

血糖仪检测技术的发展现状和研究进展

卢俊晖, 罗晰嘉, 何浩淼, 陈金虎, 段朋乐, 陈华栋, 黄海洋, 杨英豪, 常黎, 张萌, 王森淼

新乡医学院三全学院, 河南 新乡

收稿日期: 2023年1月28日; 录用日期: 2023年2月27日; 发布日期: 2023年3月7日

摘要

根据血糖监测仪器的性能不同, 可以将血糖仪分为微创血糖检测仪、无创血糖检测仪、连续血糖监测仪。文章对不同性能血糖仪的检测原理和研究现状进行了综述, 着重介绍了无创血糖仪发展现状及其相关应用。

关键词

无创血糖仪, 血糖检测, 糖尿病

Development Status and Research Progress of Blood Glucose Meter Detection Technology

Junhui Lu, Xijia Luo, Haomiao He, Jinhua Chen, Pengle Duan, Huadong Chen, Haiyang Huang, Yinghao Yang, Li Chang, Meng Zhang, Senmiao Wang

Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang Henan

Received: Jan. 28th, 2023; accepted: Feb. 27th, 2023; published: Mar. 7th, 2023

Abstract

According to the different performances of blood glucose monitoring instruments, blood glucose meters can be divided into minimally invasive blood glucose detectors, non-invasive blood glucose detectors, and continuous blood glucose monitors. This article reviews the detection principles and research status of blood glucose meters with different performances, and focuses on the development status and related applications of non-invasive blood glucose meters.

文章引用: 卢俊晖, 罗晰嘉, 何浩淼, 陈金虎, 段朋乐, 陈华栋, 黄海洋, 杨英豪, 常黎, 张萌, 王森淼. 血糖仪检测技术的发展现状和研究进展[J]. 仪器与设备, 2023, 11(1): 40-48. DOI: 10.12677/iae.2023.111006

Keywords

Non-Invasive Blood Glucose Meter, Blood Glucose Detection, Diabetes Mellitus

Copyright © 2023 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

世界卫生组织将心脑血管疾病、肿瘤和糖尿病一起列为世界医学的三大难症，且目前也没有根治糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)的方法。2022年，中国糖尿病报告患者人数达140.9百万人，较2020年增加了537百万人，占全球报告患者总人数的26.2%。糖尿病是由于胰岛素分泌或缺陷引起的脂肪、蛋白质和糖代谢紊乱，普遍特点是慢性高血糖。临床上将糖尿病分成四种：I型糖尿病是外界环境导致胰岛B细胞损伤或破坏使得胰岛B细胞分泌不足；II型糖尿病占有所有糖尿病人口总数的90%，主要是胰岛B细胞分泌胰岛素的功能缺失；III型糖尿病为特殊类型的糖尿病；IV型糖尿病为妊娠糖尿病。

2. 微创血糖检测仪

2.1. 光化学法

带有葡萄糖氧化酶(Glucose Oxidase, GOD)的血糖试纸条会与葡萄糖反应产生颜色变化，通过检测器检测试纸条反射面的吸光度，再根据朗伯-比尔定律可以量化血糖浓度(图1)。朗伯-比尔定律假设条件是吸光物质的溶液应该是均匀的、非散射的，如果溶液是浑浊的散射光会产生散射而损失，使得溶液的吸光度增大。朗伯-比尔定律如下：

$$A = \lg T = Kbc$$

A 为被测样品对于不同波长光的吸光度；

T 透光度，也是出射光强度(I)与入射光强度(I_0)的比值；

K 为摩尔吸光系数，它与吸收物质的性质及入射光的波长 λ 有关；

c 为吸光物质的浓度，单位为 mol/L；

b 为吸收层厚度，单位为 cm。

该定律的物理意义是当一束单色光垂直通过某一均匀非散射的吸光物质时，其吸光度 A 与透光度 T 成反相关，与吸光物质的浓度 c 及吸收层厚度 b 成正比。由于被测样品的吸光度与浓度之间有很好的线性相关性，可用于检测人体中血糖的浓度。

从朗伯比尔定律中可以看出，物质浓度和光密度成一定的线性关系，如果想得到物质的化学组成成分，则首先要知道所测物质的特征吸收峰在哪里。曾通过测量的血糖光谱吸收信息和实际测量血糖浓度建立模型，标定模型和测量值得到光谱的吸收值，经过数据的采集并保存到 BP 神经网络进行训练，由 Labview 程序移植并建立模型，最后进行系统界面设计后显示样本的预测浓度[1]。

2.2. 电化学法

根据血糖试纸条使用的酶的不同，电化学法可分为葡萄糖脱氢酶(GDH)血糖仪和葡萄糖氧化酶(GOD)血糖仪两类。当在电极表面固化上葡萄糖氧化酶，血液滴到电极上时，GOD 可氧化血液中葡萄糖产生葡

葡萄糖内酯和 H_2O_2 ，同时释放出电子。所产生的电子被导电介质转移给电极，在一定电压的作用下，流过电极的电流将发生变化，通过检测电流变化与葡萄糖浓度的线性关系达到检测血糖浓度的目的(图 2)。

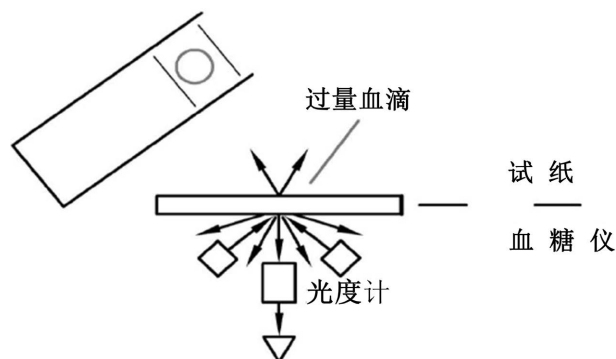


Figure 1. The working principle diagram of the photochemical blood glucose meter

图 1. 光化学法血糖仪工作原理图

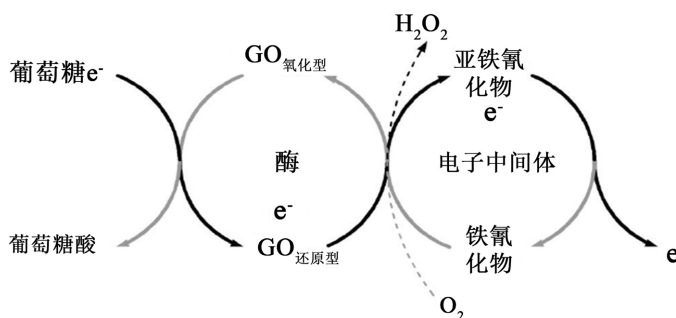


Figure 2. The working principle of Glucose Oxidase (GOD) blood glucose meter

图 2. 葡萄糖氧化酶(GOD)血糖仪工作原理

杨等使用基于 STC89C51 单片机的双路输入血糖检测系统进行精度提升。首先，采用桥式热敏电阻电路提高环境温度的检测能力。其次，采用双路输入消除检测系统的随机误差，同时引入最大允许误差，剔除粗大误差。最后，通过 STC89C51 单片机对系统误差进行纠偏，有效地提高了血糖检测的精度[2]。

2.3. 电离子渗透法

基本原理是电流会使组织液中的葡萄糖离子发生移动，但是使用该方法对设备的测量准确度要求较高，需要较长时间的预热，并且测量结果会受汗液、温度等因素的影响。

2.4. 超声促渗法

因为低频率的超声波会将通往组织间隙的路径打开，加强了皮肤的渗透性，传感器通过空纤维测量间隙液中的葡萄糖浓度，但是该方法检测成本较高。

3. 无创血糖检测仪

3.1. 近红外光谱法

近红外光波长范围在 750 nm~2500 nm，相比较与可见光和中红外光，水分、血红蛋白和油脂在近红

外光波长范围内吸收很弱,故近红外光具有更强的穿透性,更容易进入组织,为血糖的无创检测提供可能性,并且信号强度较中红外光更强。但该技术受限的原因主要是由于在近红外光波长范围内、水分、蛋白质等其他生物组分会与葡萄糖的吸收峰存在重叠,检测到血糖的吸收峰不清晰。

用频率不同的近红外光照射待测物质时,一部分被吸收,另一部分被散射,通过对光的选择性的吸收,血糖浓度能够利用透射或散射的近红外光被光电检测器件检测,通过分析仪分析透射光线的就可以确定物质的组成信息。近红外光谱技术能够在不知道分子内部光谱吸收原理的条件下预测物质的成分含量。

焦通过红外无创检测的方法对 10 组不同浓度的葡萄糖浓度进行测量,并得到对应的标准谱,再运用双 LED 光源进行全光照测试,对光谱数据进行记录对应葡萄糖浓度光谱数据和光强理论值进行计算,结果显示实测值与理论值之间的误差总体在 9%以内[3]。

3.2. 中红外光谱法

中红外光波长范围在 2500 nm~10,000 nm,与近红外光相比较,中红外光谱法的波峰明显,中红外光的高波长能够减少散射而增加吸收。即使葡萄糖的吸收受干扰少,但是中红外光的穿透性很差难以进入皮肤组织,皮肤中的水分和其他血液组成成分对于中红外光的吸收较大,所以中红外光谱法不能用于无创血糖检测。

3.3. 皮下渗出组织液法

皮下渗出组织液法并不是直接测定血液中葡萄糖的含量,而通过检测组织液中葡萄糖的含量,根据血液中的含糖量与组织液中近似相等的方式来间接的检测血糖值。但是目前利用皮下组织葡萄糖浓度检测的方法所存在的最大问题之一是延时性问题。如果延时时间确实存在的话,那么传感器所测得的结果并不是当前的血糖水平,这就失去了对于高血糖症或低血糖症的即时报警的作用[4]。

3.4. 微波检测法

基本原理是当微波通过人体组织后,从人体的不同方位根据检测出的微波幅度、相位和频率来分析人体中葡萄糖的浓度。

3.5. 光学相干断层扫描技术

光学相干断层扫描技术 OCT (Optical Coherence Tomography)利用弱相干光源,干涉仪和光探测器来检测干涉仪信号,干涉仪由干涉臂、样品臂和可调焦距透镜组成。光探测器可以检测到从组织中反射的光和从干涉仪反射的光,当光源照射到参照物和样品上,通过叠加干涉使参照反光镜和被测物体的反射光被检测成像(图 3)。由于不同组织对于葡萄糖的聚光折射指数不同,同时 OCT 够不受离子、温度、心跳、血压血细胞比容影响,可以用于检测不同组织的葡萄糖含量。但是该项技术的测量稳定性还需要进行研究。当葡萄糖浓度变化会引起人体皮肤衰减系数的变化,可以从 OTC 信号来看皮肤层信号斜率的变化,当血糖浓度变化 1 mg/dl 时,OTC 斜率改变 0.28%,利用相干测量可以确保 OTC 斜率信号和血糖浓度呈现出一定的线性相关性[5]。

3.6. 利用唾液进行检测

研究表明,血液中的血糖浓度值与唾液中的淀粉酶成线性相关性,通过检测口腔中的唾液淀粉酶的含量从而达到检测血糖浓度的目的,山口昌树研究初步结论是:健康人的唾液糖值为血糖值的 1/100~1/50,而糖尿病患者的唾液糖值为血糖值的 1/50。

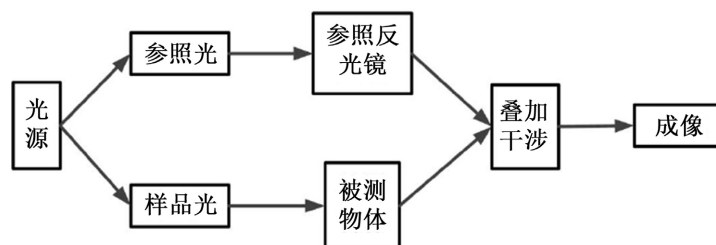


Figure 3. Schematic diagram of optical coherence tomography test
图 3. 光学相干断层扫描法测试原理图

焦通过拉格朗日多值插入的数据处理方法，根据唾液的吸光度计算出葡萄糖的浓度，并与标准血糖含量相对比，研究显示血液中葡萄糖和唾液中葡萄糖的对应关系[3]。

马通过发光二极管 47 nm 的光，照射在用唾液特殊处理的试纸上，光敏二极管接收试纸反射的光，电桥测量电路将光信号转化为电信号，再经过放大、滤波、抗干扰、A/D 转换、译码驱动电路处理后，送入显示器显示血糖浓度的大小[6]。

3.7. 偏振光旋光法

葡萄糖是光学活性物质且具有稳定的偏光特性，当一束线偏振光穿过葡萄糖，投射光也是线偏振光，偏振平面会偏转一定的角度，这是葡萄糖的旋光特性，葡萄糖分子对左旋和右旋偏振光的折射率不同，通过测量透射光的偏光角，可以推算出人体血糖浓度值，但是其测量难度较大(图 4)。旋光度可以由下式表示：

$$\Phi = \alpha_{\lambda} I c$$

式中， α_{λ} 为波长 λ 下的旋光系数，单位： $\text{dm} (\text{g/L})^{-1}$ ； I 为光程光，单位： dm ； c 为溶液的浓度，单位 g/L 。光源通过起偏器变为线偏振光后，照射患者的手指或耳部位经过检偏器接受，检测偏转方向的偏转角度和血糖浓度的关系就可以测量对应的血糖值，但是偏转角度小，测量难度大。

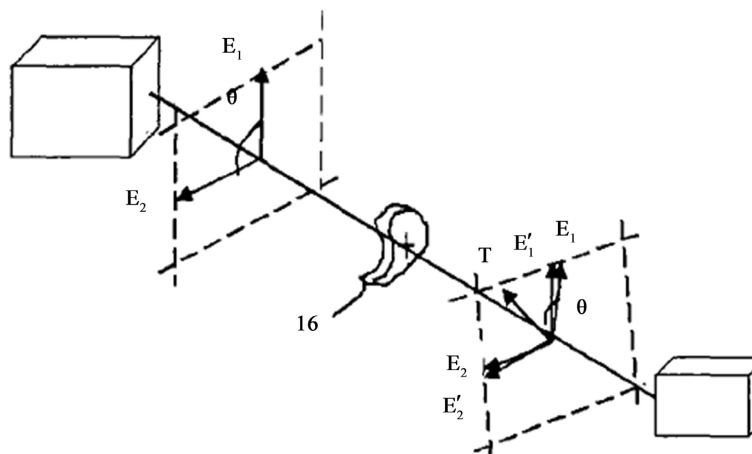


Figure 4. Schematic diagram of optical rotation method
图 4. 旋光法原理图

3.8. 光声光谱

由于水的光声效应较弱，所以会更容易检测出葡萄糖类的化合物，当单色光照射到检测皮肤时，在

照射区域有能量转换成热能的形式，热量的扩散产生了能被超声传感器检测到的超声压力波，通过前置放大器和锁相放大器后将血糖浓度记录在记录仪上(图 5)。

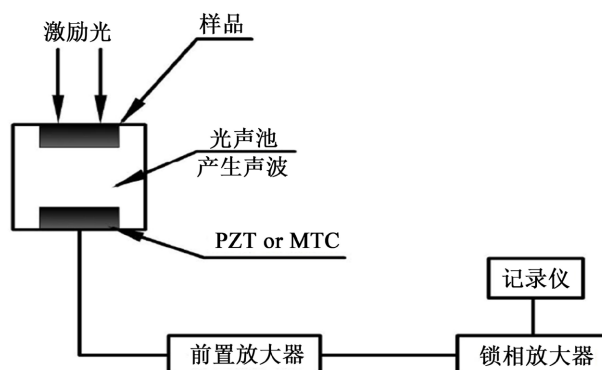


Figure 5. Schematic diagram of photoacoustic spectroscopy test
图 5. 光声光谱法测试原理图

3.9. 拉曼光谱技术

当激光照射葡萄糖的时候，光子的能量被散射时，散射光的波长较入射光相比会改变，改变的多少与糖分子的结构有关。散射光中频率变高的是反斯托克斯线，频率与光源相同的是瑞利散射，频率变低的是斯托克斯线。通过测量入射光频率与散射光频率的不同，用两种波长不同的单色光测量，一种作为参考光束，一种作为探测光束，两种光的频率差就是拉曼散射光的频率变化，根据振动频率的不同来分析分子的振动和转动，检测不同物质的成分。拉曼光谱技术波峰明显、减少重叠、水分干扰更小，是目前最有希望实现无创血糖的检测技术之一。但是拉曼光谱采集时间较长，激光的强度和波长的不稳定性成为了其应用的限制因素。同时，由于蛋白质类分子产生的背景荧光与拉曼信号强度相当，也为拉曼光谱在血糖的无创检测上增添了更多难题。

郑提出了一种可穿戴式拉曼光谱系统检测，其具有小型化、高灵敏度、可分辨率调节、高信噪比、良好的准确性和可重复性、稳定性好、安全性好。该系统主要包括激发光源(半导体激光器)、小型拉曼光谱仪、以铊掺杂自聚焦透镜作为采集透镜可穿戴式光纤探头(可以对拉曼光谱、荧光光谱和红外光谱等其他光谱信息的采集)及其他辅助模块。郑以特征峰面积为主要参考，以峰强度作为辅助参考的光谱定量分析的测量血糖浓度，同时提出了基于主导因子的非线性多变量偏最小二乘模型计算血糖浓度，并进行了人体和大鼠的实验测试，发现低浓度的葡萄糖溶液的拉曼光谱特征峰强度与溶液浓度之间没有正相关关系，葡萄糖溶液的拉曼光谱特征峰面积与溶液浓度之间有明显的正相关关系。该研究在一定程度上解决了信号采集不稳定的问题，提高了计算结果的准确性，使体积小费用低的无创血糖检测成为可能[7]。

3.10. 能量代谢守恒技术

该方法检测血糖原理是根据人体新陈代谢的能量是血糖浓度和氧容量的函数，血糖水平和氧容量增加的同时，人体代谢速率也会增加，新陈代谢产热会增加。氧容量是动脉血氧饱和度和血流速度的函数，通过测量局部氧气容量和代谢产热可以检测血糖水平。但能量代谢守恒适用条件要求 1) 人体的产热和散热量相等；2) 人体散热方式是热辐射和热传导；3) 血氧饱和度和血流速度会影响氧容量；4) 人体在休息时没有对外界做工；5) 人体的热量与氧容量和血糖水平有关系。建立能量代谢守恒法的数学模型如下式：

$$M = F(GLU, BF, SPO_2, PF)$$

$$GLU = F(M, BF, SPO_2, PF)$$

式中： M 代表人体产热总量， GLU 是血糖水平， SPO_2 是人体的血氧饱和度， BF 和 PF 是机体的血流量和脉率。

$$M = S + W + E + R + C$$

式中： S 和 W 代表人体热率和机械功， E 人体蒸发热量， R 和 C 为人体与外界环境表面辐射换热量和对流换热量。

陈提出了一种能量代谢守恒技术的无创血糖检测技术，该方法利用随机森林和神经网络算法并优化了传感器的结构，该方法通过检测人体的生理参数，计算出氧化葡萄糖的热量，从而得到机体的血糖水平。严通过受试者的 OGTT 实验并分析胰岛素水平曲线得到糖尿病患者血糖水平和胰岛素水平的峰值时间都在一小时以后，血糖水平先升高后下降但胰岛素的水平和血糖水平的变化不同步，甚至 3~4 小时血糖水平不能达到正常。刘等通过 BP 神经网络，将生理参数作为输入，以胰岛素抵抗指数和胰岛 B 细胞功能指数作为输出搭建的预测模型可以很好地进行评价指标的预测，对胰岛素分泌水平进行评估[8]。

以色列公司研制的基于能量代谢守恒技术的无创血糖仪综合耳垂毛细血管中的血流速度、组织中的电导率变化以及组织中的热量传输来进行血糖水平的检测。主要包括主体和耳夹两部分，耳夹在获取血糖信息之后将其传输至主体部分进行处理，并显示血糖检测结果，但是检测结果精确度不高[9]。

3.11. 皮下植入传感器方式

将传感器表面涂上对酸度变化反应的聚合物，当葡萄糖氧化酶和血糖反应后产生一种酸性物质可以使聚合物膨胀从而改变传感器的频率，传感器可以检测葡萄糖氧化酶的含量，进而计算出血糖值。

3.12. 核磁共振法

用核磁共振法(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)得到人体手指指尖的高分辨率和高信噪比的 1H 共振谱图，然后以水峰作为参考计算出血糖的辨识峰的积分面积可以得到血糖含量，但是难点是正确找到血糖的标识峰得到高分辨率、高信噪比的 1H 共振谱图。

3.13. 反离子电渗透技术

一种手表式无创检测血糖的产品工作原理是：手表背面与人体接触的凝胶中设置有两个电极，当启动检测血糖时，皮肤中的带电粒子会分别移向电极两端同时携带葡萄糖分子会一起移动进入凝胶中，同时与凝胶中的葡萄糖氧化酶 GOD 反应，计算出血糖水平，具有便携、连续监测等优点，但是具有检测的血糖值具有明显滞后性，且易受到运动与出汗等的影响，需定期更换传感器等不足[10]-[18]。

无创血糖检测方法优缺点比较如下表 1。

Table 1. Comparison of non-invasive blood glucose testing methods

表 1. 无创血糖检测方法比较

技术名称	优点	缺点
近红外光谱	1) 探测器灵敏度更高	1) 环境条件的变化会影响结果
	2) 可检测多种化学物质	2) 受压力、温度、白蛋白影响
	3) 信号强度更强	3) 水分等与葡萄糖的吸收峰存在重叠
	4) 皮肤穿透能力强	

Continued

中红外光谱	1) 波峰明显	1) 皮肤穿透能力差
	1) 血液有更好的响应度	1) 仪器价格昂贵
光声光谱	2) 不受离子强度影响	2) 对于温度和压力变化敏感
		3) 受散射光的影响
光学相干	1) 不受温度、血压、血细胞比容的影响	1) 稳定性较差
	1) 波峰明显	1) 保持低光强防止皮肤受伤
拉曼光谱	2) 水分干扰更小	2) 光谱获得周期长
	3) 对温度敏感度更低	3) 激光波长和稳定性较差
		4) 受血细胞浓度和厚度的影响
	1) 光源为可见光	1) 眼球活动和运动伪迹带来误差
偏振测定	2) 成本低	2) 受温度、PH 影响
		3) 大约 5 分钟测量延时

4. 连续型血糖检测仪

血糖的连续动态监测一般适用于有严重糖尿病的患者，作为连续 24 小时的血糖检测仪器使用，通过在皮下植入葡萄糖传感器来实现连续监测患者的血糖。美国康德医疗生产的一款动态血糖检测仪(CGMS)将酶电极探针有创地植入人体，通过检测血液中的葡萄糖与酶电极探针表面葡萄糖氧化酶反应产生的电子，经过转换器传出数据。此款血糖仪虽可以连续地监测血糖，但是其使用周期短、价格高昂、准确度不高[19]。

5. 结论

微创式、无创式和连续式血糖监测仪蓬勃发展，其中微创式血糖仪占据大部分市场，微创血糖检测仪虽然较精确，但不能实现连续监测，而且会给病人带来较大痛苦。无创血糖测定技术虽然已取得了较大的进展，但是仍然面临较多技术问题：首先是传感器的灵敏度和信噪比不高，其次信号容易被其他因素干扰，最后检测体液中的葡萄糖浓度和血糖浓度存在一定的滞后性。随着科研攻关，将来血糖检测仪器会朝着仪器小型化、无创化、功能多样化、智能化、测量精确化、稳定化的方向发展[20]。

参考文献

- [1] 曾博. 基于分布式近红外多波长传感器信息融合的无创血糖监测系统[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [2] 杨东海, 许淑茹. 基于 STC89C51 单片机的高精度血糖检测系统研究[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2021, 31(4): 130-132.
- [3] 焦绘春. 无创血糖检测方法研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2004.
- [4] 李航. 红外无创检测血糖仪研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 电子科技大学, 2016.
- [5] 严博文. 人体胰岛素分泌水平评估及无创血糖测量研究[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林电子科技大学, 2020. <https://doi.org/10.27049/d.cnki.ggldc.2020.000397>
- [6] 马显光, 蒲晓允, 陈仕国, 蒋洪, 叶勇. 无创血糖仪的研制[J]. 生物医学工程学杂志, 2004(3): 473-475.
- [7] 郑毅. 新型拉曼光谱系统及采集方法实现血糖无创检测的研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 中国科学院大学, 2017.
- [8] 刘吉, 周汉昌, 姜三平. 自我监测血糖仪的发展现状[J]. 医疗保健器具, 2007(1): 16-17.

- [9] 杨青. 无创及微创血糖仪研究进展[J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(12): 23-24.
<https://doi.org/10.15971/j.cnki.cmdi.2019.12.012>
- [10] 吴植强, 孔妮. 血糖仪检测技术进展综述[J]. 大众科技, 2018, 20(5): 84-87.
- [11] 郑会丽. 便携式血糖检测仪的设计[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北工业大学, 2009.
- [12] 苏晓丽. 便携式血糖仪的人机交互研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2008.
- [13] 韩洪文, 闫循领, 李书锋, 班戈, 李珂, 张霞, 杨颖, 邴艳霞. 糖尿病人血清的表面增强拉曼光谱[J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(2): 399-401.
- [14] 黄絮, 李勇, 陈思平. 无创及微创血糖仪研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2016, 35(5): 598-604.
- [15] 李践. 无创血糖测试仪的现状和发展[J]. 医疗装备, 2004, 17(8): 10-11.
- [16] 张丽芳. 血糖监测方法的进展[J]. 海峡药学, 2012, 24(7): 20-21.
- [17] 尚辉, 王艳丽. 血糖检测技术的研究进展[J]. 中国医疗设备, 2009, 24(10): 50-51+94.
- [18] 俞莹. 一种带有测试纸的血糖仪设计[J]. 中国乡村医药, 2021, 28(13): 30.
<https://doi.org/10.19542/j.cnki.1006-5180.005302>
- [19] 毛坤剑, 许新建, 许海树, 李达义, 汤栋生. 一种新型血糖仪的软件设计[J]. 中国医学装备, 2017, 14(1): 2-4.
- [20] 佟国峰. 红外无创检测血糖仪研究[J]. 电子测试, 2020(1): 110-111+125.
<https://doi.org/10.16520/j.cnki.1000-8519.2020.01.041>