

无创血糖检测技术研究进展

杨宇祥¹, 吴彬¹, 林海军¹, 李建闽^{1*}, 张甫^{1*}, 张彩丽², 彭敏³

(1. 湖南师范大学 工程与设计学院, 湖南 长沙 410081; 2. 湖南师范大学第一附属医院 内分泌科, 湖南 长沙 410005; 3. 湘潭县人民医院 护理部, 湖南 湘潭 411228)

摘要: 糖尿病是继肿瘤和心脑血管疾病之后世界第3大威胁人类健康的重大非传染性疾病。血糖检测是医生诊断糖尿病、制定和调整治疗方案的科学依据。无创血糖检测技术取代传统的有创、微创血糖检测技术是未来发展的必然趋势, 具有重要的应用价值和广阔的市场前景。近二十年来, 研究人员依据不同的物理原理提出了多种无创血糖检测方法, 该文按光学类和非光学类两大类别分别阐述各种无创血糖检测方法的基本原理及其优缺点, 并探讨了无创血糖检测技术未来的发展趋势。

关键词: 糖尿病; 血糖; 无创血糖检测; 光学类方法; 非光学类方法

中图分类号: O657.3; TP212.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2022)04-0578-09

Research Progress on Non-invasive Blood Glucose Detection Techniques

YANG Yu-xiang¹, WU Bin¹, LIN Hai-jun¹, LI Jian-min^{1*}, ZHANG Fu^{1*},
ZHANG Cai-li², PENG Min³

(1. School of Engineering and Design, Hunan Normal University, Changsha 410081, China; 2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China; 3. Nursing Department, Xiangtan County People's Hospital, Xiangtan 411228, China)

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is the third major non-communicable disease which threatens human health after tumor and cerebro-cardiovascular diseases in the world. Blood glucose detection (BGD) is the scientific basis for doctors to diagnose DM, making and adjusting treatment plan for DM patients. Non-invasive BGD techniques, which will inevitably replace the traditional invasive and minimally invasive BGD techniques in future, have an important application value and broad market prospects. In the last two decades, researchers have proposed a variety of BGD methods based on different physical principles. The basic principles, advantages and disadvantages of various non-invasive BGD methods are respectively described in this paper according to the optical and non-optical categories, and the development trend of non-invasive BGD techniques in the future is discussed.

Key words: diabetes mellitus (DM); blood glucose; non-invasive blood glucose detection; optical method; non-optical method

糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 是一种因体内胰岛素水平异常引起的慢性代谢性疾病, 其原因是胰岛素分泌不足, 或体内细胞不能有效利用胰岛素^[1]。2019年国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的全球糖尿病地图表明: 全球有4.63亿糖尿病患者, 中国糖尿病患者占其中的四分之一, 约为1.298亿, 居全球首位^[2]。根据IDF的估计, 到2030年全球糖尿病患病人数将增至5.52亿, 而到2040年将增至6.42亿^[3]。糖尿病可引发心、脑、肾、眼、足等多器官并发症, 是继肿瘤和心脑血管疾病之后第3大威胁人类健康的重大非传染性疾病^[4]。

根据中华医学会糖尿病学分会 (CDS) 以及美国糖尿病学会 (ADA) 的建议, 临床上对糖尿病的诊断标准主要有3种: 空腹血糖 ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L), 75 g 口服糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L), 或有典型高血糖症状的个体随机血糖 ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L)^[1,5]。目前治疗糖尿病的方案均为通过人为干预将体内血糖浓度维持在正常范围内 (70 ~ 140 mg/dl 或 4 ~ 8 mmol/L), 以有效降低并发

收稿日期: 2021-09-30; 修回日期: 2021-12-05

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32171366, 31671002); 湖南省自然科学基金项目 (2021JJ30014, 2021JJ40359)

* 通讯作者: 李建闽, 博士, 讲师, 研究方向: 智能检测与信号处理, E-mail: ljmdzyx@163.com

张甫, 博士, 讲师, 研究方向: 生物医学信号检测与智能处理, E-mail: fuzhang@hunnu.edu.cn

症的患病风险^[6]。对于糖尿病的监测和护理,无论是前期饮食调节、运动,还是后期胰岛素替代疗法,均须提供精准的血糖浓度数据作为基本依据,血糖检测已成为糖尿病管理中不可或缺的一环^[7]。WHO建议糖尿病患者每天进行4~5次血糖浓度测量^[8],ADA建议每天进行4~6次血糖测量^[1],CDS建议每天监测4~7次血糖^[9]。由此可见,血糖检测已经成为涉及数亿糖尿病患者的重大需求^[10]。2019年发布的《美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准》中,第一次把“血糖监测”作为与药物治疗同等重要的部分,设置独立章节,凸显了血糖检测技术的重要性^[6]。

然而,现有的血糖检测设备还不能同时满足无痛、频繁检测、实时、廉价的要求。传统的以刺尖采血和静脉采血为主的有创血糖检测法精度高、应用广^[11],但是会给患者带来采血的痛苦和创口感染的风险^[12],还会引发心理上的恐惧与抵触^[13]。以皮下植入型^[14]和组织液透皮抽取型^[15]为主的微创血糖检测法虽然减小了取血所带来的痛苦,但存在对植入物过敏或不适^[16]、测量值延迟滞后^[17]、费用高昂^[18]等问题;因此,微创血糖检测技术只是现阶段传统有创血糖检测技术的一个有益补充,是无创血糖检测技术成功之前的一个过渡方案^[19]。与有创、微创血糖检测技术相比,无创血糖检测技术具有更加明显的优势:不会对人体造成痛苦和创伤,不会带来感染的风险,无需试纸等耗材,可长期使用,附加费用低,并且可以实现连续监测,有利于对糖尿病患者病情的更好控制。因此,近年来无创血糖检测技术成为血糖检测领域的研究热点。根据检测原理的不同,目前无创血糖检测方法总体可分为光学方法和非光学方法两类,其分类结构图如图1所示。

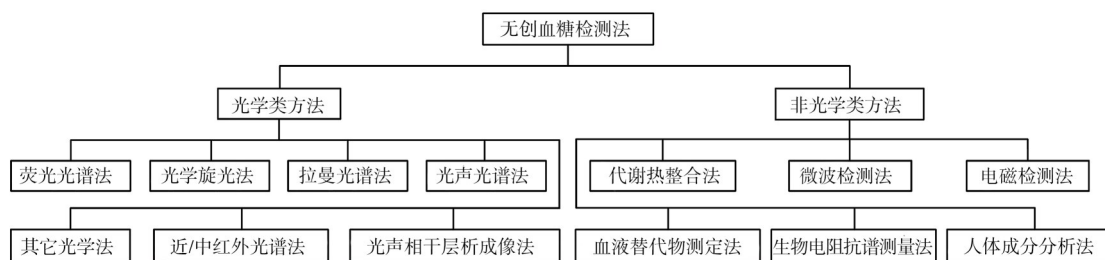


图1 无创血糖检测方法的分类结构图

Fig. 1 Classification structure of non-invasive blood glucose detection methods

1 光学类无创血糖检测方法

光学类方法以光作为信息载体,通常是将一束光聚焦在人体上,利用传输光的强度、相位、偏振角、频率以及靶区组织散射系数等信息与血糖浓度密切相关的特点,通过提取这些信息的改变间接测得血糖浓度^[20]。根据光波波长和作用机理不同,光学方法又可以分为近/中红外光谱法、拉曼光谱法、光声光谱法、光学相关层析成像法、光学旋光法以及荧光光谱法等。

1.1 近/中红外光谱法

近红外光谱法(Near-infrared spectroscopy, NIRS)和中红外光谱法(Mid-infrared spectroscopy, MIRS)是根据葡萄糖分子在近红外区域(波长750~2500 nm)或中红外区域(波长2500~10000 nm)具有的吸收和散射特征,利用现代计量学手段建立血糖浓度与近红外光谱之间的回归模型,实现对血糖浓度的无创检测^[21]。NIRS对水和葡萄糖的吸收程度不显著,因此有高达95%的光可以通过角质层和表皮到达血液浓度较高的区域,且不受皮肤色素沉着的影响,加之较低的研究开发成本,使得NIRS方法成为传统无创血糖检测研究的第一选择^[22]。与此相反,MIRS由于对水分子的吸收显著,导致其穿透性不超过100 μm,因此需要使用强大的中红外光源^[23],研究相对较少。

红外光谱方法存在几个有待解决的问题^[16,24]:(1)由于生物内部组织中的水、蛋白质、脂质等成分与葡萄糖吸收峰存在严重重叠,使得血糖的吸收峰不够清晰明显;(2)人体血糖水平变化引起的NIRS信号变化十分微弱,信噪比不高导致测量精度较低;(3)个体差异性会影响NIRS预测血糖水平的准确度和稳定性;(4)人体温度、心率、血压等复杂的生理变化会对测试结果的准确性产生复杂多变的影响;(5)测试条件及环境如探头的位置与压力、仪器间断使用造成的微小的温度变化,测量部位的温度、湿度、光的入射面积、角度等测量条件的变化也直接影响测试结果。基于上述原因,尽管从1980

年起研究人员就开始尝试通过红外光谱实现人体血糖的无创检测,但至今仍未取得革命性、突破性的进展。

最近,基于NIRS方法的无创血糖检测技术取得了新的进展。沙特阿拉伯 Althobaiti 等^[25]提出了用于NIRS血糖传感器的双通道检测法,该方法在源-探测器最佳分离的条件下找到最优波长,从长通道的总信号中去除了以短通道为代表的表皮层的干扰信号,从而为研制更可靠和准确的血糖监测传感器铺平了道路。印度 Joshi 等^[26]开发了一种新型短NIRS技术,并研制了可穿戴无创血糖连续监测设备(iGLU 2.0),血糖检测的平均误差为4.88%。

1.2 拉曼光谱法

近年来,红外光谱的替代技术(如拉曼光谱技术)越来越受到人们的关注。拉曼光谱法(Raman spectroscopy, RS)根据激光作用于被测物时形成的拉曼散射与瑞利散射之间的频率差(拉曼位移)来确定物质的分子结构,进而测定不同物质的成分,因此RS可作为分子识别的“指纹”光谱^[27]。与红外光谱相比,RS谱峰清晰尖锐,峰强度与所测物质活性成分的浓度呈正相关,据此可对生物体的某些成分进行定量分析,因此被认为是最有希望实现无创血糖检测的技术之一^[28]。但是,现阶段RS方法一般用于离体定量分析,对于在体的血糖检测,RS方法存在以下亟待突破的技术难题^[29]:(1)传统的实验室级RS系统体积庞大、费用昂贵,不便于人体佩戴使用,无法实现实时监测,极大限制了该技术的临床应用;(2)由于检测对象是人体,信号采集过程中由于人体活动、压力、角度等外部环境的干扰,信号的稳定性差,测试结果的准确性和可重复性不理想;(3)现有数学模型在指标关联度和准确度上尚不完善,血糖计算结果误差大;(4)个体差异及复杂的生理变化对血糖检测的准确性和可重复性产生的影响。

2020年,RS法在血糖检测领域取得了里程碑式的进展,韩国 Jeon 和印度 Yun 等^[30]在3个活体猪葡萄糖钳夹实验中,首次直接观察到活体皮肤上的葡萄糖拉曼峰,其信号强度与参考葡萄糖浓度成正比,从而消除了长期以来关于经皮葡萄糖传感器是否可以在体检测到葡萄糖拉曼光谱的质疑。

总之,RS技术被认为是一种可行的、有前景的人体血糖无创检测方法,但目前尚处于起步阶段,还需要更进一步的研究。

1.3 光声光谱法

光声光谱法(Photo-acoustic spectroscopy, PAS)利用激光照射皮肤时产生的微观局部热膨胀来调制超声波信号,通过跟踪此超声波信号的峰值变化计算葡萄糖浓度^[31]。PAS方法灵敏度高,且激光波长选择范围宽(从紫外线到近红外),但是这种方法的重复性很容易受到皮肤水分或分泌物变化的影响^[32]。因此,尽管基于PAS的人体血糖无创检测研究已经持续了近30年,仍没有取得革命性、突破性的进展。2018年韩国 Sim 等^[33]根据在光谱测量过程中获取的皮肤微观空间信息,有针对性地选择对皮肤状况不敏感的局部区域进行检测,从PAS信号中可靠地预测了血糖水平。而最近发展起来的双频梳状光声光谱(DCPAS)^[34]是一种新的宽带光谱技术,可对显微甚至不透明的样品进行操作,因此DCPAS技术为无创血糖检测提供了前所未有的机会。

1.4 光声相干层析成像法

光声相干层析成像法(Optical coherence tomography, OCT)是一种基于低相干干涉原理的成像技术,能够在微米分辨率下检测生物组织光学特性的变化,已被广泛应用于疾病的诊断和治疗、疗效评估以及各种生理和病理过程的监测^[35]。OCT技术最初是为眼睛的断层成像而开发,目前可通过皮肤测量血糖浓度,具有无损、成像速度快、灵敏度高等优点,但同时也存在对仪器要求高、需多次标定等不足^[36]。

1.5 光学旋光法

光学旋光法(Optical polarimetry, OP)基于体液中D-葡萄糖手性分子的旋光性,使用光源照射眼前房水,通过测量透射光的偏转角间接测量血糖浓度^[37]。OP方法采用可见光进行测量,由于偏转角度一般仅会发生微小变化,测量难度大;而且房水中的血糖浓度相比血液中血糖浓度变化滞后45 min,这对于低血糖的检测很难适用^[38]。最近,台湾学者 Phan 等^[39]提出了一种基于金基表面等离子体共振棱镜

耦合器的双液晶可变缓速 Mueller 偏振测量系统,通过测量不同白蛋白浓度的葡萄糖组织模型溶液的圆二色性和圆双折射特性,发现圆二色性随白蛋白浓度的增加而增加,旋光角随葡萄糖浓度的增加呈线性增加,这一发现为研制新型无创血糖检测仪提供了可能。

1.6 荧光光谱法

荧光光谱法(Fluorescence)的依据是血液中存在的大量能发射荧光的基团(如血红蛋白、芳香氨基酸、脂肪胺等)在特定波长光(如紫外光)照射下可瞬间激发出波长更长的荧光,而血糖浓度不同的血样经激发产生的荧光强度与波长均有差异,据此可推断血糖浓度^[20]。荧光光谱法对低浓度血糖具有相对更高的灵敏度,但血液中可发射荧光的物质太多造成了血糖浓度分析的复杂性,而且皮肤颜色和表皮层厚度也会对荧光光谱产生影响^[40]。目前利用荧光光谱法检测血糖浓度主要通过体外测量或体内植入的方式。荧光光谱法被认为是通过技术改进有望发展成为新的无创、连续的血糖检测技术的一种方法^[41]。2019年,山西大同大学翟红等^[42]利用碳量子点(CQDs)和邻二氨基苯(ODB)构建了一种可通过比值荧光法和比色法同时进行定量检测的新型比色荧光传感器,并用于血清中葡萄糖的测定,为血糖传感器的发展提供了新的思路。

1.7 其他光学方法

除上述典型光学方法外,中外研究者还尝试了多种与光学相关的无创血糖检测方法,如热辐射光谱法^[43]、光电容积脉搏波法^[44]、太赫兹时域光谱法^[45]、光热偏转法^[46]、红外线热像法^[47]等,这些方法均处于探索性研究阶段,还需要更多的有效性验证。此外,衰减全反射傅里叶变换红外光谱(ATR-FTIR)已用于多种疾病的诊断,在糖尿病监测方面的应用也开始出现。巴西 Caixeta 等^[48]使用 ATR-FTIR 光谱评估非糖尿病、糖尿病和胰岛素治疗的糖尿病大鼠的唾液,证明唾液是可靠的光谱生物标志物。这一发现为使用 ATR-FTIR 这种非侵入性和绿色技术监测糖尿病提供了一种新的可靠的替代方案。2020年,韩国 Park 等^[49]提出了一种超声调制光学传感(UoS)技术,该技术使用 1 645 nm 的红外激光和单元素聚焦超声换能器无创监测葡萄糖,这一工作为研制新型无创血糖传感器提供了可能的方向。

2 非光学类无创血糖检测方法

非光学类方法主要有代谢热整合法、微波检测法、电磁检测法、血液替代物测定法、生物电阻抗谱测量法、人体成分分析法等。

2.1 代谢热整合法

代谢热整合法(Metabolic heat conformation, MHC)^[50]根据人体代谢产生的热量与血液中的血糖和含氧量正相关,通过多传感器测量反映人体代谢热量的温度、湿度、血液流速及血氧饱和度数据,再通过代谢产生的热量与血糖浓度、供氧量的函数关系进行计算,最终得到血糖浓度数值。国内学者陈真诚教授在代谢热整合法的基础上提出了能量代谢守恒法^[51]。2019年8月,博邦方舟医疗科技(北京)有限公司与清华大学合作研发的基于代谢热整合法的无创血糖仪获得首张由国家药监局(CFDA)颁发的三类医疗器械注册证(国械注准20193070602号)。该仪器可实现血糖的无创、快速测量(小于1 min)。经临床试验验证,其检测结果与静脉血检测的一致性达到94.5%,与指尖血检测结果的一致性可达94.4%^[52]。

2.2 微波检测法

微波检测法(Microwave sensing, MS)的原理是当微波(频率为300 MHz~300 GHz)遇到血液中的葡萄糖分子时会发生相位、振幅等改变,通过测量这些改变可计算血液中血糖值^[53]。该方法对葡萄糖浓度的微小变化敏感,信号穿透深度可以到达含有足够葡萄糖的组织,但缺点是对呼吸、出汗水平和心脏活动等生理参数变化敏感^[16]。

2.3 电磁检测法

电磁检测法(Electromagnetic sensing, ES)利用同一铁芯上的输入/输出线圈进行交流电磁耦合,以测定两个线圈之间介质(含葡萄糖的人体组织)的介电特性,并通过介电特性推导出葡萄糖浓度^[54]。该方法使用对葡萄糖敏感的特定频率(2.4~2.9 MHz),可将其它介质引起的干扰降至最低,但该方法对温度高度敏感^[16]。

2.4 血液替代物测定法

血液替代物测定法通过测定便于采集的体液中某些成分的变化,间接推算出血糖的含量。国内外学者尝试用到的体液主要包括:唾液^[55]、泪液^[56]、汗腺^[57]、呼出气体^[58]等。上述方法虽然测量方式简单,但是血液替代物中的葡萄糖浓度与血液中的葡萄糖浓度并没有明显的相关性,所以测量准确性缺乏基础性的原理支撑^[29]。谷歌血糖检测隐形眼镜使用一个特殊的镜片来预测身体葡萄糖浓度^[59],该项目于2014年启动,通过植入隐形眼镜中的微型传感器检测泪液中的葡萄糖含量,但是2018年该项目被中止,原因是临床研究表明泪液葡萄糖和血糖浓度之间的相关性并不足以支持医疗器械的要求^[60]。谷歌之后,以泪液作为生物标志物的血糖检测隐形眼镜的研究仍在其他研究团队中进行,开发了诸如石墨烯-AgNW复合传感器和安培传感器,通过使用葡萄糖氧化酶来检测泪液中的葡萄糖,因此泪液仍然是进行无创血糖检测的一个非常有前途的靶点^[61]。此外,在最新的研究报道中,研究人员利用分子印迹聚合物(MIP)成功检测到尿液中的葡萄糖含量,这一发现使得尿液有可能成为新的血液替代物用于无创血糖检测^[62]。

2.5 生物电阻抗谱测量法

生物电阻抗谱(Bioimpedance spectroscopy, BIS)是指生物体在通过低于兴奋阈值的交流弱电流时所表现出的导电特性和介电特性,可以反映人体细胞层次上的生理和病理状态^[63-65]。研究发现,血液中的葡萄糖浓度变化会改变细胞膜上转运蛋白的活性,细胞外部的葡萄糖经细胞膜上的葡萄糖转运蛋白运送到细胞内并作为能源物质给细胞利用的过程会改变细胞膜的通透性和介电属性,而其它物质(如蛋白质、脂肪)却不具有这种性质^[66]。血液中葡萄糖浓度的升高不仅能够使血浆电阻率增加,还会引起红细胞内的钠离子浓度降低,钾离子浓度升高,进而影响红细胞细胞膜的导电性,宏观上人体组织的介电常数也会发生相应变化^[67]。因此,测量不同频率下血液或人体组织的电导率或介电常数,即能估计血液中葡萄糖的变化,进而实现血糖浓度的检测^[68]。

正是由于葡萄糖浓度与BIS之间存在某种必然的关系,国内外学者纷纷利用BIS进行血糖检测的研究,但结果尚不理想。2012年,美国学者Malinin^[69]开发了一种基于BIS测量的无创血糖监视仪样机,设计了非常方便的手镯式电极进行阻抗测量,但与有创血糖检测结果相比,仍有20%的偏差。2016年,清华大学王晓浩/唐飞团队^[70]设计了一种基于BIS测量的人体血糖检测系统,人体血糖测量试验表明,血糖估计值与参考血糖浓度之间的相关系数为0.805 8,验证了血糖浓度与人体阻抗之间的相关性,但血糖估计值最大相对误差达35.59%,测量精度也不理想。根据BIS原理开发的商品化血糖仪如瑞士Pendragon公司研制的Pendra手表式血糖仪,曾经获准在欧洲销售,但由于个体差异的影响,其测量精度和稳定性同样不令人满意^[71]。

为了透彻了解血液中葡萄糖与阻抗或介电常数之间的关系,国内外学者开展了更为基础性的研究,并发现了有价值的规律。近几年国内外多个课题组均发现,葡萄糖溶液的介电常数或电容量随着葡萄糖浓度的增加而减小。Karacolak等^[72]测量了不同葡萄糖浓度的人体血浆在500 MHz~20 GHz频率范围内的介电常数和电导率值,发现随着血糖浓度的增加,血浆的介电常数和电导率均呈下降趋势。中科院深圳先进技术研究院聂泽东博士等研究了不同葡萄糖浓度水溶液的介电-频率特性,发现1 kHz~1 MHz频率范围^[73]、500 kHz~5 MHz频率范围^[74]水溶液的复介电常数的实部和虚部均随着葡萄糖浓度的增大而减小。目前,根据阻抗原理进行血糖检测越来越受到研究者的青睐,已有多课题组成功开发出基于BIS测量的微创血糖传感器^[75-77]。上述研究为下一步发展基于BIS测量的无创血糖检测技术奠定了理论与实验基础。

2.6 人体成分分析法

人体成分分析(Body composition analysis, BCA)是研究身体脂肪、蛋白质、肌肉、水等含量在体重中所占的百分比的检测技术^[78]。常用的人体成分参数有:体脂肪量(Fat mass, FM)、去脂体重(Fat free mass, FFM)、肌肉量(Muscle mass, MM)、体脂百分比(Percent body fat, %BF)、体质指数(Body mass index, BMI)、身体总水分(Total body water, TBW)、细胞内液(Intracellular water, ICW)、细胞外液(Extracellular water, ECW)、细胞外液率(ECW/TBW)、蛋白质量(Protein mass, PM)、相位角(Phase angle, PA)等。

研究发现，人体成分参数与DM密切相关，可间接反映血糖的变化。四川大学Wang等^[79]对2 698名孕妇(其中462位患有妊娠期DM)进行了人体成分分析，发现体脂百分比(%BF)可以作为识别妊娠期DM的风险因子。韩国Jun等^[80]对45名DM患者和45名正常对照组进行了生物电阻抗分析法(Bioelectrical impedance analysis, BIA)测试，发现DM患者在50 kHz和250 kHz频率点的相位角(PA)明显低于正常对照组，证明PA具有作为DM筛查生物标志物的潜力。美国佛罗里达大学Jo等^[81]研究发现，体质指数(BMI)联合体脂百分比(%BF)有助于将血糖异常的人群进行分类。印度Solanki等^[82]发现，2型DM患者普遍具有更高的体脂肪量(FM)和更少的肌肉量(MM)。俄亥俄州立大学Bower等^[83]对846名DM患者和10 125名正常对照组进行对比测验发现，全身体脂百分比(%BF)越高的男性DM患者对应的糖化血红蛋白(HbA1c)越高，而躯干体脂百分比(%BF)越高的女性DM患者对应的HbA1c越高。天津医科大学王真真^[84]则发现，对于HbA1c水平不同的2型DM患者，其人体成分亦会随着HbA1c的升高而有所变化。具体表现为：在男性患者中，身体总水分(TBW)、蛋白质量(PM)、肌肉量(MM)明显减少，而在女性患者中则以体脂肪量(FM)的增加最为显著。

BIA是一种基于生物电阻抗测量的人体成分分析技术^[85]，其原理是利用人体不同成分(肌肉、脂肪、骨骼、水分)导电性能不同的特点，以统计回归的方法实现人体各组成成分的定量估计，具有安全无害、操作简便、可连续监测等诸多优点，广泛应用于医学、体育、健身、美容等多个领域。因此，通过BIA测量获得整体的人体成分信息，有望建立一种新的阻抗式无创血糖检测方法。

各种无创血糖检测技术优缺点的比较如表1所示。

表1 无创血糖检测方法比较
Table 1 Comparison of non-invasive blood glucose detection methods

	Method	Advantage	Disadvantage
光学类	近/中红外光谱法	葡萄糖分子吸收强，散射低	光线穿透有限，信号中存在噪声，会检测到水和其它非葡萄糖代谢物
	拉曼光谱法	对水和温度的敏感性较低，特异性高	监测系统庞大，费用昂贵，易受干扰，误差大
	光声光谱法	灵敏度高，波长选择范围宽	易受温度、压力以及蛋白质、脂质等人体组分的影响
	光声相干层析成像法	成像速度快，灵敏度高	对仪器要求高，需多次标定
	光学旋光法	激光强度的变化对葡萄糖的预测影响较小	受偏转角影响较大，测量结果具有滞后性
非光学类	荧光光谱法	对光散射免疫，对葡萄糖分子检测敏感度高	异物反应导致分析复杂
	代谢热整合法	与有创检测的一致性高	多传感器多参数耦合难度大，受环境温度影响大
	微波检测法	灵敏度高，穿透性好	对呼吸、出汗水平和心脏活动等生理参数变化敏感
	电磁检测法	不易受其它介质的干扰	对温度高度敏感
	血液替代物测定法	测量方式简单、方便	与血糖的对应关系缺乏原理支撑
	生物电阻抗谱测量法	安全无害、操作简便，可连续监测	检测精度有待改善，稳定性有待加强
	人体成分分析法	安全、简便、可连续	与血糖的对应关系有待挖掘

3 结论与展望

本文对当前国内外现有的无创血糖检测方法进行了综述。光学类无创血糖检测法检测方便，但存在血糖对光谱的吸收特性复杂多变、对测试条件要求高、个体差异等不利因素，大部分方法的准确性和稳定性至今未达到临床应用的要求。仅以色列Cnoga公司研发的基于光学反射原理的CoG无创血糖仪实现了商品化，但目前缺乏该产品的使用报告。非光学类无创血糖检测法中，只有博邦方舟医疗科技(北京)有限公司研发的基于代谢热整合法的血糖仪获得了CFDA的资质认证；其它无创血糖检测法如血液替代物(汗腺、唾液、泪液、呼气等)测定法等均处于实验室研究探索阶段，其有效性还有待验证。目前市场上尚无通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准的无创血糖检测仪器。

总体而言，传统的有创血糖检测法已成为糖尿病患者诊断、治疗和自我管理的最大瓶颈。“怕痛”“怕麻烦”“总忘记”成为众多糖友难以坚持血糖监测的理由，严重限制了糖尿病患者进行血糖检测的频率，使得糖尿病患者无法得到及时、准确的治疗^[86]。由于2型糖尿病早期大多无特异症状，在临床确诊前可有9~12年的潜隐期^[87]，许多糖尿病患者确诊时心、脑、肾、眼等多器官已发生并发症，严重影响了患者的身心健康和生活质量，也给个人、家庭和社会带来沉重的负担。基于人类天生对于疼痛的恐惧，以及数亿受众群体带来的巨大商机，无创血糖检测技术取代传统的有创、微创血糖检测技术是未来发展的必然趋势，因此无创血糖检测具有重要的应用价值和广阔的市场前景。

最新科学研究发现, 血液中葡萄糖浓度的变化会改变细胞膜的导电特性, 人体成分参数变化也与糖尿病密切相关, 证明了 BIS 以及 BIA 在血糖检测方面的应用潜力; 基于 BIS 测量的微创血糖传感器的成功研制为下一步发展新的无创血糖检测技术奠定了理论与实验基础。因此, 生物电阻抗技术有望在未来实现无创血糖检测技术新的突破。除此之外, 多种物理方法交互作用也可能提升传统的无创血糖检测方法的测量精度, 如磁场作用下的近红外光谱血糖检测法^[88]等。

参考文献:

- [1] American Diabetes Association. *Diabetes Care*, **2020**, 43(Suppl 1): S14–S31.
- [2] Guo X L. *Chin. J. Clin. Healthcare* (郭立新. 中国临床保健杂志), **2020**, 23(4): 433–436.
- [3] Ogurtsova K, Fernandes J D, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho N H, Cavan D, Shaw J E, Makaroff L E. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **2017**, 128: 40–50.
- [4] Hippisley C J, Coupland C. *BMJ*, **2016**, 352: i1450.
- [5] Chinese Diabetes Society. *Chin. J. Endocrinol. Metab.* (中华医学会糖尿病学分会. 中华内分泌代谢杂志), **2021**, 37(4): 311–398.
- [6] American Diabetes Association. *Clin. Diabetes*, **2019**, 37(1): 11–34.
- [7] American Diabetes Association. *Clin. Diabetes*, **2017**, 35(1): 5–26.
- [8] Resnick H E, Foster G L, Bardsley J, Ratner R E. *Diabetes Care*, **2006**, 29(3): 531–537.
- [9] Chinese Diabetes Society. *Chin. J. Endocrinol. Metab.* (中华医学会糖尿病学分会. 中华糖尿病杂志), **2018**, 10(1): 4–67.
- [10] Li G, Zhou M, Wu H J, Lin L. *Spectrosc. Spectral Anal.* (李刚, 周梅, 吴红杰, 林凌. 光谱学与光谱分析), **2010**, 30(10): 2744–2747.
- [11] Kyi M, Colman P G, Rowan L M, Marley K A, Wraight P R, MedFourlanos S. *J. Aust.*, **2019**, 211(4): 175–180.
- [12] Song J, Wang T J, Feng T, Yin C S, Rong F, Li P, Huang W. *Mater. Rep.* (宋江, 王腾蛟, 冯涛, Chan S Y, 荣帆, 李鹏, 黄维. 材料导报), **2020**, 34(1): 1126–1134.
- [13] Snehalatha U, Rajalakshmi T, Sri C H V, Balachander G, Shankar K S. *Biomed. Eng.: Appl. Basis Commun.*, **2018**, 30(2): 1850009.
- [14] Xiao Z B, Tan X, Chen X L, Chen S Z, Zhang Z J, Zhang H L, Wang J Y, Huang Y, Zhang P, Zheng L R, Min H. *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, **2015**, 19(3): 910–919.
- [15] Bandodkar A J, Jia W, Yardımcı C, Wang X, Ramirez J, Wang J. *Anal. Chem.*, **2015**, 87(1): 394–398.
- [16] Villena G W, Mobashsher A T, Abbosh A. *Sensors (Basel, Switzerland)*, **2019**, 19(4): 800.
- [17] Galindo R J, Aleppo G. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **2020**, 170: 108502.
- [18] Jain P, Joshi A M, Mohanty S P. Everything You Wanted to Know About Noninvasive Glucose Measurement and Control. [2021-01-01]. <https://arxiv.org/pdf/2101.08996.pdf>
- [19] Vashist S K. *Anal. Chim. Acta*, **2012**, 750: 16–27.
- [20] Guo S. *Chin. Opt.* (郭帅. 中国光学), **2019**, 12(6): 1235–1248.
- [21] Agelet L E, Hurburgh C R. *Rev. Anal. Chem.*, **2010**, 40(4): 246–260.
- [22] Oliver N S, Toumazou C, Cass A E G, Johnston D G. *Diabetic Med.*, **2009**, 26(3): 197–210.
- [23] Liakat S, Bors K A, Xu L, Woods C M, Doyle J, Gmachl C F. *Biomed. Opt. Express*, **2014**, 5(7): 2397–2404.
- [24] Wróbel M S, Kim J H, Raj P, Barman I, Smulko J. *Biosens. Bioelectron.*, **2021**, 180: 113115.
- [25] Althobaiti M, Al-Naib I. *IEEE Photon. J.*, **2021**, 13(3): 1–9.
- [26] Joshi A M, Jain P, Mohanty S P, Agrawal N. *IEEE Trans. Consumer Electron.*, **2020**, 66(4): 327–335.
- [27] Tang Z, Barton S J, Ward T E, Lowry J P, Doran M M, Byrne H J, Hennelly B M. *Appl. Opt.*, **2018**, 57(22): E118–E130.
- [28] Zheng Y, Zhu X P, Nie R Z, Gao F, Cui X X, She J B, Peng B. *Acta Photonica Sin.* (郑毅, 朱香平, 聂荣志, 高飞, 崔晓霞, 余江波, 彭波. 光子学报), **2017**, 46(8): 164–172.
- [29] Zhang D W, Zhao G, Hong R J, Wei W Z, Zhang T. *Opt. Instrum.* (张大伟, 赵刚, 洪瑞金, 魏文左, 张涛. 光学仪器), **2017**, 39(5): 87–94.
- [30] Kang J W, Park Y S, Chang H, Lee W, Singh S P, Choi W, Galindo L H, Dasari R R, Nam S H, Park J, So P T C. *Sci. Adv.*, **2020**, 6(4): eaay5206.
- [31] Tanaka Y, Tajima T, Seyama M, Waki K. *IEEE Sens. J.*, **2020**, 20(8): 4453–4458.
- [32] Zhao S W, Tao W, He Q Z, Zhao H, Cao W W. *AIP Adv.*, **2017**, 7(3): 035313.
- [33] Sim J Y, Ahn C G, Jeong E J, Kim B K. *Sci. Rep.*, **2018**, 8(1): 1–11.
- [34] Wildi T, Voumard T, Brasch V, Yilmaz G, Herr T. *Nat. Commun.*, **2020**, 11(1): 4164.

- [35] Wang Y, Liu S S, Lou S L, Zhang W Q, Cai H Y, Chen X D. *J. X-ray Sci. Technol.*, **2019**, 27(6): 995–1006.
- [36] De L R, Yoshimura T M, Ribeiro M S, Zanardi F A. *J. Biomed. Opt.*, **2016**, 21(8): 86007.
- [37] McNichols R J, Cote G L. *J. Biomed. Opt.*, **2000**, 5(1): 5–16.
- [38] Purvinis G, Cameron B D, Altrogge D M. *J. Diabetes Sci. Technol.*, **2011**, 5(2): 380–387.
- [39] Phan Q H, Han C Y, Lien C H, Pham T T. *Sensors (Basel, Switzerland)*, **2021**, 21(10): 3442.
- [40] Pickup J C, Hussain F, Evans N D, Rolinski O J, Birch D J. *Biosens. Bioelectron.*, **2005**, 20(12): 2555–2565.
- [41] Klonoff D C. *J. Diabetes Sci. Technol.*, **2012**, 6(6): 1242–1250.
- [42] Zhai H, Bai Y F, Qin J, Feng F. *Sensors (Basel, Switzerland)*, **2019**, 19(3): 674.
- [43] Malchoff C D, Shoukri K, Landau J I, Buchert J M. *Diabetes Care*, **2002**, 25(12): 2268–2275.
- [44] Monte M E. *Artif. Intell. Med.*, **2011**, 53(2): 127–138.
- [45] Withayachumnankul W, Naftaly M. *J. Infrared Millim. TE*, **2014**, 35(8): 610–637.
- [46] Hertzberg O, Bauer A, Küderle A, Pleitez M A, Mäntele W. *Analyst*, **2017**, 142(3): 495–502.
- [47] He M J, Wu Y N, Yang R. *J. Syst. Simul.* (贺梦嘉, 吴迎年, 杨睿. 系统仿真学报), **2019**, 31(11): 2492–2498.
- [48] Caixeta D C, Aguiar E M G, Cardoso-Sousa L, Coelho L M D, Oliveira S W, Espindola F S, Ramiero L, Crosara K T B, Baker M J, Siqueira W L, Sabino-Silva R. *PloS One*, **2020**, 15(3): e0223461.
- [49] Park E Y, Baik J, Kim H, Park S M, Kim C. *Sci. Rep.*, **2020**, 10(1): 1–9.
- [50] Cho O K, Kim Y O, Mitsumaki H, Kuwa K. *Clin. Chem.*, **2004**, 50(10): 1894–1898.
- [51] Zhang Y, Zhu J M, Liang Y B, Chen H B, Yin S M, Chen Z C. *Physiol. Meas.*, **2017**, 38(2): 325–342.
- [52] Bo Bang Fang Zhou. Bo Bang Fang Zhou Non-invasive Blood Glucose Meter(博邦方舟. 博邦方舟无创血糖仪). [2018–01–12]. https://www.ghalife.com/?products_10.html.
- [53] Choi H, Naylor J, Luzio S, Beutler J, Birchall J, Martin C, Porch A. *IEEE Trans. Microwave Theory Technol.*, **2015**, 63(10): 3016–3025.
- [54] Gourzi M, Rouane A, Guelaz R, Alavi M S, Mchugh M B, Nadi M, Roth P. *J. Med. Eng. Technol.*, **2005**, 29(1): 22–26.
- [55] Liu L L, Wang H Z, Wu J H, Pu X Y. *Chongqing Med.* (刘琳琳, 王华忠, 吴杰红, 蒲晓允. 重庆医学), **2007**, (20): 2082–2083.
- [56] Lin Y R, Hung C C, Chiu H Y, Chang P H, Li B R, Cheng S J, Yang J W, Lin S F, Chen G Y. *Sensors*, **2018**, 18(10): 3208.
- [57] Lin Y, Bariya M, Nyein H Y, Kivimäki L, Uusitalo S, Jansson E, Ji W, Yuan Z, Happonen T, Liedert C, Hiltunen J, Fan Z, Javey A. *Adv. Funct. Mater.*, **2019**, 29(33): 1902521.
- [58] Gordon J, McEwan P, Hurst M, Puelles J. *Diabetes Ther.*, **2016**, 7(4): 825–845.
- [59] Miyauchi Y, Ishizawa H, Koyama S, Tezuka S H. *Electron. Commun. Jpn.*, **2014**, 97(12): 35–41.
- [60] Tears Are not Reliable for Blood Glucose Monitoring, Google Suspends the Development of Smart Contact Lenses (眼泪监测血糖不靠谱, 谷歌叫停智能隐形眼镜研发). [2018–11–19]. <https://www.eet-china.com/news/201811191137.html>.
- [61] Bamgboje D, Christoulakis I, Smanis I, Chavan G, Shah R, Malekzadeh M, Violaris I, Giannakeas N, Tsiopoulos M, Kalafatakis K, Tzallas A. *Biosensors*, **2021**, 11(6): 189.
- [62] Caldara M, Lowdon J W, Rogosic R, Arreguin-Campos R, Jimenez-Monroy K L, Heidt B, Tschulik K, Cleij T J, Diliën H, Eersels K, van Grinsven B. *ACS Sens.*, **2021**, 6(12): 4515–4525.
- [63] Grimnes S, Martinsen G. *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. 2nd Ed.. London: Elsevier Academic Press, **2008**.
- [64] Yang Y X, Wang L, Wang P P, Yang X, Zhang F, Wen H, Teng Z S. *Physiol. Meas.*, **2015**, 36(9): 1995–2007.
- [65] Yang Y X, Zhang F, Tao K, Wang L, Wen H, Teng Z S. *Physiol. Meas.*, **2015**, 36(3): 489–501.
- [66] Harman B I, Gal A, Raykhman A M, Zahn J D, Naidis E, Mayzel Y. *J. Diabetes Sci. Technol.*, **2009**, 3(2): 253–260.
- [67] Ermolina I, Polevaya Y, Feldman Y. *Eur. Biophys. J.*, **2000**, 29(2): 141–145.
- [68] Lu Z W. *Non-invasive Measurement of the Electrical Property of Blood Based on Pulse Wave Electrical Impedance Spectroscopy*. Tianjin: Tianjin University(卢宗武. 基于脉搏波阻抗谱的血液电特性无创检测. 天津: 天津大学), **2007**.
- [69] Malinin L. *Int. J. Biomed. Eng. Technol.*, **2012**, 8(1): 60–81.
- [70] Li Y, Tang F, Li S Z, Wang X H. *Transducer Microsyst. Technol.* (李洋, 唐飞, 李曙哲, 王晓浩. 传感器与微系统), **2016**, 35(3): 77–79, 82.
- [71] Caduff A, Dewarrat F, Talary M, Stalder G, Heinemann L, Feldman Y. *Biosens. Bioelectron.*, **2006**, 22(5): 598–604.
- [72] Karacolak T, Moreland E C, Topsakal E. *Microw. Opt. Techn. Lett.*, **2013**, 55(5): 1160–1164.
- [73] Li J Z, Igbe T, Liu Y H, Nie Z D, Qin W J, Wang L, Hao Y. *IEEE Access*, **2018**, 6: 51119–51129.

- [74] Li J Z, Zeng N, Nie Z D, Liu Y H. *J. Integr. Technol.* (李景振, 曾宁, 聂泽东, 刘宇航. 集成技术), **2019**, 8(2): 66 – 75.
- [75] Ogata A F, Song S W, Cho S H, Koo W T, Jang J S, Jeong Y J, Kim M H, Cheong J Y, Penner R M, Kim I D. *Anal. Chem.*, **2018**, 90(15): 9338 – 9346.
- [76] Ghoreishizadeh S S, Zhang X, Sharma S, Georgiou P. *IEEE Sens. Lett.*, **2018**, 2(1): 1 – 4.
- [77] Gao M, Hazelbaker M S, Kong R, Orazem M E. *Electrochim. Acta*, **2018**, 275: 119 – 132.
- [78] Kuriyan R. *Indian J. Med. Res.*, **2018**, 148(5): 648 – 658.
- [79] Wang Y, Luo B R. *Medicine*, **2019**, 98(42): e17576.
- [80] Jun M H, Kim S, Ku B, Cho J, Kim K, Yoo H R, Kim J U. *Sci. Rep.*, **2018**, 8(1): 648.
- [81] Jo A, Mainous A G. *BMJ Open*, **2018**, 8(4): e019200.
- [82] Solanki J D, Makwana A H, Mehta H B, Gokhale P A, Shah C J. *Int. J. Prev. Med.*, **2015**, 6: 122.
- [83] Bower J K, Meadows R J, Foster M C, Foraker R E, Shoben A B. *J. Endocr. Soc.*, **2017**, 1(6): 600 – 608.
- [84] Wang Z Z. *Study of Body Composition Changes in Type 2 Diabetic Patients with Different HbA1c Levels*. Tianjin: Tianjin Medical University (王真真. 不同HbA1c水平的2型糖尿病患者体成分变化研究. 天津: 天津医科大学), **2013**.
- [85] Ward L C. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **2019**, 73(2): 194 – 199.
- [86] Tong G F. *Electron. Test*(佟国峰. 电子测试), **2020**, 1(41): 110 – 111.
- [87] Engलगau M M, Aubert R E, Thompson T J, Herman W H. *Diabetes Care*, **1995**, 18(12): 1606 – 1618.
- [88] Chen J H, Liu Z C, Zhu L J. *J. Instrum. Anal.* (陈剑虹, 刘泽晨, 朱凌建. 分析测试学报), **2019**, 38(11): 1374 – 1378.

(责任编辑: 盛文彦)