



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102928394 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 13

(21) 申请号 201210390767. 0

(22) 申请日 2012. 10. 16

(71) 申请人 江苏学府医疗科技有限公司
地址 212003 江苏省镇江市京口区 88 号学
府科技创业园 407 室
申请人 江苏大学

(72) 发明人 不公告发明人

(51) Int. Cl.
G01N 21/65(2006. 01)

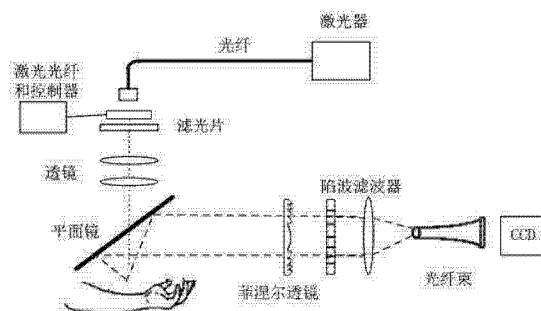
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 5 页

(54) 发明名称

一种便携式拉曼光谱无创伤血糖仪

(57) 摘要

本发明“一种便携式拉曼光谱无创伤血糖仪”，其技术领域属于无损检测技术的无创伤血糖医疗测量仪器。在符合国家规定的前提下，在保证自主研发便携式系列血糖仪具有携带方便、使用简洁，测量算法精确等特点的基础上，采用基于拉曼光谱检测的无创伤、不易感染、无污染、检测快速等优点便携式检测血糖的测试仪。



1. 利用激光二极管作为拉曼光谱的激发源, 利用光纤进行传递, 通过一个滤波片, 滤除其他波长杂光, 只让激光波长通过. 再通过反远距系统控制光斑的大小, 通过一个开孔的平面镜, 此时光斑照到皮肤上, 得到拉曼散射光。

2. 拉曼散射光通过平面镜进行光路转折, 利用菲涅尔透镜进行光斑会聚, 通过一个滤波片滤去一段频率的光斑, 再通过耦合的光纤束, 照射到电荷耦合器件 (CCD), 进行光电转换, 利用数字信号处理 (DSP) 进行数据处理与计算, 最后显示所测血糖值。

一种便携式拉曼光谱无创伤血糖仪

技术领域

[0001] 医疗测量仪器→无损检测技术的无创伤医疗测量仪器。

背景技术

[0002] 根据 2010 年的调查,我国目前有糖尿病患者 9200 万人,糖尿病前期患者 1.48 亿人,糖尿病成为严重影响我国公共卫生的主要问题之一。而在血糖的监测领域,我国仅有 1.5% 的糖尿病患者有自己的血糖监测仪,而欧美国家 90% 以上的糖尿病患者都有自己的便携式血糖监测仪。目前我国血糖仪产品市场主要由美国强生、德国罗氏等国外品牌所占领,国产品牌仅仅占有不到 10% 左右的市场份额,且大多数国产品牌的血糖仪和相应的配套试纸插件都存在不同程度上的配合问题。

[0003] 我国便携医疗电子产品的出现和推广,源于家庭医疗护理的兴起、消费者对自身健康关注度的增加,以及个人消费者对医疗保健和简单诊断产品的需求。一方面,我国人口老龄化加剧、人们生活水平提高及医疗服务需求增加等因素促使传统医疗方式的变革,便携化和智能化管理成为了影响医疗电子产业市场的关键和必须。另一方面,在快速处理计算、高精度模数转换和不断创新的医学电子测量方法等科学技术进步的带动下,医疗电子产品逐渐走向便携式、小型化和精确化。比如便携式小型血糖仪在提高操作简便化和智能化的同时,更要求通过高精度的算法测量,获得准确血糖值测量结果。

[0004] 目前医院采用的精确血糖测量仪器是血糖生化仪,方法是通过抽静脉血后用离心机分离血液得到血浆,血浆通过与葡萄糖氧化酶反应氧化葡萄糖后产生过氧化氢,通过测定过氧化氢的多少,从而得出血糖含量。生化仪的优点主要是测量非常精确,缺点是测量时间慢,通常第二天才能得到结果;用量多,通常要 3000 ~ 5000 微升;操作复杂,只有受过专业培训的人才能操作;机器价格昂贵,只有部分医院才有配备。

[0005] 本方法考虑采用基于拉曼光谱检测的无创伤、便携式检测血糖的系统。文件 [1] 中采用近红外方法无创式检测血糖,但面临红外光谱对其血糖变化不那么灵敏,其精度较低,但可预见无创式血糖仪的可能性。文件 [2] 中,可以看出拉曼光谱无损检测技术在应用上的成熟。文件 [3] 介绍了本征拉曼光谱血液分析血糖技术,验证了拉曼光谱检测血糖的可行性和优势,但处于实验室研究阶段,不适于便携式及常规环境下使用。

[0006] 对比文件

[1] 无创式近红外电子血糖仪 北京北新智诚知识产权代理有限公司 申请专利 CN201295231

[2] 拉曼光谱无损检测技术在医学上的应用 数理医药学杂志 赵亚佩 程宁 2011 年第 24 卷第 5 期

[3] 本征拉曼光谱血液分析技术研究 光散射学报 蔡红星 肖亚飞 郑峰 刘春雨 王正明 2007 年 12 月第 19 卷第四期。

发明内容

[0007] 1. 要解决的技术问题(即原“发明目的”)

在检测糖尿病患者血糖的发明中,旨在利用无创血糖检测技术的检测快速,无创伤,不易感染、无污染等优点,采用拉曼光谱分析方法,发明一种无需取血的无创伤、精度高便携式血糖测试仪。

[0008] 2. 技术方案(方法说明)

利用激光二极管作为拉曼光谱的激发源,利用光纤进行传递,通过一个滤波片,滤除其他波长杂光,只让激光波长通过。再通过反远距系统控制光斑的大小,再通过一个开孔的平面镜,此时光斑照到皮肤上,得到拉曼散射光,将拉曼散射光通过平面镜进行光路转折,再利用菲涅尔透镜进行光斑会聚,再通过一个滤波片滤去一段频率的光斑,再通过耦合的光纤束,照射到电荷耦合器件(CCD),进行光电转换,利用数字信号处理(DSP)进行数据处理与计算,最后显示所测血糖值。

[0009] (1) 拉曼光谱测量血糖方法

利用拉曼光谱无创血糖测量的原理是利用近红外激光脉冲与人体组织间的相互作用而测量温度变化从而反映人体组织成分的一种方法。

[0010] 首先将近红外激光脉冲射入人体,人体组织的内部结构会由于不同种成分的分子对光的吸收作用不同而导致细微的局部变热,当温度持续升高引起快速的热膨胀后,放置于组织表面的温度和压力传感器就能检测到超声压力波,即光声信号。利用不同组织成分散发出的光声信号的幅度与频率的不同关系就可以检测出组织内部某种特定成分的含量。

[0011] 当激光拉曼光谱作用于葡萄糖时会发生拉曼散射效应,即产生微弱的斯托克斯线(stokes line)和反斯托克斯线(antistokes line)。按照光量子理论,当入射光子和一个处于初态能级的分子作弹性碰撞后,光子与分子之间根据动量定理将发生能量交换,光子不仅会改变运动方向,还把一部分能量传递给被碰撞的分子,或从分子取得一部分能量用于本身的运动方向改变。由于拉曼散射光与瑞利散射光的频率之差(拉曼位移)和被撞分子的振动频率与所处能级有关,因此拉曼位移是表征物质分子振动与转动能级的一个物理量。激光拉曼光谱法就是利用该原理测得拉曼光谱的数据从而分析得到人体血液中葡萄糖的浓度。拉曼散射光谱是利用激光照射在皮肤后产生的非弹性散射,散射后光的频率产生频移来实现测量的。在理想条件下,拉曼谱线的强度与入射光的强度和样品分子的浓度成正比例关系。

[0012] (2) 检测部位的选择

不同个体,或同一个体身体上的不同位置,或不同时间血液在皮肤表层分布形态都可能产生变化。实际上,本征拉曼光谱的定量分析,基于血液组织机制中分子数量。这就是说要想测得葡萄糖浓度,采取一种能够确定采样体积的方法是十分必要的。为了获得类似等效的结果,需要有以下两个前提:1) 毛细血管与细胞间质中的成分浓度要与静脉血液中的成分具有很好的一致性,即有恒定的比例关系(经过试验研究,这一点已经被证明是事实,只不过二者之间存在4-10分钟的延时);2) 取样区域的体积需要通过某种方法来确定。

对于人的前臂皮肤结构可以被视为一个由表皮和真皮构成的双层结构,在表皮中含有大量的角蛋白而缺乏葡萄糖,而真皮中含有丰富的(I型)胶原蛋白并且包括间质流体和毛细血管血糖。因为角蛋白和胶原蛋白的这种空间分布特性,可以根据这两种成分的拉

曼散射界面，并通过拉曼散射光谱信号的相对幅值来获得取样深度的信息，从而推算取样区域的体积，从而用来校正定标血液成分浓度分析。

检测过程中我们选择手臂作为检测位置，光在手臂组织内的传输特性。（见图）手射入手臂组织，忽略光在皮下组织层中的传递，则经手臂表面出射的光实际由三部分组成：入射光在手臂表面的镜面反射光，直接由表皮层扩散反射出的光，达到真皮层后扩散反射出的光 A_1

由于表层内不含有血管，皮肤组织中的血管都分布在真皮层中，因此在经皮测量血糖浓度时，只需要分析经过真皮后扩散反射出来的光谱 A_1 下即可。

[0013]

拉曼光谱法进行葡萄糖浓度测量的理论依据是如公式所示的 Beer-Lambert 定

$$\text{律, } A_1 = \ln \left(\frac{I_0(\lambda)}{I(\lambda)} \right) = \sum \epsilon_i(\lambda) \times l_i \times C_i$$

式中： A_1 为前臂皮肤对特定波长光的吸收度； I_0 与 I 分别为入射光强度和透射光强度； $\epsilon_i(\lambda)$ 为第 i 种吸收物在对相对波长光的吸光系数； l 为光在相应吸收物中的光程长； C 为相应吸收物浓度。由该定律可知，前臂皮肤的吸光度与待测成分浓度之间具有很好的相关性，前臂皮肤成分的浓度变化会引起光谱特征吸收的变化。首先通过对光谱数据 A 和前臂皮肤的浓度 C 建立校正数学模型，具体可以分为定标和预测两个过程，定标过程是利用一定数量已知成分含量的样品组应用回归方法求出光谱参数与前臂皮肤成分浓度之间的关系式。预测过程就是将未知前臂皮肤成分浓度的光谱参数代入定标过程求得的公式，得出前臂皮肤的成分含量。以后的测量中，使用该校正数学模型，根据未知前臂皮肤的拉曼光谱数据 A ，即可预测得到待测成分的浓度 C 。

[0014] (3) 便携式拉曼光谱血糖仪结构

由光源、传导系统、滤波系统、接收系统（传、滤、接封装成为光纤传感器）、信息处理五个部分组成，见图 1

(一) 光源：

它的功能是提供单色性好、功率大并且最好能多波长工作的入射光。选用 830nm 气体激光器。

[0015] (二) 传导系统

传导系统部包括光纤，扩束，集光，取样。

[0016] (1) 采用塑料光纤，根据常用的光纤的参数，选用多模光纤，纤芯直径为 50 μm ，工作波长为 0.85 μm ，具体参考依据见如下：

在 0.8~0.9 μm 波段内，单模光纤损耗约为 2dB/km，多模光纤损耗为 2.5dB/km，由于传输距离短，且多模光纤易耦合，耦合效率高，所以采用多模光纤。

[0017] (2) 扩束：利用两凸透镜构成望远镜系统扩充激光束，通过调整凸透镜的相对位置使得扩充后的激光束正好位于手臂皮肤位置

(3) 集光：利用平面镜及菲涅尔透镜组合会聚由激光束激发的拉曼散射光，注意调整位置。平面镜与水平方向呈 45 度夹角，在靠近手臂的面上镀上反射膜。菲涅尔透镜多是由聚

烯烃材料注压而成的薄片,镜片表面一面为光面,另一面刻录了由小到大的同心圆,菲涅尔透镜的在很多时候相当于红外线及可见光的凸透镜,效果较好,但成本比普通的凸透镜低很多。

[0018] 菲涅尔透镜利用透镜的特殊光学原理,在探测器前方产生一个交替变化的“盲区”和“高灵敏区”,以提高它的探测接收灵敏度。当有人从透镜前走过时,人体发出的红外线就不断地交替从“盲区”进入“高灵敏区”,这样就使接收到的红外信号以忽强忽弱的脉冲形式输入,从而强其能量幅度。

[0019] 菲涅尔透镜作用有两个:一是聚焦作用,即将热释红外信号折射(反射)在 PIR 上,第二个作用是将探测区域内分为若干个名区和暗区,使进入探测区域的移动物体能以温度变化的形式在 PIR 上产生变化热释红外信号。

[0020] (4) 取样:经过光纤耦合,激光射到手臂上引发拉曼反射,从而进行后续的数据的处理。

[0021] (三) 滤波系统

利用滤波片滤除其他波长杂光,只让激光波长通过

利用带阻滤波器滤除 830nm 反射光和瑞利散射,见图 7。其中白色圆屏为平面透镜,镀对 830nm 反射率高的膜,调整圆屏的相对位置,相应地滤除 830nm 反射光和瑞利散射。黑色部分为空心。

[0022] (四) 接收系统

采用电荷耦合器件 (Charge-coupled Device) 装置多通道接收拉曼散射信号。

[0023] 选用 1/1.7 英寸,分辨率为 700 线,光谱响应范围在 830nm 处的 CCD。(一般情况下,英寸数中分式中分母越小,成像品质越高,噪声控制越好;分辨率精度越高越好;光谱响应范围处于 830nm 左右。

[0024] CCD 传感器中每一行中每一个象素的电荷数据都会依次传送到下一个象素中,由最底端部分输出,再经由传感器边缘的放大器进行放大输出

(五) 信息处理

检测电路板,包括信号调理电路、模拟滤波电路、信号放大电路、串口电路、液晶接口电路、单片机及其外围电路、电源电路等。

[0025] (1) 硬件系统组成

本设计中介绍的无创血糖检测系统采用了模块化设计原则,结合系统的要求,以高性能的数字信号处理器 (DSP) TMS320F2812 作为整个系统的核心,外围模块主要包括:电源控制模块、复位模块、JTAG 模块、数模转换模块、电流控制模块、按键检测模块、存储模块、液晶显示模块和串口通讯模块等。

[0026] (2) 系统主芯片选择

根据实现便携式低功耗无创血糖仪各项功能,同时尽量降低仪器功耗,减少外围单元电路、提高仪器检测速度和性能,需选用低功耗、带有片内模数转换器和液晶接口、具有足够片内存储空间和快速数据处理功能的主芯片。通过多方面比较,本设计选用德州仪器公司生产的数字信号处理器 TMS320F2812 作为核心控制器。TMS320F2812 是采用高性能静态 CMOS 技术制成的低功耗、32 位定点高速数字处理器,最高工作频率可达 150MHz。它整合了 DSP 及微控制器的最佳特性;含有丰富的片内资源;能实现汇编语言直接嵌入 C 语言程序开

发;支持浮点数转化为定点数计算的 IQ-math 函数库,系统运算速率高。

[0027] 本系统软件功能是:将传感器集成器采集到的多路数据经无创血糖检测算法处理后得出被测对象血糖值,并将检测结果通过液晶屏显示,同时给出进一步的诊断意见。据此,按照模块化的设计思想,本设计将系统软件分为以下主要模块:系统初始化模块、模数转换模块、LED 亮度控制模块、数据处理模块、液晶显示模块和串口通讯模块等。

[0028] (3) 软件系统模块设计

1 初始化模块

软件初始化的目的是将所有片内外设置于一个已知的初始状态,这样可以在系统故障时将其还原为默认设置,从而恢复系统因软件执行问题出现的错误。特别是对于投放市场的专业化程度较高的仪器而言,初试化模块尤为重要,可以帮助没有相关专业认识的用户做简单的系统维护。

[0029] 本系统通过 USB 线与 PC 机连接,电源开关按下之后系统首先进行初始化。初始化内容具体包括:系统时钟、中断、外部接口、I/O 口、ADC 和液晶等,初始化框图如图 4 所示。

[0030] 2 模数转换模块

系统初始化完成之后,传感器集成器开始进行数据采样,根据 ADC 初始化要求,ADC 内核频率为 2.5MHZ,设置为级联顺序采样模式,系统 ADC 模块启动子程序流程图如图 5 所示

3 数据处理模块

无创血糖检测传感器集成器对局部手指进行多参数测量,测量量为十组信号量。软件数据处理模块将这 10 组测量量分成两组进行数据处理。

[0031] 4 液晶显示模块

人体局部手指生理信号经传感器集成器拾取,完成以 F2812 为主芯片的信号处理后综合计算出血糖值,检测结果通过一块 240*320 点阵液晶显示器件显示。液晶屏将仪器功能选择菜单、测量得到的血糖值和诊断意见提供给用户,为仪器使用提供了良好的人机交互方式。

[0032] SED1335 控制器可控制液晶显示 8*8 点阵块的文本、图形和内藏字符。控制器将液晶分为单屏或双屏四个显示区,每个显示区通过软件配置成文本或图形显示。文本显示特性下,显示 RAM 的一个字节对应显示屏上 8*8 点阵;图形显示特性下,图形显示 RAM 一个字节对应液晶屏上 8*1 点阵;SED1335 内藏字符发生器 CGRAM 内固化了 160 种 5*7 点阵字模。

[0033] 本系统需要构建功能菜单,进行文本以及菜单图形框等显示,分析后选用单屏显示器件显示合成模式,如图 6 所示。显示一区和显示三区将液晶分成上下半区用于文本显示,显示二区用于图形显示,两层显示内容合成输出显示。

[0034] 5 串口通讯模块

F2812 含两个全双工的串行通信接口 SCIA 和 SCIB,本设计用到一个串口通信模块 SCIA。SCIA 模块具有数据发送(SCITXDA)和数据接收(SCIRXDA)两个引脚,可以产生发送中断(SCIRXINTA)和接收中断(SCITXINTA)。

[0035] SCIA 发送数据时:若 FIFO 功能使能时,发送数据缓冲寄存器(SCITXBUF)从 TXFIF 中获取需要发送的数据,通过 SCITXBUF 将数据传输给发送移位寄存器(TXSHF)。当 SCIA 发送功能使能,TXSHF 将接收到的数据逐位的移到 SCITXD 引脚上。

[0036] SCI 接收数据时:接收移位寄存器(RXSHF)逐位接收来自 SCIRXD 引脚的数据。当

SCI 接收使能, RXSHF 将数据传输给接收缓存寄存器 (SCIRXBUF), CPU 从 SCIRXBUF 读取外部发送来的数据, SCI 数据格式如下表所示

数据位	内容
1	起始位 1 位
2	1~8 个数据位
3	1 个奇 / 偶 / 非极性位
4	1~2 个结束位
5	地址位模式下用于区别数据或是地址

无创血糖检测系统要求用户可以选择是否可将外部 FLASH 中存储的检测原始数据通过串口传输到 PC 机上, 当用户通过菜单选择数据输出 (DATA OUT) 功能时, 软件进行如下操作: 软件检测 F2812 片内 SCI 是否处于输出空闲状态, 如果输出空闲则开始进行数据传输, 由于本设计所采用的外扩 FLASH 是 16 位数据分为高 8 位, 后输出低 8 位。

[0037]

3、有益效果

本发明可利用自主发明的拉曼光谱分析系统以及 DSP 进行数据计算, 做成无损检测的便携式血糖仪。此类便携式血糖仪体积小、价格相对低廉、操作简单。与目前所使用的血糖仪相比, 利用拉曼光谱系统避免了患者受到创伤, 可以减少受感染的风险。其中利用小型的透镜及 CCD 等, 可以更加简便, 利于携带。再者, 利用 DSP, 可以方便地被任何患者读取。

[0038]

附图及附表说明

图 1 光纤传感器及信息处理部分。

[0039] 图 2 便携式拉曼光谱血糖仪结构示意图。

[0040] 图 3 光在手掌组织中的传输示意图。

[0041] 图 4 系统软件流程图。

[0042] 图 5 系统初始化框图。

[0043] 图 6 单屏液晶显示器显示合成。

[0044] 图 7 滤波片示意图。

[0045]

具体实施方式

[0046] 图 2 是便携式拉曼光谱血糖仪结构示意图。

[0047] (1) 该系统采用 830nm 的激光二极管作为拉曼光谱的激发源, 光源采用光纤输出形式。

(2) 输出端是通过一个准直透镜组件, 以平行光束输出。输出后还需经过一个窄带激光滤光片, 当进行拉曼光谱测试时滤除其他波长杂光, 只让激光波长通过。(3) 然后再有反远距形式(一凸一凹) 构成望远镜系统调整光束尺寸(可改变透镜之间的相对长度), 直接通过全金镀膜平面反射镜上的小洞照射到样品上。

[0048] (4) 后向拉曼散射光先通过平面镜进行光束转折, 再利用菲涅尔透镜收集会聚再于光学系统的傅里叶频谱上放置一带阻滤光器(滤波片) 滤除 830nm 反射光和瑞利散射, 之后光束直接送到光谱仪中。光束与光谱仪的耦合系统采用一个非对称式圆转线光纤束, 该光纤束是输入端为环状接收, 输出端变为一排直线输出。因此入射光可等效为经过一个狭

缝。

[0049] (5) 光谱探测器采用 CCD 探测器(使用较强的光,可以忽略其低噪声)。

[0050] (6) 最后利用 CCD 出来的模拟信号,使用专门的视频处理器进行 A/D 转换,由 DSP 接受数字信号,再利用 DSP 进行数字信号处理,数据采集,并对原始数据进行重构,定标校正,数据可视化等处理,最终形成直观友好的人机操作界面。

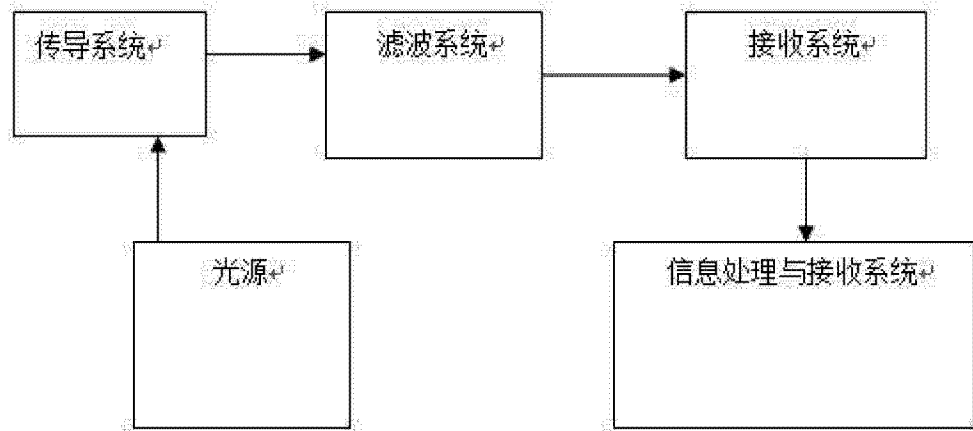


图 1

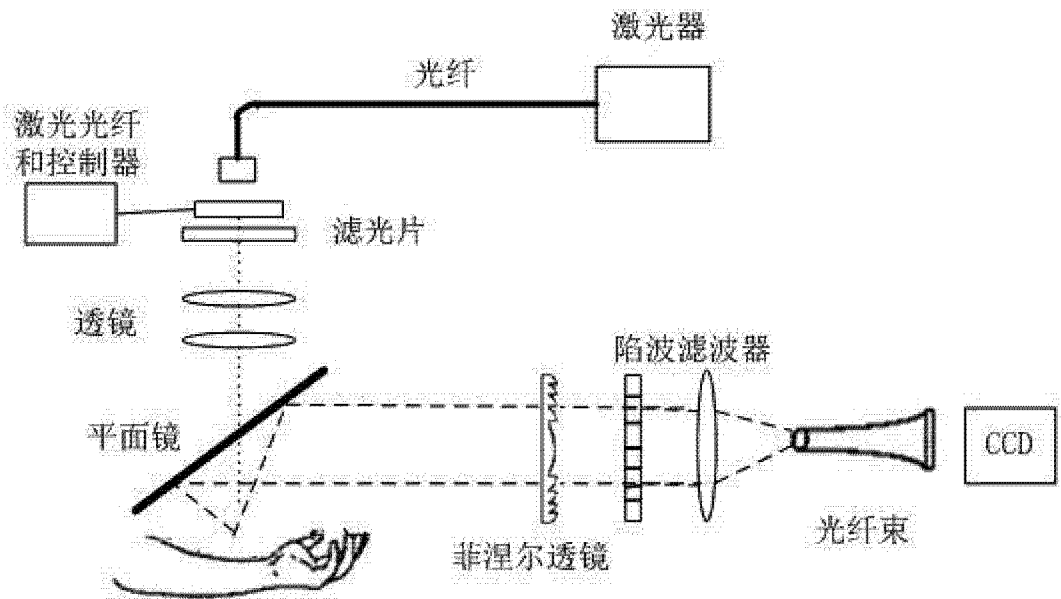


图 2

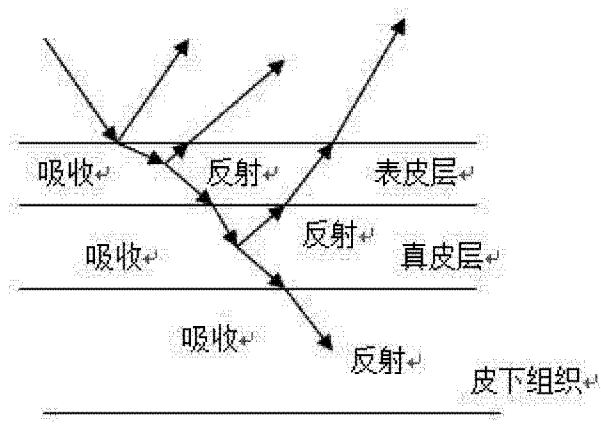


图 3

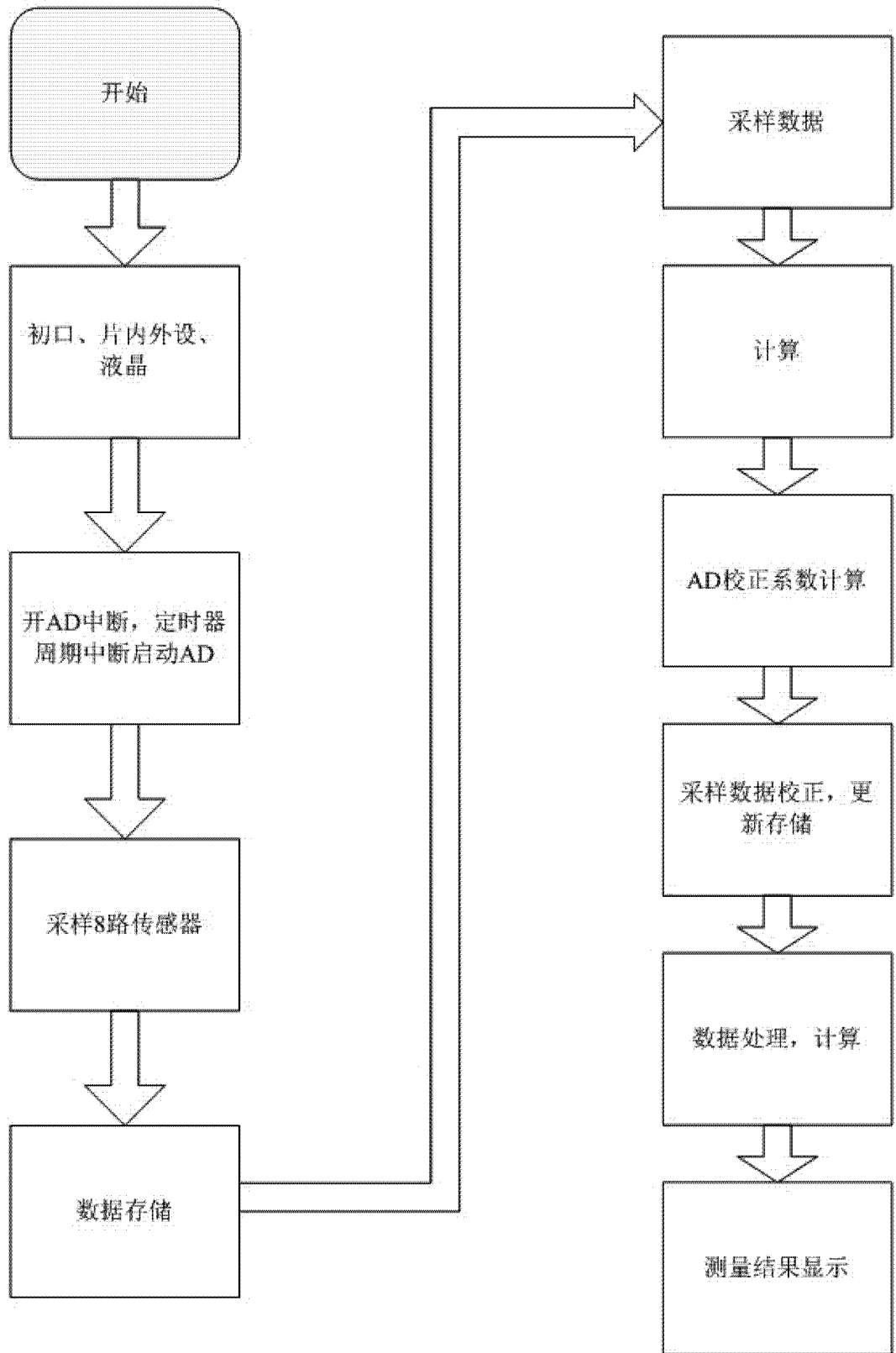


图 4

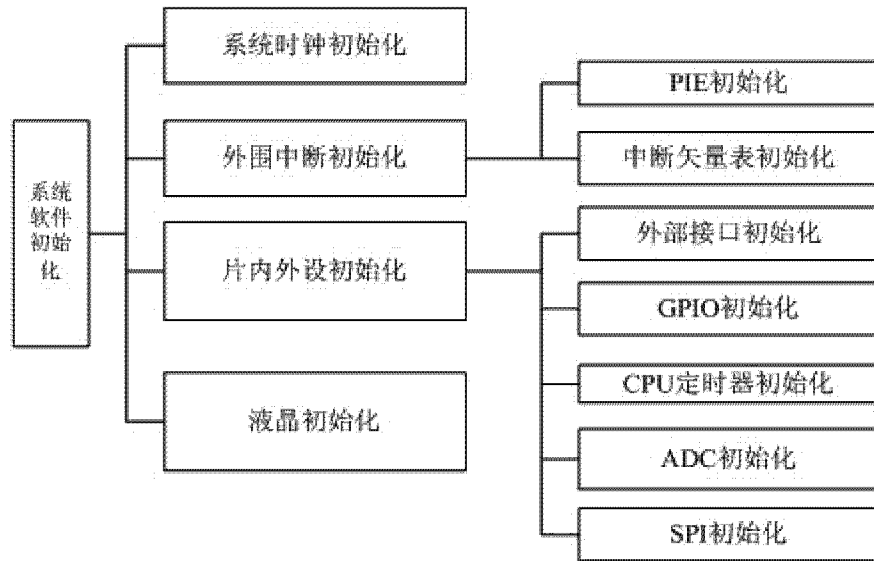


图 5

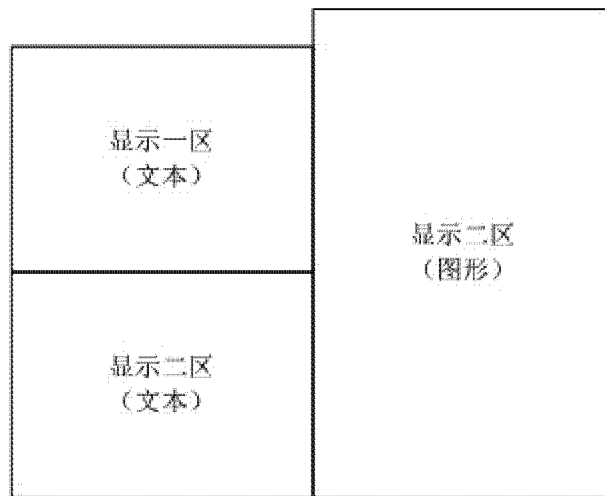


图 6

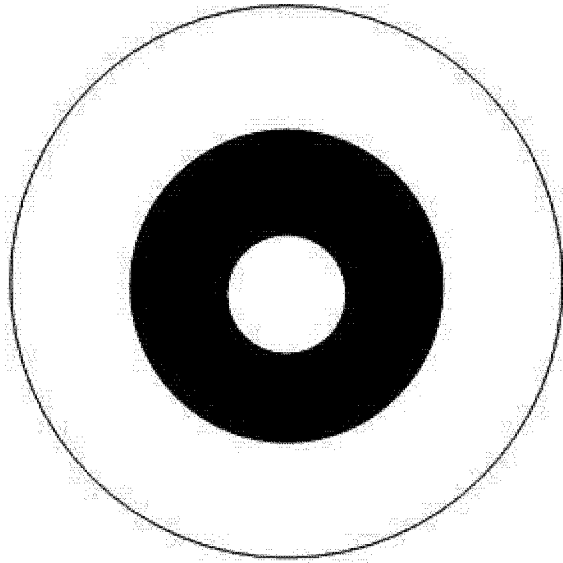


图 7