

Design of a Low-Power Non-Invasive Glucose Monitor and Test of Its Performance

HE Yinzeng^{1,2}, XIAO Honghui^{1,2}, CHANG Lingqian^{1,2}, LIU Chunxiu¹, CAI Xinxia^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Transducer Technology, Institute of Electronics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;)
(2. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

Abstract: Design of a low-power based non-invasive glucose monitor and the test of its performance are introduced. Based on reverse iontophoresis, the device can extract substances from subcutaneous space outward to the skin surface on-invasively. Low-concentration glucose can be detected by a high-sensitively enzyme biosensor. In order to improve stability of the monitor and reduce the power consumption, microcontroller MSP430F1611 was used in this device. The system's maximum working current is reduced to 17.31mA at 3.7 V voltage supply. The experiments results proved that the device can extract glucose from tissue liquid through skin and detect low concentration glucose. The system works in low frequency field, so skin can be simulated by resistance. The performance test proved that if resistance is less than 80 k Ω the extracting current is constancy 100 μ A, else the extracting voltage is constancy 8 V. Low concentration glucose can be obtained by reverse iontophoresis in pig experiment. In the experiment of low concentration glucose, good linearity of glucose concentration and responsible current is obtained between 5 ~ 200 μ mol/L with the linear correlation coefficient of 0.9979. The detection sensitivity of biosensor is 15.619 nA(μ mol/L)⁻¹.

Key words: glucose biosensor; non-invasive glucose monitoring; reverse iontophoresis; low power consumption
EEACC: 1200; 7210

一种低功耗无创血糖仪设计与性能测试

贺银增^{1,2}, 肖宏辉^{1,2}, 常凌乾^{1,2}, 刘春秀¹, 蔡新霞^{1,2*}

(1. 中国科学院电子学研究所传感技术联合国家重点实验室, 北京 100190;)
(2. 中国科学院研究生院, 北京 100190)

摘要:结合反离子电渗抽取原理,设计了一款基于 MSP430F1611 芯片的低功耗血糖仪,配合自制的三电极葡萄糖传感器,实现对组织液葡萄糖的无创抽取和低浓度葡萄糖的检测。该仪表采用 MSP430F1611 作为主芯片,对其它功能模块进行了低功耗设计,在 3.7 V 工作电压下最大工作电流降低至 17.31 mA。设计了模拟实验和动物实验验证了该仪表的反离子电渗抽取和对低浓度葡萄糖的检测能力。仪表在模拟皮肤电阻阻抗小于 80 k Ω 时,可实现恒流抽取,当大于 80 k Ω 时,可实现恒压抽取。动物实验结果表明,可进行反离子电渗和检测。在葡萄糖浓度 5 ~ 200 μ mol/L 范围内,仪表的响应电流与葡萄糖浓度呈现良好的线性关系,线性相关系数为 0.9979,检测灵敏度达到 15.619 nA(μ mol/L)⁻¹。仪表为动物实验研究奠定基础。

关键词:葡萄糖生物传感器;无创血糖检测;反离子电渗;低功耗

中图分类号: TH77; TP212.2

文献标识码: A

文章编号: 1004-1699(2010)07-0903-06

糖尿病是一种临床表现为高血糖的慢性的代谢异常疾病,可引发多种并发症^[1]。对人体血糖水平的有效检测或监测对糖尿病的治疗有重大的意义。目前检测方法多为有创检测,频繁的取血给病人带

来很大痛苦,并且增加了感染其它疾病的机率。血糖的无创检测为患者所期待。

当前的无创检测方法主要分为光学方法和电化学方法。光学方法开始于上世纪 70 年代^[2],起步较

早;电化学方法起步较晚,但随着生物传感器技术的发展,进展较大。基于电化学方法,美国 Cygnus 公司(Redwood City, California)开发出手表式无创血糖测量仪 Glucowatch[®],并获得美国 FDA 的认证。但其工作电位较高^[3],体液中的其它电活性物质易产生干扰;而 H₂O₂ 在电极表面的直接氧化效率较低^[3],这导致低浓度信号的获取存在问题。

基于上述技术背景,采用自制的葡萄糖传感器^[4],中国科学院电子学研究所研发了一款基于 AD μ C834 芯片的无创血糖腕式仪表^[5]。但该仪表在实验过程中存在功耗较大,反离子电渗能力不足等问题。基于上述问题,设计了一款基于 MSP430F1611 的仪表。该仪表同样采用反离子电渗技术^[6-7]。由于采用的新微处理器功耗较低、输入输出资源较丰富(48 个 IO 端口)、外部中断端口较多(16 个)^[8],故裁减了部分模块,对其进行了低功耗设计。通过设计电路,将反离子电渗电路和血糖检测电路进行了分离,在改善仪表反离子电渗能力的同时,不影响检测准确度。同时对仪表检测模块进行了适用于 MSP430F1611 的设计。

1 工作原理

结合反离子电渗抽取原理,配合自制的三电极葡萄糖传感器^[4,9],实现对组织液糖的无创抽取和检测。

组织液葡萄糖的无创获取基于反离子电渗方法^[6-7],其基本原理如图 1 所示,两电极被仪表施加不同电位,通过皮肤形成回路。组织液中的葡萄糖在人体生理条件(PH 值为 7.4,皮肤等电点为 4)下,感应出正电荷。在电场中向负极移动,透过皮肤聚集到较低电位的电极上,完成对组织液葡萄糖的无创获取^[9]。

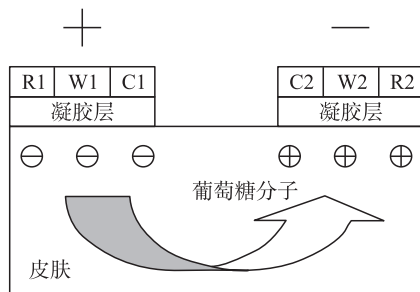


图1 反离子电渗原理示意图

反离子电渗取样所得的葡萄糖浓度很低($\mu\text{mol/L}$ 量级)^[9],采用自制的葡萄糖传感器可对其进行检测。该葡萄糖传感器采用俄电子媒介体修饰^[4],利用包埋和交联相结合的方法固定葡萄糖氧

化酶^[10-11]。葡萄糖反应产生 H₂O₂,而 H₂O₂ 反应产生的电子经介质传递到检测电路^[4,9],有效解决了 H₂O₂ 在电极表面的直接氧化效率较低的问题。另外采用还原反应电流作为检测电流,可将反应电压降低到 0 ~ -0.1 V^[4],而美国 Cygnus 公司的无创血糖测量仪 Glucowatch[®]采用的是检测氧化电流的方法,反应电压为 0.4 ~ 0.5 V^[3],这种较高的反应电压易引发其它反应,给电流检测带来干扰。检测采用计时电流法,在施加阶跃电压后,相同时间点的响应电流与葡萄糖浓度成线性关系^[12]。而设计的仪表则通过施加工作电压,检测反应电流实现对葡萄糖浓度的检测。

2 仪表设计

2.1 硬件设计

2.1.1 反离子电渗模块设计

鉴于本课题组的前一款仪表的抽取电压最高为 5 V^[5],抽取能力不足,新仪表采用新的设计提高了抽取能力,根据需要可选择 5 ~ 16 V。

组织液葡萄糖的反离子电渗电路如图 2 所示。首先利用升压芯片搭建升压电路,然后用其驱动电流源电路。其中设计升压范围为 3 ~ 16 V,本实验选择 8 V。电流源可根据需要选择 100、200、300、400 μA 的电流。其升压电路的作用在于提高抽取能力。当模拟皮肤电阻阻抗小于 80 k Ω 时,反离子电渗为 100 μA 恒流抽取;当模拟皮肤电阻阻抗大于 80 k Ω ,反离子电渗为 8 V 恒电压抽取。

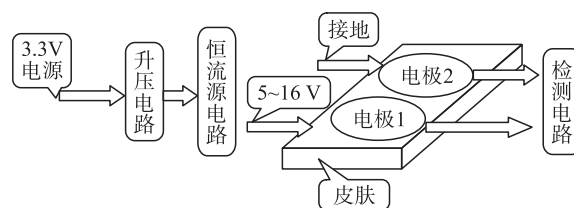


图2 反离子电渗取样驱动电路示意图

2.1.2 葡萄糖检测模块设计

仪表在电极工作电压形成的设计上,使用了 MSP430F1611 芯片自带 12 位数字模拟转换电路。硬件电路如图 3 所示,MSP430F1611 自带 12 位数字模拟转换电路,选择 1.5 V 为参考电压,分辨率为 0.366 3 mV。仪表选用 -0.1 V 工作电压,在此工作电压下,葡萄糖在传感器上发生还原反应^[4],反应电流产生于工作电极和对电极的回路中,通过反馈电阻 R₂时,仪表的模拟数字模块对其电压进行采样,计算反应电流值。与 R₂ 并联的电容则起到滤除高频噪声的作用。

在数据的采集方面则利用了 MSP430F1611 单片机内部自带模拟数字转换功能。其能够将 2.5 V 以内的模拟量转换为 12 位的数字量,其分辨率为 0.610 5 mV。目前实验 R_D 采用 240 k Ω 电阻,其电流分辨率为 2.544 nA,测量电流量程为 -5 312.5 nA ~ 5 104.2 nA。

传感器采用自制传感器,每 1 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖浓度变化能产生 10 nA 左右电流变化的条件下^[4],数据采集的分辨率和量程能够满足要求。

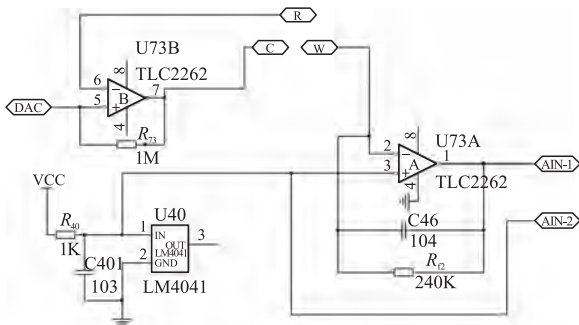


图 3 低浓度葡萄糖测量电路图

2.1.3 三电极的复用设计

为了解决前一款仪表反离子电渗能力不足的问题,同时保持检测精度不受开关电路的影响,仪表利用多路复用开关将抽取电路和检测电路分离。

在检测电路方面,仪表只有一套三电极信号检测系统;在反离子电渗电路方面,也只有一套抽取电路。其原理如图 4 左所示,R 为参比电极,W 为工作电极,C 为对电极。而传感器如图 4 右所示,为双三电极体系,即电极 1 和电极 2。前者包括参比电极 R1,工作电极 W1,对电极 C1;后者包括参比电极 R2,工作电极 W2,对电极 C2。该双电极直接接触皮肤,完成反离子电渗和低浓度葡萄糖的测量。

为了无创获取、检测组织液葡萄糖样本,同时保证电极使用寿命和反离子电渗电流不对皮肤造成伤害。仪表对电极采用了如图 4 的分时复用设计。仪表在不同的工作时间共有五种不同的电路连接状态,分别是电极 1 的对电极作为阳极进行反离子电渗;电极 2 的对电极作为阳极进行反离子电渗;电极

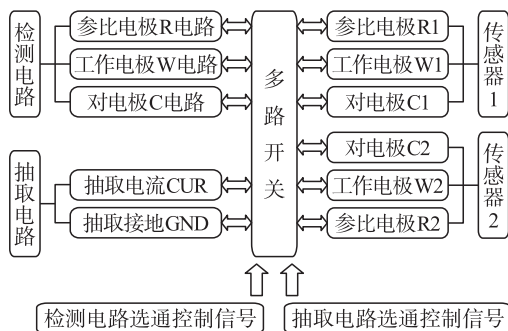


图 4 电极复用设计示意图

1 进行葡萄糖检测;电极 2 进行葡萄糖检测;不进行反离子电渗也不进行葡萄糖检测。

2.1.4 低功耗设计

相对于前一款以 AD $\mu\text{C}834$ 为主芯片的腕式无创血糖仪^[5,13],该款仪表以 MSP430F1611 为主芯片。MSP430F1611 在 2.2 V 供电电压,1M 主频条件下,活动模式时电流为 280 μA ,待机模式下电流为 1.1 μA ,关闭模式下仅为 0.1 μA ^[8]。而 AD $\mu\text{C}834$ 在 3.6 V 供电电压,1.57M 主频条件下,活动模式电流为 2.3 mA,在关闭模式下亦有 20 μA 的工作电流。另外由于 MSP430F1611 芯片有比较丰富的 I/O 资源和外部中断端口,可将前一款仪表的许多模块去掉,例如功工作电流为 135 μA 的 I/O 扩展芯片 PCA9535,以及为节省外部中断端口而使用的逻辑芯片 74 HC21 等。

2.2 软件设计

仪表的软件代码均用 C 语言编写,采用菜单式设计,主要分为检测、记录、设置三部分,如图 5 所示。在进行血糖连续检测的同时将每秒的测试数据存入 24LC64 芯片。检测完成后可对结果进行查询,将结果通过串口上传至电脑或删除。还可以通过仪表按键实现对仪表时间的设置和工作电压的选取。另外可通过对外部键盘的轻触来引发系统中断,实现对仪表功能的选择和开关机操作。

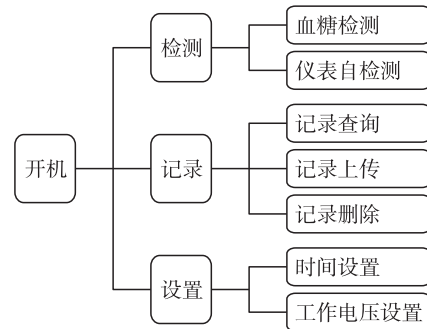


图 5 软件结构框图

3 实验方法

3.1 仪表功耗测量实验

在制作仪表过程中,在电路板上依次焊接微控制器及电源模块、液晶显示模块、反离子电渗及检测模块、开关电路和存储模块。在每个模块焊接完成后,用万用表分别测量其在 3.7 V 工作电压下的工作电流。最终完成仪表制作后,用 100 k Ω 电阻模拟皮肤,调节仪表各个状态,测量最大工作电流值。最后用两节串联的 7 号南孚电池做电源,让仪表处于正常运行状态,测量其运行时间。

3.2 反离子电渗和检测实验

在反离子电渗抽取状态下,两个传感器的对电极和皮肤之间形成恒流回路,实验用电阻代替皮肤^[13],进行模拟实验,用万用表测量反离子电渗状态下电阻上的电压,可以体现仪表的反离子电渗的抽取能力。

在模拟实验完成后还进行了动物实验。此实验以中华小型猪为实验对象,实验对象体长约70 cm,实验温度为23℃,湿度为41,分别在13:19、14:00、14:27、15:0、15:23和15:40在耳缘静脉注射17 mL、3 mL、4 mL、4 mL、2.5 mL、4 mL浓度为3%的戊巴比妥钠溶液,使对象处于麻醉状态。

实验设计每13 min无创抽取、测量一次。抽取电压为8 V,检测工作电压为-0.1 V。无创抽取时间为9 min;检测时间为4 min,包含2轮检测,每轮检测2 min。同时用GlucoDr™进行有创检测,二者进行对比。前期实验表明抽取前后电流差值(计时电流法,时间点为40s)与葡萄糖浓度成正比^[5]。采用第一次测得的电流差值和有创血糖值作为定标基准^[5],测量约1.5 h的血糖变化。



图6 中华小型猪的反离子电渗和检测实验

3.3 葡萄糖溶液检测实验

仪表检测设计基于计时电流法^[12],其基本原理为:三电极条件下,在工作电极和参比电极间钳制恒定电位,并在施加电位的同时,测量工作电极和对电极之间的电流响应。传感器响应电流与时间、葡萄糖浓度的关系符合Cottrell方程^[12]。确定时间 t 后,电流响应与葡萄糖浓度成线性关系。就仪表而言,测得其规定条件下的响应电流就可推知其浓度。

具体测量方法为,在小烧杯中放入15 mL磷酸盐缓冲液(PBS),将小烧杯放在磁搅拌台上,然后向烧杯中加入葡萄糖溶液,搅拌100 s,静置20 s。在工作电极和参比电极之间施加-0.1 V电压,测量从1~25 s时刻的电流值。分别测量浓度为5~200 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖溶液在25 s时刻电流响应值。

4 结果与讨论

4.1 仪表功耗测试

仪表采用MSP430F1611芯片为处理器,主频为1 MHz,由内部数字电阻电容振荡器(DOC)提供;辅助时钟为32.768 kHz,由晶振提供。在3.7 V外部电源条件下,用万用表测其工作电流,测得表1的工作电流值。其运行时最大工作电流为17.31 mA,相比较前一款(3.7 V条件下,电流为41 mA)以AD μ C834为主芯片的腕式无创血糖仪^[5,13],功耗降低了57.78%,达到了低功耗的设计要求。表1为各个模块在3.7 V电压下的工作电流值。测量过程中发现,仪表在模拟反离子电渗时工作电流最大,为17.31 mA。在两节南孚7号电池串联供电条件下,仪表连续工作时间超过24 h。

表1 仪表静态功耗测试图

模块	工作电流
微控制器及电源模块	1.40 mA
液晶显示模块	6.22 mA
反离子电渗及检测模块	8.48 mA
开关电路和存储模块	1.21 mA

4.2 反离子电渗和血糖检测测试

分别用10 k Ω 、20 k Ω 、50 k Ω 、70 k Ω 、80 k Ω 、90 k Ω 、100 k Ω 、200 k Ω 、240 k Ω 电阻模拟皮肤阻抗,在进行反离子电渗时,测量电阻两端的电压值,其结果如图7。横坐标表示模拟皮肤的电阻阻抗,纵坐标为测得的模拟皮肤电阻上的电压值。在阻抗小于80 k Ω 时,仪表能对皮肤实现恒流抽取;在阻抗大于80 k Ω 时,仪表对皮肤实现恒压抽取。这样有利于保护皮肤不受电流灼伤,同时相对于前一款仪表恒流抽取能力增加60%^[5],符合实验对仪表的设计要求。

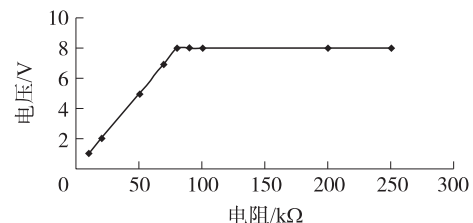


图7 模拟反离子电渗图

在动物实验中,将有创方法和无创方法测得的血糖值进行对比如图8。从图中可看出仪表实现了血糖的反离子电渗,并初步完成了获取葡萄糖的检测。其与有创方法测量值相关系数为0.965,响应时间为13 min。将有创方法都归一化为5 mmol/L,

对应时刻的无创测量值乘以相同的系数,可得其检测标准偏差为 0.208 mmol/L,变异系数为 0.042。

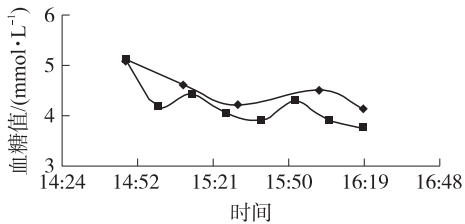


图8 仪表测得血糖值与有创方法测得血糖值对比图
其中①有创方法测得血糖曲线,②仪表测得血糖曲线

4.3 葡萄糖溶液检测结果

在葡萄糖溶液测量实验中,首先用仪表测量了传感器在 5 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖浓度下的响应,如图9。传感器响应电流与时间、葡萄糖浓度的关系符合 Cottrell 方程^[12],其电流响应与 $t^{-1/2}$ 呈线性关系。说明该仪表能够按照计时电流法进行测量。

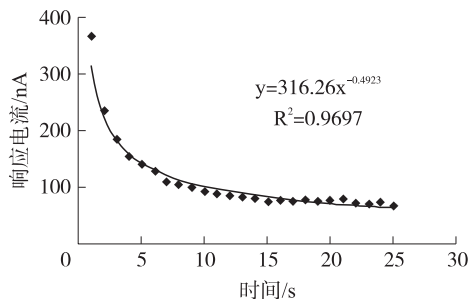


图9 在 5 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖浓度下传感器的时间电流曲线

仪表分别对浓度为 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、70、80、100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 的葡萄糖溶液用计时电流法进行了测量,最后取不同浓度第 25 s 时的电流响应值做成标定曲线,如图 10 所示。可以看出电流响应与葡萄糖浓度在 5 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$ 范围内呈线性关系,相关系数为 0.9979,每 1 $\mu\text{mol/L}$ 的葡萄糖浓度变化可产生 15.619 nA 电流的变化。说明该传感器在仪表提供的三电极接口条件下能够将不同的葡萄糖浓度变化转换为不同的响应电流,并在一定浓度范围内呈线性。同时也说明仪表能够为三电极体系提供合适的工作电压等条件,并且测量精度

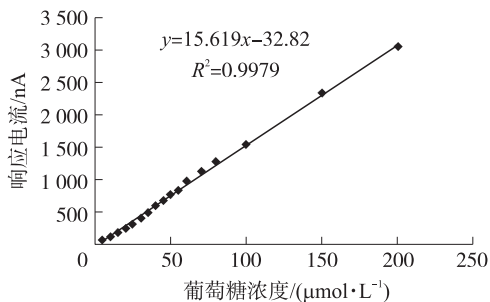


图10 第 25 秒时,传感器对浓度为 5 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$ 的葡萄糖溶液响应电流标定曲线

(2.54 nA)和测量范围能够满足低浓度葡萄糖测量的要求。

5 讨论

本文介绍了一款可用于血糖无创检测的低功耗仪表的设计,并设计实验初步验证了仪表的性能。实验表明该仪表能够实现组织液糖的反离子电渗,并能实现低浓度葡萄糖的检测。在葡萄糖反离子电渗方面,仪表的在模拟皮肤阻抗小于 80 $\text{k}\Omega$ 时,可实现 100 μA 恒电流抽取;当阻抗大于 80 $\text{k}\Omega$ 时,可实现 8 V 的恒电压抽取。在葡萄糖检测方面,由于采用了多路开关实现了检测电路和抽取电路的分离,保证了在提高抽取能力的同时不影响检测精度^[5]。在功耗方面,仪表采用 MSP430F1611 作为主芯片,同时对其它功能模块进行了低功耗设计,在 3.7V 工作电压下,最大工作电流可降低至 17.31 mA。为进一步的动物实验和临床研究奠定基础。

致谢

本论文工作得到 863 计划项目“心血管疾病多参数监测微系统”(No. 2007AA042105)、中科院创新项目“低成本便携式生化检测仪”的资助。

参考文献:

- [1] 钱荣立,项坤三,刘力生,等. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社,2004,7-8.
- [2] Qing D, Gary W S, Mark A A, et al. Evaluation of Nonlinear Model Building Strategies for The Determination of Glucose in Biological Matrices by Near-Infrared Spectroscopy[J]. Analytica Chimica Acta, 1999, 384(3): 333-343.
- [3] Tierney M J, Tamada J A, Potts R O, et al. Clinical Evaluation of the GlucoWatch® Biographer: a Continual, Non-Invasive Glucose Monitor for Patients with Diabetes[J], Biosens. Bioelectron. 2001, 16(9-12): 621-629.
- [4] 刘红敏,刘春秀,姜利英,等. 铁聚合物修饰的低浓度葡萄糖传感器制备与响应特性研究[J]. 传感技术学报,2008,22(2): 215-218.
- [5] 杨庆德. 基于反离子电渗技术的无创血糖监测仪研究[D], [博士学位论文]. 北京:中国科学院电子学研究所,2009.
- [6] Patrizia Santi, Richard H. Guy, Reverse Iontophoresis-Parameters Determining Electroosmotic Flow: I. PH and Ionic Strength[J]. Journal of Controlled Release, 1996, 38(2-3): 159-165.
- [7] Patrizia Santi, Richard H. Guy, Reverse Iontophoresis-Parameters Determining Electroosmotic Flow: II. Electrode Chamber Formulation[J]. Journal of Controlled Release, 1996, 42(1): 29-36.
- [8] 沈建华,杨艳琴. MSP430 系列 16 位超低功耗单片机原理与实践[M]. 北京:北京航空航天大学出版社,2008.10-15.
- [9] 刘红敏,刘春秀,姜利英,等. 皮下葡萄糖的无创抽取与检测方法研究[J]. 测试技术学报,2006,20(增刊):161-165.

- [10] 拜永孝,李彦锋,马应霞,等. 固定化酶技术及其应用[J]. 化学通报, 2005, 68: w027.
- [11] Burson K K, Wyhe M V. Glucose Measuring Ssembly with a Hydrogel[P]. USA:uS006902905B2, Jun 7, 2005.



贺银增(1981-),男,中国科学院电子学研究所读硕士生,主要从事无创检测仪表系统研究开发;

- [12] 鞠焯先. 电分析化学与生物传感技术[M]. 北京:科学出版社,2006,11-17.
- [13] 杨玉星. 生物医学传感器与检测技术[M]. 北京:化学工业出版社,2005,20-21.



蔡新霞(1966-),女,中国科学院电子学研究所研究员,博士生导师。主要从事新型生化传感器、微米纳米加工技术以及微型检测系统等方面的科研工作,xxcai@mail.ie.ac.cn。