ArXiv:2301.00938 [physics.app-ph] 4 Jan 2023

测量自由生活受试者的物理和电学参数：旨在开发一种仪器，用于表征血液样本中具有临床重要性的分析物

Barry K. Gilbert、Clifton R. Haider、Daniel J. Schwab、Gary S. Delp[1]专用处理器开发组，梅奥诊所，明尼苏达州罗切斯特 55905，美国

摘要

意义：本文提出了一种提高用于监测患者健康状况的可穿戴设备灵敏度和准确性的方法，有助于改善健康管理。梅奥开发的波长选择算法表明，通过覆盖宽波长范围的精确光学吸收曲线，可以评估重要的生化分析物。

目的：结合可穿戴传感器对心脏／电学信号、运动、活动、步态、震颤以及包括血红蛋白组成在内的重要生化分析物的监测要求。利用表征血液样本中临床重要分析物所需的数据，确定仪器要求。

方法：利用此前相互独立的研究方向所积累的数据和知识（其中一些研究提供了八十多年前即可使用的结果），确定设计灵敏、准确的多用途测量与记录单元所需的分析物特性。

结果：本文详细介绍了波长选择策略。需要对多种分析物的透射、吸收和各向异性散射进行细致的宽光谱测量。采用后比尔-朗伯定律，利用微小变化导致的误差传播，并结合纳入成本和系统性误差源的效用函数，可以改进测量。

结论：配套报告 [1], 所述的梅奥双积分球分光光度计（以下简称 MDISS）可生成优化组件选择所需的数据。这些数据有助于全面提升穿戴式医疗传感器的灵敏度、成本效益和准确性。

关键词：生物分析物、分光光度法、穿戴式监测器、误差传播、双积分球、珠穆朗玛峰医疗测量、$O2_{SAT}$

1. 引言

本文介绍了一种生物分析物表征流程，以及为支持该表征而开发的相关仪器设备。这些仪器用于提供相关参数，以便通过可穿戴设备监测临床相关医疗数据。自21世纪初以来，提升可穿戴临床级健康监测设备一直是我们实验室的主要目标。我们首先为这些设备加入了心电图和身体

[1] 通讯作者：Delp.Gary at Mayo.edu or Gary.Delp at SilverLoon.Systems本作品依据 署名 4.0 国

活动等功能，但始终致力于随着时间推移，将更多测量参数纳入设备，例如血氧饱和度和一氧化碳测量、高铁血红蛋白检测，以及其他可行的生理参数。要开展这类监测，尚需实验室级测量提供适当的参考数据。关于测量这些其他分析物的讨论见 [1]。

本手稿旨在介绍数十年来在我们实验室中逐渐汇聚的若干独立研究领域。这些相关研究脉络使我们认识到，需要一种新型先进分光光度计，以获取此前无法获得的基线数据，从而支持设计用于测量分析物的无线穿戴式设备。尽管本文第3节部分内容可能看起来像是历史回顾，但这并非我们的主要意图；已发表文献中已有专门的综述。相反，我们希望说明，过去八十年的研究工作——其中许多是在作者所在机构开展的——如何促成了我们近期的研究工作，具体如下。这些领域数十年来一直持续活跃，相关参考文献有数百篇，其中一些将在本文中引用。

本文介绍了21世纪初消费级非分析物穿戴式设备的初期商业化开发，以及我们在2010年代对临床级非分析物穿戴式设备的开发；随后简要回顾了梅奥诊所最初于20世纪40年代开展的基于光学的分析物测量。之后，本文介绍了我们开发的高性能研究用分光光度计系统，该系统用于采集数据，以支持电池供电的穿戴式分析物测量设备的设计。配套报告 [1], 进一步介绍了分光光度计的工程细节，并展示了使用 MDISS 获得的分析物测量结果示例。

2. 临床质量级穿戴式生理测量设备的初期开发

21世纪初，几家消费品公司开始销售面向蓬勃发展的自助健康与福祉方法领域的设备，尤其是小型电池供电监测设备例如一类通用的“计步器”和身体活动监测器 [2-10]。这些消费级设备并非用于受监测的临床环境。然而，我们及梅奥诊所的临床同事需要类似设备来测量患者的健康状况和进展，所收集的数据必须达到临床级标准。为满足这些要求，我们开展了一项多年项目，旨在开发高品质、坚固耐用的可穿戴传感与记录设备，用于执行并记录长期运动追踪 [11-18], ，以及高保真监测自由生活个体的心电图 [19, 20]。借助微型电子元件、微处理器，以及21世纪初上半叶开始面市的小型高能量密度电池，我们还为极限运动运动员和登山者打造了这些设备的加固版本 [21]，其续航时间可达数周（全天候运行），如图1所示。这些研究均在取得完整书面知情同意后开展，并遵循梅奥诊所机构审查委员会（机构审查委员会）研究编号 11-006747、12-001512 和 14-001445 的规定。

在着手开发临床级可穿戴设备之前，为了拓宽我们的知识基础，我们首先购买、评估并记录了以下设备的特性



图1。这些小型电池供电穿戴式设备是为连续测量运动和心电图而开发的，由登山者在梅奥赞助的珠穆朗玛峰探险活动中佩戴，时间为2012 [20]。设备宽38.9毫米、长70.2毫米、厚8.9毫米；配有3个三轴加速度计；采用2或3电极心电图，采样率为每秒400个样本，采样分辨率为12位；运行时间为2周。我们的目标是将分析物测量功能整合到类似这些设备的实体外形中（此图也见美国专利 8,849,387）。（43333）[2]

市面上有多种消费级自助设备可供购买 [19] （[2, 3] 也采用了这种做法）。在这些对消费级设备的初步评估基础上，为确保数据达到临床级质量，我们在设计中融入了以下特性：1）以极高的采样率采集测得的模拟信号，最初最高为每秒 400 个样本，之后提高至每秒 1000 个样本，每个样本为 8 位或 12 位；2 ）心电图波形监测；3 ）对每台设备中的加速度计进行严格的静态和动态校准，使其符合可追溯至美国国家标准与技术研究院的标准；4）在可追溯至美国国家标准与技术研究院的平台上测量加速度计的斜率和偏移校正参数，并存储数据值，以便后期处理时补偿细微的制造差异（每台设备均配有唯一的序列号和生产日期，以确保完整的可追溯性）；5）无需更换或充电电池，也无需佩戴者进行任何其他干预，即可自主运行多日；6）配备稳定的时钟，以便同步由同一受试者佩戴的多台设备的数据。按此设计、制造、测试并部署的穿戴式设备，

[2] 图注末尾的（数字）表示该图在 SPPDG 图像档案中的位置。

实现了可靠的生理测量能力，且体积小巧，有望成为一套实用的临床工具，用于在患者日常生活环境中对其进行监测。我们还证明，可以通过短距离和长距离无线连接及有线连接，将患者居家环境中的监测数据传回医疗中心，并对采集的原始数据进行近实时分析 [20]。

3. 向临床质量级穿戴式生物分析物测量装置的演进

临床同事提出的下一项需求，是能够以非侵入方式，在数天至几周的时间内测量并记录自由生活患者（而非医院或诊所环境中的患者）的血氧饱和度；他们还询问，是否也能测量其他天然存在的分析物的浓度。我们与临床合作者希望将这些额外的测量方式集成到微型、持久耐用的穿戴式设备中，这些设备正是他们指定的目标形态。

关于血氧饱和度的测量，我们以该领域的既有研究为起点。我们首先回顾了自 1935 年开始并此后持续发展的、关于非侵入式测量血氧饱和度技术的大量研究。1935 年，Matthes 首次展示了利用基于两个光学波长的光学技术实现这一能力[22], , 随后 Milliken [23] 和 Goldie [24] 于20世纪40年代初进一步发展了这项技术。此外，Wood 及其同事[25-35]也于20世纪40年代初为该领域作出了重要贡献。然而，由于这项工作是在美国陆军航空队[主持下开展的（资金由梅奥诊所提供，作为对第二次世界大战科学工作的贡献]），Wood 团队直到 1947 年及之后才得以发表研究结果[36] , 这是因为战时限制发布“敏感”信息。与[22-24], 中所述的工作一样，Wood 的耳夹式血氧计采用了两个光学波长，但还配备了一个压力驱动柱塞，可将血液从耳廓上缘（即外耳上部）排出，从而形成无血红蛋白组织基线，并将其用于血液 O2 的计算（图 2）。以当今标准来看，这些设备既沉重又笨大，必须用胶带固定在受试者头部以提供机械支撑（图 3）。梅奥开发的设备曾用于第二次世界大战期间的人体离心机研究，研究对象是在人体离心机上经历过载诱发的意识丧失（G-LOC）的人体受试者；该离心机为全尺寸设备（图 3 中可见部分），安装于梅奥诊所。直到 20 世纪 60 年代初，这些耳夹式血氧计仍在水星计划宇航员座椅的离心机研究中使用，且未作重大改动。

体表血氧测量技术不断发展。下一项重大进展称为脉搏血氧测定（原始连续血氧测量的一种变体），由青柳和岸于 1972 年首次描述[37-39], , 并在随后几十年中不断改进。脉搏血氧测定方法在临床应用中有效取代了最初的非脉动式方法（见下文）。数十年来，商业行业通过采用新组件改进硬件，并借助算法和软件扩展来提升所采集数据的实用性和准确性，从而拓展了脉搏血氧测定的应用，例如[40]。2000 年，Masimo 推出了一种称为信号提取技术（SET）[41], 的技术方案，其中开发了五种专有算法，用于

去除由静脉循环变化引起的动脉氧合波形中多余的波动，从而提供更准确的动脉氧合信号。



图2：梅奥诊所研发的耳夹式血氧计，展示了灯和柱塞完全压向光电探测器的状态，约摄于1943年。（42175）



图3：志愿者坐在梅奥诊所人体离心机的驾驶舱内，右耳佩戴耳夹式血氧计（白色箭头所示），约摄于1962年（照片由 Don Hagland 惠允）。（1954）[3]

[3] 图注后面的（数字）表示该图在 SPPDG 图像档案中的位置。本例中，照片约摄于1962年，是该档案中的第1,954条记录。

其他研究者继续记录并深入阐释血液血氧测定所依据的生理和光学过程；参见 Severinghaus 对血氧测定早期发展的精彩综述[39], , 以及 Mannheimer 对这一过程的光学物理和血流动力学的阐述[42]。到2010年，由患者床边的台式设备通过电缆供电的“指尖式”血氧计已开始投入使用。这些有线夹式设备夹在患者的食指上，采用“透射式血氧测定”，也就是说，不同波长的两个或多个发光二极管（LED）发出的光穿过手指，再由一个或多个固态光电二极管检测残余光。

为了将无创分析物检测与测量功能集成到计划中的独立式穿戴设备中，我们需要找到符合心电图／运动单元物理外形尺寸限制的光学组件。我们的运动与心电图单元由小型电池供电。我们将分析物检测能力视为对原有基础功能的补充。因此，我们需要满足这些设备在尺寸和功耗方面的限制，其中电池限制最为重要。有线设备中使用的消费级发光二极管比小型电池所能支持的功耗更高。此外，发光二极管的发射带宽相对较宽（半高全宽[FWHM]为 20-70 纳米），中心频率也不确定；正如我们后来所证实的，这会降低其生成数据的质量（下文将讨论）。我们转而采用一类小型固态激光器，即垂直腔面发射激光器（VCSEL）。这种激光器不仅具有窄带发射特性（半高全宽光学带宽为 2-5 纳米），还可提供范围广泛的光学中心频率。

Koyama 等人报告了首个实用的室温非脉动（即连续波或 CW）垂直腔面发射激光器，时间为 1988 [43]。在美国国防高级研究计划局的资助 [44] 下，这些微型光源于 20 世纪 90 年代末和 21 世纪初加速发展。我们的设想是将少量经过频率选择的垂直腔面发射激光器，与同样微小的固态光电探测器配对使用，光电探测器可以是雪崩光电二极管（APD）或 PIN 光电二极管（PIN 二极管）。APD 的信号增益高于 PIN 二极管，但本征噪声也更大，因此我们的应用主要采用 PIN 二极管。PIN 二极管可经过选择，以覆盖一定范围的光学波长。将窄光谱的垂直腔面发射激光器与波长灵敏度较宽的 PIN 二极管结合后，不同波长的垂直腔面发射激光器发出的光便可照射到同一个 PIN 二极管上。此外，如果每个垂直腔面发射激光器的输出光均以独特的通断键控（OOK）伪随机脉冲序列（码分、信噪比增益）进行调制，并将 PIN 二极管与设备上的多通道相关器（即小型微控制器或定制相关器芯片）集成，那么就能以小巧的外形，同时准确地进行多种具有临床重要性的分析物的经皮测量。这与传统的脉搏血氧测定不同；在传统方法中，必须依次测量不同发光二极管的信号（因此每对测量值之间会产生时间偏移）。

垂直腔面发射激光器的窄发射线表明，其分析物测量特异性可达到相当高的水平，远胜于基于 Aoyogi 实现方案的基于LED的有线指尖脉搏血氧仪 [37-39], ；该方案于21世纪初开始用于医院。然而，要选择合适的垂直腔面发射激光器波长，我们需要比已发表文献中所能找到的数据更加精确的频率数据。正是对改进

波长分辨率、扩大波长测量范围以及增加波长测量参数的需求，促使我们决定设计并制造一台功能更全面的分光光度计，具体内容将在下文及 [1] 中讨论。有了这种更高分辨率、更全面的数据，设计一种可穿戴分析物传感器便显得可行；与当时市售产品相比，它能够显著扩展体内测量能力。我们着手开展了这项工作。正如上文所述，这种能力历经发展；在此基础上，实现一款功能扩展的自主式体表分析物测量单元，正是本文及 [1] 所述整个项目序列的最终目标。

由于我们不希望受限于通过手指的透射测量，因此研究了一种称为“反射式血氧测量”的替代方法：光线从下方的骨骼（例如额头处）反射回来，由光电探测器接收。对下方骨骼的要求也限制了穿戴式系统的放置位置。因此，我们又研究了第三种方法——“散射式”血氧测量：光源发出的光子射入皮肤，并由放置在距光源数厘米处的一个或多个光电探测器感测。进入光电探测器输入端的散射光子会获取并携带计算相关分析物浓度所需的光学信息。采用散射式血氧测量时，电池供电测量设备可放置在手腕、手臂或躯干上，也就是比放在手指上更不具侵入性。

4. 用于身体血氧测定法的最佳测量波长选择方法

接下来，在勾勒出这一概念性光学测量链后，我们需要一种方法来选择最佳波长，以测量活体内分析物的浓度，从而将正确的垂直腔面发射激光器集成到穿戴式设备中。为解决这一问题，我们中的一位（CRH）开发了一种稳健算法 [45, 46] ，用于选择最佳激发波长。采用算法选出的波长，可以测量样本中一组分析物的相对浓度和绝对浓度。

均质材料的比尔-朗伯定律 摩尔消光系数可以针对选定频率进行测量。然而，在“真实环境”中进行测量时，还必须考虑更多因素，例如扩散、非均质路径、反射，以及误差可能从输入端经测量系统传播，并进一步影响对接收器变化和非线性的考量。这种系统级方法要求对分析物特性进行更准确、分辨率更高的测量，包括扩散、反射、平均自由程变化、荧光、磷光和各种各向异性。我们对这类信息重要性的认识，得益于 [45, 46] 提供的指导。

然而，我们没有这些数据。因此，我们检索了已发表文献，寻找不同波长范围内各种血红蛋白形态的吸收曲线。此类曲线最早由 Barker 和 Tremper 于 1987年发表[47], , 随后又由 Tremper 和 Barker 于 1989年发表[48] （作者注明数据来源为 Biox/Ohmeda 的 Susan Manson，许多后来的作者也沿用了这一来源，这在该领域已被广泛接受），这些曲线在

图4的左右两个面板中均有重现和复绘；图7也取自相同的已发表文献。（注：这些曲线在某种绝对意义上可能正确，也可能不正确，但它们是我们当时能够获得的数据；这些曲线形状中的“错误”当然会对下文呈现的结果产生不利影响，但当时无从知晓。）接下来，我们检索已发表文献，以筛选出能够最准确测量四种血红蛋白形态（碳氧血红蛋白、高铁血红蛋白、氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白）浓度的波长。Lamego 等人 [40] 描述了八个“最佳”波长（610、620、630、655、700、720、800 和 905 纳米）。图4最右侧面板中以垂直线标示的波长与 Lamego 等人记录的波长相似，但并不完全相同。

该图左侧面板显示了根据[45,46] 算法计算出的四个波长，同时还提供了一种方法，用于计算所选波长组的质量因子，即“条件数”；数值越低越“好”。右侧面板中图4所示的八个波长取自[40] ，是文献检索的结果，其条件数计算为31.2；而该图左侧面板中四个波长的条件数计算为19.8，即使用较少波长时条件数更好。[45, 46] 算法提出了以下条件，所有条件都必须尽可能同时满足：1）每个选定的测量波长都应与其他波长尽可能分开；2）测量曲线在垂直方向（即消光系数轴）上应尽可能分开；3）不应选择消光曲线“陡峭”区域内的波长，因为曲线形状和/或其左右位置或垂直位置的细微差异，可能由组分变化或其他差异引起，进而导致最终测量结果出现误差（这项限制通常很难遵守）。最右侧面板中，610、620和630纳米这几个波长“彼此过于接近”。根据我们的算法，660、730、805和905纳米是“不错”的选择，不过610、620和630纳米这几个波长会降低整体条件数。

我们算法选出的四个波长显示在图4的左侧面板中，这些波长部分违反了上述基本规则；波长在一定程度上受到曲线形状本身的限制。此外，还有第五条曲线，标记为“Penalty”，我们将其纳入其中，是为了考虑到某些垂直腔面发射激光器比其他激光器更难制造且成本更高这一事实；随着制造工艺的发展，这条曲线的形状会随时间发生变化 [由 M. Hibbs-Brenner（Vixar Corporation）提供，*ca*。2010]。如果不将惩罚曲线纳入计算，所选波长将会有所不同，并且可能会更严格地遵循上述指南。

最后，请注意图4右侧最右面板底部新增的小型钟形曲线。该面板展示了商业供应商发布的波长 [40]。这些钟形曲线说明，发光二极管在其中心频率两侧产生的波长分布范围；如上所述，其半高全宽可达 20–70 纳米。由此，发光二极管产生的波长分量彼此重叠，进而降低光电探测器电路测得的信噪比，因为每个光源都会携带对其他光源而言理想情况下应处于带外的“信息”。垂直腔面发射激光器

产生的半高全宽波长仅有几纳米宽，不会产生这些伪影成分，或至少能将其降至最低，因此值得用它们取代发光二极管。

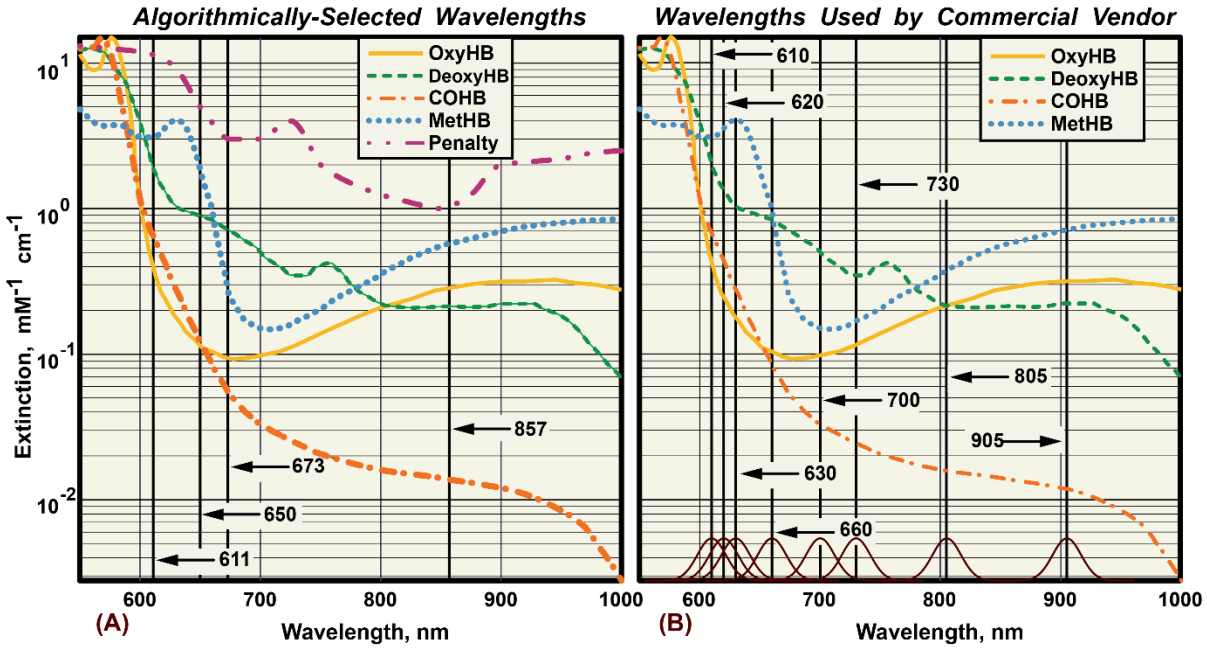


图4：氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、碳氧血红蛋白和高铁血红蛋白的消光系数随波长的变化（左图为四个算法选出的最大线性无关波长，右图为商业供应商选出的八个波长）。假设使用窄带垂直腔面发射激光器光源；不过，商业供应商通常采用发光二极管，其较宽的带宽和重叠情况由最右侧图底部的钟形曲线表示。条件数：左图：19.8；右图：31.2。(42003)

从图中可以清楚看出，能够进行有效血红蛋白测量的光学波长范围约为450纳米至1000纳米。下文将指出，采用类似的实现方式也可以测量其他几种分析物，但所需波长范围需要向下扩展至200纳米，向上扩展至2000纳米。

第5节 改进分光光度计的必要性及我们的实现方法

以上结果表明，只要在较宽的波长范围内获得良好的连续光吸收数据，这里所述的算法便能选出最佳波长，进而选出合适的垂直腔面发射激光器，从而检测个体血液中浓度足够、自然存在的一种或多种分析物；测量由自主运行的电池供电（即无需连接外部设备！）穿戴式设备完成。我们还认识到，实验室样本所提供的光学参数越多，我们就越能准确地选出最佳垂直腔面发射激光器波长。为了收集所需数据，我们需要一台能够在多种生理样本（例如全血、血浆、淋巴液等）中同时测量多种光学参数的分光光度计。

对市售分光光度计的调查证实，当时并不存在这样的设备。市售型号只能测量两个参数，即透射和后向散射，而且缺少大多数所需的操作功能。我们还检索了相关文献，以了解其他研究团队是否开发出了性能强大的分光光度计，并可能发表了针对一种或多种自然存在的分析物的高精度吸收曲线。我们发现，有些研究在理论层面取得了进展，有些则通过实际硬件实现了相关技术 [49-52] ，涉及一些我们认为重要的参数；然而，没有任何设备能够对如此多的参数进行检测，而我们的研究表明，这些参数在物理上或许能够实现，在临床上也具有相关性。此前发表的若干论文对这些设备特性的描述较为有限。因此，我们决定设计并制造一种光学仪器，使其能够在很宽的光谱范围内，以极短的时间测量更多此类参数。我们的目标是建立一组基线数据，为下一步设计所需的自主穿戴式设备奠定基础。在简要介绍此处开发的分光光度计之后，我们将再讨论我们认为重要的扩展测量参数的价值。

第5节1. Mayo双积分球分光光度计（MDISS）：关于为可穿戴分析物测量单元选择光学波长的经验教训

这里只概述 MDISS 的特性；完整说明见 [1]。从功能角度来看，我们认为 MDISS 是贝克曼DU分光光度计的多代后继产品 [53-55]；此外，我们希望通过结合多项定量功能特性，扩展前文提及的实验设备的能力，包括：宽广的波长测量范围（190-2750 纳米）；高波长准确度和高波长精密度（半高全宽约为 1 纳米）；精细的波长分辨率（波长步长为 0.1-5 纳米）；高振幅灵敏度；快速、自动化的测量能力；同时采集漫反射（DR）、漫透射（DT）和未散射透射（UT）能量；逐脉冲监测输入能量，以获得高准确度的能量值（可选荧光和光声采集）；并且灵活适配各种样品架类型和容积，包括用于测量高压环境下血氧饱和度特性的高压（最高 30 个大气压 [450 psi]）样品池。我们还试图减轻可能导致参数测量误差的因素，具体如下文所述。图 5 是该设备早期版本的照片。

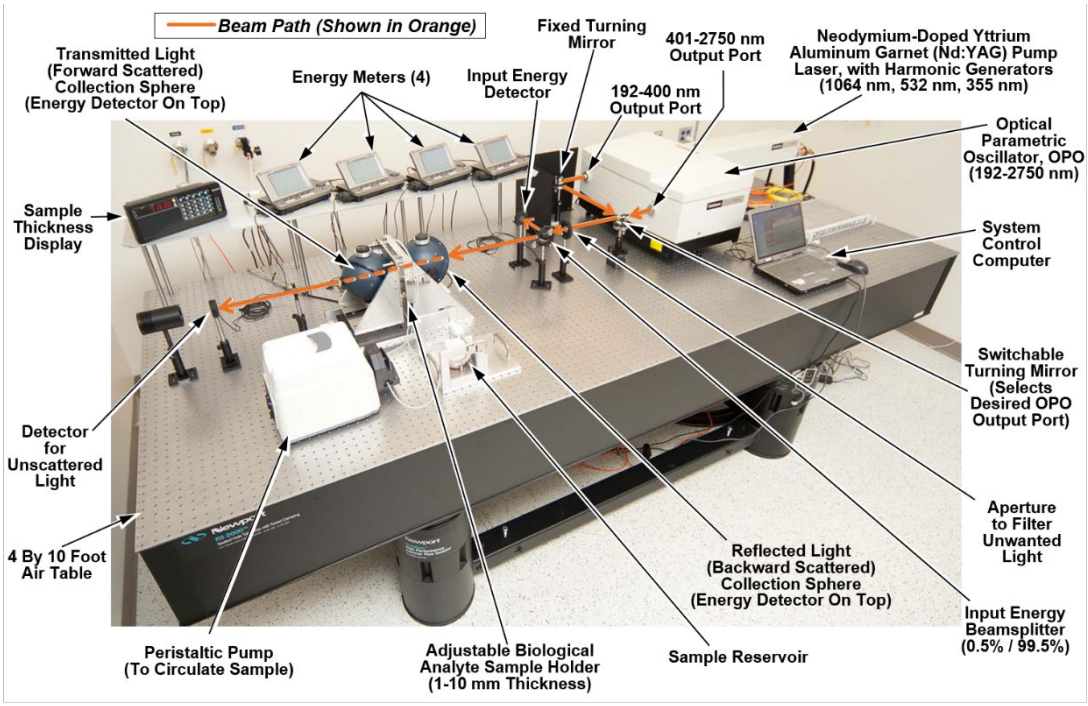


图5：双积分球分光光度计系统（窄线宽泵浦激光器与可调谐光学参量振荡器耦合，可在192-2750纳米波长范围内对生物分析物进行精确的光学表征。(44414)

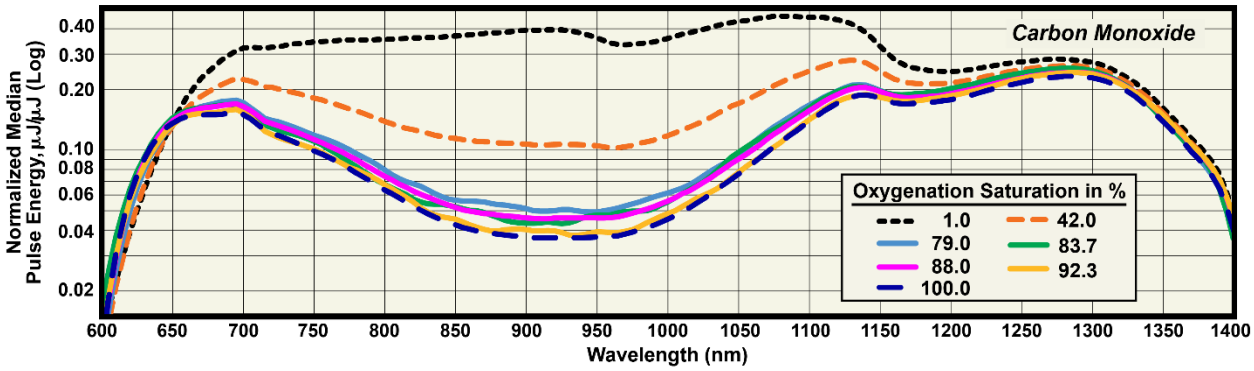


图6：使用MDISS测得的一组光谱透射曲线，涵盖六种氧饱和度，每隔2纳米取一个波长点，波长范围为800纳米。本例中的脱饱和气体是一氧化碳（注意其等吸收点在650纳米处；若脱饱和气体为二氧化碳，则等吸收点会在800纳米处）。(46584)

5.2. MDISS设计权衡

MDISS系统的设计需要权衡各种成本，包括资金、时间（开发时间和实际测试时间）以及具体性能参数。一个具体性能参数权衡的例子是，优先考虑波长范围，而非探测器的绝对能量灵敏度。我们接受了这一选择，以应对分析物特性方面的诸多未知因素，因为我们此前并不了解

在整个波长范围内，某一分析物可能呈现最大振幅差异的那些子区域。对宽光学带宽传感器的这一要求，使得采用具有宽波长范围（190–12,000 纳米）的热释电传感器，以及采用可产生 192 至 2750 纳米能量的光学参量振荡器（OPO）成为合理选择。如果发现即便具备宽带能力，仍需要更高的灵敏度，则可以采用其他探测器，但代价是带宽会缩小。正如在使用不同脱氧气体进行血红蛋白和氧合表征时所发现的，我们需要检测的大多数变化都发生在 600–1200 纳米范围内。

此后，MDISS 投入运行时所测得的结果进一步印证了这一基础理论，二者相辅相成。若没有这台机器——其设计和建造均基于这样一个假设：从 [45, 46] 中获得的指导是正确的——那么机器所展示的许多结果（甚至大多数结果）将无从获得，而这些结果对于设计准确的可穿戴分析物测量单元既有效又必不可少。

除了血红蛋白组分，无创光学传感还可用于测量其他具有重要临床意义的生理和生化变量。例如，图7展示了近红外范围（1350 纳米至 1850 纳米）内血糖、血液蛋白质和血脂的吸收曲线。与图4一样，这些波形是在检索公开文献后确定并采用的。图中还提供了水的吸收曲线以供比较。根据算法确定并由图中的垂直线标示出适当的传感波长后，即可检测并测量葡萄糖、脂质、蛋白质，甚至测量全身水量或中心血容量。

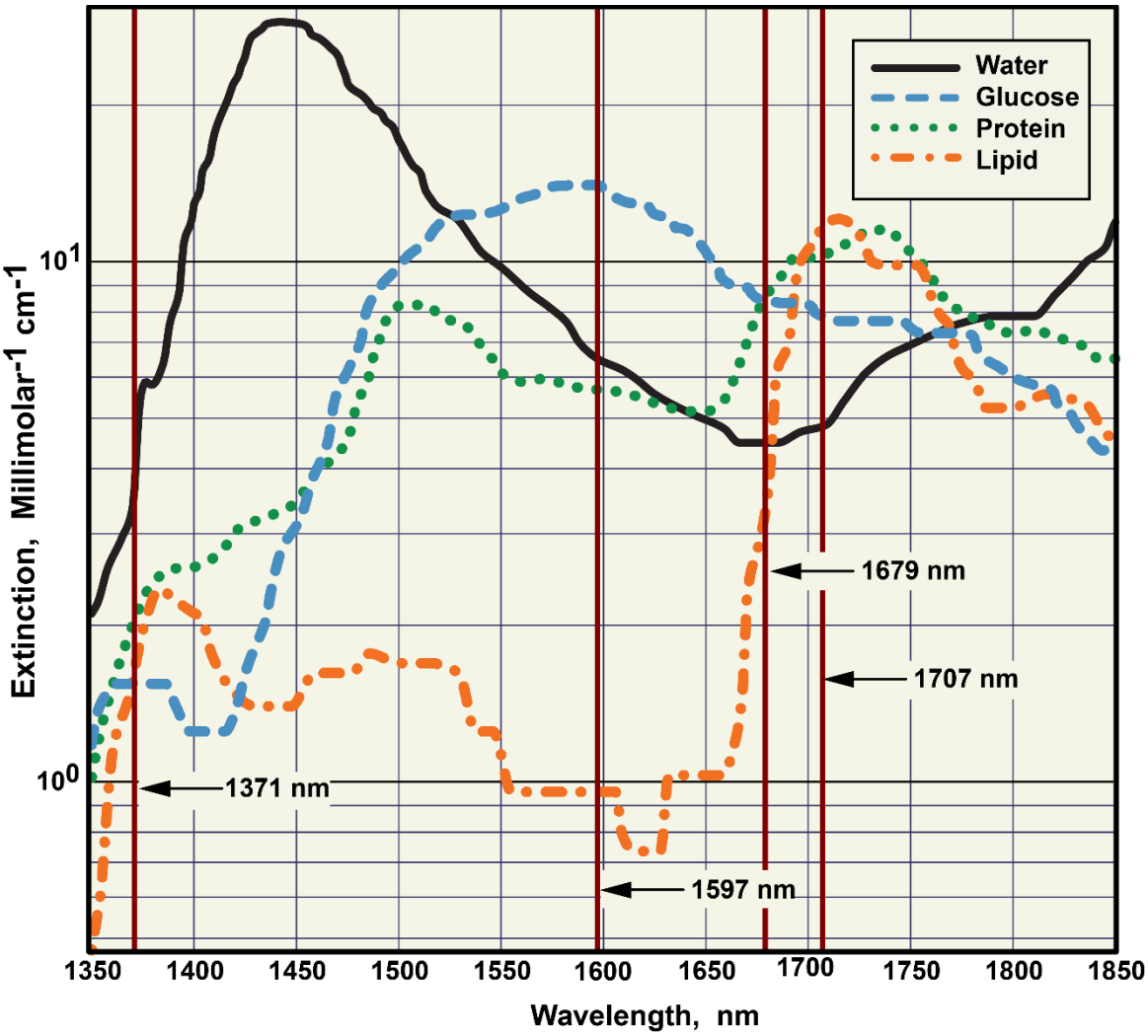


图7：假设使用带宽为1纳米、波长彼此最大程度独立的理想光源，水、蛋白质和葡萄糖的消光系数随波长的变化。条件数：10.9。(41964)

6. 这项工作的长期目标

这个多阶段项目的长期目标是建立足够的技术基础，以便设计小型、电池供电、配备微控制器的穿戴式设备，使其能够以高精度实时测量并记录血氧饱和度、血液中的一氧化碳含量以及其他临床相关分析物的浓度。第一阶段的研发成果是MDISS仪器，旨在提供上述具有临床决策价值的数据。下一步（[55], 中有所介绍）是为电池供电设备制作原型，配备电气和光学组件，以持续进行这些测量；同时，设备的外形尺寸须足够小，才能集成到图1所示的穿戴式设备版本中，并投入临床实践。此外，尽管我们没有沿着这条路径推进，MDISS系统的商业版本也可用作研究

仪器；或者，可采用波长范围缩小和/或成本较低、针对部分分析物的版本，以提高临床诊断用途的常规检测通量。

7. 摘要

我们介绍了消费级穿戴式生理测量设备的发展历程。随后，我们回顾了20世纪40年代上半叶早期开展的研究，这些研究推动了穿戴式血氧饱和度设备的发展。接着，我们回顾了自己在2010年代认识到的需求：对具有医学意义的血液分析物的光学特性进行更高质量的实验室测量（例如，关键血液分析物的氧饱和度随波长变化的特性）。我们进一步开展了这项研究，设计出分光光度计 MDISS，其灵敏度和特异性足以帮助我们收集新的、基于光学的血液特征数据 [1]。我们还着手利用本文及 [1] 中报告的结果，开发一种新技术穿戴式设备，其工作原理与传统脉搏血氧测定略有不同。尽管穿戴式设备是我们的主要最终目标，我们也强调了利用宽波长范围、高波长分辨率的光学分析物数据所带来的益处。我们需要一台具备现有设备所不具备能力的仪器；这些新数据将支持未来简化和优化穿戴式监测设备的工作。

利益披露

作者声明不存在利益冲突。尽管多项专利涵盖了本研究的不同方面，但这些专利均未用于许可牟利。

致谢

我们谨此感谢以下人士多年来对本项目的贡献：Charles Burfield、Anthony Ebert、Theresa Funk、Nicholas Klitzke、Steven Polzer、Jason Prairie 和 Steven Schuster；以及 Franklyn Cockerill、Kendall Cradic、Graham Cameron、E. Rolland Dickson、Stefan Grebe、Ravinder Singh 和 Nathan Harff 医生。研究中使用的临床材料由梅奥诊所检验医学与病理学部制备，并由该部门使用其标准临床实验室工具为我们进行处理。

参考文献

[1] Schwab, DJ, CR Haider, G Delp, SK Grebe, and BK Gilbert,《用于血液和组织样本体外光学分析的实验型双积分球分光光度计（含分析物测量结果示例）》*MDISS* 曲线技术报告，SPPDG，梅奥诊所，明尼苏达州罗切斯特，技术报告，Mayo-SPPDG-R22-16-R0，2022年12月21日。doi:10.48550/arXiv.2212.08763[2] Crouter, SE, PL Schneider, M Karabulut, and DRJ Bassett：《10种电子计步器在测量步数、距离和能量消耗方面的有效性》《运动与锻炼中的医学与科学》，35(8)，2003年。doi:10.1249/01.MSS.00000789 ~~32.61440.A2[3] Yang, C-C~~ and Y-L Hsu：《基于加速度测量的可穿戴运动检测器在身体活动监测中的综述》《生物力学与生物医学传感器》，10(8):7772-7788，2010年8月20日。doi:10.3390/s100807772

[4] van Someren, EJW, BFM Vonk, WA Thijssen, JD Speelman, PR Schuurman, M Mirmiran, and DF Swaab：《用于长期记录震颤和运动持续时间及强度的新型Actigraph》，IEEE生物医学工程汇刊，45(3):386-395，1998年3月。doi:10.1109/10.661163[5] Patel, S, K Lorincz, R Hughes, N Huggins, J Growdon, D Standaert, M Akay et al.：《使用可穿戴传感器监测帕金森病患者的运动波动》，生物医学信息技术，IEEE Trans，13(6):864-873，2009年11月4日。doi:10.1109/TITB.2009.2033471[6] Ried-Larsen, M, JC Brønd, S Brage, BH Hansen, M Grydeland, LB Andersen, and NC Møller：《四代Actigraph活动监测仪在机械条件和自由生活环境中的比较》，行为营养与身体活动，Intl Jour，9(1):113，2012年9月12日。doi:10.1186/1479-5868-9-113[7] Freedson, P, HR Bowles, R Troiano, and W Haskell：《使用可穿戴监测器评估身体活动：监测器校准和现场使用建议》，Med Sci Sports Exerc，44(1):S1-4，2012年1月。doi:10.1249/MSS.0b013e3182399b7e[8] Fortune, E, M Tierney, CN Scanaill, A Bourke, N Kennedy, and J Nelson：《针对类风湿关节炎患者的活动水平分类算法：使用Shimmer可穿戴传感器》，载于2011年IEEE国际医学与生物工程学会会议论文集，波士顿，马萨诸塞州，2011年8月30日，第3059-62页。doi:10.1109/IEMBS.2011.6090836[9] Schimpl, M, C Lederer, and M Daumer：《使用Actibelt平台开发并验证一种在自由生活环境中测量步行速度的新方法》，PLOS ONE，6(8):e23080，2011年8月5日。doi:10.1371/journal.pone.0023080[10] Schimpl, M, C Moore, C Lederer, A Neuhaus, J Sambrook, J Danesh, W Ouwehand, and M Daumer：《使用移动加速度测量研究健康自由生活个体步行速度与年龄之间的关联——一项横断面研究》，PLOS ONE，6(8):e23299，2011年8月10日。doi:10.1371/journal.pone.0023299[11] Bliley, KE, DJ Schwab, DR Holes, III, PH Kane, JA Levine, ES Daniel, and BK Gilbert：《使用MEMS加速度计测量身体姿势和行走的紧凑型系统设计》，载于第19届计算机辅助医疗系统会议（CBMS'06）论文集，IEEE国际会议，盐湖城，犹他州，2006年6月22日，第335-340页。doi:10.1109/CBMS.2006.73[12] Bliley, KE, DJ Schwab, SK Zahn, KL Rowley, PH Kane, JA Levine, ES Daniel, and BK Gilbert：《姿势与活动检测器（PAD）的设计》，载于2007年8月22日至26日IEEE医学与生物学工程学会第29届年度国际会议论文集，2007年，第2659-2663页。doi:10.1109/IEMBS.2007.4352876[13] Bliley, KE, KR Kaufman, and BK Gilbert：《在受控条件下验证可穿戴运动传感设备性能的方法》，IOP Pub Ltd：《测量科学与技术》，20(4)，2009年2月27日。doi:10.1088/0957-0233/20 /4/045802[14] Hurd, WJ, MM Morrow, and KR Kaufman：《用于评估肢体功能使用的三轴加速度计分析技术》，肌电图与运动学杂志，23(4):924-929，2013年。doi:10.1016/j.jelekin.2013.03.010

[15] Lugade, V, E Fortune, M Morrow, and K Kaufman：“使用三轴加速度计测量人体运动的有效性——第一部分：姿势与运动检测”，《医学工程与物理》，36(2):169-176，2013年7月27日。doi:10.1016 /j.medengphy.2013.06.005[16] Fortune, E, V Lugade, M Morrow, and K Kaufman：“使用三轴加速度计测量人体运动的有效性——第二部分：不同步态速度范围内的步数”，《医学工程与物理》，36(6):659-669，2014年6月。doi:10.1016 /j.medengphy.2014.02.006[17] Fortune, E, VA Lugade, and KR Kaufman：“姿势与运动分类：三轴加速度计数量及解剖学位置的比较”，《生物力学工程杂志》，136(5):051003-051003，2014年4月10日。doi:10.1115/1.4026230[18] Morrow, MMB, WJ Hurd, E Fortune, V Lugade, and KR Kaufman：“不同步态速度下腰部和下肢的加速度：为现场研究选择活动监测器提供参考”，《应用生物力学杂志》，30(4):581-5，2014年8月。doi:10.1123/jab.2013-0264[19] Gilbert, BK, CR Haider, DJ Schwab, CL Felton, OH Kantarci, IT Croghan, MJ Shea, and ES Daniel：“用于生物医学应用的测量质量级身体佩戴式、传感器无关的生理监测器”，《美国生物医学工程杂志》，5(2):34-66，2015年4月。doi:10.5923/j.ajbe.20150502.02[20] Gilbert, BK, ME Vickberg, DJ Schwab, CR Haider, OH Kantarci, IT Croghan, and RA Sainati：“面向医疗中心环境的无线家庭医疗保健监测系统的系统架构与实现”，《美国生物医学工程杂志》，5(4):116-129，2015年11月。doi:10.5923/j.ajbe.20150504.02[21] Schwab, DJ, CR Haider, CL Felton, ES Daniel, OH Kantarci, and BK Gilbert：“用于严苛环境的测量质量级身体佩戴式生理监测器”，《美国生物医学工程杂志》，4(4):88-100，2014年4月。doi:10.5923.j.ajbe.20140404.03[22] Matthes, K：“人类动脉血氧饱和度研究 [人体动脉血氧饱和度研究],”，Naunyn- Schmiedeberg实验病理学与药理学档案（德文），179(6):698-711，1935年11月。doi:10.1007/BF01862691[23] Millikan, GA：“血氧计：一种用于连续测量人体动脉血氧饱和度的仪器”，《科学仪器评论》，13(10):432，1942年9月14日。doi:10.1063/1.1769941[24] Goldie, EA：“一种连续显示人体循环血液氧饱和度的装置”，《科学仪器杂志》，19:23-25，1942年2月1日。doi:10.1088/0950-7671/19/2/302[25] Wood, EH and JE Geraci：“人体动脉氧饱和度的光电测定”，《实验室与临床医学杂志》，34(3):387-401，1949年3月。http: // www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18113925[26] Comroe, JH and EH Wood：“滤光光度计（血氧计）测量血氧饱和度”，《医学研究方法》，2(2):144-159，1950年。

[27] Wood, E：“血氧测定法”，载于《医学物理学》，第2卷，Otto Glasser 编。芝加哥：Year Book Pub，第664-680页，1950年。[28] Wood, EH：“单刻度绝对读数耳式血氧计”，梅奥诊所工作人员会议记录，25(14):384-91，1950年7月5日。[29] Crehan, EL, RL Kennedy, and EH Wood：“使用改良光电血氧计研究正常新生儿动脉血氧饱和度：初步报告”，梅奥诊所工作人员会议记录，25(14):392-7，1950年7月5日。[30] Wood, EH, JR Knutson, and BE Taylor：“人耳血液含量与动脉压的测量”，梅奥诊所工作人员会议记录，25(14):398-405，1950年7月5日。[31] Knutson, JR, BE Taylor, EJ Ellis, and EH Wood：“借助血氧计研究循环时间”，梅奥诊所工作人员会议记录，25(14):405-12，1950年7月5日。[32] Beard, EF and EH Wood：“使用耳式血氧计通过染料稀释法估算心输出量”，《应用生理学杂志》，4(3):177-87，1951年9月。doi:10.1152/jappl.1951.4.3.177[33] Nicholson, JW, III and EH Wood：“使用血氧计估算人体心输出量和伊文思蓝分布容积”，《实验室与临床医学杂志》，38 603，1 4 588 1951 00222143 51 90096 0 ( ): - Oct . https://www.translationalres.com/article/ - ( ) - /abstract[34] Takaro, T and EH Wood：“用于全血的氛钨比色皿血氧计”，《实验室与临床医学杂志》，38(5):777-9，1951年11月。[35] Homer, RW and HW Earl：“根据血氧计记录的染料稀释曲线简化计算心输出量”，《应用生理学杂志》，5(3):111-116，1952年9月。doi:10.1152/jappl.1952.5.3.111[36] Wood, A：“与Barry K. Gilbert的私人通信，谈及Earl Wood实验室于1943年开始进行详细医学测量”，2022年1月5日。[37] Aoyagi, T：“脉搏血氧计的诞生及其原理”，载于《麻醉教育与安全》。摘自日本临床麻醉学会第九届年会讲座，Kunio Suwa和Naosuke Sugai编。东京：克誠堂出版株式会社，第60-73页，1990年。[38] Aoyagi, T：“脉搏血氧测定：其发明、原理与未来”，《麻醉学杂志》，17(4):259-66，2003年11月20日。doi:10.1007/s00540-003-0192-6[39] Severinghaus, JW：“青柳卓雄：脉搏血氧测定法的发现”，《麻醉与镇痛》，105(6)，2007年。doi:10.1213/01.ane.0000269514.31660.09[40] Lamego, M, M Diab, and A Al-Ali：“生理参数置信度测量”。美国专利7,957,780，2011年6月7日授权。[41] Goldman, JM, MT Petterson, RJ Kopotic, and SJ Barker：“Masimo信号提取脉搏血氧测定法”，J Clin Monit Comput，16(7):475-83，2000年2月13日。doi:10.1023/a:1011493521730[42] Mannheimer, PD：“脉搏血氧测定中的光与组织相互作用”，《麻醉与镇痛》，105:S10-S17，2007年12月1日。doi:10.1213/01.ane.0000269522.84942.54[43] Koyama, F, S Kinoshita, and K Igga：“砷化镓垂直腔面发射激光器的室温连续波运行”，电子信息通信学会电子学汇刊，E71(11):1089–1090，1988年。[44] Towe, E, RF Leheny, and A Yang：“垂直腔面发射激光器发展历程的历史视角”，IEEE量子电子学精选主题期刊，6(6):1458-1464，2000年11月。doi:10.1109/2944.902201

[45] Haider, CR、GS Delp 和 BK Gilbert，《选择分子分析物某项性质的光学测量波长的方法和装置》。美国专利9,714,900，2017年7月25日授权。[46] Haider, CR、BK Gilbert、GS Delp 和 JA Rose，《用于改善时空变化测量焦点定位的光谱测量系统和方法》。美国专利商标局9,739,663，2017年8月22日授权。[47] Barker, Steven J 和 Kevin K Tremper：《脉搏血氧测定：应用与局限性》，《氧监测进展》，《国际麻醉学诊所》，25(3):155-175，1987年秋。[48] Tremper, Kevin K 和 Steven J Barker：《脉搏血氧测定》，《麻醉学》，70(1):98-108，1989年1月。doi:10.1097/00000542-198901000-00019[49] Kuenstner, J 和 K Norris：《近红外区域1000至2500纳米范围内的人血红蛋白分光光度法》，《近红外光谱学杂志》，2(2):59，1994年3月。doi:10.1255/jnirs.32[50] Andre, R、F Moritz、D Klaus、H Andreas 和 JM Gerhard：《400至2500纳米波长范围内循环人血的光学特性》，《生物医学光学杂志》，4(1):36-46，1999年1月1日。doi:10.1117/1.429919[51] Omar, A、S Wilhelm 和 M-G Klaus：《使用环形散射式脉搏血氧仪对血红蛋白组分浓度和分数氧饱和度进行光学无创计算》，《光学诊断与传感IV》，5325，2004年6月18日。doi:10.1117/12.529430[52] Maruo, K、T Oota、M Tsurugi、T Nakagawa、H Arimoto、M Tamura、Y Ozaki 和 Y Yamada：《获得无创近红外血糖监测校准模型的新方法》，《应用光谱学》，60(4):441-449，2006年4月。doi:10.1366 /000370206776593780[53] Beckman, AO、WS Gallaway、W Kaye 和 WF Ulrich：《贝克曼仪器公司的分光光度法史》，《分析化学》，49(3):280A-300A，1977年3月。doi:10.1021 /ac50011a710[54] Simoni, RD、RL Hill、M Vaughan 和 H Tabor：《经典仪器：贝克曼DU分光光度计及其发明者阿诺德·O·贝克曼》，《生物化学杂志》，278(49):79-81，2003年12月5日。doi:10.1016/S0021-9258(20)75750-9[55] 惠普：《使用惠普8450A紫外可见分光光度计进行化合物鉴定》，《分析化学》，51(12):1188A-1189A，1979年10月。doi:10.1021 /ac50048a728[56] White, C、CR Haider、DJ Schwab 和 BK Gilbert：《使用三波长垂直腔面发射激光器和硅雪崩光电二极管的紧凑型自由空间光学MIMO发射机和接收机演示》，《国际光学与应用杂志》，8(1):12-20，2019年。doi:10.5923 /j.optics.20190801.03