

基于谱分解的无创血糖检测新方法研究

陈剑虹, 林志强, 孙超越

西安理工大学机械与精密仪器工程学院, 陕西 西安 710048

摘要 糖尿病是一种表现为高血糖的糖代谢异常疾病, 如果血液中的葡萄糖水平长时间保持非常低或非常高, 则可能导致包括组织损伤、中风、心脏病、失明和肾衰竭等严重疾病。根据世界卫生组织(WHO)的数据, 目前全球约有 4.5 亿糖尿病患者。随着糖尿病患者的数量增加, 对于血糖检测仪器的需求也日益迫切, 由于目前普及的有创侵入式血糖检测仪器会给患者带来不便和疼痛, 甚至会引发感染, 长此以往会给病人带来不可避免的生理及心理压力, 因此实现无创血糖检测具有重要的临床应用价值。光电容积脉搏波(PPG)包含丰富的人体心血管生理病理信息, 针对于时域难以观察的 PPG 信号中与血糖浓度变化相关的频谱信息, 提出基于谱分解的无创血糖检测新方法, 利用连续小波变换(CWT)对脉搏波信号进行分解, 从对应尺度和细节分量的频谱中获取与血糖浓度值变化相关的频谱分量幅值信息, 研究发现 PPG 信号频谱分量幅值的变化与血糖浓度变化值之间存在较高的相关性, 通过口服葡萄糖耐糖实验(OGTT)对检测的血糖浓度值与获取的相关 PPG 信号频谱分量幅值进行偏最小二乘回归建模, 并对建立的模型进行评估, 校正集的最大 RMSEC 为 $12.47 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 即 $0.69 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 预测集的最大 RMSEP 为 $6.21 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 即 $0.35 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 模型的血糖浓度预测值与参考值之间的一致率为 96.00%。OGTT 实验结果表明, 采用谱分解法可以有效分离出血糖分子基团振动特征吸收光谱, 血糖频谱分量建模可以最大程度地减小生理变异性和各种环境条件的影响。模型的预测结果符合国家检测标准(>95%)。克拉克网格误差分析结果表明, 该方法检测的结果可以用于患者日常血糖监测。

关键词 光电容积脉搏波; 小波变换; 血糖; 谱分解

中图分类号: O438.2 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2021)08-2378-06

引言

糖尿病是一种表现为高血糖的糖代谢异常疾病, 根据世界卫生组织(WHO)的数据, 目前全球约有 4.5 亿糖尿病患者, 到 2045 年, 该数字可能达到 7 亿^[1]。无创血糖检测不再依赖于一次性试纸, 大大降低了检测费用, 同时也避免了因采血而引发的交叉感染和环境污染。同时无创血糖检测技术可以实现连续的血糖监测, 有助于加强人们的日常健康管理, 提高生活质量, 国内外高等院校和相关医疗公司对此进行了大量研究。Van Enter 等回顾了葡萄糖分子的物理和化学特性, 并分析了它们对无创技术的准确性和有效性的影响^[2]。Lin 等不仅回顾了过去和现在的一些无创设备, 还讨论了无创检测面临的主要挑战^[3]。Villena Gonzales 等全面分析了有关无创和微创葡萄糖监测传感器, 市场上当前可用的仪器, 准确性评估的监管框架等, 代表性开发团队目前正在

研究的新方法以及有关信号增强和预测算法^[4], Shokrekho-daei 等基于葡萄糖的内在的血液、组织特性和呼气丙酮分析法对无创血糖测量方法进行了回顾和分类, 解释了葡萄糖测量如何受到生理因素的影响以及如何使它们的混杂作用最小化^[5]。以色列 Integrity Application 公司于 2014 年推出了 Gluco Track(糖无忌), 这款无创血糖仪是以能量代谢守恒为基础进行血糖监测的, 结合了超声技术、电化学技术和热量检测等技术。第一个通过美国 FDA 审批的商业非侵入式葡萄糖监测仪是 GlucoWatch, 但由于其必须要长时间预热及皮肤刺激等原因已退出市场^[6]。

近红外光谱技术是一项完善且不断发展的分析技术, 可对各种类型的样品进行快速高通量无损检测。近红外光穿过生物介质时含有 X-H 键基团的有机物以及与其结合的无机物样品随着成分含量的变化, 其光谱特征也将随之发生改变。在满足一定条件下, 样品的吸光度与待测成分浓度之间具有很好的相关性, 样品成分的浓度变化会引起光谱特征吸

收稿日期: 2020-08-22, 修订日期: 2021-01-15

基金项目: 国家重点研发计划重大科学仪器设备开发重点专项(2017YFF0104403), 陕西省自然科学基金项目(2018JM6022)资助

作者简介: 陈剑虹, 1966 年生, 西安理工大学机械与精密仪器工程学院副教授 e-mail: chenjianhong@xaut.edu.cn

收的变化。根据近红外光谱分析技术和化学计量分析技术,将光谱数据和相对应的已知浓度血糖值建立数学模型可用于血糖检测。目前采用红外光谱技术进行无创血糖检测取得不少进展^[7-10]。但由于人体组织成分较高的散射性以及葡萄糖分子具有相似吸收特征的蛋白质和酸的干扰,血液组织成分的形态或浓度的个体差异会影响测量信号,从而影响血糖检测的准确性。同时由于近红外光谱区谱带较为复杂,各吸收峰之间存在重叠,光谱的信噪比较低,测量结果宜受被测对象及测量条件等因素的影响。谱分解技术是通过“傅里叶变换”或“最大熵”法将时间域的数据转换为频率域的数据^[11],设想如果采用某种方法获得近红外入射光照射下对应的不同分子基团吸光度的变化,建立不同频率光谱与分子基团近红外吸光度一一对应关系,据此提出一种时空域频谱分解法,通过对光电容积脉搏波信号进行频谱分解,筛选出与葡萄糖分子基团振动吸收相关联的频率信号的光谱分量,将信号从时间域转换到频域研究信号的频谱特性,以此作为建模基础,既可以同时扣除背景与噪声的干扰,又可以减小个体差异影响。

1 实验部分

假设一束波长为 λ , 光强为 I_0 的单色光垂直照射手指,通过手指的透射光强为

$$I = I_0 e^{-\epsilon_b c_b l_b + \epsilon_o c_o l_o} \quad (1)$$

式(1)中, ϵ_b 为手指动脉血管中血液成分总的吸光系数, c_b 为血液浓度, l_b 为光照射血管光路径长度。 ϵ_o , c_o 和 l_o 分别为除血液以外其他组织成分的吸光系数、浓度以及光程长度。伴随人体心脏跳动指端光照射血液光程发生了 Δl_b 变化的时候,透射光强也将变为 $I + \Delta I$

$$I + \Delta I = I_0 e^{-[\epsilon_b c_b (l_b + \Delta l_b) + \epsilon_o c_o l_o]} \quad (2)$$

由式(2)与式(1)之比得

$$\frac{I + \Delta I}{I} = e^{-\epsilon_b c_b \Delta l_b} \quad (3)$$

对式(3)两边同时取对数,可得

$$\ln\left(1 + \frac{\Delta I}{I}\right) \approx \frac{\Delta I}{I} = -\epsilon_b c_b \Delta l_b \quad (4)$$

由式(4)可知,光强的变化与血液容积的变化存在一定关系。因此,当血液容积随着心跳变化时,光电探测器接收到的光信号也呈现脉动性变化。如图 1 所示。

如果人体的血糖浓度发生变化,不同波长对应的光容积脉搏波单个周期上吸光度的最大值与最小值的差值变化本质上反映了不同波长下脉动动脉由于血糖浓度变化引起的吸光度变化。光波在人体组织中传播时,由于散射和吸收等均与入射光频率有关,其功率谱密度是时变函数,因此光电容积脉搏波属于非平稳信号,血糖变化引起光的吸收通常会淹没在各种噪声中。

小波分解能够获得较高的时间分辨率和频率分辨率,具有较好的稳定性和刻画细节的能力。小波变换的结果是信号各个子频谱带在频域上的表现。血糖分子基团振动的吸收特征光谱,将出现在小波变换某一层的子频谱带中,因此,在

这个尺度上对原始 PPG 信号进行分析,血糖分子基团特征吸收光谱就可以得到有效分离,而相对噪声的信号则被滤除。

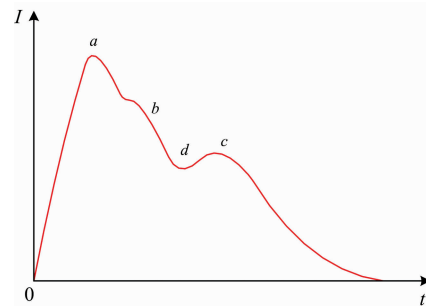


图 1 PPG 信号的波形特征

a: 主峰; b: 潮波切迹; c: 重搏波波峰; d: 重搏波切迹

Fig. 1 The waveform characteristics of PPG signal

a: Systolic peak; b: Tidal notch;

c: Dicrotic peak; d: Dicrotic notch

连续小波变换使用滑动多尺度时窗对脉搏波信号进行采样,可根据脉搏波信号的频率和具体形态自动调整,具有多分辨率分析的特点。通过对比常用方法的优缺点采用连续小波变换(continuous wavelet transform, CWT)进行谱分解。

对于任意信号 $f(t) \in L^2(R)$, 其小波变换定义为

$$\text{WTF}(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt \quad (5)$$

其中, $a > 0$ 为尺度因子; b 为平移因子; $\psi(t)$ 称为基本小波或母小波。母小波 $\psi(t) \in L^2(R)$ 需要满足容许性条件,即它的傅里叶变换 $\hat{\psi}(\Omega)$ 满足

$$C_\psi = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{|\hat{\psi}(\Omega)|^2}{|\Omega|} d\Omega \quad (6)$$

容许性条件是保证原始信号 $f(t)$ 能够通过其小波变换 $\text{WTF}(a, b)$ 重构的条件,只有能够被自身小波变换重构的变换才有物理意义。 $\psi(t)$ 经过伸缩和平移构成小波基函数 $\psi_{a,b}(t)$

$$\psi_{a,b}(t) = a^{-\frac{1}{2}} \psi \left(\frac{t-b}{a} \right) \quad (7)$$

根据不同尺度的小波基可以对信号进行多尺度细化分析。由于小波函数 $\psi(t)$ 不具备唯一性,在对一些波形特殊的信号进行分析时理应选择与其波形近似的小波。据此我们采用 Symlets 小波基,其常常以 $\text{sym}N$ 形式体现,其中 N 为小波的阶数。在此选择 $\text{sym}6$ 小波基对 PPG 信号进行了最大分解尺度为 1 024 的连续小波变换,尺度步进为 1,分别选取了 2^j 的分解尺度系数作为观察对象,其中 j 为分解层数,设置分解 10 层,分解后各个尺度下的小波系数分布如图 2 所示,可以看出通过 CWT 后一个 PPG 信号分解多个尺度下的不同部分,每部分都展示出了 PPG 信号的相应的细节变化。

为了研究 PPG 信号与血糖变化之间的相关性,对每一尺度的小波系数进行了快速傅里叶变换(FFT),由图 3 可以看出,通过不同尺度下的小波系数可以提取出不同的频谱分量幅值,有助于分析感兴趣的频谱信息,在已知人体血糖浓

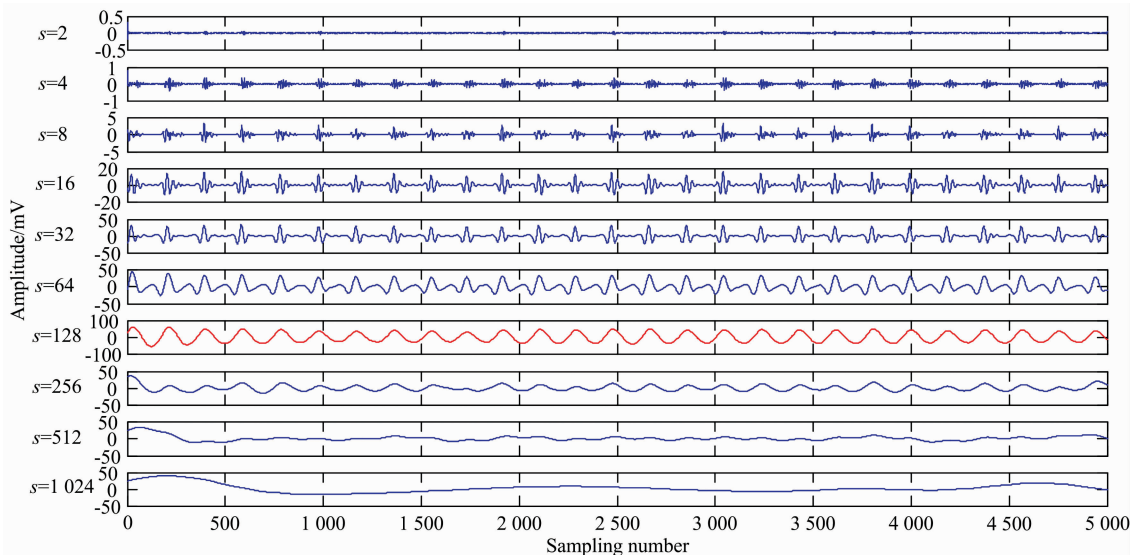


图 2 经连续小波变换的 PPG 信号各尺度下的小波系数

Fig. 2 The wavelet coefficients of PPG signal at various scales after CWT decomposition

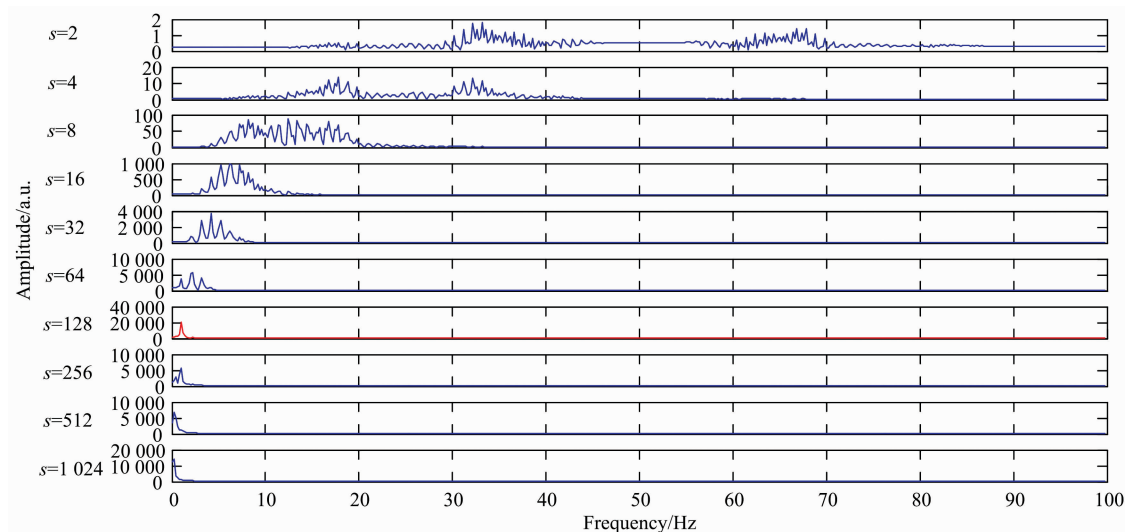


图 3 经连续小波变换的 PPG 信号各尺度下小波系数的频谱

Fig. 3 The frequency spectrum of wavelet coefficients in PPG signal after CWT

度值的前提下，提取与血糖变化相关的频谱分量幅值信息。经过大量实验数据分析研究，发现对应尺度为 128 的小波系数提取的频谱分量幅值信息与血糖浓度值变化高度相关。

2 实验部分

为了验证谱分解法无创血糖检测方法的可行性，根据人体血糖测量要求采用 WHO 标准化的口服葡萄糖耐糖实验 (OGTT) 方法来进行。PPG 信号采集采用自行搭建的 PPG 信号采集系统。在采集 PPG 信号的同时同步有创测量血糖值。检测部位选取手指指端，为了有效减少因部位变化带来的误差，采集过程尽量保持位置姿态不变。实验招募数位糖耐量皆为正常的志愿者，单个个体每次实验持续 2 小时左

右，实验过程中要注意消毒，实验用采血针和试纸要单独处理，避免造成血液污染。图 4 所示是某志愿者的血糖浓度值变化曲线。

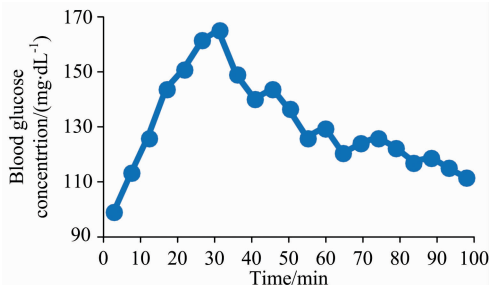


图 4 志愿者的血糖值变化

Fig. 4 The changes of volunteer's blood glucose level

从志愿者的数据图表分析，血糖浓度变化均在 30 分钟左右达到峰值后逐渐下降，2 h 左右逐渐恢复到空腹时的血糖水平，说明被测对象都是正常的葡萄糖耐受个体。根据 CWT 获取的频谱分量幅值变化图 5 可以观察到，其变化趋势与血糖浓度的变化趋势高度(图 4)一致。

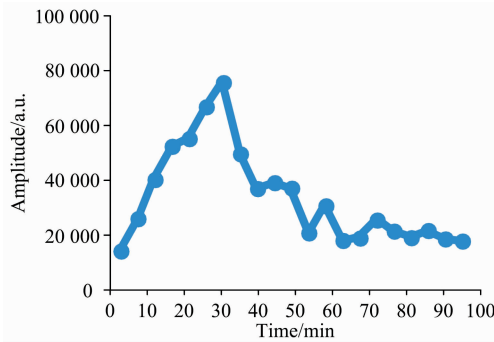


图 5 志愿者 PPG 信号频谱分量幅值变化

Fig. 5 The changes of the amplitude of the spectral component of volunteer's PPG signal

为了进一步定量分析二者之间的关系，采用偏最小二乘回归法建立血糖浓度值与 PPG 信号频谱中获取的相关频谱分量幅值之间的数学模型。建模流程如图 6 所示，首先将样本集分为校正集与预测集两部分，校正集选取的样本应能够表征整体样本变异信息。将采集的 PPG 信号数据进行放大、去噪、A/D 转换后，由串口发送到计算机中进行 CWT 分析，最后将预测集的数据代入建立的血糖模型中。通过计算相关系数、均方根误差等参数对其进行可靠性评估。

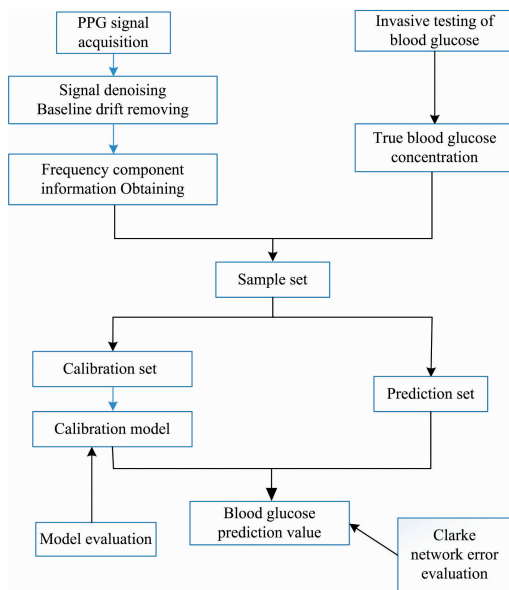


图 6 无创血糖检测系统流程图

Fig. 6 The flow chart of non-invasive blood glucose detection system

实验共采集 111 个样本，其中随机选取校正集 75 个，预测集 36 个，得到的血糖模型最终评估结果如表 1 所示。

由表 1 可以看出，校正集与预测集的相关系数分别为 0.75 和 0.84，校正集的 RMSEC 为 $12.47 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 即 $0.69 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，预测集的 RMSEP 为 $6.22 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 即 $0.35 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。根据国家质检总局发布的血糖仪技术审查原则，在检测的血糖浓度值大于 $75 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 时，允许国产血糖仪的检测结果与真实血糖浓度值的测量误差在 $\pm 20\%$ 以内；在检测的血糖浓度值小于等于 $75 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 时，允许的误差范围在 $\pm 15 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。而总体的测量结果一致率即满

表 1 血糖模型评估

Table 1 Blood glucose model assessment

Calibration set		Prediction set	
RMSEC/ ($\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)	Correlation coefficient R_c	RMSEP/ ($\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)	Correlation coefficient R_p
12.47	0.75	6.22	0.84

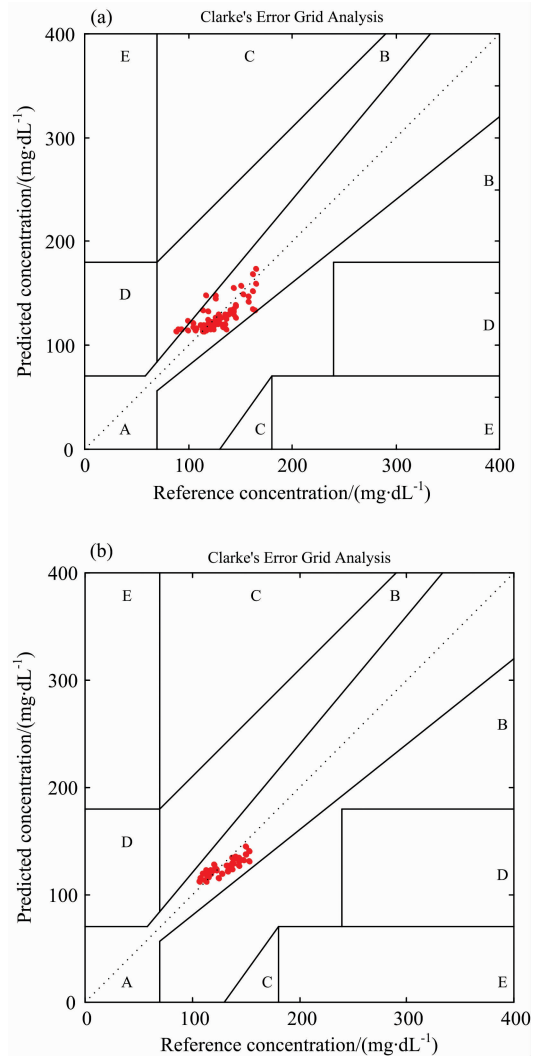


图 7 克拉克网格误差图

(a): 校正集; (b) 预测集

Fig. 7 The Clarke error grid analysis of model

(a): Calibration set; (b): Prediction set

足误差允许范围的检测结果应大于等于 95%。模型的血糖浓度预测值与参考值之间的一致率为 96.00%，满足大于 95.00% 国家的检测标准。

克拉克误差网格 (Clarke error grid) 是一种预测血糖浓度值的分析工具，通常用作临床应用的参考。通过比较预测的血糖浓度值和实际的血糖浓度值之间的关系来评估血糖模型的准确性。结果位于 A 和 B 区域上表示分析的结果在理论上是接受的，即血糖浓度预测值在指导临床应用上具有可以接受的检测精度。

由克拉克误差网格校正集、预测集图 7(a,b) 可以观察到其血糖浓度值预测结果均在网格的 A 和 B 区域，即说明所建立的血糖模型预测值符合临床应用指导原则的测量精度。

3 结 论

提出一种基于光电容积脉搏波信号谱分解技术的无创血糖检测新方法，针对时域难以获取的 PPG 信号中与血糖浓度变化相关的信息，从频域出发研究 PPG 信号的频谱分量幅值变化与血糖浓度变化值之间的关系，采用偏最小二乘回归法建立血糖模型。OGTT 实验结果表明，采用谱分解法能有效分离血糖分子基团振动特征吸收光谱，可以最大程度地减小生理变异性和各种环境条件的影响。模型的预测结果符合国家检测标准。根据葡萄糖检测临床准确性评估的标准误差网格克拉克网格误差分析结果，该方法完全可以满足日常自我监测血糖需求。

References

- [1] Lin J, Thompson T J, Cheng Y J, et al. *Population Health Metrics*, 2018, 16: 1.
- [2] Van Enter B J, von Hauff E. *Chemical Communications*, 2018, 54(40): 5032.
- [3] Lin T, Gal A, Mayzel Y, et al. *Current Trends in Biomedical Engineering & Biosciences*, 2017, 6(5): 555696.
- [4] Villena Gonzales W, Mobashsher A, Abbosh A. *Sensors*, 2019, 19(4): 800.
- [5] Shokrehodaei M, Quinones S. *Sensors*, 2020, 20(5): 1251.
- [6] Bakshi P, Vora D, Hemmady K, et al. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 586: 119584.
- [7] Jain P, Maddila R, Joshi A M. *Optical and Quantum Electronics*, 2019, 51(2): 51.
- [8] Suryakala S V, Prince S. *Optical and Quantum Electronics*, 2019, 51(8): 271.
- [9] Al-dhaheri Mustafa, Mekakia Maaza Nasre-ddine, Mouhadjer Hassan, et al. *International Journal of Electrical and Computer Engineering*, 2019, 10(2): 1736.
- [10] Castro-Pimentel L A, Tellez-Anguiano A del C, Guerra-Alvarado O M, et al. *IEEE Latin America Transactions*, 2019, 17(11): 1754.
- [11] ZHANG Jin-duo, YANG Ping, WANG Yun-lei (张进铎, 杨平, 王云雷). *Progress in Exploration Geophysics (勘探地球物理进展)*, 2006, 29(4): 235.

Determination of New Non-Invasive Blood Glucose Detection Method Based on Spectral Decomposition

CHEN Jian-hong, LIN Zhi-qiang, SUN Chao-yue

Faculty of Mechanical and Precision Instrument Engineering, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China

Abstract Diabetes is a disease of abnormal glucose metabolism that manifests as hyperglycemia. If the glucose level in the blood remains very low or very high for long periods, it could cause serious diseases including tissue damage, stroke, heart disease, blindness and kidney failure. According to the World Health Organization (WHO), currently there are around 450 million cases of diabetes in the world. With the increase in the number of diabetic patients, the demand for glucose measuring equipment has become increasingly urgent. As the currently popular invasive blood glucose measuring equipment will cause inconvenience and pain to patients and may even cause infections, it will inevitably bring psychological and physiological pressure to patients in the long term. Therefore, the realization of non-invasive blood glucose measurement has important clinical application value. Photoplethysmography (PPG) pulse wave contains abundant information about human cardiovascular physiology and pathology. This paper proposes a new method for non-invasive blood glucose detection based on spectral decomposition, aiming at the spectral information related to blood glucose concentration changes in the PPG signal that is difficult to observe in the time domain. Continuous Wavelet Transform (CWT) is used to decompose the PPG signal from the corresponding scale and details in order to obtain the spectral component amplitude information related to the change of blood glucose concentration. Studies have found that there is a higher correlation between the change in the amplitude of the PPG signal spectral components and the

changes in the blood glucose concentration. Through the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), the detected blood glucose concentration and the obtained relevant PPG signal spectral components amplitude is modeled by partial least square regression, and the established model is evaluated. The Root Mean Square of Calibration (RMSEC) of the calibration set is $12.47 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, which is $0.69 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, and the Root Mean Square Error of Prediction (RMSEP) of the prediction set is $6.21 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, which is $0.35 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. The agreement between the predicted value of model's blood glucose concentration and the reference value is 96.00%. The results of the OGTT experiments show that the spectral decomposition method can effectively separate the vibration characteristic absorption spectra of blood glucose molecular groups, and the blood glucose spectral component modeling can minimize the impact of physiological variability and various environmental conditions. The prediction results of the model meet the national testing standards (>95%). Clark grid error analysis show that the results predicted by this method can be used for daily blood glucose monitoring of patients.

Keywords Photoplethysmography; Wavelet transform; Blood glucose; Spectral decomposition

(Received Aug. 22, 2020; accepted Jan. 15, 2021)

《光谱学与光谱分析》期刊社决定采用 ScholarOne Manuscripts 在线投稿审稿系统

《光谱学与光谱分析》期刊社与汤森路透集团签约,自 2010 年 12 月 1 日起《光谱学与光谱分析》决定采用 Thomson Reuters 旗下的 ScholarOne Manuscripts 在线投稿审稿系统。

- ScholarOne Manuscripts, 该系统不仅能轻松处理稿件,而且能提速科技交流。
- 全球已有 360 多家学会和出版社的 3 800 多种期刊选用了 ScholarOne Manuscripts 系统作为在线投稿、审稿平台,全球拥有超过 1 350 万的注册用户,代表着全球学术期刊在线投审稿的一流水平。
- ScholarOne Manuscripts 与 EndNote, Web of Science 无缝链接和整合;使科研探索、论文评阅和信息传播效率大为提高。
- ScholarOne Manuscripts 是汤森路透科技集团的一个业务部门,拥有丰富的学术期刊业务经验,为学术期刊提供综合管理工作流程系统,使期刊更有效管理投稿、同行评审、加工和发表过程,提高作者心中的专业形象,缩短论文发表时间,削减管理成本,帮助期刊提高科研绩效和实现学术创新。

《光谱学与光谱分析》采用“全球学术期刊首选的在线投稿审稿系统—ScholarOne Manuscripts”,势必对 2010 年 11 月 30 日以前向本刊投稿的作者在查阅稿件信息时,会带来某些不便,在此深表歉意!为了推进本刊的网络化、数字化、国际化进程,以实现与国际先进出版系统对接;为了不断提高期刊质量,加快网络化、数字化建设,加快与国际接轨的进程,希望能得到广大作者、读者们的支持与理解,对您的理解和配合深表感激。这是一件新事物,肯定有不周全、不完善的地方,让我们共同努力,不断改进和完善起来。

《光谱学与光谱分析》期刊社

2010 年 12 月 1 日