S/N 比。

[0065] 在图 2 所描绘的基于手指的脉动测量中, $\Delta I(t) + n(t)$ 的和值通常小于大的恒定的基线光电流 I_B 的 2%。所以, 公式 (9) 可近似为:

$$[0066] \quad A(t) = \log \left[\frac{I_D(t)}{I_B} \right] \approx \frac{1}{\ln 10} \frac{\Delta I(t) + n(t)}{I_B} \quad (13)$$

[0067] 类似地, $A(t)$ 的标准差可近似为:

$$[0068] \quad \sigma[A(t)] \approx \frac{1}{\ln 10} \frac{\sqrt{\sigma^2[\Delta I(t)] + \sigma^2[n(t)]}}{I_B} \quad (14)$$

[0069] 公式 (14) 说明了公式 (12) 的大的噪声降低功率。例如, 对于比值为 $\rho = \frac{\sigma[n(t)]}{\sigma[\Delta I(t)]} = 0.1$ (或 10%) 的相对高的基线噪声, 基线噪声 $n(t)$ 对于 $\sigma[A(t)]$ 的贡献估计少于 0.005 (或 0.5%), 其对应于在没有增加检测时间的情况下 S/N 比增加到 20 倍。照此, 可在不增加数据采集时间的情况下得到惊人的噪声降低, 可在一个心跳 (近似为一秒) 的时间间隔内完成基于手指的脉动测量, 且对于在确定 ΔA 时 100 : 1 的 S/N 比的要求可以使用在 10Hz 的带宽内具有大约 6.0×10^{-4} 吸光率 (峰值到峰值) 的基线噪声的光学系统得到满足。应当指出的是, 当由于低的光照功率使得光学系统的基线噪声由散粒噪声主导时, 噪声降低到 20 倍等同于光照功率增加到 $20^2 = 400$ 倍。

[0070] 在很短的数据采集时间 (例如少于一秒) 内获得较高的 S/N 比的这种能力将显著地减少由于测量期间的诸如手指移动、温度变化和光功率漂移的因素引起的检测误差, 所以惊人地提高脉动检测方法的准确性和可再现性。

[0071] 另外, 因为所有波长的传输光由于心跳而具有相同的脉冲形状, 因此 k 的值不会随波长改变。结果是, 常数 k 将在下面部分讨论的数据归一化中被消除, 且 $\sigma[\log I_D(t)]$ 将被用于进一步的回归分析以在光学测量和血糖水平之间建立关联。因为 $\sigma[\log I_D(t)]$ 仅包含两个在大多数普及的电子数据表程序 (例如微软 **EXCEL®**) 中可用的标准数学函数, 所以这将大大简化了数据分析过程。**EXCEL®** 是微软公司的联邦注册商标, 微软公司的办公地点在 One Microsoft Way, Redmond, Washington 98052-6399。

[0072] 归一化

[0073] 在每个波长 λ_i 处, 通过下面的公式将吸收 $\Delta A(\lambda_i)$ 与由于心跳导致的指尖的光学感测区域中的血液量的增加 (ΔB) 相联系:

$$[0074] \quad \Delta A(\lambda_i) = \varepsilon(C, \lambda_i, T) \Delta B \quad (15),$$

[0075] 其中 $\varepsilon(C, \lambda_i, T)$ 是血液在波长为 λ_i 、手指温度为 T 且血糖浓度为 C 时的吸收 / 散射系数。众所周知, 变量 ΔB 因人而异, 且甚至对于同一个人可能每天也会不同。

[0076] 变量 ΔB 导致的不确定性可通过在每个波长 λ_i 处引入如下面的公式所定义的归一化因数 $Q_i(C, T)$ 而被消除:

$$[0077] \quad Q_i(C, T) = \frac{\Delta A(\lambda_i)}{\sum_{i=1}^N \Delta A(\lambda_i)} = \frac{\varepsilon(C, \lambda_i, T)}{\sum_{i=1}^N \varepsilon(C, \lambda_i, T)} \quad (16),$$

[0078] 其中 N 是使用的波长的总数。优选地, N 的范围通常为 20 到 30。

[0079] 基于公式 (12) 和 (16), 通过下面的公式将 $Q_i(C, T)$ 与每个波长 λ_i 处的检测器光电流 $I_D(\lambda_i, t)$ 相联系:

$$[0080] \quad Q_i(C, T) = \frac{\Delta A(\lambda_i)}{\sum_{i=1}^N \Delta A(\lambda_i)} = \frac{\sigma[\log I_D(\lambda_i, t)]/k}{\sum_{i=1}^N \sigma[\log I_D(\lambda_i, t)]/k} = \frac{\sigma[\log I_D(\lambda_i, t)]}{\sum_{i=1}^N \sigma[\log I_D(\lambda_i, t)]} \quad (17),$$

[0081] 如公式 (17) 所示, 常数 k 被消除, 且将 $\sigma[\log I_D(t)]$ 用于进一步的回归分析以在光学测量和血糖水平之间建立关联。这可能是因为同时从所有的检测通道 (detection channel) 获取数据。

[0082] 光学测量和血糖浓度之间的关联可根据下式建立：

$$[0083] \quad C_{optical} = \sum_{i=1}^N a_i(T) Q_i(C, T) \quad (18)$$

[0084] 其中 $C_{optical}$ 是通过光学测量预测的血糖浓度, $Q_i(C, T)$ 由公式 (16) 和 (17) 定义, 且 $a_i(T)$ 是对应于波长 λ_i 的与温度相关的回归系数。 $a_i(T)$ 的值可用适当的统计方法 (例如, 偏最小二乘 (PLS) 回归) 提取。

[0085] 公式 (18) 表示可在不同的手指温度进行大量的校准时的理想情况。实际上, 通常只能进行有限数量 (例如, 15 到 20) 的校准, 且每次校准可能在不同的手指温度进行。在这种条件下, 手指温度可被视为独立的变量, 且上面的公式可近似为：

$$[0086] \quad C_{optical} = \sum_{i=1}^N b_i Q_i(C, T) + \eta T \quad (19)$$

[0087] 其中 b_i 是对应于波长 λ_i 的与温度无关的回归系数, η 是手指温度的回归系数。 b_i 和 η 的值可用适当的统计方法 (例如, 偏最小二乘 (PLS) 回归) 提取。

[0088] 比例方法

[0089] 可替代地, 来自变量 ΔB 的不确定性可通过在波长 λ_i 处引入比例因数 Y_{ij} 而被消除：

$$[0090] \quad Y_{ij}(C, T) = \frac{\Delta A(\lambda_i)}{\Delta A(\lambda_j)} = \frac{\varepsilon(C, \lambda_i, T)}{\varepsilon(C, \lambda_j, T)} = \frac{\sigma[\log I_D(\lambda_i, t)]}{\sigma[\log I_D(\lambda_j, t)]} \quad (20),$$

[0091] 其中 j 可为从 1 到 N 的任意数, 假定该装置在所有 N 个波长处收集信号。

[0092] 和前面讨论的归一化算法类似, 光学测量和血糖水平之间的关联可根据下式建立：

$$[0093] \quad C_{optical} = \sum_{i \neq j}^N f_i(T) Y_{ij}(C, T) \quad (21)$$

[0094] 其中 $C_{optical}$ 是通过光学测量预测的血糖浓度, $Y_{ij}(C, T)$ 由公式 (20) 定义, 且 $f_i(T)$ 是对应于波长 λ_i 的与温度相关的回归系数。 $f_i(T)$ 的值可用适当的统计方法 (例如, 偏最小二乘 (PLS) 回归) 提取。

[0095] 公式 (21) 表示可在不同的手指温度进行大量的校准时的理想情况。实际上, 通常只能进行有限数量 (例如, 15 到 20) 的校准, 且每次校准可能在不同的手指温度进行。在这种条件下, 手指温度可被视为独立的变量, 且上面的公式可近似为：

$$[0096] \quad C_{optical} = \sum_{i \neq j}^N h_i Y_{ij}(C, T) + \beta T \quad (22)$$

[0097] 其中 h_i 是对应于波长 λ_i 的与温度无关的回归系数, β 是手指温度的回归系数。 h_i 和 β 的值可用适当的统计方法 (例如, 偏最小二乘 (PLS) 回归) 提取。

[0098] 与温度相关的装置响应的影响的消除

[0099] 众所周知, 硅光电二极管检测器的检测器灵敏度是波长和温度的函数。对于图 2 中所示的总体上由数字 200 表示的装置配置, 由第 i 个硅二极管检测器接收的对应于波长 λ_i 的光功率根据下式被转换为光电流:

$$[0100] \quad I_D(\lambda_i, t) = P(\lambda_i, t) S_0(\lambda_i) [1 + \gamma(\lambda_i)(T_{Di}(t) - 25^\circ\text{C})] \quad (23)。$$

[0101] 上面的公式 (23) 中, $P(\lambda_i, t)$ 是由检测器接收的光功率, $S_0(\lambda_i)$ 是在波长 λ_i 和 25°C 处的检测器的光灵敏度, $\gamma(\lambda_i)$ 是波长 λ_i 处的光灵敏度的温度系数, $T_{Di}(t)$ 是第 i 个光电二极管检测器的温度。温度系数 $\gamma(\lambda_i)$ 随波长变化。例如, 对于 Hamamatsu 的 S1337 系列光电二极管检测器, $\gamma(\lambda_i)$ 的范围从 900nm 处接近零到 1100nm 处超过 $1.0\% / ^\circ\text{C}$ 。这给图 2 所示的装置配置施加了一个潜在的问题, 因为很难在正常的家庭 / 办公环境下在糖尿病患者使用的手持设备中保持每个单独的二极管检测器的温度恒定不变。

[0102] 由于检测器温度 $T_{Di}(t)$ 引起的这一不确定性可用公式 (11) 和 (12) 所示的算法来被消除。将常用的对数应用到公式 (23) 的两边, 得到:

$$[0103] \quad \log I_D(\lambda_i, t) = \log P(\lambda_i, t) + \log S_0(\lambda_i) + \log [1 + \gamma(\lambda_i)(T_{Di}(t) - 25^\circ\text{C})] \quad (24)。$$

[0104] 考虑到 $S_0(\lambda_i)$ 是常数且检测器温度 $T_{Di}(t)$ 在约为一秒的很短的数据采集时间间隔期间几乎保持恒定不变的事实, 得到:

$$[0105] \quad \sigma [\log I_D(\lambda_i, t)] = \sigma [\log P(\lambda_i, t)] \quad (25)。$$

[0106] 如此, 检测器温度 $T_{Di}(t)$ 所导致的不确定性可通过使用该标准差方法来被消除。

[0107] 电压检测模式

[0108] 在图 2 所示的装置配置中, 通常, 在数字化之前用前置放大器将第 i 个光电二极管检测器的光电流 $I_D(\lambda_i, t)$ 转换为电压。图 4 示出总体上用数字 400 表示的典型的前置放大器的电路示意图。

[0109] 与第 i 个光电二极管检测器 408 耦合的第 i 个前置放大器 400 的输出电压 412 可表达为:

$$[0110] \quad V_i(t) = R_i I_D(\lambda_i, t) = R_{0i} [1 + x_i(T_{Ri}(t) - 25^\circ\text{C})] I_D(\lambda_i, t) \quad (26)。$$

[0111] 在上面的公式 (26) 中, R_{0i} 是在 25°C 处第 i 个前置放大器的反馈电阻器 402 的电阻值, x_i 是电阻器的温度系数, $T_{Ri}(t)$ 是电阻器的温度。将常用的对数应用到公式 (26) 的两边, 得到:

$$[0112] \quad \log V_i(t) = \log R_{i0} + \log [1 + x_i(T_{Ri}(t) - 25^\circ\text{C})] + \log I_D(\lambda_i, t) \quad (27)。$$

[0113] 考虑到 R_{0i} 是常数且电阻器温度 $T_{Ri}(t)$ 在约为一秒的很短的数据采集时间间隔期间不变的事实, 得到:

$$[0114] \quad \sigma [\log V_i(t)] = \sigma [\log I_D(\lambda_i, t)] \quad (28)。$$

[0115] 将公式 (25) 代入公式 (28), 得到:

[0116] $\sigma [\log V_i(t)] = \sigma [\log P(\lambda_i, t)]$ (29)。

[0117] 如此,电阻器温度 $T_R(t)$ 所导致的不确定性被消除。

[0118] 在电压检测模式下,公式 (17) 中的归一化因数可表达为:

[0119]
$$Q_i(C, T) = \frac{\sigma[\log V_i(t)]}{\sum_{i=1}^N \sigma[\log V_i(t)]}$$
 (30)

[0120] 然后,在相应的校准条件下,光学测量和血糖浓度之间的数学关联可根据公式 (18) 或公式 (19) 建立。

[0121] 类似地,由公式 (20) 定义的归一化因数可表达为:

[0122]
$$Y_{ij}(C, T) = \frac{\sigma[\log V_i(t)]}{\sigma[\log V_j(t)]}$$
 (31)

[0123] 然后,在相应的校准条件下,光学测量和血糖浓度之间的数学关联可根据公式 (21) 或公式 (22) 建立。典型的前置放大器 400 的电路示意图还包括反馈电容器 404、运算放大器 406 和接地线 (ground connection) 410。

[0124] 数字化

[0125] 来自前置放大器 400 的输出电压 412 通常使用模数转换器 (ADC) 被数字化。然后,将数字化的信号发送至计算机以进行数据分析。与和在波长 λ_i 处收集光功率的第 i 个光电二极管 408 耦合的第 i 个前置放大器通信的第 i 个 ADC 的输出可表达为下式:

[0126] $(ADC)_i = (ADC)_{oi} + G_i \{ [I_D(\lambda_i, t) + I_{Dark, i}] R_i + A_{oi} \}$ (32)。

[0127] 在上面的公式 (32) 中, $(ADC)_{oi}$ 是第 i 个 ADC 的偏移量 (shift), G_i 是检测期间使用的标称的 ADC 增益, $I_D(\lambda_i, t)$ 是第 i 个光电二极管检测器的光电流, $I_{Dark, i}$ 是第 i 个光电二极管检测器的暗电流, $R_i = R_{oi} [1 + \alpha_i (T_{Ri}(t) - 25^\circ\text{C})]$ 是第 i 个前置放大器的反馈电阻器的电阻, A_{oi} 是第 i 个前置放大器的偏移量。

[0128] $(ADC)_{oi}$ 、 $I_{Dark, i}$ 和 A_{oi} 这三个因数的贡献可通过正好在相应的手指测量之前或之后切断光源而实施暗测量来被去除。当切断电源时,上面的公式 (32) 变为:

[0129] $(ADC)_{Dark, i} = (ADC)_{oi} + G_i (I_{Dark, i} R_i + A_{oi})$ (33)。

[0130] 上面的两个公式 (32) 和 (33) 之间的差反映了对应于光电流的 ADC 输出:

[0131] $\Delta (ADC)_i = (ADC)_i - (ADC)_{Dark, i} = G_i I_D(\lambda_i, t) R_i$ (34)。

[0132] 将常用的对数应用到公式 (34) 的两边,得到:

[0133] $\log \Delta (ADC)_i = \log G_i + \log I_D(\lambda_i, t) + \log R_i$ (35)。

[0134] 只要手指测量和暗测量之间的时间间隔短, G_i 和 R_i 就可以被视为常数。如此,得到:

[0135] $\sigma [\log \Delta (ADC)_i] = \sigma [\log I_D(\lambda_i, t)]$ (36)。

[0136] 将公式 (25) 代入公式 (36),进一步得到:

[0137] $\sigma [\log \Delta (ADC)_i] = \sigma [\log P(\lambda_i, t)]$ (37)。

[0138] 基于公式 (36),由公式 (17) 定义的归一化因数可表达为:

$$[0139] \quad Q_i(C, T) = \frac{\sigma[\log \Delta(ADC)_i]}{\sum_{i=1}^N \sigma[\log \Delta(ADC)_i]} \quad (38)$$

[0140] 然后,在相应的校准条件下,光学测量和血糖浓度之间的数学关联可根据公式(18)或(19)建立。

[0141] 和归一化类似,由公式(20)定义的比例因数可表达为:

$$[0142] \quad Y_{ij}(C, T) = \frac{\sigma[\log \Delta(ADC)_i]}{\sigma[\log \Delta(ADC)_j]} \quad (39)$$

[0143] 然后,在相应的校准条件下,光学测量和血糖浓度之间的关联可根据公式(21)或(22)建立。

[0144] 因此,已经示出和描述了新颖的发明的一些实施例。从前面的描述中可以明显看出,本发明的某些方面不局限于本文示出的例子的特定细节,所以,本领域技术人员将会设想到其它的修改和应用或其等同物。在前面的说明书中使用的术语“具有”、“包括”和“包含”及其相似的术语取“可选的”或者“可包括”而不是“必需”的含义。然而,在考虑到说明书和附图后,本发明的很多改变、修改、变型以及其它的使用和应用对于本领域技术人员来说将是显而易见的。不脱离本发明的范围和精神的所有这些改变、修改、变型以及其它的使用和应用被视为由本发明所覆盖,本发明仅仅由下述的权利要求所限定。应当理解,本文公开的实施例包括在任何从属权利要求中描述的特征的任何组合和所有组合。

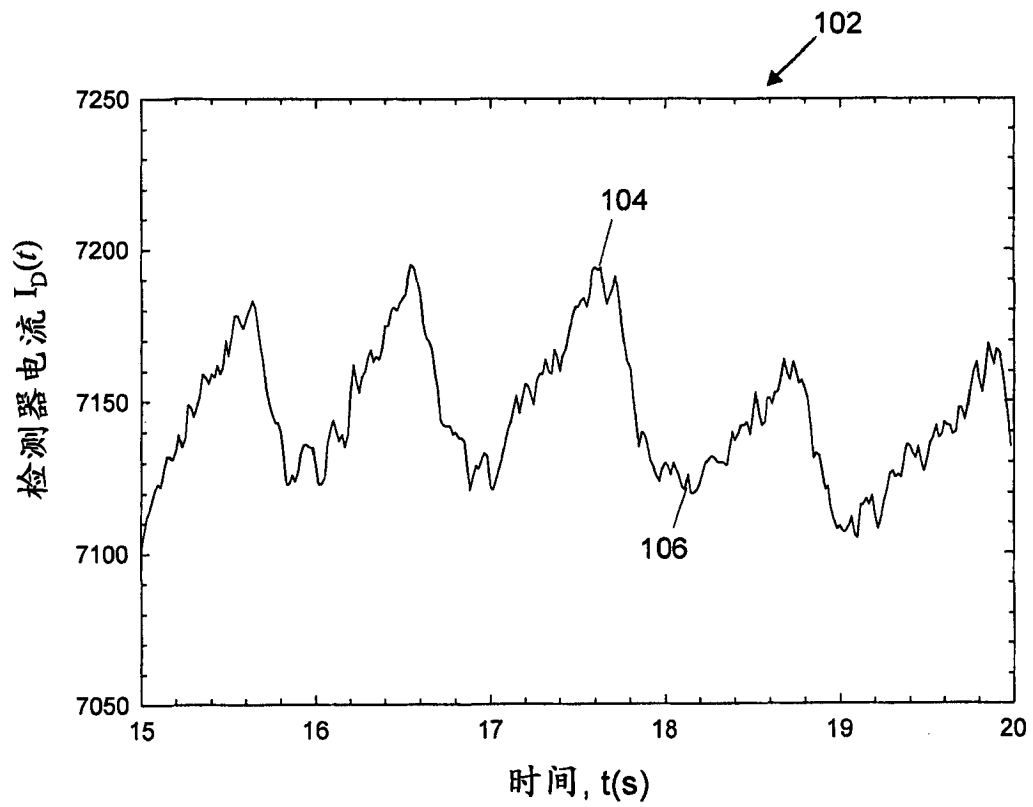


图 1

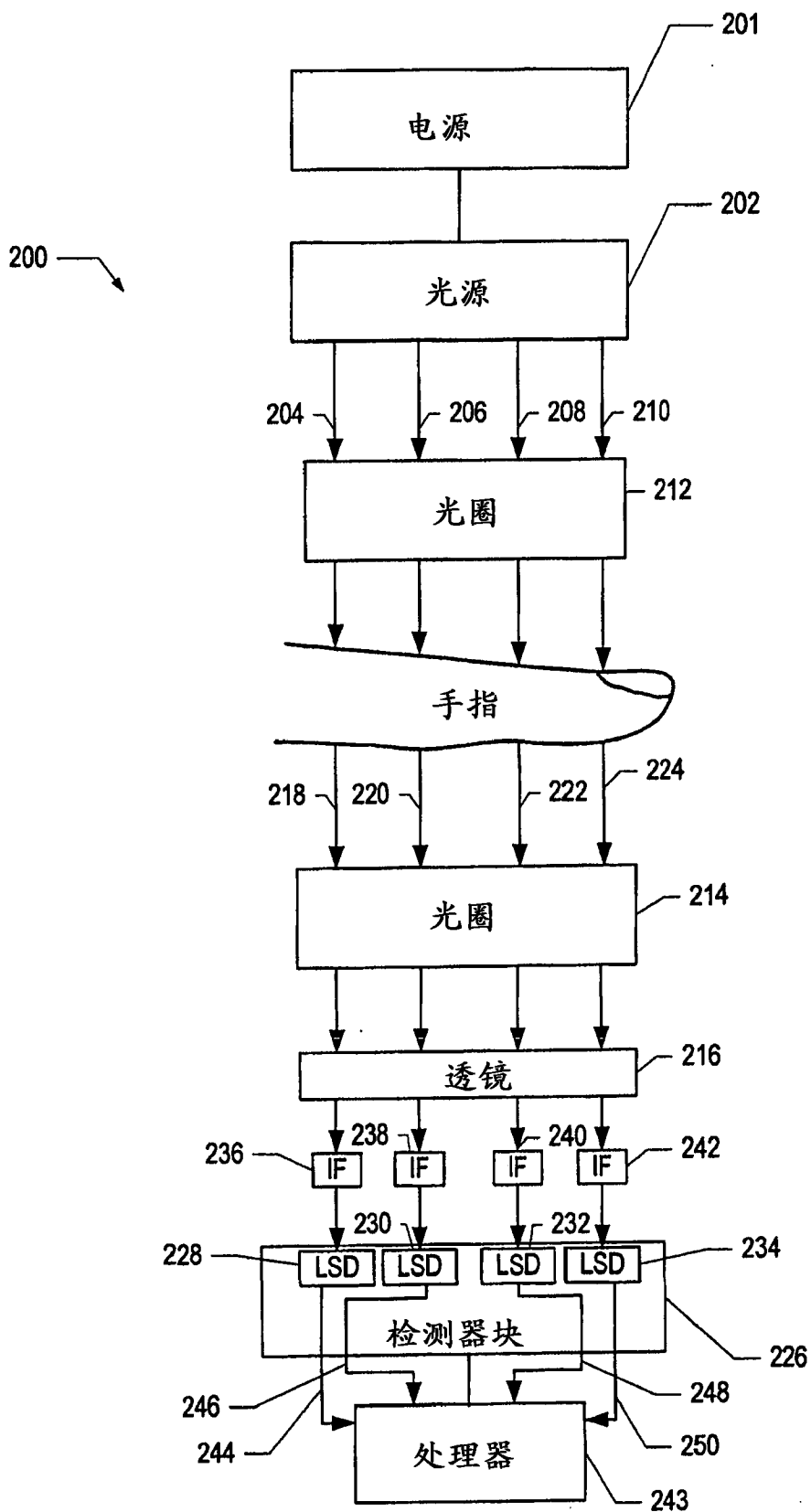


图 2

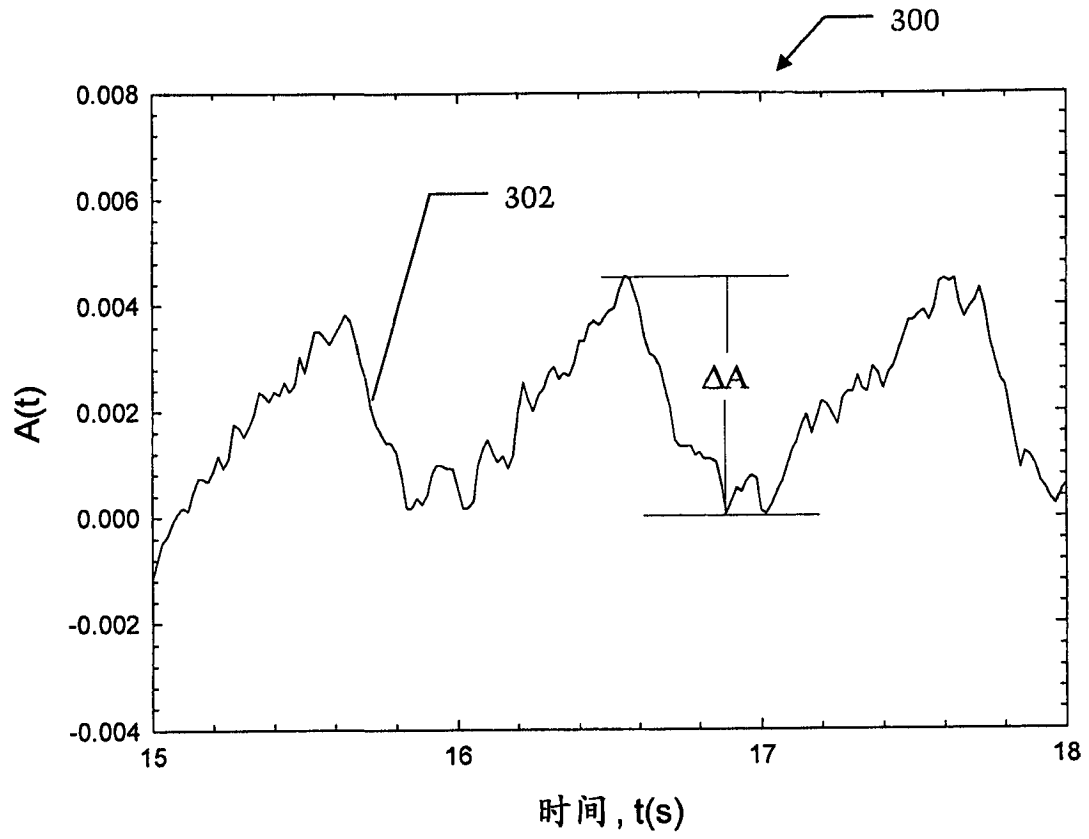


图 3

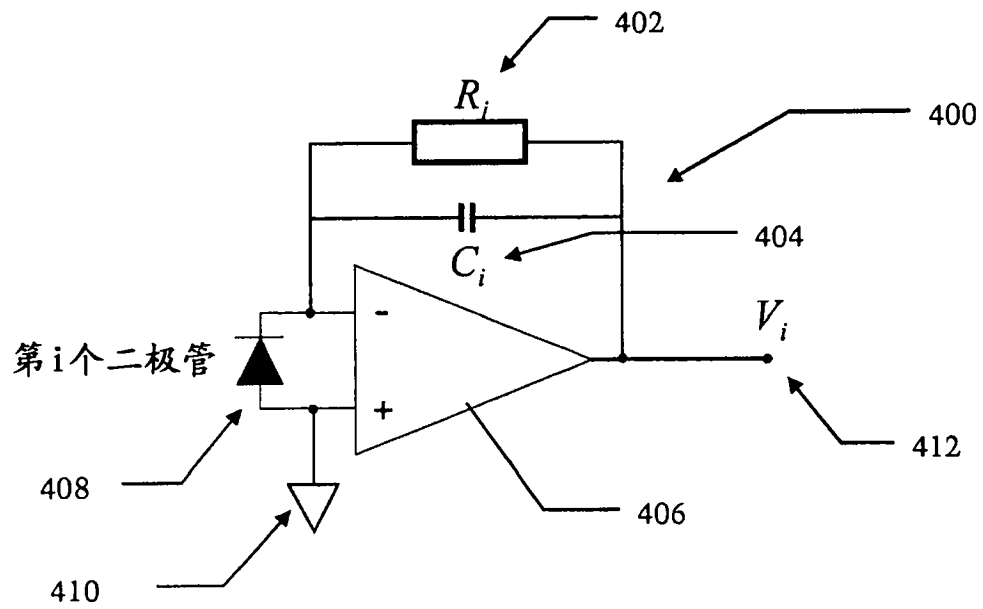


图 4

专利名称(译)	用光谱数据分析进行无创的光学血糖检测的方法和系统		
公开(公告)号	CN102083360B	公开(公告)日	2015-04-15
申请号	CN200980126116.7	申请日	2009-04-17
[标]申请(专利权)人(译)	密苏里大学		
申请(专利权)人(译)	密苏里大学董事会		
当前申请(专利权)人(译)	密苏里大学董事会		
[标]发明人	徐智		
发明人	徐智		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/1455 A61B5/14532 A61B5/6838 A61B5/6826 A61B5/7225 A61B2562/0238 A61B2576/00 G06F19/00		
代理人(译)	秦晨		
审查员(译)	刘珊珊		
优先权	61/055303 2008-05-22 US 61/089152 2008-08-15 US		
其他公开文献	CN102083360A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种基于光谱数据无创测量生物样品中的血糖水平的系统和方法。公开了在光谱数据的采集提高信噪比和计算由于样品中的血液引起的光的衰减率的各种技术。公开的技术包括：(1)与对数函数结合使用标准差运算，(2)使用归一化因数，(3)使用比例因数，(4)解决温度对例如电阻器的各种系统部件的影响，(5)通过执行校准来解决光检测器中的暗电流。

