

# 基于小波去噪的神经网络软测量在血糖浓度估计中的应用<sup>①</sup>

刘国海, 谢志斌, 丁煜函

(江苏大学 电气信息工程学院, 镇江 212013)

**摘要:** 由于皮下间隙液葡萄糖的易测性和测量过程中传感器感染血液的低风险性, 皮下间隙液一直是血糖监测的首选位置. 但皮下间隙液葡萄糖浓度的变化总是滞后于血糖浓度的变化, 而且测量过程中会引入噪声, 不能准确地估测血糖值. 针对这一问题提出了一种基于小波去噪的神经网络软测量方法. 该方法先对与血糖相关的一些辅助变量进行去噪处理, 然后用来训练神经网络, 建立血糖软测量模型. 通过对 1 号、2 号成年人采集的仿真数据进行实验, 结果表明, 运用该方法得到的测量结果比皮下间隙液葡萄糖值具有更小的均方根误差、更好的信噪比、以及更小的测量延时.

**关键词:** 血糖; 皮下间隙液葡萄糖; 小波去噪; 软测量

## Application of Neural Network Soft-Sensing Based on Wavelet Denoising in the Blood Glucose Concentration Estimation

LIU Guo-Hai, XIE Zhi-Bin, DING Yu-Han

(School of Electrical and Information Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

**Abstract:** Subcutaneous interstitial fluid continues to be the preferred site for glucose sensing due to its easy access and lower risk of infection than that of the blood stream. But changes in subcutaneous interstitial fluid glucose are delayed with respect to changes in blood glucose. Besides, the sampling signals are inevitably influenced by noise in the measurement process. For the reasons above, a neural network soft-sensing method based on wavelet denoising is put forward to accurately predict blood glucose levels. In this method, some auxiliary variables associated with blood glucose are denoised and then used to train the neural network to establish the blood glucose soft-sensing model. The methodology is tested using the simulation data of NO.1 and NO.2 adult. Testing result shows that the blood glucose values obtained by this model has smaller root mean square error, better signal-to-noise ratio, and smaller measurement delay than subcutaneous interstitial fluid glucose values.

**Key words:** blood glucose; subcutaneous interstitial fluid glucose; wavelet denoising; soft-sensing

糖尿病是一种由于胰岛  $\beta$  细胞不能正常分泌足够的胰岛素而引起的一种慢性疾病, 已对人们的身体健康构成了巨大威胁. 世界卫生组织(WHO)公布全世界已有 2.9 亿人患有糖尿病, 并且预计到 2030 年这一数字要上升到 4.38 亿之多, 将成为全球第七大死亡原因. 糖尿病控制和并发症试验研究组(DCCT)<sup>[1]</sup>已经证明对糖尿病人进行强化治疗可以避免与糖尿病相关的

并发症的发生, 否则伴随而来的会有例如心脑血管疾病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病足等疾病, 都会极大地影响患者的身体健康. 规律地血糖监控、适量的药物注射对提高糖尿病的日常管理有很大帮助.

合理的药物注射剂量依赖精确的血糖估计. 目前, 皮下间隙液一直是人体血糖监测的首选位置. 因为传感器可以直接植入到人体皮下组织持续地监测皮下间

① 基金项目:江苏高校优势学科建设工程资助项目([2011]6);中国博士后科学基金(20110491359);江苏省博士后基金(1102109C)

收稿时间:2015-01-01;收到修改稿时间:2015-04-02

隙液中的血糖浓度<sup>[2]</sup>,而且与将传感器直接插入到血管中相比有更小的感染风险.然而皮下间隙液葡萄糖浓度并不能完全代替病人的血糖浓度,例如在血糖迅速升高或下降的时候,皮下间隙液葡萄糖浓度变化与血糖浓度的变化始终存在一个一阶惯性环节<sup>[3-5]</sup>,同时测量的过程中难免会引入噪声,这些都会影响血糖的精确测量.针对这问题,有人提出设计一些算法来抵消传感器延时.例如: Kerstin Rebrin 等人用重返延时及传感器电流抵消的方法对血糖进行估测<sup>[6]</sup>,取得了一定的效果.然而也存在一些没有解决的问题,如:(1)皮下间隙液葡萄糖延时给准确地获取校准因子、实时地估计抵消电流带来了困难,同时也降低了预测低血糖的精确性;(2)由皮下间隙液葡萄糖浓度重构血糖浓度的处理算法运用的是线性反卷积法,如果被用到含有非线性滤波器的系统中会有误差. Andrea Facchinetti 等人基于线性时不变血浆—间隙液葡萄糖动态模型,运用非参数去卷积法,由皮下间隙液葡萄糖监测数据重构血糖值<sup>[7]</sup>.该方法比皮下间隙液葡萄糖值更加接近血糖值,但仍存在一些问题,例如将血浆—间隙液葡萄糖动态模型用到日常生活状态中存在适用性问题,需要设计更加复杂的再校准程序来加以解决. Edward J. Knobbe 和 Bruce Buckingham 用扩展卡尔曼滤波来实时估测血糖浓度波动<sup>[8]</sup>. S. Shanthi 用扩展卡尔曼滤波算法训练神经网络来消除皮下间隙液葡萄糖信号中自带的噪声和延时<sup>[9]</sup>. Angel C. Freeland 基于由血糖到皮下间隙液葡萄糖模型,运用逆方法推算血糖浓度<sup>[10]</sup>.然而这些方法要么依赖精准的校准因子、复杂的再校准算法,要么需要知道皮下间隙液葡萄糖和血糖之间的精确数学模型,在实际应用中存在一定困难.

本文中,我们提出一种基于小波去噪的神经网络血糖浓度软测量方法.它通过葡萄糖代谢过程中输入输出数据,建立主导变量(血糖浓度)和辅助变量(皮下间隙液葡萄糖、胰岛素、碳水化合物)之间的神经网络软测量模型,不需要知道葡萄糖在人体中代谢的精确数

学模型,即可获得血糖浓度的软测量结果.由于用传感器测得的皮下间隙液葡萄糖浓度总是会混杂一定的噪声,而噪声的存在严重地干扰了信号的有效性,不利于进一步的信号分析和处理.因此,本文采用小波去噪的方法对噪声加以消除或减少,以便最大程度地提取出有用的信号,提高软测量的精度.

## 1 仿真数据获取

文中仿真实验数据来自 UVa/Padova T1DM 仿真软件<sup>[11]</sup>,该软件是建立在葡萄糖—胰岛素动态关系基础上的人体新陈代谢计算机仿真模型.它基于实际临床数据进行建模和仿真,是被 FDA(美国食品药品监督管理局)认可的计算机仿真软件,功能强大,仿真数据有很高的真实性,可以很好的模拟糖尿病人血糖代谢过程,并可以模拟对糖尿病人进行血糖控制,可作为前临床人体试验和具体控制策略测试的代替者.

通过选择糖尿病人模型和设定控制方案参数,可以得到仿真数据.文中数据具体获得如下:选取两个成年糖尿病人(1号、2号)作为研究对象,每个糖尿病人均用两种控制方案(方案1、方案2)获取两批数据,共4批数据(数据1-1、1-2、2-1、2-2).方案1的数据用来训练神经网络,方案2数据用来测试软测量模型的效果.方案1、2参数设定如表1所示.

其中  $T_{simul}$  表示仿真时长,  $T_{closed}$  表示闭环注射胰岛素开始时间,  $T_{meals}$  表示每日三餐开始时间,  $A_{meals}$  表示每餐摄取碳水化合物量,  $D_{meals}$  表示每顿用餐时长,  $Q_{basal}$  表示个体开环胰岛素基础注射量,其他为固定设置参数.

仿真实验设定为3天,每五分钟采集一次数据,共864个样本点.仿真后获得血糖浓度(BG)及与之相关的皮下间隙液葡萄糖浓度(CGM)、碳水化合物(CHO)、胰岛素注射量(*insulin*)共4个变量.为符合真实情况,UVa软件所输出的CGM上含有一定的噪声以模拟实际对病人测量时传感器引入的噪声.

表1 仿真参数表

参数	$T_{simul}(\text{hour})$	$T_{closed}(\text{hour})$	$T_{meals}(\text{hour})$	$A_{meals}(\text{g})$	$D_{meals}(\text{min})$	$Q_{meals}$	$Q_{basal}$	OB
方案1	72	48	7, 12, 19	40, 70, 60	15	total	quest	on
方案2	72	48	7, 12, 20	40, 60, 50	15	total	quest	on

## 2 小波阈值去噪

皮下间隙液葡萄糖浓度在测量过程中会受到噪声干扰,影响建模的效果,因此要对其进行去噪处理,

使去噪后的信号逼近真实信号.设信号满足如下表达式:

$$s(n) = f(n) + \sigma e(n) \quad (1)$$

其中,  $e(k)$  为噪声,  $\sigma$  为噪声强度,  $f(n)$  为原始信号. 小波变换就是要抑制  $e(k)$  以恢复  $f(n)$ , 从而达到去噪的目的. 小波阈值去噪通常通过以下 3 个步骤实现:

(1) 计算含噪声信号的小波变换. 即对  $s(n)$  做离散小波变换可得:

$$w_s(j, k) = w_f(j, k) + w_e(j, k) \quad (2)$$

其中,  $w_s(j, k)$ 、 $w_f(j, k)$ 、 $w_e(j, k)$  分别是含噪声信号、原始信号、噪声信号在第  $j$  层上的小波系数

(2) 对小波系数进行硬阈值处理. 硬阈值估计小波系数的公式为:

$$\tilde{w}_{j,k} = \begin{cases} w_{j,k} & |w_{j,k}| \geq \lambda \\ 0 & |w_{j,k}| < \lambda \end{cases} \quad (3)$$

其中,  $\lambda$  为阈值,  $\lambda = \sigma\sqrt{2\ln(N)}$ ,  $N$  为信号长度,  $w_{j,k}$  和  $\tilde{w}_{j,k}$  分别是信号去噪前、后小波变换系数.

(3) 进行小波逆变换. 对阈值处理后的小波系数  $\tilde{w}_{j,k}$  进行重构. 得到  $f(k)$  的估计信号  $\tilde{f}(k)$ , 即为去噪后的信号.

本文经过不断试验, 并依据滤波后 CGM 数据的性噪比来最终确定原始信号分解所用的小波基函数为 db4 小波. 在大多数情况下, 对原始信号进行 5 尺度分解滤波后, 可以获得很理想的信噪比<sup>[12]</sup>. 确定小波基函数和分解尺度后对输入变量 CGM 进行硬阈值去噪处理. 由于样本点比较多, 为更好地说明去噪后的效果这里选取区间在[300 700]的数据点, 对应效果图如图 1 所示. 可以看出, CGM 信号中含有大量噪声, 小波去噪处理后, 噪声被有效去除, 波形变得很光滑.

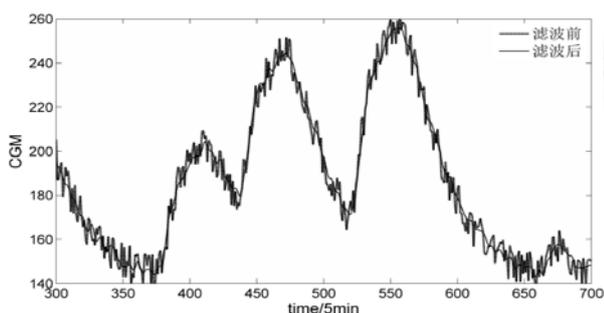


图1 CGM滤波前后对比

### 3 神经网络软测量

考虑如图 2 所示的一个单输出三层前向网络.

其输入节点数等于辅助变量数, 输出节点数等于主导变量数. 输入输出关系描述为:

$$\tilde{y}(k) = f_2 \left[ \sum_{i=1}^p v_i z_i(k) + v_0 \right] \quad (4)$$

$$z_i(k) = f_1 \left[ \sum_{j=1}^n w_{ij} x_j(k) + w_{i0} \right] \quad (5)$$

$$j = 1, 2, \dots, n; i = 1, 2, \dots, p; k = 1, 2, \dots, N$$

式中  $p$  为隐层节点数,  $n$  为输入节点数,  $N$  为样本总数,  $w_{ij}$  为输入层权值,  $v_i$  为输出层权值,  $z_i(k)$  为  $k$  样本第  $i$  个隐节点输出,  $\tilde{y}(k)$  为  $k$  样本输出节点的输出.  $f_1(x)$ 、 $f_2(x)$  为节点作用函数. 取

$$f_1(x) = \frac{2}{1 + e^{-2x}} - 1, \quad f_2(x) = x$$

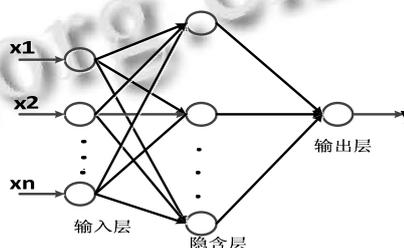


图2 三层前向网络

通过非线性寻优选择合适的权值, 使下面的目标函数最小:

$$E = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N \left[ y(k) - \tilde{y}(k) \right]^2 \quad (6)$$

亦即逼近关键变量和辅助变量之间的非线性函数关系  $F: x^n \rightarrow y$ . 其中,  $y(k)$  和  $\tilde{y}(k)$  分别表示第  $k$  个样本输出节点的实际输出和估计输出.

本文选用上图所示的单输出三层前馈网络构造软测量模型. 为体现系统的动态特性, 对 CGM、CHO 和 insulin 三个辅助变量分别进行三次延时处理, 得到 12 个辅助变量 (CGM、CGM-1、CGM-2、CGM-3、CHO、CHO-1、CHO-2、CHO-3、insulin、insulin-1、insulin-2、insulin-3).

由于辅助变量的单位不一样, 各变量数据的范围差别比较大, 会导致神经网络收敛速度慢、训练时间长, 要对这些变量归一化处理, 使数据映射到 [0,1] 区间中.

根据 kolmogorov 定理, 网络输入层有 12 个节点, 选取网络隐层节点数为 25, 建立结构为 12-25-1 的网络, 取隐层作用函数为双曲正切 S 型传递函数 (Tansig), 网络学习函数选择梯度下降权值/阈值学习函数 (learngd). 具体实验框图如图 3 所示.

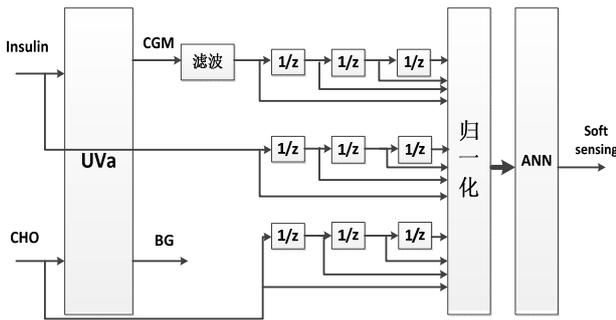
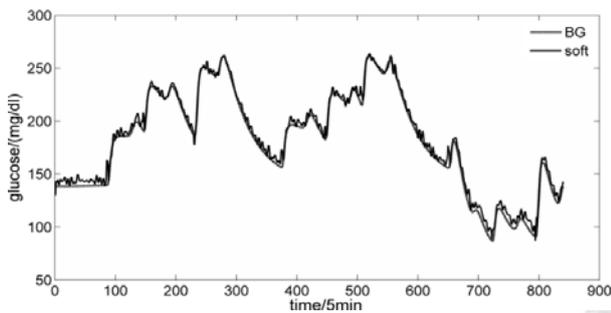


图 3 实验结构框图

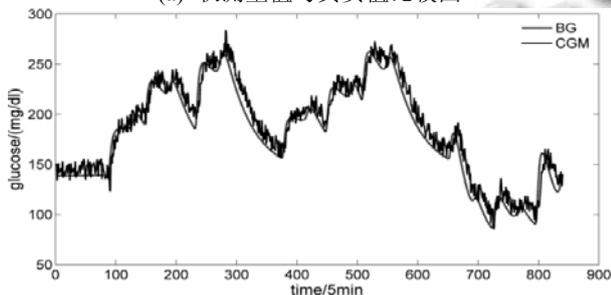
### 4 试验结果分析

基于图 3 的实验结构框图，首先对获得的数据进行小波预处理，再用滤波后的数据训练神经网络，建立血糖浓度软测量模型。用 Levenberg-Marquardt 训练算法对神经网络训练 500 次，结束训练，保存神经网络参数。

为了说明基于小波去噪的神经网络软测量模型确实比皮下间隙液葡萄糖更能准确的预测人体血糖值，对两位成年人在方案二下采集的数据进行测试。图 4a 和图 4b 分别是 1 号成年人血糖的估计值和皮下间隙液葡萄糖值与血糖真实值的比较图。



(a) 软测量值与真实值比较图

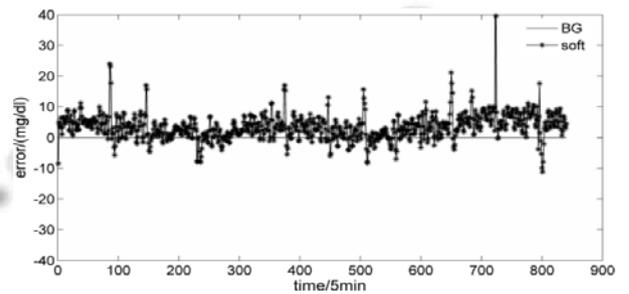


(b) 皮下间隙液葡萄糖值与真实值比较图

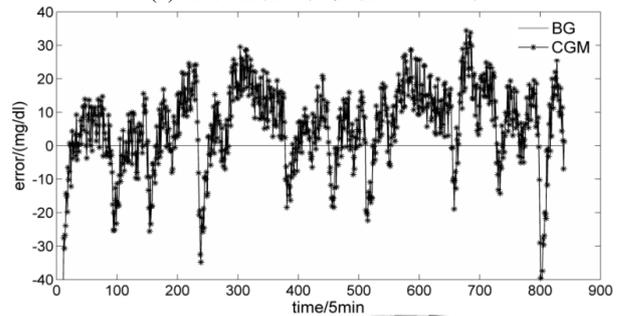
图 4 1 号成年人糖尿病人血糖浓度仿真结果

由图可以看出，如果单纯用皮下间隙液葡萄糖值来代替真实血糖值会有较大误差。传感器在测量过程中会引入噪声，干扰正常血糖值的读取，而且皮下间

隙液葡萄糖与真实血糖浓度变化之间存在传递延时以及过高地估计低血糖的特点。误差较大的测量会给病人合理地注射胰岛素剂量带来困难。对比发现从曲线的平滑性、准确性及延时性三方面来看，软测量估计的血糖更加接近真实值。为了进一步说明软测量的估计精度，图 5a、b 给出了误差曲线图。可以看出用神经网络预测的血糖浓度的误差曲线比皮下间隙液葡萄糖浓度更加集中地分布在“0”线周围，且具有较小的波动。



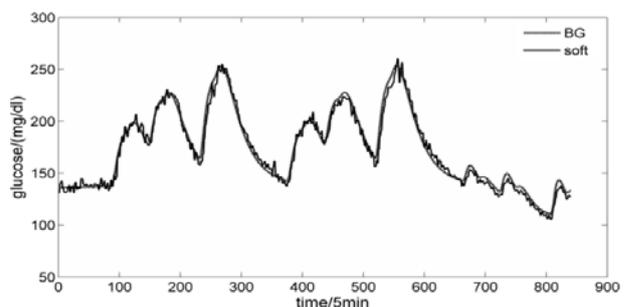
(a) 软测量值与真实值误差曲线



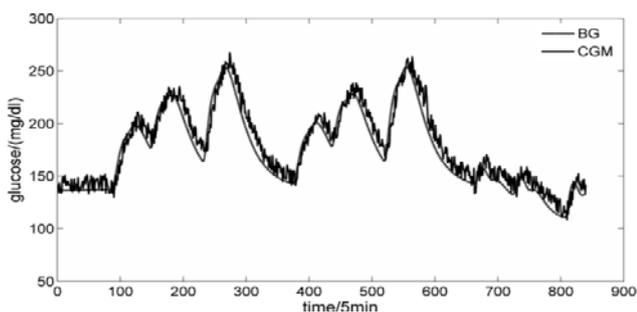
(b) 皮下间隙液葡萄糖值与真实值误差曲线

图 5 1 号成年糖尿病人血糖浓度误差曲线

为了说明对于不同个体本文提出的软测量方法同样比皮下间隙液葡萄糖更加接近实际值，对 2 号成年糖尿病人按照上述方法采集数据，测试模型的准确性。图 6、图 7 分别是 2 号成年糖尿病人血糖浓度波动曲线图和误差分布图。具体图解可参考上面的 1 号成年糖尿病人。

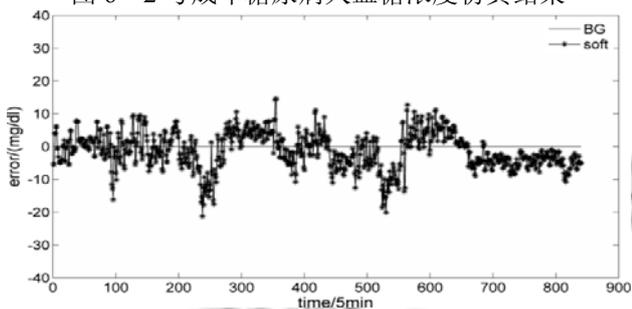


(a) 软测量值与真实值比较图

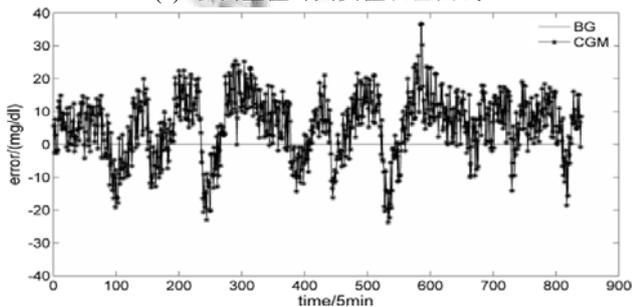


(b) 皮下间隙液葡萄糖值与真实值比较图

图 6 2 号成年糖尿病人血糖浓度仿真结果



(a) 软测量值与真实值误差曲线



(b) 皮下间隙液葡萄糖值与真实值误差曲线

图 7 2 号成年糖尿病人血糖浓度误差曲线

表2用性噪比( $R_{sn}$ )、均方根误差( $RMSE$ )两个指标数据定量地分析说明本文方法的有效性. 设估计值为,  $x(n)$  真实值为  $x'(n)$ , 则信噪比定义为:

$$R_{sn} = 10 \log \left[ \frac{\sum_n x(n)^2}{\sum_n (x(n) - x'(n))^2} \right] \quad (7)$$

估计值与真实值的均方根误差定义为:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_n (x(n) - x'(n))^2}{n}} \quad (8)$$

从表2可以看出, 较皮下间隙液葡萄糖值, 软测量值更加接近血糖真实值, 提高了血糖预测精度.

表2 *soft* 与 *CGM* 的性能比较

性能指标	$R_{sn}$		$RMSE(mg/dl)$	
	<i>Soft</i>	<i>CGM</i>	<i>Soft</i>	<i>CGM</i>
1号成年人	31.1	23.9	4.1	10.2
2号成年人	31.9	24.6	3.9	9.3

## 5 总结

本文提出的基于小波阈值去噪的神经网络软测量模型成功地滤除了皮下间隙液葡萄糖信号中的噪声, 很好的消除了生理上的时间延时, 具有血糖浓度预测精度高, 模型构造简单等特点, 在低血糖/高血糖预警系统的研发和闭环人工胰腺控制输入的精确估计等方面具有很高的理论与应用价值.

## 参考文献

- 1 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329(14): 977-986.
- 2 沙宪政. 皮下植入式葡萄糖传感器的研究进展. *国外医学: 生物医学工程分册*, 2003, 26(1): 42-48.
- 3 Meyerhoff C, Bischof F, Sternberg F, Zier H, Pfeiffer EF. On line continuous monitoring of subcutaneous tissue glucose in men by combining portable glucosensor with microdialysis. *Diabetologia*, 1992, 35(11): 1087-1092.
- 4 Pickup JC, Shaw GW, Claremont DJ. In vivo molecular sensing in diabetes mellitus: an implantable glucose sensor with direct electron transfer. *Diabetologia*, 1989, 32(3): 213-217.
- 5 Velho G, Froguel P, Reach G. Determination of peritoneal glucose kinetics in rats: implications for the peritoneal implantation of closed-loop insulin delivery systems. *Diabetologia*, 1989, 32(6): 331-336.
- 6 Rebrin K, Sheppard NF, Steil GM. Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: revisiting delay and sensor offset. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2010, 4(5): 1087-1098.
- 7 Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C. Reconstruction of glucose in plasma from interstitial fluid continuous glucose monitoring data: role of sensor calibration. *Journal of*

- Diabetes Science and Technology, 2007, 1(5): 617–623.
- 8 Knobbe EJ, Buckingham B. The extended Kalman filter for continuous glucose monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2005, 7(1): 15–27.
- 9 Shanthi S, Kumar D. Neural network based filter for continuous glucose monitoring: online tuning with extended Kalman filter algorithm. *WSEAS Trans. on Information Science & Applications*, 2012, 9(7).
- 10 Freeland AC, Bonnacaze RT. Inference of blood glucose concentrations from subcutaneous glucose concentrations: applications to glucose biosensors. *Annals of Biomedical Engineering*, 1999, 27(4): 525–537.
- 11 Dalla MC, Micheletto F, Lv D, Breton M, Kovatchev B, Cobelli C. The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator new features. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2014, 8(1): 26–34.
- 12 Jiang H, Liu G, Mei C, Chen Q. Qualitative and quantitative analysis in solid-state fermentation of protein feed by FT-NIR spectroscopy integrated with multivariate data analysis. *Analytical Methods*, 2013, 5(7): 1872–1880.