



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107427219 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201680013659.8

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

(22)申请日 2016.03.04

代理人 倪斌

(30)优先权数据

10201501667P 2015.03.04 SG

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 8/00(2006.01)

2017.09.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/SG2016/050103 2016.03.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/140625 EN 2016.09.09

(71)申请人 南洋理工大学

地址 新加坡国新加坡市

(72)发明人 郑元谨 封晓华 高飞

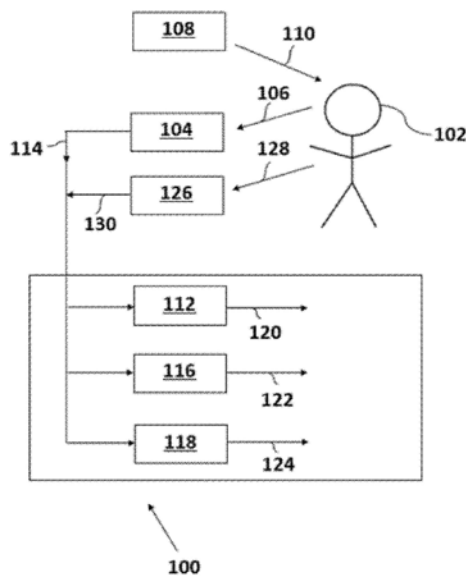
权利要求书2页 说明书24页 附图8页

(54)发明名称

光声感测装置及其操作方法

(57)摘要

一种用于对受试者(102)的血液参数进行无创测量的光声感测装置(100)包括用于感测当受试者的区域被光源(108)照亮时感应的的光声信号(106)的光声传感器(104)。第一传感器处理模块(112)可以使用感测到的光声信号(114)导出血氧饱和度。第二传感器处理模块(116)可以使用感测到的光声信号来导出血液核心温度。第三传感器处理模块(118)可以使用感测到的光声信号来导出血糖。感测装置被配置为导出以下中的至少一个:受试者的血氧饱和度的去相关值(120);受试者的血液核心温度的去相关值(122);和受试者的血糖的去相关值(124)。



1. 一种用于对受试者的血液参数进行无创测量的光声感测装置,所述光声感测装置包括:

用于感测当受试者的区域被光源照亮时感应的光声信号的光声传感器;

用于使用感测到的光声信号导出血氧饱和度的第一传感器处理模块;

用于使用感测到的光声信号导出血液核心温度的第二传感器处理模块;以及

用于使用感测到的光声信号导出血糖的第三传感器处理模块;其中所述光声感测装置被配置用于以下中的至少一个:

所述第一传感器处理模块以导出所述受试者的血氧饱和度的去相关值;

所述第二传感器处理模块以导出所述受试者的血液核心温度的去相关值;以及

所述第三传感器处理模块以导出所述受试者的血糖的去相关值。

2. 根据权利要求1所述的光声感测装置,包括光传感器,所述光传感器用于感测当所述受试者的区域由所述光源照亮时感应的散射光信号;以及其中

所述第一传感器处理模块被配置为使用感测到的光声信号和感测到的散射光信号来导出受试者的血氧饱和度的去相关值,血氧饱和度的去相关值与受试者血液中的氧合血红蛋白和受试者血液中的总血红蛋白之比相关。

3. 根据权利要求2所述的光声感测装置,被配置为使用校正系数、血红蛋白的摩尔消光系数和散射系数来导出所述受试者的血氧饱和度的去相关值。

4. 根据前述任一权利要求所述的光声感测装置,被配置为使用当所述受试者的区域被光源照亮时感应的感测到的光声信号和感测到的散射光信号导出所述受试者的血氧饱和度的去相关值,所述光源发射单波长的光。

5. 根据前述任一权利要求所述的光声感测装置,被配置为使用当所述受试者的区域被光源照亮时感应的感测到的光声信号和感测到的散射光信号来导出所述受试者的血氧饱和度的去相关值,所述光源发射多个波长的光。

6. 根据前述任一权利要求所述的光声感测装置,其中所述第二传感器处理模块被配置为:

当受试者的区域受到在第一信号获取操作模式中进行操作并且发射等吸收波长的光的光源照亮时,导出第一光声值;

当受试者的区域在受到在第二扰动操作模式中进行操作的光源照亮之后,受到在第一信号获取操作模式中进行操作的光源照亮时,导出第二光声值;

从所述第一光声值和所述第二光声值导出压差值;

使用所述第二光声值和所述压差值导出归一化的第二光声值;以及

使用归一化的第二光声值、第一血液核心温度常数和第二血液核心温度常数来导出受试者的血氧饱和度的去相关值。

7. 根据权利要求6所述的光声感测装置,其中所述光源包括激光器,并且所述第二传感器处理模块被配置为使用以下内容导出所述第一血液核心温度常数:

第一材料性质常数;

第二材料性质常数;

在第一信号获取操作模式期间提供给激光器的电流的第一电流值;

在第二扰动操作模式期间提供给激光器的电流的第二电流值;

在第一信号获取模式中的激光脉冲持续时间；
第二扰动操作模式的持续时间；以及
血红蛋白的热容量。

8. 根据权利要求7所述的光声感测装置，其中所述第二传感器处理模块被配置为使用以下内容导出所述第二血液核心温度常数：

第二材料性质常数；
在第一信号获取操作模式期间提供给激光器的电流的第一电流值；
在第二扰动操作模式期间提供给激光器的电流的第二电流值；
在第一信号获取操作模式中的激光脉冲持续时间；
第二扰动操作模式的持续时间；以及
血红蛋白的热容量。

9. 根据权利要求6至8中任一项所述的光声感测装置，其中所述光声感测装置被配置为在校准处理期间获得所述第一血液核心温度常数和所述第二血液核心温度常数中的一个。

10. 根据前述任一权利要求所述的光声感测装置，其中所述第三传感器处理模块被配置为：

当受试者的区域受到发射第一波长的光的光源照亮时，导出第一葡萄糖光声值，所述第一波长被选择用于表现出比在葡萄糖中的吸收更高的血红蛋白中的吸收；

当受试者的区域受到发射第二波长的光的光源照亮时，导出第二葡萄糖光声值，所述第二波长被选择用于表现出葡萄糖中的较高吸收；

通过使用所述第一葡萄糖光声值对所述第二葡萄糖光声值进行归一化来导出校正的第二葡萄糖光声值；以及

使用校正的第二葡萄糖光声值来导出受试者的血糖的去相关值。

11. 根据权利要求10所述的光声感测装置，其中所述光源包括激光器，所述第三传感器处理模块被配置为导出所述受试者的血管中的血液的第一葡萄糖光声值，所述第一葡萄糖光声值涉及：

在第一波长处的激光器操作的激光能量密度值；
在第一波长处的血红蛋白的摩尔吸收系数；
血液中血红蛋白的总浓度；
患者皮肤的吸收系数；以及
患者皮肤表面与血管之间的距离。

12. 根据权利要求11所述的光声感测装置，其中所述第三传感器处理模块被配置为导出所述受试者的血管中的血液的第二葡萄糖光声值，所述第二葡萄糖光声值涉及：

血液中血红蛋白的总浓度；
患者皮肤吸收系数；以及
患者皮肤表面与血管之间的距离。

13. 一种用于无创测量受试者的血液参数的方法，所述方法使用前述任一权利要求所述的光声感测装置来实现。

光声感测装置及其操作方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于对受试者的血液参数进行无创测量的光声感测装置。本发明还可以涉及导出受试者的血氧饱和度的去相关值。本发明还可以涉及导出受试者的血液核心温度的去相关值。本发明还可以涉及导出受试者的血糖的去相关值。本发明还涉及相应的方法。

背景技术

[0002] 光声 (PA) 效应是指当通过例如强度调制的光照亮时经由热弹性机制的材料的声波生成。它是一种快速增长的多波技术,在生物医学检测中越来越多地应用,这是因为其在活体内在深度(向下至若干厘米)处的丰富的光学对比度的高分辨率探测的独特能力[1]。由于血液在光声技术中提供主要的对比度,因此它特别适用于对脉管系统成像和测量其中的其他生理参数(例如血红蛋白、氧、钠)。此外,在光是唯一对分子构象敏感的电磁波,它具有在探测脉管系统的解剖学、功能、代谢、分子和遗传对比度、血液动力学、氧代谢、生物标志物、基因表达等方面的多功能性。在适应光子和超声波参数方面的灵活性允许它在极大不同的应用中进行定制,尺度从细胞器到器官以及从几毫米的表层到7厘米的侵入深度的穿透深度变化[2]。事实上,已经证明了光声效应的各种用途。在小尺度末端,开发了紧凑的功能光声显微镜 (fPAM) 系统(例如内窥镜探针),其具有向下至15 μm 的成像分辨率和大于3mm的穿透深度。在大尺度一端,建立了光声断层摄影系统,老鼠的整个大脑通过其在具有皮肤和颅骨的情况下在活体内无创成像[3]。除了其可扩缩性之外,光声技术的应用新领域正在多个领域中扩张。

[0003] 无创氧饱和度监测

[0004] 氧饱和度 (S_{O2}) 被认为是人类健康和疾病的重要生理参数,并且保持作为这方面的工具的希望。动脉中血液的S_{O2} (S_{aO2}) 反映了供氧的充足性,从静脉器官返回到心脏右侧的血液的S_{O2} (S_{vO2}) (也称为中心静脉血氧饱和度) 反映了器官的氧消耗。

[0005] 目前,测量中心静脉S_{vO2}并不容易;它需要使用从颈内静脉插入到心脏右心房的侵入性中心静脉导管 (CVC)。一些CVC配备有可以实时测量S_{vO2}的氧测定红外探头,并已被用于监测脑[4]或中心静脉S_{O2}。然而,CVC的插入并不是没有风险,如果只是用来检测早期休克的患者可能是不合理的。

[0006] 目前的无创技术,例如近红外光谱 (NIRS) 受到灵敏度不足、由于强光散射和漫射引起的体积平均不准确性以及穿透深度差的限制,并且不能测量右心房S_{vO2}。其他技术,例如血氧水平依赖 (BOLD) 对比MRI、电子顺磁共振成像 (EPRI)、光谱相干断层摄影 (SOCT) [5]、PET和SPET是昂贵、麻烦的且不适合这些目的。

[0007] 在文献中,US20070015992A1 [14]、US8406847B2 [15] 和US7515948B1 [16] 实现基于光声的S_{O2}测量。

[0008] 无创血液核心温度测量

[0009] 实时无创身体核心温度测量已经被追求了很长时间,只有受限的成效。对这种设

备的需求是巨大的,其实现并不是没有价值的。特别是,在身体活动期间方便可靠的温度监测需要在无创连续的基础上进行,因此便携式传感器是必需的,这进一步意味着该设备的轻量化和低功耗。当考虑可能的解决方案时,这些附加的约束导致甚至更少的选项。

[0010] 近来,由于其高灵敏度,已经提出了通过光声技术进行的组织温度监测。依赖于应用,所报告的温度测量在精度和分辨率方面变化。如[6]所报告,单个细胞的温度以0.2摄氏度的精度测量,在[7]中癌症治疗的温度以0.16摄氏度的精度监测,而不考虑激光能量波动。如[8]中所报告的,当时间分辨率缩放到200秒时,以2秒的时间分辨率和0.015摄氏度获得了0.15摄氏度的改进的温度灵敏度。因此,基于期望的测量分辨率,测量精度是高度可缩放的。然而应该指出,所有这些报告的温度测量在组织活象模型或离体组织切除组织上进行。尽管在一些活体内实验[9]中观察到测量的光声信号显示出对温度的强相关性,但是还没有证明在一定深度的活体内绝对温度测量。

[0011] 在US 5,085,080中提出了测量样品的温度或其周围压力的方法,其使用基本光声效应来测量样品的共振频率。只有温度变化可以根据原始方法在样品表面测量[24]。

[0012] 无创葡萄糖监测

[0013] 糖尿病是一种普遍的慢性疾病,具有非常高水平的医疗和经济负担。据报导,2010年全球有3.74亿人为此苦恼,到2030年估计达3.66亿,占世界人口的4.4%。这在老龄化人口尤其重要,例如新加坡。糖尿病导致多种慢性严重的全身并发症。它还导致多种皮肤疾病,包括细菌和真菌感染、广泛性瘙痒、糖尿病性皮肤病、糖尿病脂性渐进坏死、糖尿病性水泡和喷发性黄瘤病等。为了减少糖尿病对患者健康的影响,定期监测和控制血糖水平至关重要。目前,扎手指(finger-prick)装置用于监测,但是它们引起疼痛,并且可能导致并发症,例如由于其侵入引起的感染,并且使用条带的累积成本是高的。因此,可以用于反复测量葡萄糖水平(容易在某一皮肤层测量并且它与血糖水平成正比)的无创设备将因此呈现为技术专长。这样一种设备可以显著改善患者的生活质量,大大降低疾病的医疗、社会和经济负担[[10]。

[0014] 对使用不同技术的无创设备的开发已经投入了过多的尝试。然而,已经取得有限的成功,而且这些设备都没有完全成功地商业化。一些设备能够获得FDA批准,但后来在几年后被撤回。其他人仍然试图获得批准或进一步改进,然后才能完全适用于实际设置。由于组织的丰富光学对比度和光的非电离性质,大多数无创技术是光学方法,其他一些例外是阻抗光谱和电磁感测[11]。在近红外光谱中,从光透射光谱和多变量技术计算葡萄糖浓度;它甚至允许复杂生物基质内的葡萄糖水平测量。不幸的是,它容易受到来自其他光吸收组分(水、血红蛋白等)的噪声和干扰,这显著降低了测量精度。中红外光谱(MIR)利用波长在2500-10000nm波长的光进行感测,但是由于在该范围内的强吸水性,穿透被严格限制在几微米[12]。此外,MIR光谱对组织水合具有高灵敏度。拉曼光谱能够以高度特异性方式进行无标记和分子特异性检测[13]。

[0015] 然而,除了激光的不稳定性之外,来自其他化合物的干扰持续存在,因为不同的分子可以示出相似的吸收光谱。阻抗光谱依赖于在频率范围内测量组织阻抗以推断葡萄糖浓度。不幸的是,由于诸如影响细胞膜的疾病的许多因素也能显著改变介电性质,这种方法的特异性较差。

发明内容

[0016] 本发明在独立权利要求中限定。在从属权利要求中限定了本发明的一些可选特征。

[0017] 本文公开的技术的实现可以提供显著的技术优点。例如,提供具有用于测量受试者中的氧饱和度、血液核心温度和血糖的感测组件的感测装置通过在单个设备中具有用于执行三种不同类型测量的感测组件来实现迄今为止无法获得的方便。实际上,感测装置可以设置有包含用于测量所有三个参数的组件的一体式传感器头。在至少一个布置中,所提出的光声传感器解决方案可以同时测量多个核心参数(血液SO₂、核心温度,葡萄糖),使得解决方案比现有商业产品更具成本效益和鲁棒性。

[0018] 此外,用于导出受试者的血氧饱和度的去相关值的所述技术的实现提供了显著的技术益处,因为所导出的值不受血液温度和血糖水平的变化的影响。

[0019] 使用光学技术的已知血氧饱和度检测需要至少两个波长以区分氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白以用于SO₂计算。如本文所述,可以使用散射光信号和光声信号,其中光源仅发射单波长的光,以提取血氧饱和度信息。显然,这导致光源的资本成本明显降低,整体降低了系统复杂性,并且可以特别有助于用在血氧饱和度的连续监测中。

[0020] 进一步地,用于导出受试者的血液核心温度的去相关值的所述技术的实现提供了显著的技术益处,因为所导出的值不受血氧饱和度和血糖水平的变化的影响。本文描述的技术可以允许无创地定量测量血液和组织中的绝对温度。

[0021] 此外,用于导出受试者的血糖的去相关值的所述技术的实现提供了显著的技术益处,因为所导出的值不受血氧饱和度和血液温度的变化的影响。

[0022] 如本文所述的光声引导传输方法可以模拟组织(其中要测量葡萄糖)内的虚拟光电二极管以监测透射光。由于减小的传播厚度和虚拟光电二极管的可缩放大小,可以提高感测分辨率。更重要的是,如果感测到具有固有的高信噪比的光声波而不是光检测,则该方法可以具有更好的信噪比,并且可以对NIRS所遭受的环境光干扰具有更多弹性。此外,如果光声引导传输方法使得能够实现避开血管的感测区域,则光声引导传输方法更能抵抗强烈的血红蛋白干扰。在具有用来隔离皮肤层内丰富的水分、蛋白质和脂肪的多波长的情况下,所实现的光声引导传输方法可以以好得多的特异性进行感测。

[0023] 光声引导传输方法可以使用归一化过程来解释由人类代谢引起的“引导星”(虚拟光电二极管)波动。这种归一化也可以矫正对葡萄糖测量的温度影响,消除常规方法如NIRS中的主要干扰因素。此外,当集成葡萄糖测量和核心温度测量时,甚至可以校正二阶温度对测量精度和鲁棒性的影响。

[0024] 由于激光二极管(当用作光源时)产生的光声信号与庞大的解决方案相比固有地受到限制,因此高灵敏度的信号检测和处理可以提供高质量的测量。通过光声单元,光声传感器(例如麦克风)和低噪声放大器(LNA)之间的共同设计,并且通过采用相干检测,可以达到精确的信号检测。

[0025] 现在讨论本文所描述的技术相对于已知技术的优点。

[0026] 血氧饱和度感测

[0027] 在下表1中示出了在方法、安全性、复杂性、灵敏度、本地化等方面的比较。

[0028]

参数	SO ₂ 导管 (黄金标准)	可用脉搏血 氧仪	灌注 MRI	公开的 PA 血氧 计
----	------------------------------	-------------	--------	----------------

[0029]

参数	SO ₂ 导管 (黄金标准)	可用脉搏血 氧仪	灌注 MRI	公开的 PA 血氧 计
方法	近红外光 谱	近红外光谱	对比剂	光声
特异性	高	低: 有限的波 长和光散射	低: 需要 外部剂	高结合选择性 振动 PA
灵敏度	高 (<0.1%)	低: 强光散射 和体积检测	中	高 (<0.1%): 敏感的声学检 测
可靠性	高	低: 单一光波 测量	低: 没有 绝对 SO ₂ 值	高多参数融合 和相关
穿透	好: 插入	差: 强散射	好: 磁场	好: 声穿透
本地化	好 (<1mm)	由于强散射 而不好 (<1mm)	好: MRI 分辨率	由于声学聚焦 而好 (<1mm)
风险	高侵入性	低: 无创	中强磁场	低: 无创
成本	高复杂性 和侵入性	低: 激光二极 管和检测器	高昂贵的 MRI 机, 运行成本	低: 单波长激光 器; 集成声学传 感器
实时	否	是	否	是

[0030] 表1. 针对无创SO₂监测的不同技术的基准化

[0031] 所公开的光声血氧计(血氧饱和度计)的基本原理是基于光声现象、发送光和接收

超声波。诸如激光器模块的光源可以被单独地包括或提供以产生单波长和/或多波长光,可以提供诸如超声换能器阵列之类的光声传感器以接收感应的光声信号并将其转换/转换为电信号,并且可以提供用于处理信号(例如,放大、滤波和数字化)的电气控制模块,以进行血氧饱和度提取。由于近红外(NIR)范围内的脱氧血红蛋白(HbR)和氧合血红蛋白(HbO₂)的特定光学吸收性质(当光源在该部分光谱中发射光时),从在血液中的HbR和HbO₂的光学吸收产生的光声信号将与HbR和HbO₂之比相关。基于提出的相位法和多参数融合,可以可靠地对S_O2提取执行单波长和多波长光照亮。由于NIR光(>2cm)的深度穿透,当使用时,例如人类颈部内的颈动脉和颈静脉的光学吸收将引起足够强的光声信号,其可以通过诸如超声换能器之类的光声学传感器来检测。由于与光子相比声波的散射减小,感应的光声信号可以保持其脉冲波形并且使得目标血管准确定位。因此,从光声和散射光信号中提取的S_O2可以用于传送连续监测、高灵敏度、定位和穿透中的一种或多种。

[0032] 在上述现有技术文献US20070015992A1[14]、US8406847B2[15]和US7515948B1[16]中,这些中的每一个使用至少两个波长来实现基于光声的S_O2测量。

[0033] 血液核心温度感测

[0034] 无创温度测量通常取决于应用不同类型的波,其可以直接或间接穿透到材料中以探测某些物理参数。已经使用了各种波,其也包括像超声波这样的机械波、像射频和光波这样的电磁波以及甚至热波,它们均具有它们自己的优点和局限性。在便携和低成本的情况下,基于超声的诊断方法[17、18]可以深地穿透入人体并提供实时温度信息。然而,由于其对温度的弱灵敏度,该方法的精度不好。磁共振测温仪[19、20]由于其优异的精度和良好的空间分辨率,目前是引导高强度聚焦超声治疗的黄金标准。不幸的是,它仅适用于温度变化相对慢的场景并因此不能是实时的。除了由于呼吸和运动引起的动作伪像造成的附加的障碍之外,其主要限制是高成本和大尺寸,这阻止其在便携式应用中的使用。红外热像仪[21]允许实时温度监测,精度好于0.1摄氏度,但它只能感测物体表面(<0.5mm)的温度,更不用说它不能提取生理参数进行所探测区域的功能诊断。已知的纯光学方法[22、23]对包括温度在内的组织生理参数敏感,因此具有用于其监测的潜力。然而,光在组织内的强散射阻止它实现对在一定深度处的温度的高分辨率监测,例如在颈动脉或肺动脉中。实际上,已经实现了基于PA的温度测量的初步成功演示,尽管必须进行进一步的工程工作以使其适合于人类核心温度测量。此外,为了更好地监测热应变,还可以测量附加的生理参数,以提供更具体的信息用于监测和解耦其对温度测量的影响,因为活体内的生理参数通常表现出复杂的相互依赖性。与其他提到的技术相比,通过选择合适的激光波长进行探测,可以相对容易地用光谱PA技术来完成该测量。

[0035] 在表2中基准化,所提出的PA感测技术的优点和潜力被去清楚地展现,因为其系统复杂性、功耗和精度可以被适应,以满足目标应用的要求。

[0036]

参数	超声	磁共振测温仪	红外测温	纯光学方法	公开的 PA 传感器
穿透	好	好	差, 仅表面	差	中到高
灵敏度	中	高	高	高	高
准确性	0.2 度	0.1 度	0.1 度	0.1 度	可缩放, 0.1 度
系统复杂性	中	高	低	中	中
能耗	低	高	低	低	低到中可缩放
实时	是	否	是	是	是
功能测量	有限	好	严重受限	优秀	优秀

[0037] 表1. 用于无创温度监测的可用技术的基准化

[0038] 与先前提到的现有技术文献相比, 本文公开的技术可以允许无创地定量测量组织中的绝对温度。这可以通过“主动扰动”方法来实现, 该方法可以利用创新的激光点火序列, 而不需要诸如血红蛋白浓度之类的其他生理参数校准和干扰。

[0039] 葡萄糖感测

[0040] 已知的方法被限制为单波感测, 使得它们具有较少的技术修改和改进的余量。另一方面, 光声传感技术[2、25]可以结合两个波的优点: 丰富的对比度、光波的高灵敏度和例如超声波技术提供的额外效果(例如深度轮廓)。它可以提供多功能的功能感测能力和出色的系统可缩放性。此外, 光学方法的优点通常很好地结合在光声技术中。由于水表现出相对差的光声响应, 因此光声检测受到水、所有组织中普遍存在的物质的干扰较小。通过采用光声光谱技术可以显著降低其他化合物的持续性干扰。最后, 所提出的PA引导传输方法本质上不受温度波动的影响, 这是纯光学方法的主要干扰因素[25]。目前可用于无创监测的不同技术在表3中呈现。所提出的声检测技术的优点和潜力得到了明确的体现, 其测量特异性、精度和设备尺寸可以被适应, 以满足不同应用的需求。

[0041]

参数	近红外光谱	中红外光谱	拉曼光谱	阻抗谱	公开的 PA 光谱
深度轮廓	否	否	否	否	是
穿透	> 1mm	几 μm	有限	大	> 1mm 可缩放
测量点	手指、前臂皮肤、耳朵	手指皮肤，口腔黏膜	眼睛、皮肤（大误差）	手腕	皮肤、手臂、手指、额头等
主要干扰因素	水、脂肪、蛋白质、血红蛋白温度等	水、脂肪、蛋白质、血红蛋白、温度等	油脂	水、影响细胞膜的疾病	油脂、黑色素
特异性	好	好	好	差	优秀
尺寸	大	大	大	便携式	可缩放

[0042] 表3. 用于无创葡萄糖监测的不同技术的基准化

[0043] 在文献专利中，提出了基于光声的葡萄糖检测和测量的方法。US6049728A提出了一种用于血糖测量的光声法[26]，由于其受限的灵敏度和选择性，其不适合于靶向活体内深度组织。US6405069B1应用光声技术监测眼组织中的葡萄糖浓度[27]。US8326388B2[28]和US20120271204[29]开发了用于测量身体葡萄糖的基本光声概念。此外，提出了诸如手表中的实现之类的便携式和可穿戴的葡萄糖测量系统[30]。然而，上面提到的用于葡萄糖测量的所有方法都是基本的光声构造，并且没有在灵敏度和选择性处获得。本文公开的光声引导传输光谱技术与现有技术不同。可以考虑在组织内引入虚拟光电二极管，这可以使得能够以更好的分辨率和更高的特异性感测葡萄糖。此外，所公开的传感器可以被配置为使得它可以同时测量 SO_2 和温度，因此能够将来自葡萄糖测量的干扰解嵌入，从而使其更加鲁棒和准确。

[0044] 总之，所公开技术的优点可能是能够实现：

[0045] 更高的特异性

[0046] 光声引导传输方法更能免疫强烈的血红蛋白干扰，因为它使得能够实现避开血管的感测区域。同时，在具有用来隔离皮肤层内丰富的水分、蛋白质和脂肪的多波长的情况下，所实现的光声引导传输光谱可以以好得多的特异性进行感测。

[0047] 更高的灵敏度

[0048] 光声引导传输方法可以模拟组织内的虚拟光电二极管以监测透射光。由于减小的

传播厚度和虚拟光电二极管的可缩放大小,可以提高感测分辨率。更重要的是,由于感测到具有固有的高信噪比的光声波而不是光,所以该方法可以具有更好的信噪比,并且可以对NIRS中遭受的环境光干扰具有弹性。此外,当用作光声传感器时,先进的电容微加工超声换能器(CMUT)可以以比传统压电换能器更高的灵敏度检测光声信号。

[0049] 更高的可靠性

[0050] 光声引导传输方法使用归一化过程来解释由人类代谢引起的“引导星”(虚拟光电二极管)波动。这种归一化也可以矫正对葡萄糖测量的温度影响,消除常规方法如NIRS中的主要干扰因素。此外,通过集成葡萄糖测量和核心温度测量,甚至可以校正二阶温度影响。

[0051] 较低的成本

[0052] 当实现为单波长S02检测时,这可以降低光源(例如激光器)系统成本,而不会显著降低灵敏度。利用标准半导体制造工艺,例如高度集成的CMUT阵列的成本被大大降低。

附图说明

[0053] 现在将参考附图,仅通过示例的方式描述本发明,在所述附图中:

[0054] 图1是示出用于无创测量受试者的血液参数的光声感测装置的方框示意图;

[0055] 图2是示出用于导出血氧饱和度的示例性传感器处理模块的组件的示意性线图;

[0056] 图3是示出用于测量血氧饱和度的示例性光声技术的示意图;

[0057] 图4a是示出实现图2的技术的实验装置的系统架构的示意图;

[0058] 图4b是示出来自图4a的装置的实验结果的曲线图;

[0059] 图5是示出用于测量血液核心温度的示例性光声技术的示意图;

[0060] 图6是示出用于图5的布置的示例性脉冲序列的时序图序列;

[0061] 图7a是示出实现图5的技术的实验装置的系统架构的示意图;

[0062] 图7b是示出来自图7a的装置的实验结果的曲线图;

[0063] 图8是示出用于测量血糖的示例性光声技术的示意图;

[0064] 图9是示出用于图8的布置的示例性脉冲序列的时序图序列;

[0065] 图10是示出用于图8的布置的示例性布置的一系列视图;

[0066] 图11提供了一对示出葡萄糖、水和血红蛋白的吸收光谱的曲线图;以及

[0067] 图12提供了葡萄糖浓度测量结果和葡萄糖检测的曲线图。

具体实施方式

[0068] 首先转到图1,示出了用于对受试者102的血液参数进行无创测量的示例性光声感测装置100。光声感测装置100包括光声传感器104、第一传感器处理模块112、第二传感器处理模块116和第三传感器处理模块118。光声感测装置100可以可选地包括光源108,或者这可以被单独提供。

[0069] 光源108(例如激光器,诸如激光二极管)被配置为朝向受试者102发射光110(或者否则受试者的目标区域,如图3、图5和图8中更详细地所示)。当来自光源108的光110照亮受试者102的区域时,光声传感器104拾取感应的光声信号(例如声波)106。光声传感器104输出感测到的光声信号114,供第一、第二和第三处理模块112、116、118中的一个或多个使用。

[0070] 光声感测装置100还可以包括光传感器126,光传感器126可以被配置为当由光110

照亮时测量被受试者102的区域散射的光128的散射。对于这种检测,可以将光传感器126(诸如一个或多个光电二极管)附接到面向受试者的超声换能器,从而允许其从受试者接收背向散射的光。光传感器126输出感测到的散射光信号130,供处理模块112、116、118使用。

[0071] 第一传感器处理模块112被配置为使用至少感测到的光声信号114来导出血氧饱和度,尽管感测到的散射光信号130有利地用于推导。第二传感器处理模块116被配置为使用至少感测到的光声信号114来导出血液核心温度。第三传感器处理模块118被配置为使用至少感测到的光声信号114来导出血糖,尽管感测到的散射光信号130有利地用于推导。

[0072] 如将在下面更详细地描述的,第一传感器处理模块112能够导出受试者的血氧饱和度的去相关值120。第二传感器处理模块116能够导出受试者的血液核心温度的去相关值122。第三传感器处理模块118能够导出受试者的血糖的去相关值124。这些去相关值120、122、124中的每一个可以可用于分析。

[0073] 因此,应当理解,图1示出了用于无创测量受试者102的血液参数的光声感测装置100,光声感测装置100包括光声传感器104,用于感测当受试者102的区域被光源108照亮时感应的光声信号106。第一传感器处理模块112被配置为使用感测到的光声信号114来导出血氧饱和度。第二传感器处理模块116被配置为使用感测到的光声信号114来导出血液核心温度。第三传感器处理模块118被配置为使用感测到的光声信号来导出血糖。光声感测装置100被配置用于以下中的至少一个:第一传感器处理模块112,用于导出受试者的血氧饱和度的去相关值120;第二传感器处理模块116,用于导出受试者的血液核心温度的去相关值122;和第三传感器处理模块118,用于导出受试者的血糖的去相关值124。

[0074] 图1还示出了光声感测装置100可以包括光传感器126,用于感测当受试者102的区域被光源110照亮时感应的散射光信号128。此外,第一传感器处理模块112被配置为使用感测到的光声信号和感测到的散射光信号来导出受试者的血氧饱和度的去相关值,血氧饱和度的去相关值和受试者血液中的氧合血红蛋白与受试者血液中的总血红蛋白之比相关。

[0075] 血氧饱和度

[0076] 图2中示出了用于导出血氧饱和度的传感器处理模块的示例性架构。在该示例中,传感器头200是结合光声传感器104和光传感器126的集成传感器头。集成传感器头200还被配置为朝向受试者102的目标区域202发射光110。应当理解,在其他示例性布置中,可以为光声传感器和光传感器提供单独的传感器头。此外,还可以提供单独的发光器。

[0077] 在图2的示例中,由集成传感器200发射的光是激光,并且其指向区域202,以便照亮受试者的血管204,所述血管具有流过其中的血液206。感测到的光声信号114和感测到的散射光信号130被传送回低噪声放大器208,并且在被发送到第一传感器处理模块112之前由可变增益放大器210、滤波器212和模数转换器214进行处理。导出的血氧饱和度的去相关值可以例如可用于在显示器216上显示。

[0078] 如上所述,在该示例中,集成传感器头200发射激光。因此,该装置还包括激光器系统108,该激光器系统108将激光束220发射到光纤耦合器222,光纤耦合器222将激光信号耦合到光纤224中。

[0079] 示例性传感器可以是便携式的,并且包括基于光声现象和技术的可以被称为光声血氧计的无创光声血氧饱和度成像传感器,其可以具有用于以高灵敏度连续监测血氧饱和度的特定应用。该示例性光声血氧计主要将脉冲激光器系统、作为光声传感器104的超声换

能器阵列以及上述的信号处理模块集成。在例如临床的操作期间,该设备可以用凝胶耦合来附接或保持在人的皮肤附近,将目标区域视为例如颈动脉或颈静脉血管周围的区域。在某些布置中,这可以实现高灵敏度(0.1%)、可靠性(例如,当实施多参数相关和校准时)和深度穿透(>2cm)的连续监测。如将在下面更详细地描述的,可以仅使用单波长光照亮从激光感应的声信号和散射光信号中提取血氧饱和度。

[0080] 图2a的示例性布置包括如所述的能够产生多波长光源的激光器模块,该多波长光源耦合到诸如多模光纤之类的光纤中并被传送以照亮人类血管。它还包括用于声传感器104的超声换能器阵列,其可以由压电材料或电容式微机械超声换能器(CMUT)制成,以接收感应的声信号106并将它们转换成电信号114。光照亮和超声换能器阵列可以对准以共焦以使检测灵敏度最大化。光纤和电缆可以捆绑在一起,并且可以提供优化的电磁屏蔽。来自换能器阵列的接收的声电信号由低噪声放大器208放大,由可变增益放大器210调节,随后由滤波器212滤波,以去除由于人类的运动和其它振动引起的低频基线振荡。滤波后的信号由模数转换器214采样,用于进一步的数字处理。可以布置中央控制单元/第一传感器处理模块来协调激光触发、数据测量、显示和其他所需功能,以及从测量的PA和光信号中提取血氧饱和度。

[0081] 图3示出了受试者的区域202中的信号动作。发射光110以照亮受试者的区域202和目标血管300。感应的声信号106被声传感器104拾取。散射光信号128由光传感器126拾取。还示出了如所示的表皮301、真皮302和血管层304、红细胞306和血液308的皮肤层。

[0082] 如上所述,在至少一种布置中,可以导出血氧饱和度值,其中光源仅发射单波长的光。在这种方法中,收集光吸收感应的声信号和漫射散射光信号两者以建立下面讨论的方程。基于声信号方程和散射光学方程,发明人已经发现,可以使用单波长的光并且在光源(例如激光)的安全范围内测量血氧饱和度以及氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度。

[0083] 在激光感应的声处理期间,声学信号基于样品的光能吸收后的热膨胀原理而发射。在这里,血管是目标物体,我们可以获取声信号[31、32]。

$$[0084] \quad P = G(\epsilon_{HbO_2} C_{HbO_2} + \epsilon_{HbR} C_{HbR}), \quad (1)$$

[0085] 其中G与超声参数、系统参数、Gruneisen参数和局部光能量密度相关,局部光能量密度可以表示为局部激光强度和激光脉冲宽度的乘积。这些参数对于固定的系统装置和实验环境都是常数。已知氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的摩尔消光系数是 ϵ_{HbO_2} 和 ϵ_{HbR} ,其在文献中是公知的。 C_{HbO_2} 和 C_{HbR} 是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的未知浓度。因此,声信号具有与血液中两种主要血红蛋白的浓度的线性关系。

[0086] 也就是说,声感测装置100被配置为使用校准系数、血红蛋白的摩尔消光系数和散射系数来导出受试者的血氧饱和度的去相关值120。像摩尔消光系数一样,这些散射系数用于表征特定材料,如氧合血红蛋白或脱氧血红蛋白,其被假定在不同人群中几乎是一致的,尽管不同的人群可能显示血液中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的不同组成。简而言之,组合物可以不同,但基本材料应该几乎一致。

[0087] 另一方面,当光束照亮在样品的表面上时,光会散射,这通过在特定波长处的散射系数 μ_{HbO_2} 和 μ_{HbR} 与氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度相关,散射系数显示为

$$[0088] \quad I_s = H(\mu_{HbO_2} C_{HbO_2} + \mu_{HbR} C_{HbR}), \quad (2)$$

[0089] 其中H与系统参数和局部光能量密度相关。根据联立线性方程(1)和(2),被定义为

$SO_2 = \frac{C_{HbO_2}}{C_{HbO_2} + C_{HbR}}$ 的血氧饱和度值可以计算为

$$[0090] \quad SO_2 = \frac{I_s \varepsilon_{HbR} \eta - P \mu_{HbR}}{I_s \eta (\varepsilon_{HbR} - \varepsilon_{HbO_2}) + P(\mu_{HbO_2} - \mu_{HbR})}, \quad (3)$$

其中 $\eta = \frac{G}{H}$ 。这两个参数需要进行校准,因为它们两者都与特定的系统装置和实验环境相关。因此,使用两种不同波长的光声和散射光信号进行校准。对于波长 λ_1 ,

$$[0091] \quad P(\lambda_1) = G(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1) C_{HbO_2} + \varepsilon_{HbR}(\lambda_1) C_{HbR}), \quad (4)$$

$$[0092] \quad I_s(\lambda_1) = H(\mu_{HbO_2}(\lambda_1) C_{HbO_2} + \mu_{HbR}(\lambda_1) C_{HbR}). \quad (5)$$

[0093] 对于波长 λ_2 ,

$$[0094] \quad P(\lambda_2) = G(\varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2) C_{HbO_2} + \varepsilon_{HbR}(\lambda_2) C_{HbR}), \quad (6)$$

$$[0095] \quad I_s(\lambda_2) = H(\mu_{HbO_2}(\lambda_2) C_{HbO_2} + \mu_{HbR}(\lambda_2) C_{HbR}). \quad (7)$$

[0096] 校正的SO2可以通过将方程(4)除以方程(6)来计算为

$$[0097] \quad \langle SO_2 \rangle_{Cal} = \frac{P(\lambda_2) \varepsilon_{HbR}(\lambda_1) - P(\lambda_1) \varepsilon_{HbR}(\lambda_2)}{P(\lambda_2) (\varepsilon_{HbR}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1)) - P(\lambda_1) (\varepsilon_{HbR}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2))}. \quad (8)$$

[0098] 在该示例中,校准波长之一用作单个测量波长,但这不是必需的要求。单个测量波长可以是不用于校准的一个波长。但是为了节省波长和相关联的成本,可以优选的是,将单个测量波长用作校准波长之一。例如,将波长 λ_2 取为参考波长,相应的方程(5)和(7)与方程(3)具有相同的关系。所以从(3)和(8),我们可以获得:

$$[0099] \quad \eta = \frac{G}{H} = \frac{\langle SO_2 \rangle_{Cal} \cdot P(\lambda_2) (\mu_{HbO_2}(\lambda_2) - \mu_{HbR}(\lambda_2)) + P(\lambda_2) \mu_{HbR}(\lambda_2)}{I_s(\lambda_2) \varepsilon_{HbR}(\lambda_2) - \langle SO_2 \rangle_{Cal} \cdot I_s(\lambda_2) (\varepsilon_{HbR}(\lambda_2) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_2))}. \quad (9)$$

[0100] 最终,波长 λ_1 可以用作单波长激光照亮,用于SO2检测和连续监测,校准值为 η

$$[0101] \quad \langle SO_2 \rangle_{Mea} = \frac{I_s(\lambda_1) \varepsilon_{HbR}(\lambda_1) \eta - P(\lambda_1) \mu_{HbR}(\lambda_1)}{I_s(\lambda_1) \eta (\varepsilon_{HbR}(\lambda_1) - \varepsilon_{HbO_2}(\lambda_1)) + P(\lambda_1) (\mu_{HbO_2}(\lambda_1) - \mu_{HbR}(\lambda_1))}. \quad (10)$$

[0102] 因此,应当理解,光声感测装置100被配置为使用当受试者102的区域由光源108照亮时感应的感测到的光声信号114和感测到的散射光信号130导出受试者102的血氧饱和度的去相关值120,光源发射单波长的光110。如上所述,在优选的布置中,光源包括诸如激光二极管之类的激光器。

[0103] 从方程3开始,并扩展分母的括号:

$$[0104] \quad SO_2 = \frac{I_s \varepsilon_{HbR} \eta - P \mu_{HbR}}{I_s \varepsilon_{HbR} \eta - P \mu_{HbR} + P \mu_{HbO_2} - I_s \eta \varepsilon_{HbO_2}}$$

[0105] 代入方程1,方程2和 $\eta = \frac{G}{H}$:

$$[0106] \quad SO_2 = \frac{H(\mu_{H_2O_2} C_{H_2O_2} + \mu_{HR} C_{HR}) \varepsilon_{HR} \left(\frac{G}{H}\right) - G(\varepsilon_{H_2O_2} C_{H_2O_2} + \varepsilon_{HR} C_{HR}) \mu_{HR}}{H(\mu_{H_2O_2} C_{H_2O_2} + \mu_{HR} C_{HR}) \varepsilon_{HR} \left(\frac{G}{H}\right) - G(\varepsilon_{H_2O_2} C_{H_2O_2} + \varepsilon_{HR} C_{HR}) \mu_{HR} + (G(\varepsilon_{H_2O_2} C_{H_2O_2} + \varepsilon_{HR} C_{HR}) \mu_{H_2O_2} - H(\mu_{H_2O_2} C_{H_2O_2} + \mu_{HR} C_{HR}) \left(\frac{G}{H}\right) \varepsilon_{H_2O_2})}$$

[0107] 扩展所有括号:

$$[0108] \quad SO_2 = \frac{G\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} + G\varepsilon_{HR}\mu_{HR}C_{HR} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}C_{H_2O_2} - G\varepsilon_{HR}\mu_{HR}C_{HR}}{G\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} + G\varepsilon_{HR}\mu_{HR}C_{HR} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}C_{H_2O_2} - G\varepsilon_{HR}\mu_{HR}C_{HR} + (G(\varepsilon_{H_2O_2}C_{H_2O_2} + \varepsilon_{HR}C_{HR})\mu_{H_2O_2} - H(\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} + \mu_{HR}C_{HR})\left(\frac{G}{H}\right)\varepsilon_{H_2O_2})}$$

$$[0109] \quad SO_2 = \frac{G\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} + G\varepsilon_{HR}\mu_{HR}C_{HR} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}C_{H_2O_2} - G\varepsilon_{HR}\mu_{HR}C_{HR}}{G\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}C_{H_2O_2} + (G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} + G\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2}C_{HR} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}C_{HR})}$$

[0110] 简化方程式:

$$[0111] \quad SO_2 = \frac{G\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}C_{H_2O_2}}{G\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2}C_{H_2O_2} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}C_{H_2O_2} + (G\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2}C_{HR} - G\varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}C_{HR})}$$

[0112] 通过取出共同因子来推理方程:

$$[0113] \quad SO_2 = \frac{GC_{H_2O_2}(\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2} - \varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR})}{GC_{H_2O_2}(\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2} - \varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR}) + GC_{HR}(\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2} - \varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR})}$$

[0114] 抵消共同因子G和 $(\varepsilon_{HR}\mu_{H_2O_2} - \varepsilon_{H_2O_2}\mu_{HR})$:

$$[0115] \quad SO_2 = \frac{C_{H_2O_2}}{C_{H_2O_2} + C_{HR}}$$

[0116] 应注意, S02是氧合血红蛋白与总血红蛋白(脱氧+氧合)之间的比率。

[0117] 由于温度相关术语出现在用于计算S02的分子和分母两者上,所以它们彼此抵消,使得S02测量固有地独立于血液温度。对于血糖测量对血氧饱和度的影响,应注意葡萄糖浓度远小于血管中血红蛋白的浓度($<1/1000$),结果葡萄糖浓度的任何波动将微不足道地影响血液的光声信号:事实上,血液中葡萄糖浓度引起的1/1000波动远远低于系统噪声水平,因为已知1%的血氧饱和度测量精度。简单地说,葡萄糖浓度预期只会导致血氧饱和度的1%以下的测量误差,这可能完全不是一个问题。

[0118] 因此,第一传感器处理模块112可以用于提供血氧饱和度的去相关值120,其中术语“去相关值”可以被认为是意指血液核心温度和血糖中的一个或两者的变化的影响对血氧饱和度监测值几乎没有影响。

[0119] 在如图4a所示的实验装置400中探讨了该技术的可行性。这利用猪血液进行验证。收集新鲜的猪血液402并将其储存在烧瓶404中。使用透明管405将血液输出到水箱412中的水410,以进行光声和散射光测量。锥形瓶404与供氧源406和二氧化碳供应源408连接以分别增加和减少血液中的S02。为了验证测量精度,使用标准血氧饱和度计407监测管内的血氧饱和度。一个合适的血氧饱和度计是LAZAR研究实验室的DO-166MT-1计。图4b示出了标准S02计的血氧饱和度测量、常规双波长测量和所公开的新颖单波长方法。这说明所公开的单波长测量能够达到1%的精度。

[0120] 因此,公开了可以使用单波长的光声S02测定方法。它与需要至少两个波长的任何现有方法区分开。该技术可以利用和量化反映S02浓度的光照亮的散射和吸收,并且该方法

可以使用例如仅一个波长提取S02参数。因此,可以显著降低传感器的复杂性和成本,并使计算接近实时。此外,当与现有的多波长方法相比,该方法还可以采用多波长,但会大大增强性能(在精度、鲁棒性方面)。对于多波长,可以获得类似于方程(1)的一组线性方程(称为设置一个方程),其中每个波长的摩尔消光系数 ϵ_{HbO_2} 和 ϵ_{HbR} 不同,但是根据现有的表格已知。然后,通过应用最小二乘拟合算法,可以仅从Set 1方程获得更可靠的S02估计。可以用方程(2)进行相同的处理,得到Set 2方程并求解第二S02值。最后一个潜在的改进是在两个S02值之间进行简单的平均。或者更直接地,用于组合的Set 1和Set 2方程的单个最小二乘拟合将是足够的。

[0121] 因此,附加地或替代地,光声感测装置100被配置为使用当受试者的区域被光源照亮时感应的感测到的光声信号和感测到的散射光信号来导出受试者的血氧饱和度的去相关值,光源发射多个波长的光。

[0122] 还可以注意,上述血氧饱和度监测技术可以被单独提供,例如在用于导出受试者的血氧饱和度的去相关值的专用传感器装置中。

[0123] 血液核心温度

[0124] 图5示出了用于导出血液核心温度的传感器处理模块的示例性架构。在该示例中,光声传感器104包括实现CMUT超声换能器阵列的贴片传感器以接收PA信号。在该示例中,使用一个或多个紧凑激光二极管108a和驱动器电路108b作为光源108。虽然图5示出了三个激光二极管108a,但是可以考虑包括一在内的其它数字。激光二极管的输出高效地耦合到诸如200 μm 厚的多模光纤(MMF)之类的光纤中,通过其,激光二极管将激光脉冲引导到贴片传感器中。贴片传感器还可以包含用于传送激光的光纤的远端和/或用于传送换能器阵列的电信号的电线束的头部。从光纤出来的激光可以穿透换能器阵列[33]或穿过在换能器中制成的非常小的空心。电线和光纤可以在将装置的主体连接到贴片传感器的细线内缠绕在一起。

[0125] 同样在该示例中,激光指向受试者的血管204,血管具有流经其中的血液206。感测到的光声信号114和感测到的散射光信号130被传送回低噪声放大器208,并在被发送到第二传感器处理模块116之前由可变增益放大器210、滤波器212、模数转换器214和DSP模块216和数字信号处理模块500处理。应当理解,在该示例中,用于血液核心温度测量推导的处理电子器件可以使用在血氧饱和度测量中用于相同或相似目的的组件,如图5中的附图标记所示,或者分离每个感测技术可以使用的单独的组件。

[0126] 血液核心温度的导出的去相关值122可以例如可用于在显示器(未示出,其可以实现GUI)上显示或通过发射器502的向前传输。有利地,可以提供报警模块506。

[0127] 如上所述,在该示例中,光源包括诸如光电二极管108a之类的激光器,其将激光束220发射到光纤耦合器222,光纤耦合器222将激光信号耦合到光纤224中。

[0128] 这样的布置可能仅需要小尺寸(小于1cm²)和轻巧的贴片传感器,用于紧紧地附着在人体上(例如在颈部和/或靠近胸部)以接收光声信号,而该设备的主体可以舒适地在人体其他部分中携带。在激光二极管点火之后,所产生的光声信号携带关于询问的组织丰富信息(包括核心温度(在例如颈动脉和肺动脉的主要血管处)),所产生的光声信号首先被低噪声放大器放大,然后由可变增益放大器进一步调节,然后进行滤波以去除由人类运动和其他振动引起的低频基线振荡。滤波后的信号由模拟数字转换器采样,用于在一个或多

个例如低功率数字信号处理器DSP中进一步处理。第二传感器处理模块116协调测量、显示、警报和其他所需的功能。

[0129] 这里选择808nm (λ_0) 的波长, 尽管其它波长也是合适的。对于更深的穿透, 可行的波长范围可以在光谱的NIR部分, 范围从约700nm到约1200nm。在落入人体窗口中的情况下, 近红外波长被允许进行深穿透, 并且可以基于ANSI安全标准使用高达100mJ/cm²的较高照射剂量[34]。高功率激光二极管在这个范围内的可用性贡献了另外的理由, 这允许定制的激光序列。同样重要的是, 808nm激光是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白显示相同吸收的等吸收点, 因此选择这种波长有利于独立于血氧处理测量温度。

[0130] 用于光源(激光二极管)操作的定时序列600在图6中给出。利用触发信号602来启动测量, 808nm激光二极管以第一光声模式工作, 并由驱动电路驱动, 以便以例如1kHz的重复率连续地点火激光脉冲的系列/序列604。示出了第一光声操作模式中的操作间隔606。可以随后存储光声信号。然后, 激光二极管108被驱动成具有间隔608的第二扰动操作模式。在该示例中, 扰动模式是用于扰动探测区域的温度例如相对小的量的加热模式, 也可行的是, 使用发射例如高强度超声信号的超声波发射器来干扰温度, 并且以便在不引起安全问题的情况下提供足够的精度。温度升高可以大约在约1到约4摄氏度。该扰动间隔608之后是使用一系列激光脉冲返回到第二间隔610的第一光声模式以进行第二测量。第二触发脉冲602a重新开始第一光声模式的序列, 扰动模式然后再次是第一光声模式, 恢复到第一光声模式中的第一操作间隔606a的另一实例。扰动稍后进行解释。在一个布置中, 确定在系列中40次激光脉冲, 以便实现温度测量的精度为0.075摄氏度[8]。光声信号的幅度为:

$$[0131] \quad P(\lambda_0) = [C_{HbO_2}(T_1) + C_{HbR}(T_1)] \varepsilon_{Hb}(\lambda_0) \Gamma(T_1) F = \varepsilon_{Hb}(\lambda_0) \Gamma(T_1) F C_{Hb}(T_1), \quad (11)$$

[0132] 其中 $\varepsilon_{Hb}(\lambda_0)$ 是氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的已知摩尔消光系数。 $C_{HbO_2}(T_1)$ 和 $C_{HbR}(T_1)$ 是在温度 T_1 处的血液中氧合血红蛋白浓度和脱氧血红蛋白浓度。 $C_{Hb}(T_1)$ 是总血红蛋白浓度。 $\Gamma(T_1)$ 是在 T_1 处的Gruneisen参数, 并且 F 是在血管处的激光能量密度。温度测量基于以下事实: $\Gamma(T)$ 与绝对温度线性相关, 表示为: $\Gamma(T) = A + BT$, 其中 A 和 B 是由材料性质确定的常数。使用来自设备校准的已知参考点 $P(T_0)$, 可以从PA测量 P 将绝对温度计算为

$$[0133] \quad T = \frac{P}{P(T_0)} \left(\frac{A}{B} + T_0 \right) - \frac{A}{B}, \quad (11a)$$

[0134] 假定浓度是恒定的。光声信号幅度上的测量精度直接转换为温度探测的精度。然而, 在方程(11)中观察到的是, 幅度受到干扰温度测量的总血红蛋白浓度 $C_{Hb}(T_1)$ 的影响。为了纠正由不可避免的人体代谢引起的 $C_{Hb}(T_1)$ 波动, 通过设计创新的激光二极管激励序列来提出主动扰动方法。假设身体活动期间温度和血红蛋白浓度两者都变化, 并且PA信号受到其两者的影响。在 λ_0 , $P(T_2) = \varepsilon_{Hb}(\lambda_0) C_{Hb}(T_2) \Gamma(T_2) F$ 的等吸收波长处, 其中在温度 T_2 处的总血红蛋白浓度 $C_{Hb}(T_2)$ 与 $C_{Hb}(T_1)$ 不同。当激光二极管在短时间 Δt 内变成血管处能量密度率 F_2 的扰动(加热)模式(例如, 低功率连续模式)时, 血液的温度稍微扰动了 ΔT 。然后立即进行第二期光声信号获取: $P(T_2 + \Delta T) = \varepsilon_{Hb}(\lambda_0) C_{Hb}(T_2 + \Delta T) \Gamma(T_2 + \Delta T) F$ 。当 Δt 相当小(少于1秒)时, 该时间间隔期间的总血红蛋白浓度变化可以被忽略, 即 $C_{Hb}(T_2 + \Delta T) = C_{Hb}(T_2)$ 。取得压差

$$[0135] \quad \Delta P(T_2) = P(T_2 + \Delta T) - P(T_2) = \varepsilon_{Hb}(\lambda_0) F C_{Hb}(T_2) \Delta T \quad (11b)$$

[0136] 为了使 $P(T_2)$ 的测量归一化,我们得到

$$[0137] \quad P_N(T_2) = \frac{P(T_2)}{\sqrt{\Delta P(T_2)}} = \sqrt{\frac{FC_p}{F_2 B}} \Gamma(T_2) = A' + B' T_2 \quad (11c)。$$

[0138] C_p 是血红蛋白的热容量:

$$A' = A \sqrt{FC_p / (F_2 B)} \quad (11d) \text{ 和 } B' = \sqrt{BFC_p / (F_2)} \quad (11e) \text{ 是新常数。}$$

[0139] 温度增量 ΔT 被计算为吸收的光能 ($\epsilon_{Hb}(\lambda_0) C_{Hb}(T_2) F_2$) 除以热容量 C_p ,即

$$[0140] \quad \Delta T = \epsilon_{Hb}(\lambda_0) C_{Hb}(T_2) F_2 / C_p \quad (11f)。$$

[0141] 因此,可以通过使用归一化PA信号 $P_N(T_2)$ 来测量温度而没有其他变化的生理参数的干扰。这里应注意,温度增量 ΔT 应该足够小以避免不必要的安全问题,同时足够大以对立即的PA信号生成产生明显的影响。

[0142] 在使用 $P_N(T_2)$ 的绝对温度计算期间,校准可以不是必需的,并且在安全方面,一次性校准在第一次使用时可能就足够了,这意味着之后的进一步的校准不是必需的。回顾

$$A' = A \sqrt{FC_p / (F_2 B)} \text{ 和 } B' = \sqrt{BFC_p / (F_2)}, \text{ 实现绝对温度的障碍是比率 } F/F_2, \text{ 因为 } C_p \text{ 是已知常数,}$$

而A和B作为材料常数,可以通过离体校准或使用已建立的值而是已知的。事实上,在组织内部的深度处,可能不知道F和 F_2 。然而,尽管复杂的散射过程,来自用于将F和 F_2 朝向组织内任何位置传送的相同激光二极管的光传递函数对于光声模式和加热/扰动模式激光点火是相同的。因此, F/F_2 可以被写成

$$[0143] \quad \frac{F}{F_2} = \frac{S(r) \times W_1 \times \Delta t_p}{S(r) \times W_2 \times \Delta t} = \frac{W \Delta t_{p1}}{W_2 \Delta t} = \frac{I_1 \Delta t_{p1}}{I_2 \Delta t}, \quad (11g)$$

[0144] 其中 $S(r)$ 是从激光二极管到位置 r 的光传递函数, Δt_{p1} 是PA模式中已知的激光脉冲持续时间; W_1 和 W_2 是激光二极管工作光声模式和加热/扰动模式的功率。 I_1 和 I_2 是在每个模式中提供给激光二极管的电流,这些电流在驱动电路中是容易获得的值,最终使 F/F_2 已知。因此,可以利用校准(通过用于特定材料的离体实验直接测量 A' 和 B' ,或使用来自动物的类似材料,如在一些文献中所做的那样)或优选使用A和B的所建立的材料常数值)来获得 A' 和 B' 。最后,绝对温度是从以下的测量推断

$$[0145] \quad P_N(T) \text{ 为: } T = \frac{P_N(T) - A'}{B'} \quad (11h)$$

[0146] 简而言之,这种利用创新的激光点火序列的新颖扰动方法可以实现绝对核心温度测量而不需要校准。它也可以更能抵抗其他生理参数(如血红蛋白浓度)的干扰。

[0147] 因此,应当理解,第二传感器处理模块116被配置为:当受试者102的区域202受到在第一信号获取操作模式(例如,间隔606中的第一光声操作模式)中进行操作并且发射等吸收波长的光110的光源108照亮时,导出第一光声值(例如,来自方程11的 $P(\lambda_0)$);当受试者的区域在受到在第二扰动操作模式(例如第二加热间隔608)中进行操作的光源照亮之后,受到在第一信号获取操作模式中进行操作的光源照亮时,导出第二光声值(例如,来自方程11的 $P(T_2 + \Delta T)$);从第一光声值和第二光声值导出压差值(例如,来自方程11b的 $\Delta P(T_2)$);使用第二光声值和压差值导出归一化的第二光声值(例如,来自方程11c的 $P_N(T_2)$);和使用归一化的第二光声值、第一血液核心温度常数(例如 A')和第二血液核心温度常数(B')

来导出受试者的血氧饱和度的去相关值,并且这可以例如使用方程11h来完成。

[0148] 还将理解,在该示例中,光源108包括激光器,并且第二传感器处理模块116被配置为使用以下内容导出第一血液核心温度常数A':第一材料性质常数(A);第二材料性质常数(B);在第一信号获取操作模式期间提供给激光器的电流的第一电流值 I_1 ;在第二扰动操作模式期间提供给激光器的电流的第二电流值 I_2 ;在第一信号获取操作模式中的激光脉冲持续时间 Δt_{p1} ;第二扰动操作模式的持续时间 Δt ;和血红蛋白的热容量 C_p 。在该示例中,第二传感器处理模块116在该计算中使用方程11d和11g。

[0149] 在该示例中,第二传感器处理模块116还可以被配置为使用以下内容导出第二血液核心温度常数B':第二材料性质常数B;在第一信号获取操作模式期间提供给激光器的电流的第一电流值 I_1 ;在第二扰动操作模式期间提供给激光器的电流的第二电流值 I_2 ;在第一信号获取操作模式中的激光脉冲持续时间 Δt_{p1} ;第二扰动操作模式的持续时间 Δt ;和血红蛋白的热容量 C_p 。在该示例中,第二传感器处理模块116在该计算中使用方程11e和11g。

[0150] 还将理解,另外或替代地(如上所述),光声感测装置被配置为在校准过程期间获得第一血液核心温度常数A'和第二血液核心温度常数B'中的一个。

[0151] 与SO₂测量类似,血液中的温度测量至少在很大程度上可能完全不受葡萄糖浓度变化的影响,因为其浓度极低。对于来自SO₂的干扰,如上所述,有一个简单得多的解决方案。注意,所提出的温度测量仅使用一种波长,并且对于血液,有几种特殊的波长,其中脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白具有相同的光吸收系数。这些波长称为等吸收波长。因此,通过使用等吸收波长,无论SO₂如何变化,血液光声信号(因此温度测量)都不会受到影响。虽然血红蛋白的总浓度可能变化,但采用唯一激光序列进行绝对温度测量的所提出的方法也采用归一化方法,使其独立于血红蛋白浓度。

[0152] 因此,第二传感器处理模块116可以用于提供血液核心温度的去相关值122,其中“去相关值”可以被认为意指血氧饱和度和血糖中的一个或两者的变化的影响对血液核心温度监测值几乎没有影响。

[0153] 在如图7a所示的实验装置700中探讨了该技术的可行性。这利用猪血液进行验证。收集新鲜的猪血液702并将其储存在烧瓶/容器704中。使用注射器泵706将猪血液泵送到直径为5mm的管708中,并将其埋入在厚度为2cm的脂肪组织的块710中。绝对温度由直接插入血管中的热敏电阻712进行监测以进行测量比较。温度可以通过将组织体模放置在热水714中并允许其自然冷却而变化。通过光声方法和热敏电阻的实验结果示于图7(b)中,这表明可以实现<0.1摄氏度的精度。

[0154] 因此,提出了一种基于光声的血液核心温度测量方法,其中通过设计创新的激光二极管激励序列来使用有源扰动方法以独立于血红蛋白浓度探测温度。此外,绝对温度可以通过无校准或仅在首次使用时进行一次校准来确定。

[0155] 还可以注意到,上述血液核心温度监测技术可以被单独提供,例如,在用于导出受试者的血液核心温度的去相关值的专用传感器装置中。

[0156] 血糖

[0157] 图8示出了用于导出血糖的传感器处理模块的示例性架构。在该示例中,光声传感器104包括用于接收光声信号的麦克风。在该示例中,使用多个紧凑激光二极管108a和驱动器电路108b作为光源108。尽管图8示出了三个激光二极管108a,但是考虑了包括两个(其中

需要两个波长,如下所述)的其它数字。激光二极管的输出中的每一个可以以不同波长发射,激光二极管的输出耦合到光纤中,激光脉冲通过该光纤被引导到受试者102的区域202(在该示例中,受试者的手指)处,通过高效地将激光二极管108a的输出与一系列透镜和反射镜耦合到光声单元104中来将激光脉冲引导到皮肤中。在测量期间,指尖可以与光声单元接触,并且激光二极管的点火之后产生的光声信号在单元中向后和向前行进,这基本上放大信号。增强的信号由声学麦克风感测,进一步由低噪声放大器208放大,由可变增益放大器210和带通滤波器212调节,由模数转换器214采样并随后在低功率DSP模块500中进行处理。可以包括带通滤波器以减少噪声和去除低频基线振荡。第三传感器模块118的功能包括协调激光二极管的定时顺序,DSP的频谱计算和提供显示。

[0158] 图示的所提出的解决方案可以是便携式基于PA的设备,其特征在于与指尖或受试者皮肤下的其他部位配合和接触的葡萄糖测量单元。皮肤的间质液可以由该设备检查。选择皮肤作为测量介质的基本原理是其反映血糖水平的间质液是最接近身体表面的体液。虽然其他体液可以达到,例如唾液、眼泪和尿液,但它们示出与血糖无关,或者表现出相对于血糖水平的变化的很长时间的延迟(在泪液的情况下的几小时)。葡萄糖在血红蛋白占优势的血液中仅占有微小份额,使得难以在实践中或通过无创方法(如NIRS)直接测量。此外,与间质液相比,血液含有更复杂的基质的事实相当于来自其他血液成分的增加的干扰。鉴于这些限制因素,含有较少成分同时反映血糖的皮肤间质液因此是一个吸引人的选项。皮肤结构在图3中给出,表皮的各层是角质层、颗粒层和棘层。包含白蛋白、葡萄糖和一些痕量的乳酸盐的间质液被发现于棘层中,其位于表层深度约15-20 μm 处。间质液中的葡萄糖水平与血液中的水平相关,变化的潜伏期仅为几分钟。因此,通过检测例如表皮中的葡萄糖水平,可以有效地测量活体内的血糖水平。

[0159] 可以选择可见光和/或近红外范围的几个波长用于葡萄糖的光声光谱测量,并且监测序列在图9中给出。首先,通过视觉或光声成像方法识别浅静脉。之后,光谱扫描波长并记录每个不同波长的光声响应。在一种光声引导传输光谱(PGTS)方法中,每个波长被点火N次,并且每次点火之间的持续时间是 T_R 。 T_R 由光声单元的共振频率确定,使得光声信号序列将具有一致性。另一方面,与 T_R 相比,N具有更多的选择自由度。然而,为了获得高的信噪比测量,N应该接近单元的品质因数Q以用于共振的有效建立。虽然庞大的可调谐近红外激光器可商购,但激光二极管提供更紧凑的尺寸和更宽的波长范围的优点。葡萄糖浓度可以从所有采用的波长处测量的光声信号计算。

[0160] 首先给出了关于常规的近红外光谱技术的传输或反射的简述,以便更好地了解PA引导传输方法。如图10(1)所示,从激光二极管发射的光在进入组织时散射。其空间分布可以通过漫射方程建模,并由激光二极管的空间灵敏度函数 $S_{LD}(r)$ 表示。类似地,放置在收集透射光的另一侧的光电二极管具有 $S_{PD}(r)$ 的空间灵敏度函数,这意味着可以有效地收集该区域中行进的光子。因此,从激光二极管(源极)的发射到光电二极管(检测器)的接收,由 $S_{LD}(r)$ 和 $S_{PD}(r)$ 两者覆盖的组织区域被光子探测,并且也许只有这个区域。该特定区域及其相关联的空间加权的特征在于源检测器空间灵敏度函数,其被计算为 $S(r) = S_{LD}(r) \times S_{PD}(r)$ 。图10(2)和图10(3)分别描绘了传输和反射配置的空间灵敏度函数。传输方法的局限性在于其有限的到达点和以下的事实:对于葡萄糖测量,血液和皮肤层中更丰富的脉管系统血红蛋白可能掩盖葡萄糖。对于反射,尽管组织部位更容易到达,来自血红蛋白的干扰仍然存

在。

[0161] 对于所提出的光声引导传输方法,皮肤下面的浅静脉被用作测量皮肤层内葡萄糖水平的“引导星”。如图10(4)所示,从激光二极管到组织的光传播是相同的,即 $S_{LD}(r)$ 保留。然而,在所提出的方法中,超声换能器代替光电二极管以接收从静脉产生的光声信号。由于光声信号与到达静脉的光子数成正比,所以它基本上测量其中的光强度,并且这可以被认为就像将光电二极管放在组织内部的静脉处。然后它等效于虚拟光电二极管。光电二极管的尺寸由图10(4)中的黑色圆圈所表示的超声换能器的静脉和辐射图案的交集确定。然后以图10(5)中的类比示出,虚拟光电二极管具有 $S'_{PD}(r)$ 的空间灵敏度函数,使得源检测器空间灵敏度函数为 $S'(r) = S_{LD}(r) \times S'_{PD}(r)$,其如图10(6)所示。由于超声换能器的分辨率是可缩放的,所以虚拟光电二极管的尺寸也可缩放,并且可以比真实光电二极管的尺寸小得多。该特征与虚拟光电二极管能够实现源和检测器之间的较短距离的事实相耦合,该特征使得 $S'(r)$ 占据更小的组织体积,从而与常规NIRS相比提高了空间分辨率。

[0162] 为了数学分析,皮肤表面的光能量密度表示为 F_0 ,有效散射系数和吸收系数分别表示为 α_s 和 α_a ,静脉处的激光能量密度为: $F = \exp(-\alpha_s l - \alpha_a l) F_0$,其中 l 是从皮肤表面到静脉的距离。然后将静脉产生的光声信号计算为 $P_v = \exp(-\alpha_s l - \alpha_a l) F_0 \mu \Gamma$,其中 μ 表示激光的血液的吸收系数, Γ 表示Gruneisen参数。PA信号可以重新表示为 $P_v = \exp(-\alpha_s l) F_0 \mu \Gamma \exp(-\alpha_a l) = P_{v0} \exp(-\alpha_a l)$,其中 P_{v0} 是当吸收光的分子的浓度为零时产生的人造光声信号。仍此外,它可以重写为[31]

$$[0163] \quad P_v = P_{v0} \exp(-\epsilon_g C_g l), \quad (12)$$

[0164] 其中 ϵ_g 是葡萄糖的摩尔吸收系数, C_g 是路径中的葡萄糖浓度。然后通过提取 P_{v0} 的校准后监测PA信号 P_v ,吸收分子如葡萄糖的浓度变化可以被测量为

$$[0165] \quad C_g = \frac{-\ln P_v / P_{v0}}{l \epsilon_g}, \quad (13)$$

[0166] 请注意,PA的测距能力能够呈现可靠的 l 。

[0167] 上述基本原理取决于“引导星”(静脉)产生的PA信号 P_{v0} 的稳定性,其受皮肤的强烈散射和静脉内可能的血液血红蛋白浓度变化的影响。由于皮肤的散射更多地由其中相对稳定的皮肤微观结构确定,并且考虑到葡萄糖浓度仅仅是间质液的一小部分的事实,假定散射系数被葡萄糖浓度忽略不计地影响。然而,“引导星”的稳定性更受关注,因为血红蛋白浓度可能变化。因此,这里提出的解决方案是选择当与血红蛋白相比时皮肤(包括葡萄糖和其他分子)表现出差的吸收的波长,以监测静脉内血红蛋白浓度的波动。然后加入表现出强烈的葡萄糖吸收的另一种波长,以监测皮肤中的葡萄糖浓度。该过程详细说明如下。

[0168] 通过氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的等吸收波长(λ_0)监测血红蛋白浓度,从而考虑总血红蛋白浓度。这个波长的光声信号是

$$[0169] \quad P_{v\lambda_0} = P_{v0\lambda_0} \exp(-\alpha_{a\lambda_0} l) = F_0 \Gamma (\epsilon_{H\lambda_0} C_H) \exp(-\alpha_{a\lambda_0} l), \quad (13a)$$

[0170] 其中 $\epsilon_{H\lambda_0}$ 和 C_H 分别是血红蛋白的摩尔吸收和总浓度。假设存在 C_H 中的波动 ΔC_H ,那么

$$[0171] \quad P_{v\lambda_0} = F_0 \Gamma \epsilon_{H\lambda_0} C_H (1 + \Delta C_H / C_H) \exp(-\alpha_{a\lambda_0} l) = P_{v0\lambda_0} (1 + \Delta C_H / C_H) \exp(-\alpha_{a\lambda_0} l). \quad (13b)$$

[0172] 因此,血红蛋白浓度的波动被编码在该波长处,并且可以用于校正稍后的测量。随后,使用显示出强烈的多的葡萄糖吸收的第二波长来检测葡萄糖浓度,其中相关联的未校

正的PA信号为

$$[0173] \quad P_v(\lambda_1) = P_{v0\lambda_1} (1 + \Delta C_H / C_H) \exp(-\alpha_{a\lambda_1} l) \quad (13c)$$

[0174] 由 $P_v(\lambda_0)$ 进行的 $P_v(\lambda_1)$ 的简单归一化将会将“引导星”波动校正为

$$[0175] \quad PN_v(\lambda_1) = \frac{P_{v0\lambda_1}}{P_{v0\lambda_0}} \exp[-(\alpha_{a\lambda_1} - \alpha_{a\lambda_0})l] \quad (13d)$$

[0176] 由于波长 λ_0 ($\varepsilon_{g\lambda_0}$) 处的葡萄糖摩尔吸收远小于波长 λ_1 ($\varepsilon_{g\lambda_1}$) 处的葡萄糖摩尔吸收, 则在 C_g 的浓度处, 波长 λ_0 ($\alpha_{a\lambda_0} = \varepsilon_{g\lambda_0} C_g$) 的葡萄糖吸收系数因此远小于 ($\alpha_{a\lambda_1} = \varepsilon_{g\lambda_1} C_g$) 即 $\alpha_{a\lambda_0} \ll \alpha_{a\lambda_1}$ 。因此, $PN_v(\lambda_1)$ 可以被进一步减小至

$$[0177] \quad PN_v(\lambda_1) \approx \frac{P_{v0\lambda_1}}{P_{v0\lambda_0}} \exp(-\alpha_{a\lambda_1} l) = \frac{P_{v0\lambda_1}}{P_{v0\lambda_0}} \exp(-\varepsilon_{g\lambda_1} C_g l) \quad (13e)$$

[0178] 取方程的两边的对数, 以便我们具有

$$[0179] \quad \ln PN_v(\lambda_1) = \ln \left(\frac{P_{v0\lambda_1}}{P_{v0\lambda_0}} \right) - \varepsilon_{g\lambda_1} C_g l \quad (14)$$

[0180] 对于这样的归一化过程, 一个附加的好处是它对温度不敏感, 因为只要对血红蛋白浓度和葡萄糖监测的“引导星”测量总是结合进行, 温度漂移通过归一化而消除, 使其与其他技术 (如NIRS) 相比特别有利。假设温度变化 ΔT , 则两个PA信号可以共同写为: $P_v(\lambda_i, \Delta T) = P_{v0\lambda_i} (1 + B\Delta T)(1 + \Delta C_H / C_H) \exp(-\alpha_{a\lambda_i} l)$, 其中 $i=0, 1$ 和 B 作为常数。显然, 两个测量的归一化消除了 $PN_v(\lambda_1)$ 中的温度效应, 这使得能够实现温度独立的葡萄糖探测。

[0181] 也可以使用多波长PA测量 (光谱)。皮肤中更丰富的水分、脂肪和蛋白质通过光学方法是葡萄糖测量的常见干扰。为了提供准确可靠的葡萄糖监测, 可能需要对这些干扰进行解耦。光谱学是解决这些问题的有力技术, 因为这些材料的吸收光谱是不同的, 如图11给出的光谱。选择 M 波长进行测量, 可以如下提取葡萄糖浓度。在波长 λ_i 处将特定分子的摩尔吸收表示为 $\varepsilon_i(\lambda_i)$, 使得在葡萄糖浓度 C_i 处, 吸收是: $\mu_i(\lambda_i) = C_i \varepsilon_i(\lambda_i)$, $i=1, 2, \dots, M$ 。然后光声信号在所有所采用的波长处由“引导星”光声测量进行的归一化后, 可以以矩阵格式表示为:

$$[0182] \quad \ln [PN_v(\lambda_1) \quad PN_v(\lambda_2) \quad \dots \quad PN_v(\lambda_M)] = [k_1 \quad k_2 \quad \dots \quad k_M] \\ -l \times [C_1 \quad C_2 \quad \dots \quad C_M] \times \begin{bmatrix} \varepsilon_1(\lambda_1) & \varepsilon_1(\lambda_2) & \dots & \varepsilon_1(\lambda_M) \\ \varepsilon_2(\lambda_1) & \varepsilon_2(\lambda_2) & \dots & \varepsilon_2(\lambda_M) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \varepsilon_M(\lambda_1) & \varepsilon_M(\lambda_2) & \dots & \varepsilon_M(\lambda_M) \end{bmatrix}, \quad (15)$$

[0183] 其中 $k_i = \ln \frac{P_{v0\lambda_i}}{P_{v0\lambda_0}}$ 是每个波长的系统常数, 并且可以通过一次校准程序获得。然后, 求解矩阵将显示各种材料的浓度, 包括葡萄糖、水和葡萄糖读数, 其现在是鲁棒的, 在很大程度上与这些常见的干扰解耦。这里注意到, 利用大量多变量分析方法, 如可用的主成分分析, 可以从PA测量中重建浓度和吸收矩阵两者[12]。一般而言, 吸收矩阵是先验知识, 其可以大大促进计算。

[0184] 因此, 应当理解, 第三传感器处理模块118被配置为当受试者的区域受到发射第一

波长的光的光源照亮时,导出第一葡萄糖光声值(例如,使用方程13b的 $P_{V\lambda_0}$),第一波长被选择用于表现出比在葡萄糖中的吸收更高的在血红蛋白中的吸收;当受试者的区域受到发射第二波长的光的光源照亮时,导出第二葡萄糖光声值(例如,使用方程13c的 $P_V(\lambda_1)$),第二波长被选择用于表现出在葡萄糖中的较高吸收;通过使用第一葡萄糖光声值对第二葡萄糖光声值归一化来导出校正的第二葡萄糖光声值(例如,使用方程13d的 $PN_V(\lambda_d)$);以及使用校正的第二葡萄糖光声值(使用例如方程14,可选地通过相应地重新排列方程)来导出受试者的血糖的去相关值。

[0185] 还应当理解,光源108包括激光器,并且第三传感器处理模块118模块被配置为导出受试者的血管中的血液的第一葡萄糖光声值,第一葡萄糖光声值涉及:在第一波长处的激光器操作的激光能量密度值 F_0 ;在第一波长处的血红蛋白的摩尔吸收系数 $\epsilon_{Hb\lambda_0}$;血液中血红蛋白的总浓度 C_H ;患者皮肤的吸收系数 $\alpha_{a\lambda_0}$;以及患者皮肤表面与血管之间的距离 l 。

[0186] 此外,第三传感器处理模块116可以被配置为导出受试者的血管中的血液的第二葡萄糖光声值,第二葡萄糖光声值涉及:血液中血红蛋白的总浓度 C_H ;患者皮肤的吸收系数 $\alpha_{a\lambda_0}$;以及患者皮肤表面与血管之间的距离 l 。

[0187] 对于葡萄糖测量,血氧饱和度波动将显著,因为我们在我们所提出的PGTS方法中使用血管作为“引导星”。然而,如上面数学推导的那样,可以使用两个波长(因此光谱法)或更多来解耦血氧饱和度和温度影响两者。对于血液高吸收但对葡萄糖远少的吸收的一种波长(如635nm或532nm光)用于消除或至少降低血氧饱和度和温度影响,以及对于葡萄糖高吸收的另外一种波长用于探测葡萄糖,其也将包括来自血氧饱和度和温度的干扰。由于两种波长将以线性方式受到 SO_2 和温度的影响,所以取得两个光声信号之比的归一化操作将从葡萄糖测量消除/去相关血氧饱和度和温度影响。

[0188] 在实验装置中探讨了该技术的可行性。通过提出的PGTS方法进行体模中的葡萄糖水平的初步测量,证明了该方法的功效。通过使用注射泵向它加入葡萄糖溶液,水箱中的葡萄糖水平从0线性增加到350mg/dL。构思测量的证明是使用532nm的单波长进行葡萄糖测量。固定在水箱底部是模仿皮肤内的静脉的吸收目标。基于前面解释的光声信号与葡萄糖浓度的关系,实验结果如图12所示。光声法提供了非常精确的测量:它符合实际葡萄糖水平的线性函数,测定系数大于0.99。在范围为0至300mg/dL内的光声测量的最大误差为10mg/dL左右,接近于从[12]获得的结果。

[0189] 此外,公开了具有以无创方式精确测量葡萄糖的能力的光声引导传输光谱法,其可以是可重复的和/或可用于连续监测应用。它可以促进糖尿病的诊断、治疗和监测。此外,实现组织内的虚拟光电二极管的这种技术可以使得能够实现以更好的分辨率和更高的特异性进行感测,并且它可以扩展以测量用于诊断其他皮肤疾病(例如黑素瘤)的其它分子。光声技术的优异可缩放性及其对温度的高灵敏度是显著特征,并且可以允许开发便携式温度监测设备。本文公开的技术可用于开发可以以无创方式连续监测热应变的新颖传感器设备。

[0190] 还应注意,上述血糖监测技术可以被单独提供,例如,在用于导出受试者的血糖的去相关值的专用传感器装置中。

[0191] 上述技术的潜在商业应用

[0192] 1、所公开的基于光声感测的光声血氧计与使用近红外光谱(NIRS)的当前产品完

全不同。与光声感测相比，NIRS受到灵敏度不足、由于强光散射和漫射引起的体积平均不准确、差分辨率的限制，因此无法在高分辨率下测量SvO₂。虽然所提出的光声感测基本上克服了NIRS的所有问题，因此在分辨率、灵敏度和精度方面，它可以实现比NIRS更好的性能。

[0193] 2、如前所述，所公开的光声血氧计装置可以仅使用单波长来测量S₀₂，从而显著降低设备的复杂性和成本。与现有NIRS产品相比，价格将是相当的甚至可能更低。

[0194] 3、市场上大多数血氧计产品只能测量指尖、耳垂、脚趾、额头等部位的SpO₂，不能实时反映器官(如脑)的真实的氧气传送和消耗；而所提出的PA血氧计除了用作测量SaO₂的当前产品之外，还可以测量SvO₂，这显示在器官的氧气传送和消耗之间的真实平衡。目前，SvO₂的测量只能通过将侵入性中心静脉导管(CVC)从颈内静脉插入心脏的右心房中来完成，这是非常不方便，仅在ICU中使用。

[0195] 4、所公开的PA血氧计解决方案可以同时测量多个核心参数(血液S₀₂、核心温度、葡萄糖)，使得唯一的解决方案比现有产品更具成本效益和鲁棒性。

[0196] 5、特别是，在身体活动期间方便可靠的温度监测需要在无创连续的基础上进行，因此便携式传感器可能是必需的，这进一步意味着该设备的轻量化和低功耗。基于光声的温度测量方法的其他应用包括在医院重症监护病房中进行患者监测，以及在健康危机情况期间对入院人群的温度进行监测。这可以集成到现有的医院护理解决方案中，以提供核心温度监测。

[0197] 6、所公开的PGTS传感器独特地利用光波和声波两者。该传感器能够以无创、反复和连续的方式准确测量葡萄糖，并将促进诊断、治疗和监测糖尿病。此外，实现组织内的虚拟光电二极管的这种技术使得能够实现以更好的分辨率和更高的特异性进行感测，并且它可以扩展以测量用于诊断其他皮肤疾病(例如黑素瘤)的其它分子。

[0198] 7、PGTS传感器可以容易地集成到化妆品激光治疗系统中，针对潜在的爆炸性护肤设备市场，预计到2018年将达到约107亿美元。

[0199] 总之，所提出的光声传感器装置还可以被配置为同时测量多参数(血氧饱和度、核心温度和葡萄糖)。在测量多参数时，该方法可以解嵌不同参数之间的相关性和干扰，从而使解决方案比现有产品更具成本效益和鲁棒性。

[0200] 应当理解，已经仅通过示例的方式描述了本发明，并且在不脱离本发明的精神和范围的情况下，可以对上述技术进行各种修改。

[0201] 参考文献

[0202] [1] L.V.Wang, "Multiscale photoacoustic microscopy and computed tomography," *Nat Photonics*, vol.3, pp.503-509, Aug 29 2009.

[0203] [2] L.V.Wang and S.Hu, "Photoacoustic tomography: in vivo imaging from organelles to organs," *Science*, vol.335, pp.1458-62, Mar 23 2012.

[0204] [3] X.Wang, Y.Pang, G.Ku, X.Xie, G.Stoica, and L.V.Wang, "Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain," *Nat Biotechnol*, vol.21, pp.803-6, Jul 2003.

[0205] [4] R.M.Schell and D.J.Cole, "Cerebral monitoring: Jugular venous oximetry," *Anesthesia and Analgesia*, vol.90, pp.559-566, Mar 2000.

[0206] [5] R.V.Kuranov, J.Z.Qiu, A.B.McElroy, A.Estrada, A.Salvaggio, J.Kiel, et

al., "Depth-resolved blood oxygen saturation measurement by dual-wavelength photothermal (DWP) optical coherence tomography," *Biomedical Optics Express*, vol.2, pp.491-504, Mar 1 2011.

[0207] [6] L.Gao, L.Wang, C.Li, Y.Liu, H.Ke, C.Zhang, et al., "Single-cell photoacoustic thermometry," *J Biomed Opt*, vol.18, p.26003, Feb 2013.

[0208] [7] J.Shah, S.Park, S.Aglyamov, T.Larson, L.Ma, K.Sokolov, et al., "Photoacoustic imaging and temperature measurement for photothermal cancer therapy," *J Biomed Opt*, vol.13, p.034024, May-Jun 2008.

[0209] [8] M.Pramanik and L.V.Wang, "Thermoacoustic and photoacoustic sensing of temperature," *J Biomed Opt*, vol.14, p.054024, Sep-Oct 2009.

[0210] [9] S.H.Wang, C.W.Wei, S.H.Jee, and P.C.Li, "Photoacoustic temperature measurements for monitoring of thermal therapy," *Photons Plus Ultrasound: Imaging and Sensing 2009*, vol.7177, 2009.

[0211] [10] P.Zhang, X.Z.Zhang, J.Brown, D.Vistisen, R.Sicree, J.Shaw, et al., "Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol.87, pp.293-301, Mar 2010.

[0212] [11] J.T.Oh, M.L.Li, H.F.Zhang, K.Maslov, G.Stoica, and L.H.V.Wang, "Three-dimensional imaging of skin melanoma in vivo by dual-wavelength photoacoustic microscopy," *Journal of Biomedical Optics*, vol.11, May-Jun 2006.

[0213] [12] M.A.Pleitez, T.Lieblein, A.Bauer, O.Hertzberg, H.von Lilienfeld-Toal, and W.Mantele, "In Vivo Noninvasive Monitoring of Glucose Concentration in Human Epidermis by Mid-Infrared Pulsed Photoacoustic Spectroscopy," *Analytical Chemistry*, vol.85, pp.1013-1020, Jan 15 2013.

[0214] [13] C.W.Freudiger, W.Min, B.G.Saar, S.Lu, G.R.Holtom, C.W.He, et al., "Label-Free Biomedical Imaging with High Sensitivity by Stimulated Raman Scattering Microscopy," *Science*, vol.322, pp.1857-1861, Dec 19 2008.

[0215] [14] R.Filkins, P.Tian, and P.Fomitchov, "System and method for photoacoustic imaging," *U.S.Patent 20070015992*, Jun 30, 2005.

[0216] [15] M.Igarashi, "Biological observation apparatus and method," *U.S.Patent 8406847*, Jun 12, 2009.

[0217] [16] M.Balberg, R.P.Shechter, and M.Olshansky, "Photoacoustic analyzer of region of interest in a human body," *U.S.Patent 7515948*, Sep13, 2004.

[0218] [17] D.L.Liu and E.S.Ebbini, "Real-Time 2-D Temperature Imaging Using Ultrasound," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol.57, pp.12-16, Jan 2010.

[0219] [18] M.Pernot, M.Tanter, J.Bercoff, K.R.Waters, and M.Fink, "Temperature estimation using ultrasonic spatial compound imaging," *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control*, vol.51, pp.606-615, May 2004.

[0220] [19] L.R.Hirsch, R.J.Stafford, J.A.Bankson, S.R.Sershen, B.Rivera,

R.E.Price,et al.,“Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance,”Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,vol.100,pp.13549-13554,Nov 11 2003.

[0221] [20]B.Quesson,J.A.de Zwart,and C.T.W.Moonen,“Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy,”Journal of Magnetic Resonance Imaging,vol.12,pp.525-533,Oct 2000.

[0222] [21]B.Kurt and M.Gulsoy,“Optical and Thermal Response of Laser Irradiated Tissue,”Biyomut:2009 14th National Biomedical Engineering Meeting, pp.406-408,2009.

[0223] [22]P.X.Lai,J.R.McLaughlan,A.B.Draudt,T.W.Murray,R.O.Cleveland,and R.A.Roy,“Real-Time Monitoring of High-Intensity Focused Ultrasound Lesion Formation Using Acousto-Optic Sensing,”Ultrasound in Medicine and Biology, vol.37,pp.239-252,Feb 2011.

[0224] [23]R.Agah,A.H.Gandjbakhche,M.Motamedi,R.Nossal,and R.F.Bonner,“Dynamics of temperature dependent optical properties of tissue:Dependence on thermally induced alteration,”IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol.43,pp.839-846,Aug 1996.

[0225] [24]C.Yu,“Temperature and pressure measuring technique using the photoacoustic effect and mechanical resonance,”U.S.Patent 5085080,Oct 5,1990.

[0226] [25]A.Tura,A.Maran,and G.Pacini,“Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria,”Diabetes Research and Clinical Practice,vol.77,pp.16-40,Jul 2007.

[0227] [26]M.-S.Chou,“Method and apparatus for noninvasive measurement of blood glucose by photoacoustics,”U.S.Patent 6049728,Nov 12,1998.

[0228] [27]A.A.Oraevsky and A.A.Karabutov,“Time-resolved optoacoustic method and system for noninvasive monitoring of glucose,”U.S.Patent 6405069,Oct 6, 1999.

[0229] [28]S.Kanayama,K.Itsumi,O.S.Khalil,and S.Kantor,“Method and apparatus for non-invasive measurement of living body characteristics by photoacoustics,”U.S.Patent 8326388,Oct 28,2003.

[0230] [29]G.A.Peyman,“Photoacoustic measurement,”U.S.Patent 20120271204,Jun 28,2012.

[0231] [30]J.Page and J.Plante,“Highly portable and wearable blood analyte measurement system,”U.S.Patent 20050054907,Sep 8,2003.

[0232] [31]H.F.Zhang,K.Maslov,M.Sivaramakrishnan,G.Stoica,and L.H.V.Wang,“Imaging of hemoglobin oxygen saturation variations in single vessels in vivo using photoacoustic microscopy,”Applied Physics Letters,vol.90,Jan 29 2007.

[0233] [32]M.H.Xu and L.H.V.Wang,“Photoacoustic imaging in biomedicine,”Review of Scientific Instruments,vol.77,Apr 2006.

[0234] [33] J.K.Chen, M.L.Wang, J.C.Cheng, Y.H.Wang, P.C.Li, and X.Y.Cheng, "A Photoacoustic Imager With Light Illumination Through an Infrared-Transparent Silicon CMUT Array," IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control, vol.59, pp.766-775, Apr 2012.

[0235] [34] (2011). Laser safety handbook. Available: <http://www.research.northwestern.edu/ors/forms/laser-safety-handbook.pdf>

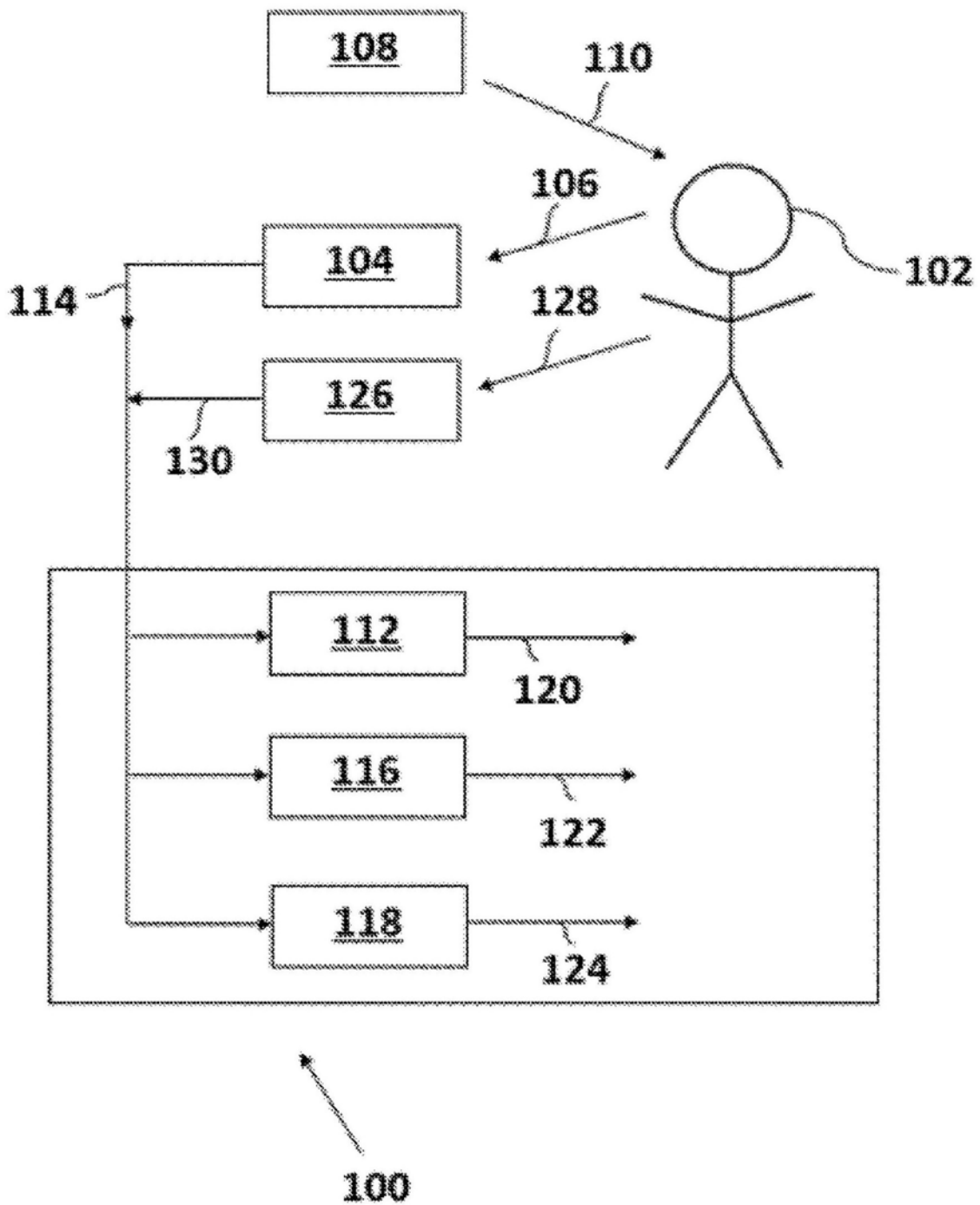


图1

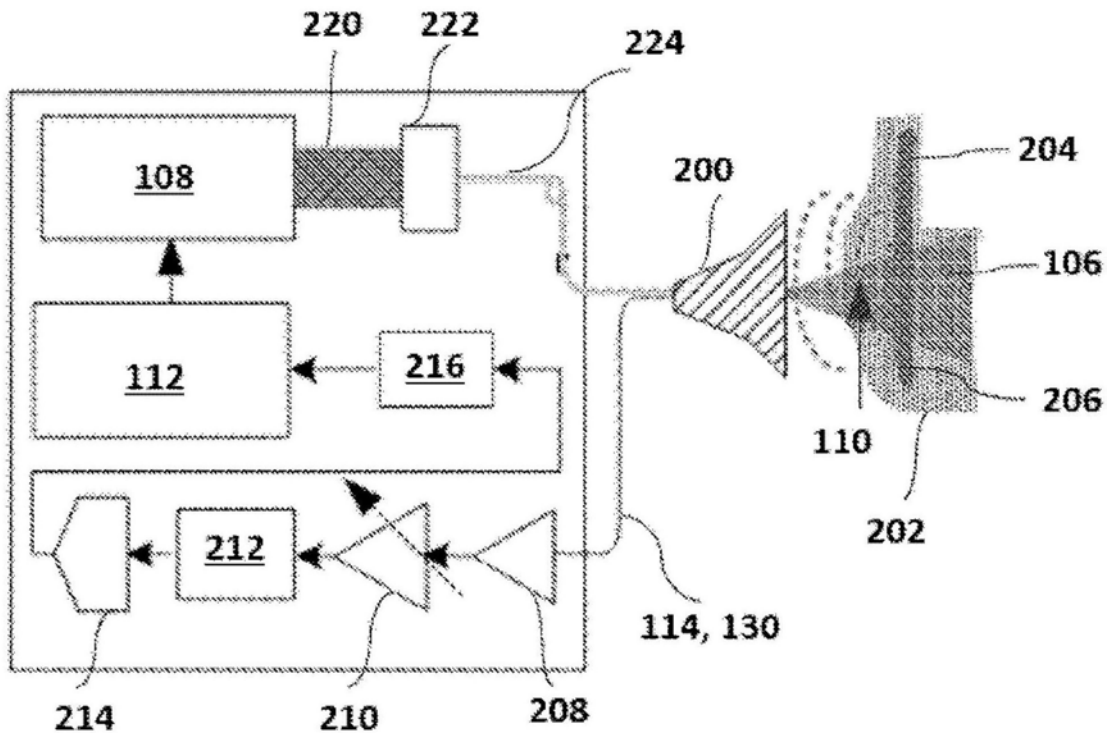


图2

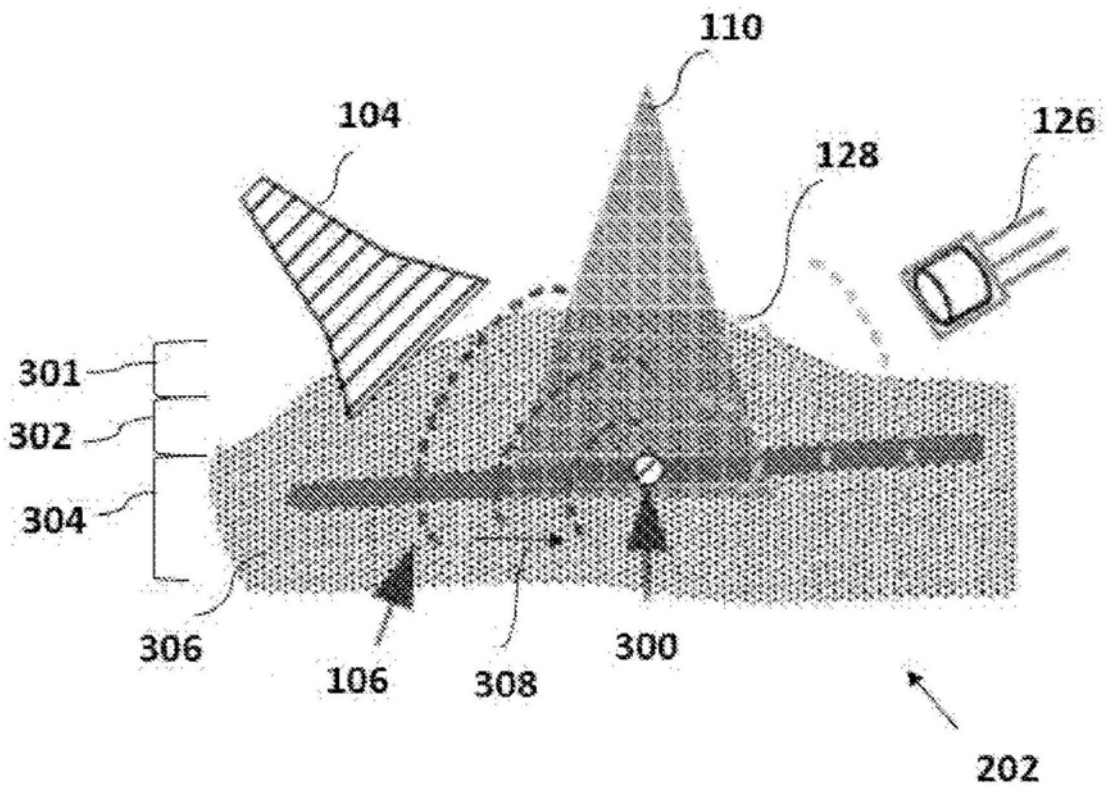


图3

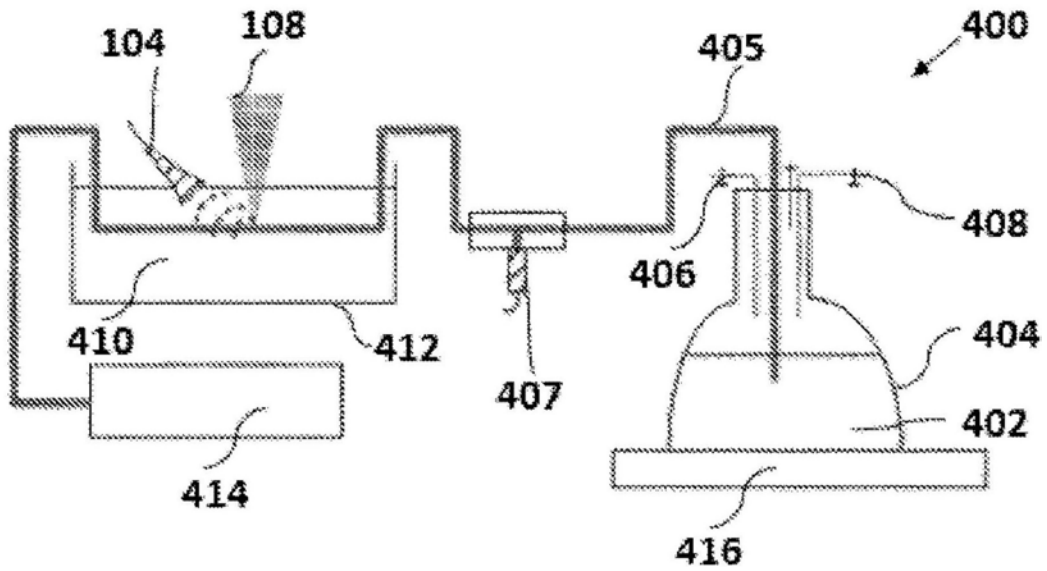


图4a

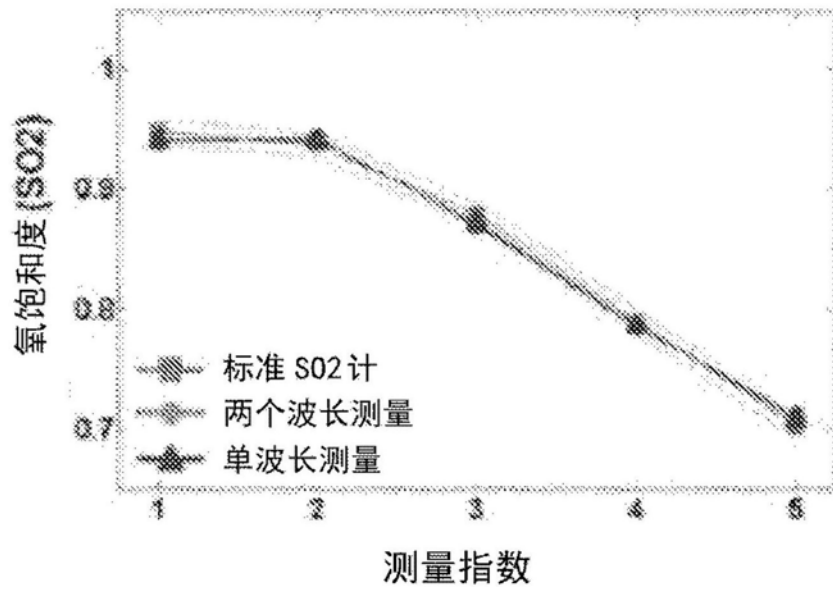


图4b

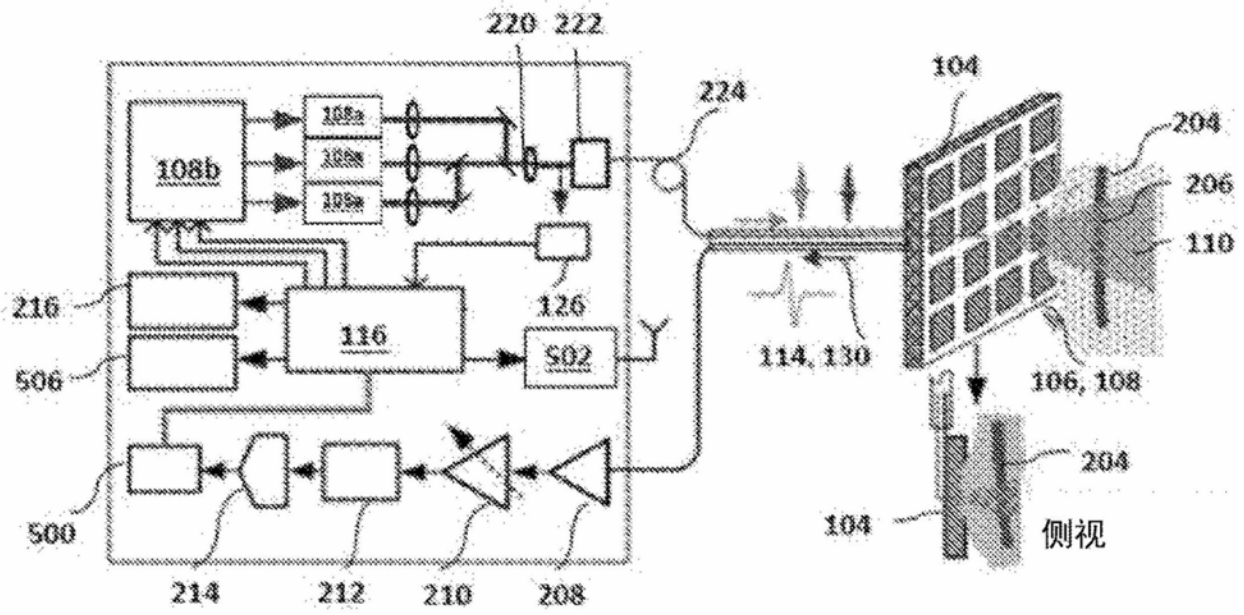


图5

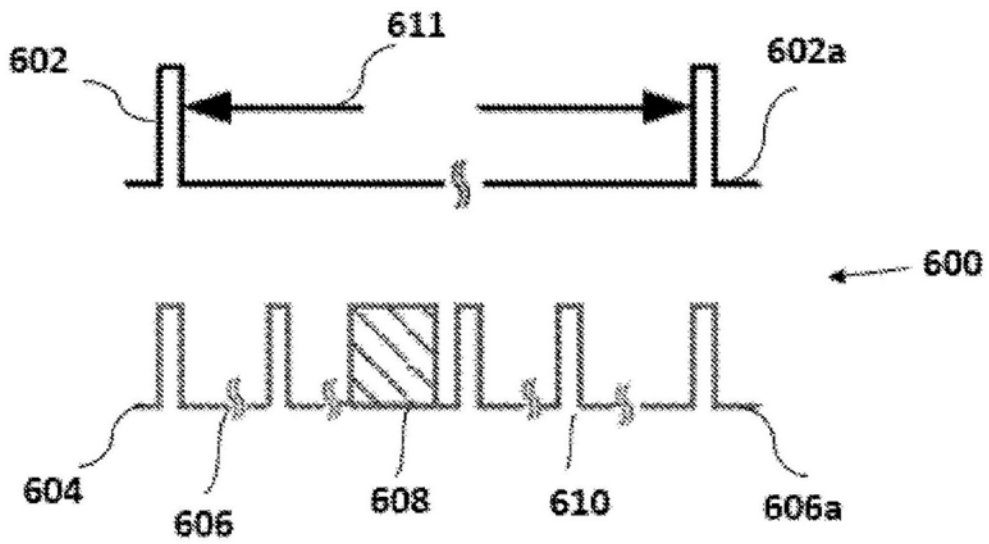


图6

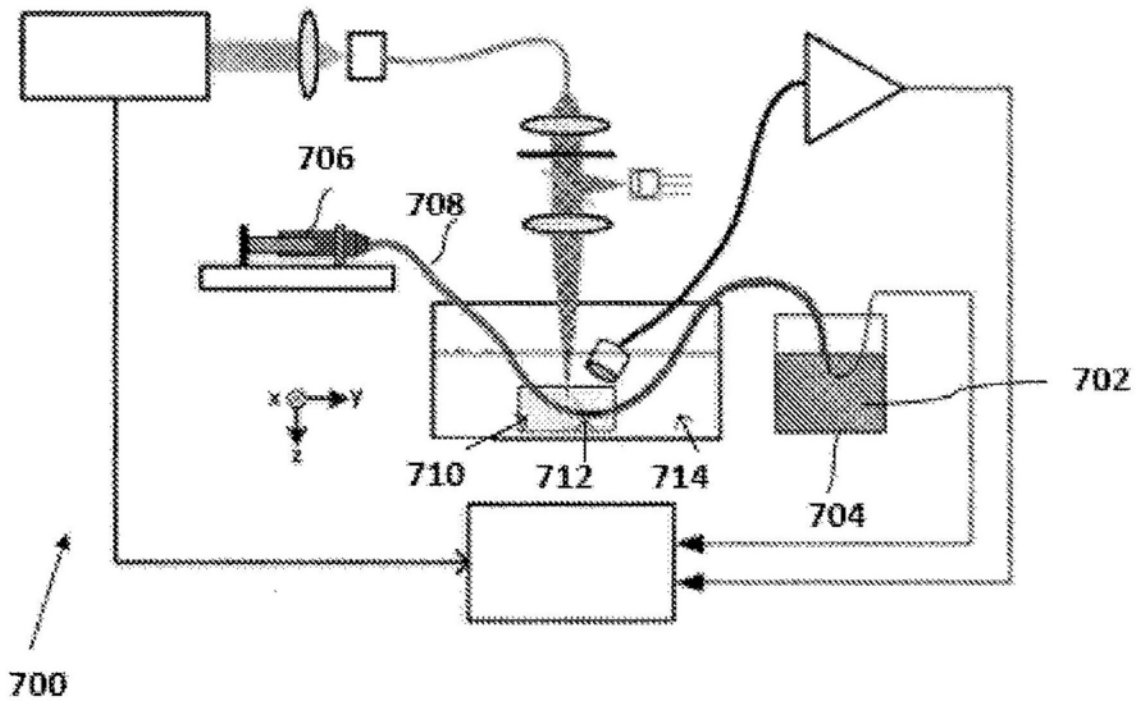


图7 (a)

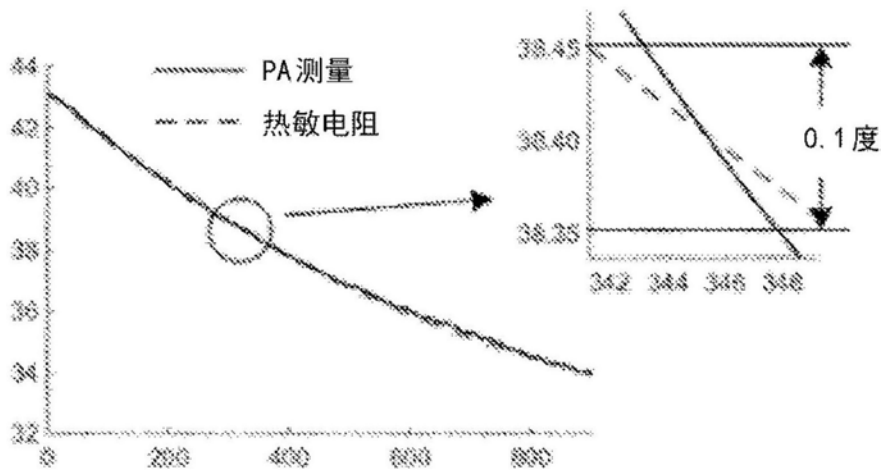


图7 (b)

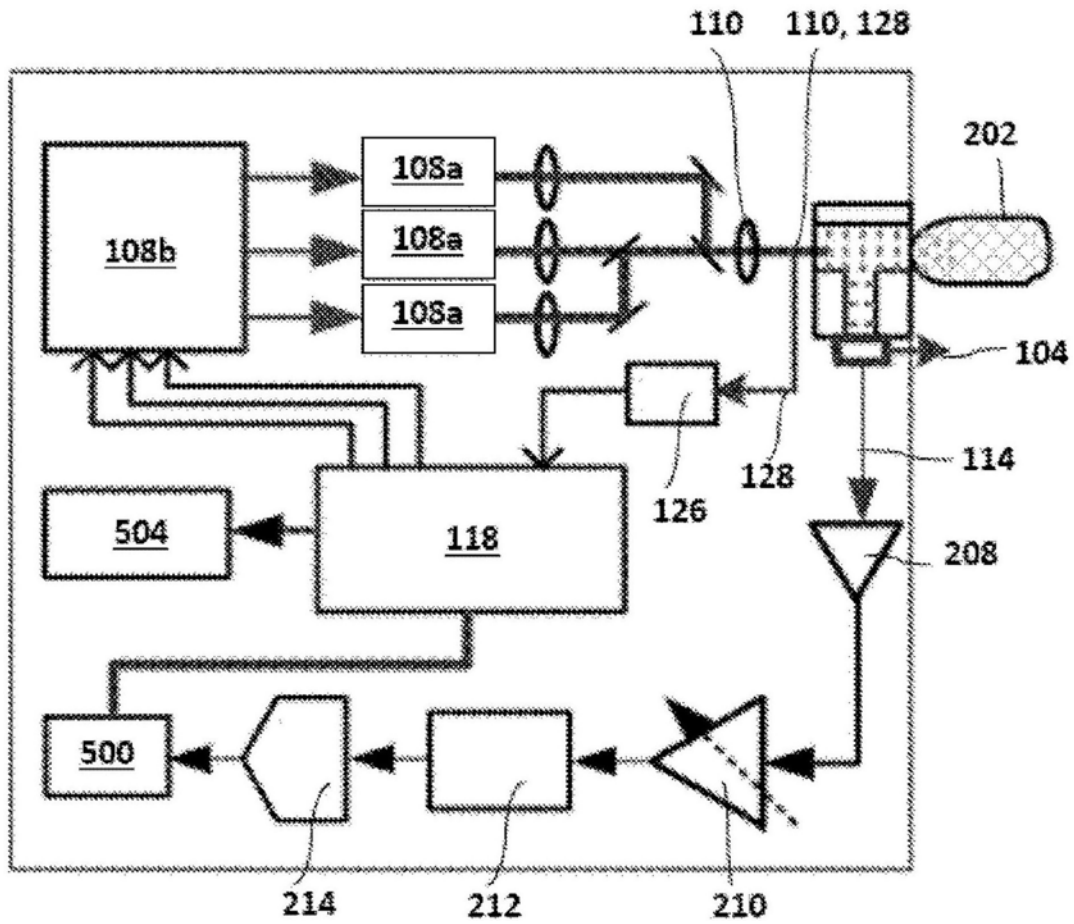


图8

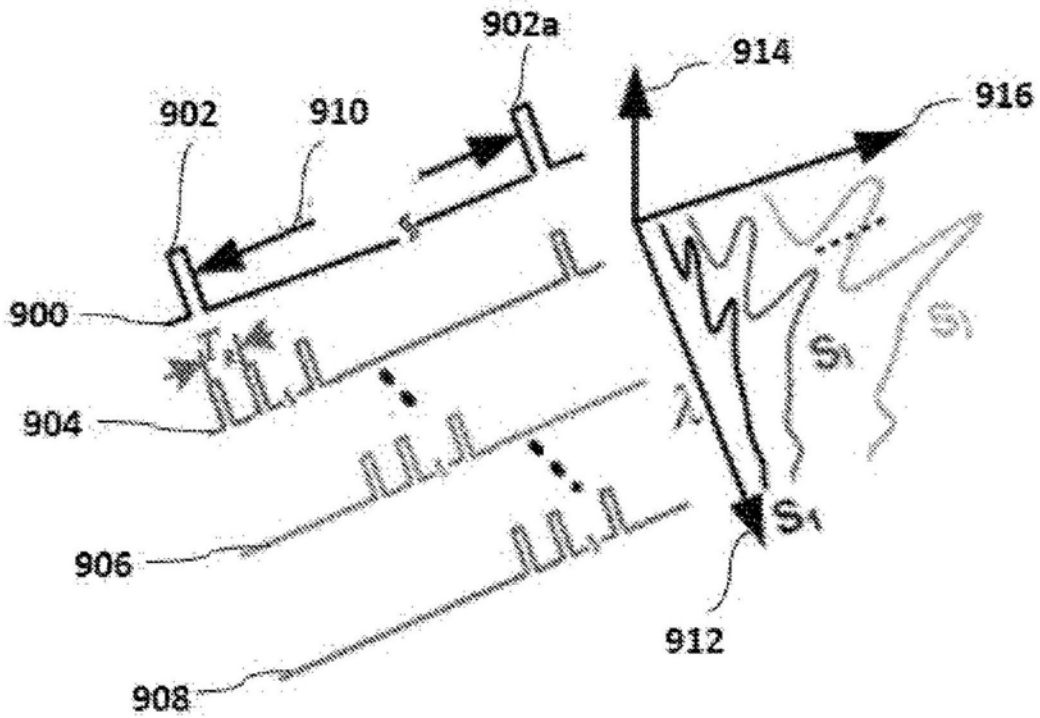


图9

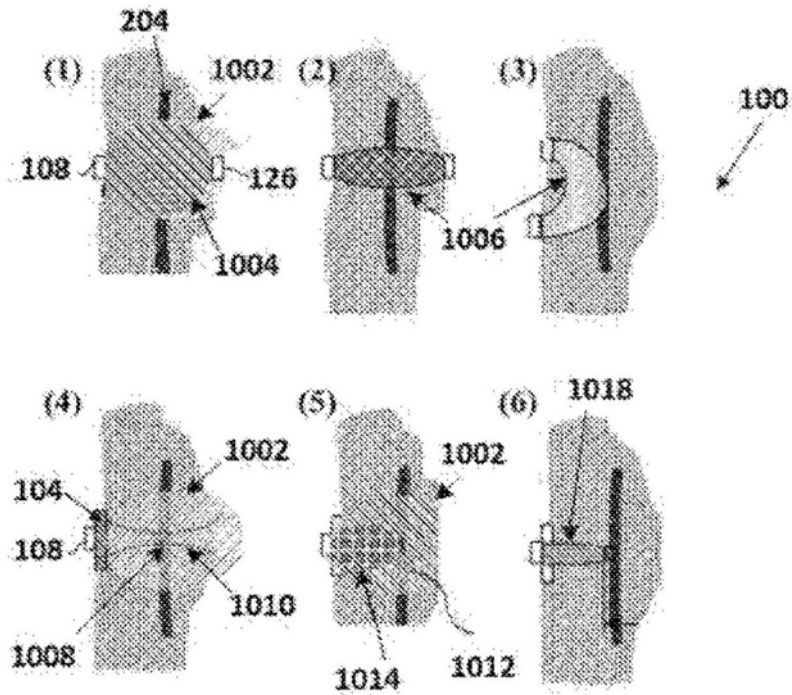


图10

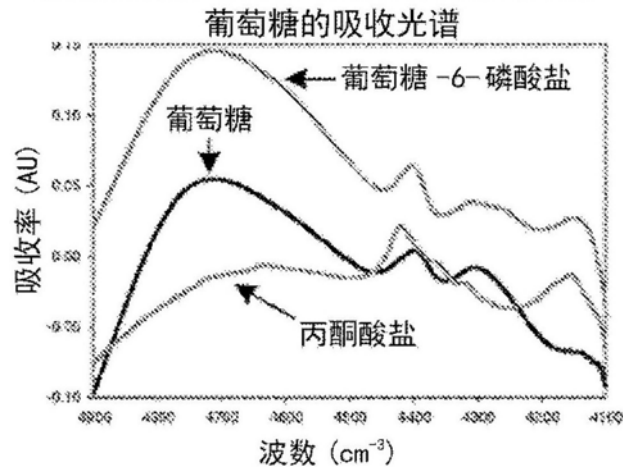
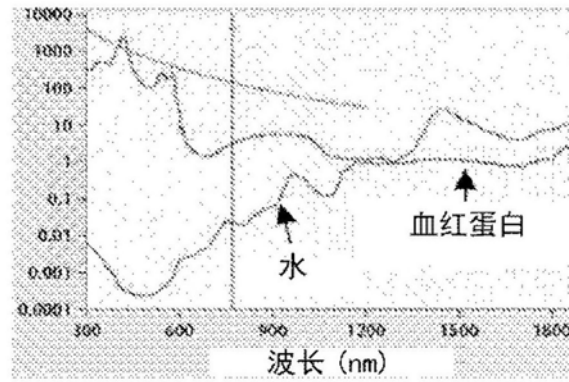


图11

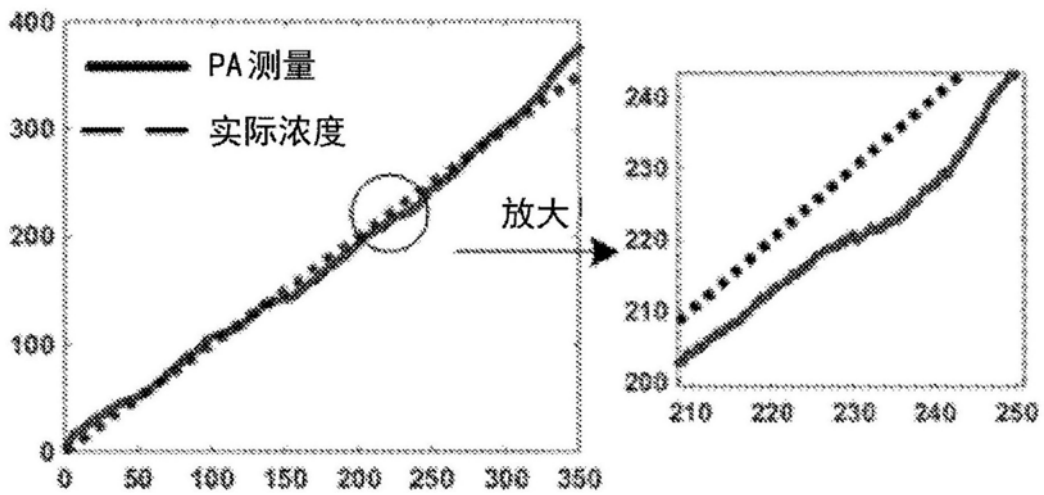


图12

专利名称(译)	光声感测装置及其操作方法		
公开(公告)号	CN107427219A	公开(公告)日	2017-12-01
申请号	CN201680013659.8	申请日	2016-03-04
[标]申请(专利权)人(译)	南洋理工大学		
申请(专利权)人(译)	南洋理工大学		
当前申请(专利权)人(译)	南洋理工大学		
[标]发明人	郑元谨 封晓华 高飞		
发明人	郑元谨 封晓华 高飞		
IPC分类号	A61B5/00 A61B8/00		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B5/01 A61B5/14532 A61B5/14542 A61B5/7278 A61B5/1477		
代理人(译)	倪斌		
优先权	10201501667P 2015-03-04 SG		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于对受试者(102)的血液参数进行无创测量的光声感测装置(100)包括用于感测当受试者的区域被光源(108)照亮时感应的光声信号(106)的光声传感器(104)。第一传感器处理模块(112)可以使用感测到的光声信号(114)导出血氧饱和度。第二传感器处理模块(116)可以使用感测到的光声信号来导出血液核心温度。第三传感器处理模块(118)可以使用感测到的光声信号来导出血糖。感测装置被配置为导出以下中的至少一个：受试者的血氧饱和度的去相关值(120)；受试者的血液核心温度的去相关值(122)；和受试者的血糖的去相关值(124)。

