

三、研究計畫內容（以中文或英文撰寫）：

（一）研究計畫之背景。請詳述本研究計畫所要探討或解決的問題、研究原創性、重要性、預期影響性及國內外有關本計畫之研究情況、重要參考文獻之評述等。如為連續性計畫應說明上年度研究進度。

本計畫書內容已於 111 年度申請並獲科技部一年補助，本次申請擬請求接續執行其第二年研發內容，已將前一年度計畫之相關執行成果延續。

一、計畫之背景及開發動機

新冠肺炎讓全世界在過去 3 年陷入混亂，這場疫情讓生活環境發生深刻變化，尤其是國民健康意識的抬頭，讓越來越多民眾開始注意生理相關的資訊，進而導致了智慧手錶、手環等穿戴式裝置在市場上的快速成長，各穿戴式裝置品牌應用功能從基本活動量計算、心率、睡眠監測，逐步具備多項運動、血氧、心電圖、壓力等更進階的生理數值量測及應用功能，未來在醫療應用的發展更為產業關注重點。

在醫療領域當中，血液是提供生理數據的重要來源之一，人體血液約占體重十三分之一，一個體重 65 公斤的人身上約有 5 公升的血液，而當失血超過 1/3 以上就有死亡的可能，正常情形下，紅血球的壽命約為 120 天；紅血球由骨髓製造完成，進入血液循環，負責運輸氧氣到體內各器官，到老化失去正常氣體交換的能力後，由網狀內皮系統的吞噬細胞負責清除，平均全身的血液 40 秒鐘即可經過心臟一次，心臟每次收縮約輸出 70 毫升血液。人體的血液分為血漿和血球兩部分，血漿約占全部血量的 55%，血球約占 45%。血漿略呈淡黃色，其成分中約 90%是水，7~8%是血漿蛋白，其餘為養分、廢物或氣體等。血漿中的蛋白質種類繁多，如抗體、激素、酵素等，具有各種重要功能。血球可分為紅血球、白血球和血小板等，分別具有協助氣體運輸、防禦疾病和血液凝固等功能。血液中的成分若有不正常的現象，就會引發許多疾病，例如血液中紅血球不足，造成攜帶氧氣的能力下降，就會形成貧血，而白血球的數量過多或過少則會形成白血病、嗜中性白血球低下、白血球減少症、骨髓增生不良症候群，血小板數量約在 15~40 萬之間，若超過或低於此數量血小板會出現功能障礙。血糖也是民眾需要去關心的生理數值之一，糖尿病患者因胰島素分泌不足或身體無法有效利用，所以造成血糖過高。當血糖超過腎臟的負荷時，血液中的糖分便會經由尿液排出，久而久之便可能會導致其他嚴重的問題，如心臟病、失明或腎臟病，國際糖尿病聯盟（International Diabetes Federation，簡稱 IDF）表示，2019 年全球大約有 4.63 億位成年人（20~79 歲）有糖尿病，估計到了 2045 年將會上升至 7 億。其中，65 歲以上的族群中，有 1/5 的人患有糖尿病。全球可能還有 2.32 億的糖尿病患者還未被診斷。

然而現今在臨床上量測血液通常需要使用按針這種侵入式的方式，這種方式會引起病患的疼痛、不適，並可能增加患者傳播傳染病以及感染的風險，同時在新冠疫情後，「不接觸的醫療」成為重要的新服務，遠距醫療的三大要素包含遠端監測、資訊傳輸、互動溝通，以病人為中心，且兼顧安全與公平。且隨著老齡化的現象，台灣扶養比自 2012 年起逐年上升。依據國家發展委員會推估，老年人口快速攀升，未來扶養比亦將隨之上升，2022 年為 42.2，預估於 2060 年超過 100，由此可知未來遠距照護也將是台灣需要面對的新課題之一，在醫護量能以及照護量能都不夠充足的情況下，若能建立一套感測系統能夠非侵入式的感測人體的血液相關數值，便於攜帶進行即時的照護量測，且透過資訊系統將這些資訊儲存或傳送給醫護端當作照護相關的資訊，能夠讓醫護更輕鬆且即時的掌握病患狀況，能夠讓民眾不須前往醫院就能為自己的健康把關，讓遠赴他鄉的遊子隨時接收家中長輩的生理數據，如此一來，將會讓台灣和智慧醫療和照護量能有更進一步的發展。

解決方案

光體積描記圖法(Photoplethysmography, PPG)目前已被視為穿戴裝置於量測心律、血氧、血壓估測的便捷量測方法，近年來，由於不同波長之 PPG 感測訊號可穿透到不同的皮膚量測深度，多波段 PPG (Multi-wavelength PPG, MW-PPG) 感測技術已漸受關注，甚至在非侵入式方面 PPG 訊號已可量測血氧與血壓的數值，然而對於其他血液生理數值其相關性卻是未知的，本計畫擬研製全波段 (All-wavelength, AW-PPG)感測系統，提供一種容易量測、非侵入式、多種生理資訊(Bio-matrix)的系統，增加 PPG 感測技術之量測波段以實現全波段感測並同時實現體積小且高取樣頻率之 AW-PPG 感測技術，且實際進入醫院進行生醫訊號的收集量測實驗，得到患者的 PPG 訊號以及血液相關資訊，例如:白血球計數、紅血球計數、血紅素、血比容、平均血球容積、平均紅血球血紅素量、平均紅血球血紅素濃度、血小板計數、血糖……等，而過往的 PPG 量測技術大多專注於某個波長下的反射光強度與時間的關係，然而本計畫認為在鄰近的波長之間也會存在著關係，因此將採集 3 維的 PPG 訊號 (Three Dimensional - PPG, 3D-PPG)，同時包含全波長、強度、時間的關係，這樣的訊號能夠擁有較一維訊號更多的特徵，將會更有利於人工智慧模型的訓練。

二、國內外研究暨產業現況、發展趨勢分析

(一)國內外研究發展方向

就 PPG 訊號對於生理數據量測的發展，目前市面上已有許多品牌將此技術商品化，例如蘋果的 Apple Watch、小米的智慧手環、Google 的 Pixel Watch……等等，但大多數的應用都是用來測量心率、血氧、睡眠品質等面向，用來量測血液相關的應用尚未問世，而在國外的期刊當中近年開始有一些研究投入於 PPG 量測血糖應用中，例如 Robert Avram 等人於國外頂尖期刊<Nature Medicine>中發表使用智慧型手機量測人體的 PPG 訊號，他們使用 Iphone 上的光源以及鏡頭，透過將手指置於光源上方並用鏡頭採集訊號的方式來進行量測，並用 DNN 模型來訓練 AI 模型，訓練模型的部分共採集了 55,433 人的訊號，並在第二個實驗群體共 7,806 人和來自三個診所的 181 名病患中進行驗證，DNN 在主要的驗證群體中達到了流行糖尿病的曲線下面積 0.766 (95% confidence interval:0.750 - 0.782; sensitivity 75%, specificity 65%)和在第二個驗證中達到 0.74 (95% confidenceinterval:0.723 - 0.758; sensitivity 81%, specificity 54%)，他們將 DNN 的輸出和受測者的年齡、性別、種族、BMI 一起納入回歸分析，曲線下面積為 0.83，DNN 在臨床的驗證中與其他驗證數據及表現相似，在有血紅蛋白數據的人群中，連續 DNN 的輸出與血紅蛋白之間存在顯著正相關 ($P \leq 0.001$)。

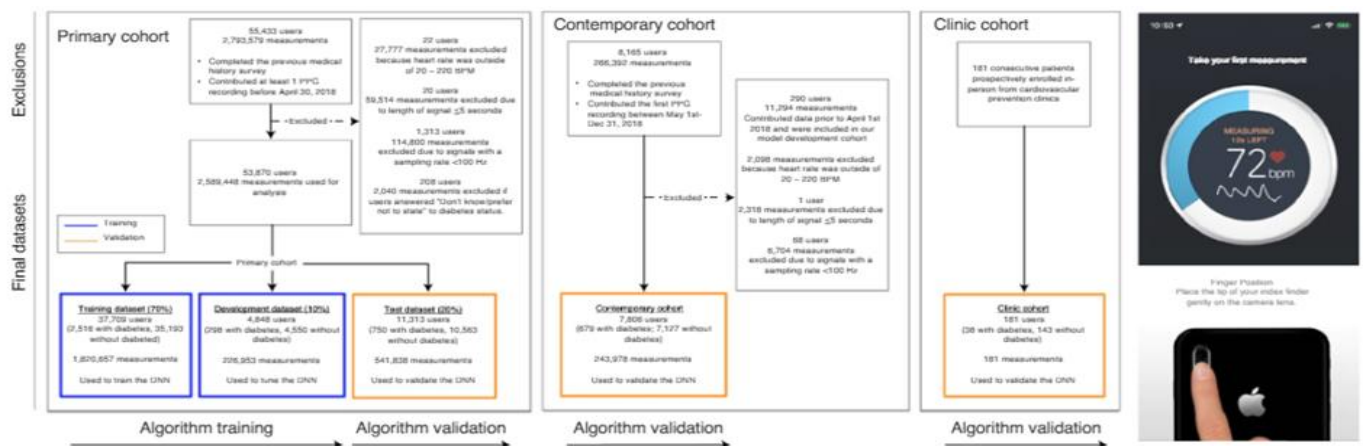


圖 1-1. Robert Avram 等人發表於 Nature 期刊之研究架構圖

Brinnae Bent 等人也於<Nature Digital Medicine>中發表，糖尿病影響全球三分之一的人，如果沒有改變生活方式或醫療相關的預防措施，每年有 10% 的人轉變為 2 型糖尿病。血糖健康管理對於防止進展為 2 型糖尿病至關重要。該團隊在這項研究中，使用穿戴式智能手錶量測 25,000 個葡萄糖的相關數據集，並展示了使用非侵入性和廣泛量測方法的可行性，包括智能手錶的數值和記錄超過 10 天的食物日誌，以持續檢測個性化葡萄糖偏差並實時預測準確的葡萄糖數值，準確率高達 87%。

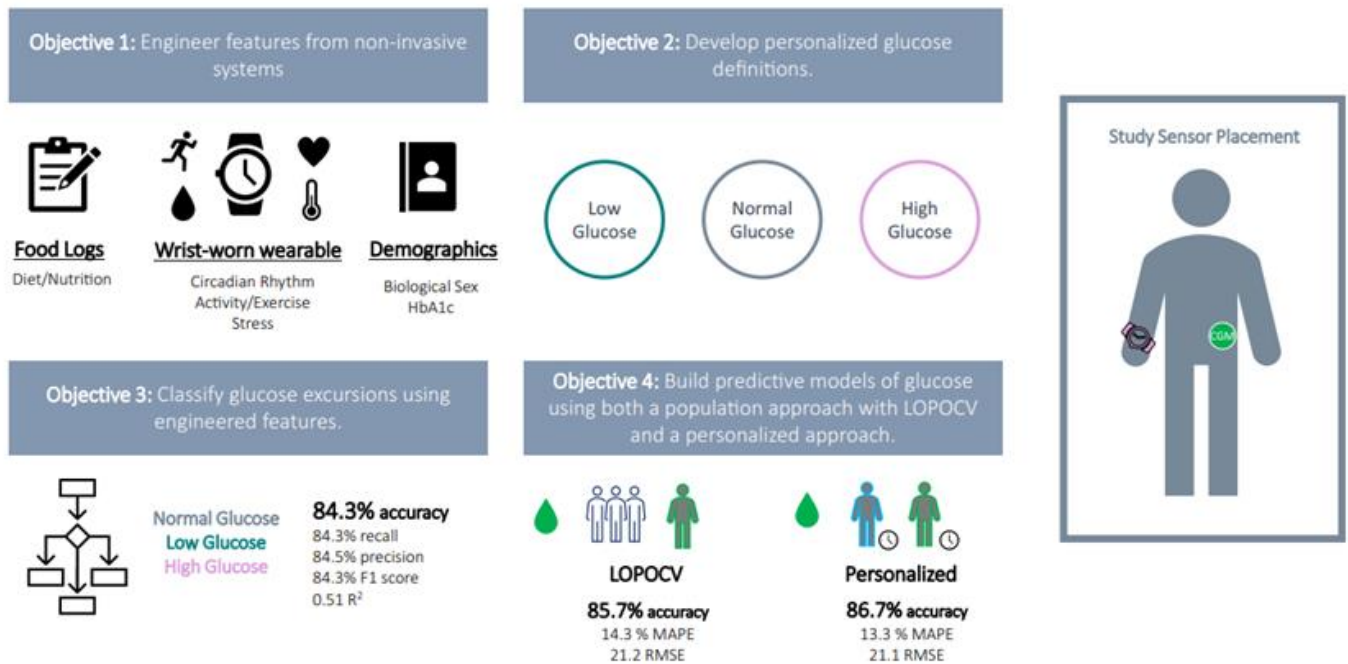


圖 1-2. Brinnae Bent 等人發表於 Nature 期刊之研究架構圖

另外，中央研究院 Wei-Ru Lu 等人也於<Nature Scientific Report>上發表個性化模型應用於非侵入式血糖的量測，個性化模型能夠接近精確的量測血糖，但受到訓練個人模型其不可避免的數據量過於有限，因此他們透過創新的 DL(Deduction Learning)模型來處理有限的個人數據議題，並建立自動篩選訓練資料的演算法，將 PPG 訊號作為卷積神經網路的輸入，在這樣的架構訓練之下發現 DL 模型在 Clarke Error Grid (CEG) 模型訓練的 A 區實現了 80% 的測試預測，相較於傳統的訓練方式提高了 20%，並且透過實驗證實了血糖濃度的量測是能透過非侵入式的 PPG 訊號去實現的。

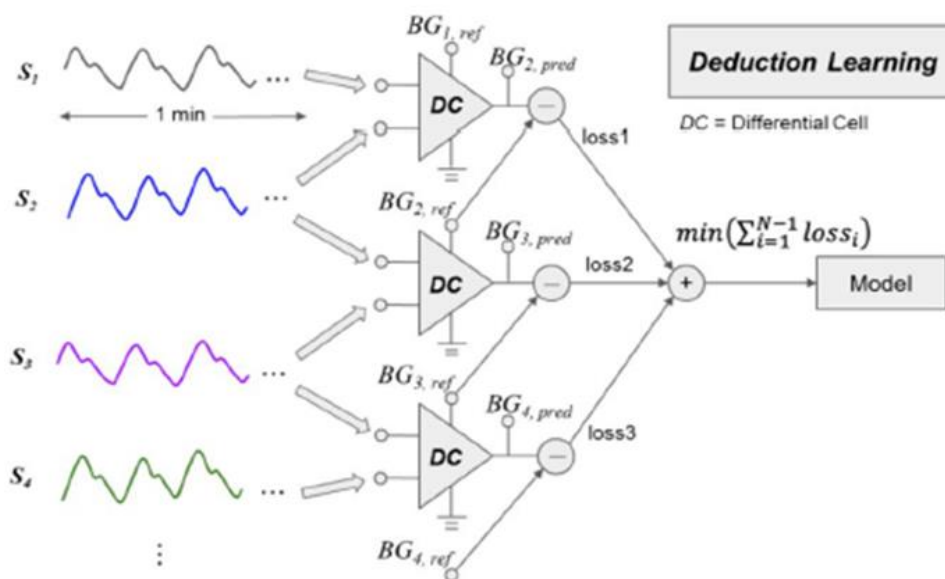


圖 1-3. Wei-Ru Lu 等人發表於 Nature Scientific Report 之 DL 模型架構

本實驗室初步研究成果

1. 已完成 MW-PPG 有線量測裝置

有鑑於穿戴式裝置與 MW-PPG 量測裝置之潛力與重要性，本實驗室使用光譜感測晶片初步架設 MWPPG 量測平台，其成果包含量測模組設計、PPG 訊號處理、數據量測分析等。在模組設計上，我們初步架設之光源電路結合綠光(525nm)波長、紅光(660nm)波長以及近紅外光(940nm)波長之多光譜 LED，並利用 SketchUp 設計量測模組，讓光源以及光譜感測晶片能夠緊貼手指；在 PPG 訊號處理上，由光譜感測晶片接收 MW-PPG 號，再由不同波段之訊號萃取 PPI 值，並依照 PPI 值，修正各波段之 PPG 訊號，我們所開發的 MW-PPG 感測技術可以提供雜訊較低且波型較清晰之 PPG 訊號，初步已驗證相較於一般單波段 PPG 量測裝置，訊號雜訊比(Signal-to-noise ratio, S/N)可增加高達 50%，此外透過該 MWPPG 量測裝置可輸出心率、血氧、血壓等生理資訊。實驗室初步研究成果 “MW-PPG Sensor: An on-Chip Spectrometer Approach” 已刊登至 Sensors, vol. 19, no. 17, pp. 3698-3714, Aug 2019。然而上述之 MW-PPG 量測平台，目前僅能運作於 PC 端 MATLAB 操作介面，且使用有線 USB 作為 PC 端與量測模組之間的傳輸方式，整體量測模組因無法攜帶造成使用上的不便利性。

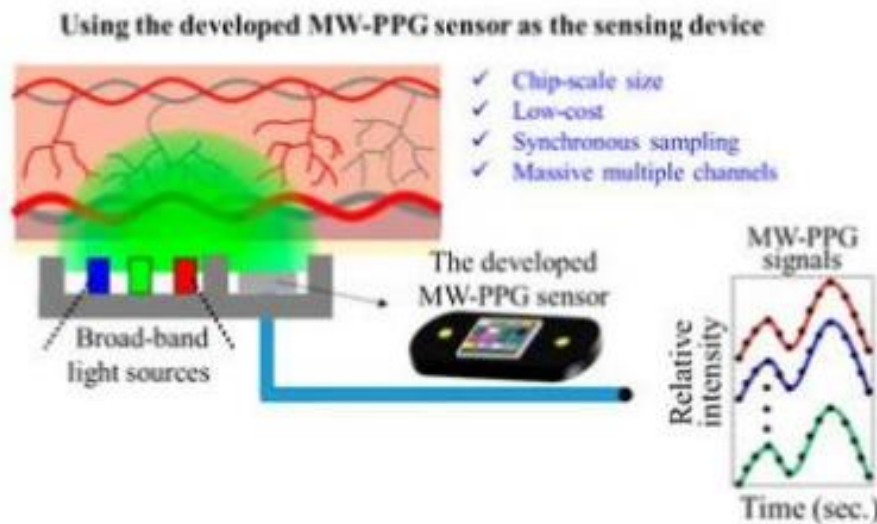


圖 1-4.本研究團隊發表於 Sensors 期刊之 MW-PPG 感測方法

2. 已完成 MW-PPG 無線量測裝置及 MRC 血壓偵測演算法

為了改善上一代的感測裝置，本實驗室於 110 年度計畫「低成本穿戴式精確簡易全波段 PPG 量測裝置研製計畫」中，演示了 MW-PPG 便攜式設備的構造並進行了初步評估。展示的設備由四個發光二極體、一個微型光譜儀、一個微控制器、一個低功耗藍牙收發器和一個手機應用程式組成。最大比合併算法 (MRC) 用於合併來自不同波長的 PPG 信號以實現更好的信噪比(S/N)。開發的 MRCAW-PPG 設備的 PPG 信號與傳統 SW-PPG 設備的 PPG 信號在不同的血壓條件下進行了比較，且觀察到 MRC-AW-PPG 裝置可以提供比傳統 PPG 裝置更穩定的 PPG 信號，結果顯示使用多波長進行下一代非侵入式 PPG 感測的潛在好處。上述之研究成果 “Development of a Portable All-Wavelength PPG Sensing Device for Robust Adaptive-Depth Measurement: A Spectrometer Approach with a Hydrostatic Measurement Example”，已刊登至 Sensors vol. 20, no. 6556, Nov, 2020。

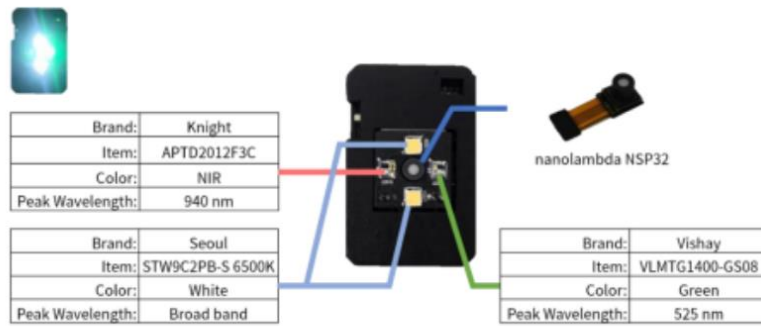


Figure 5. Light source specs and configuration.

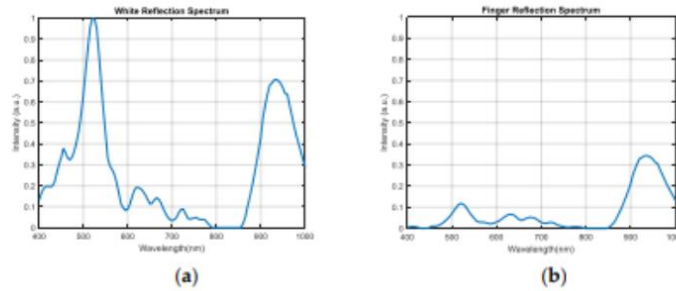


圖 1-5. 本研究團隊發表於 Sensors 期刊之 AW-PPG 量測方法

3. 本實驗室已與新國民醫院和雙和醫院合作進行 IRB 試驗初步收集臨床數據

本實驗室對於 PPG 訊號量測已有一些心得及成績，能夠透過非侵入的方式量測心率、血氧、血壓等數值，而在本計畫當中擬量測血液相關的其他生理資訊，因此如何能夠採集大量且具多樣性的訊號將變得相當重要，目前本實驗室已與國內的兩家醫院展開合作，已初步實行 IRB 試驗進行數據採集，讓本計畫有了一個良好的開始。



圖 1-6. 本研究團隊與 IRB 合作醫院之醫師於新國民醫院合影

本實驗室於新國民醫院進行了一段時間的收案後，本實驗室也將所獲得的寶貴經驗應用到於雙和醫院的收案過程中，加快了收案的效率也提升了所獲得的資料的品質，大大提升了本計畫的血液數據資料集建立的效率。



圖 1-7. 本研究團隊與 IRB 合作醫院之醫師於雙和醫院合影

4. 已完成 MW-PPG 無線量測裝置及 MRC 血壓偵測演算法

本實驗室於兩家醫院收集的血液項目如下表所示

表 1.1 血液資訊項目表

白血球計數	血小板計數	飯前血糖	三酸甘油酯	球蛋白
紅血球計數	紅血球分布寬度	血液尿素氮	鈣	鹼性磷酸酶
血色素	嗜中性白血球	肌酸酐	磷	血清鐵
血比容	淋巴球	GOT	鈉	不飽和鐵結含量
平均血球容積	單核球	GPT	鉀	血清鐵結含量
平均血紅素量	嗜酸性白血球	尿酸	總蛋白量	鐵蛋白
平均血紅素濃度	嗜鹼性白血球	膽固醇	白蛋白	

經過一段時間的數據資料收集、AI 模型訓練與國內外文獻參考比對後，已經找到較容易進行分析訓練且更能與臨床實務貼合的血液項目，例如：血糖、血脂等等，後續將會朝這幾項血液項目進行更加深入的研究探討，同時也會持續針對其他血液項目進行研究，以擴大本計畫擬開發之量測裝置的泛用性。

三、 計畫目標：

在此計畫中，擬以血液的十個於臨床上最有價值之數值預測做為開端，包括白血球計數、紅血球計數、血色素、血比容、血糖、血液尿素氮、肌酸酐、GPT(丙胺酸轉胺酶)、鈉、鉀，結合全波段 PPG 微型光譜量測裝置及類神經網路辨識技術，開發使用者能夠方便使用、不需要抽血、且具精簡、有效 AI 模型之行動醫療 APP 與具嵌入式 AI 微型 AW-PPG 感測裝置。

第一年目標：全光譜波段與血液資訊相關性之探討及建立數據資料集

本計畫為獲得更多數量、更多樣性的血液相關性光譜訊號數據，擬開發量測裝置且在環境控制條件下實際進入醫院進行小型人體試驗，在本階段擬初步收案約 50 人，基於過往開發之無線感測裝置

進行修改，由於血液量測之項目並未知悉對於哪一個光源波段能擁有較好的吸收率，因此本計畫初步擬嘗試多樣的光源組合進行數據採集，同時須開發一款採集訊號用的行動裝置應用程式，供應研究人員方便於案場收集資料，採集到的訊號配合抽血報告對訊號進行標註，研討血液相關之高價值資訊是否也能透過 MW-PPG 量測訊號來推估，同時結合人工智慧的演算法提高訊號在運算時的穩健程度。此外，為了提高收集訊號之效率也將持續改善本裝置，提供患者更好的受測體驗。

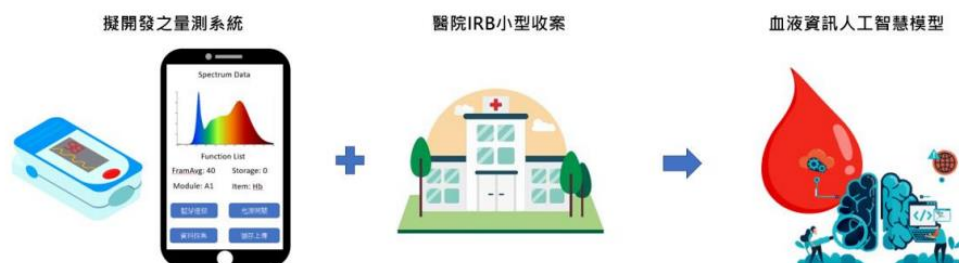


圖 1-8. 本計畫第一年目標示意圖

第二年目標：全光譜波段之確效性血液項目模型及改進

由於不同的血液項目對於光源波段的反應可能不盡相同，因此在經過第一年的實驗之後，本計畫擬針對不同的血液項目設計其專用的光源模組，假設紅血球相關數值對波段 600nm 有較大的反應，那麼本計畫會針對紅血球這個項目特別加強 600nm 左右的光源，以達到較好的感測效果，除了光源硬體，為了達到量測 3D-PPG 的能力，也會致力於將無線傳輸的頻寬拓寬，或是研究其他替代方案，除了硬體方面，也將持續優化訊號處理演算法以及人工智慧模型，確定能夠穩健的透過非侵入式的方式量測血液數值，在本階段也將持續擴大人體試驗的規模，以確保模型之穩健程度及資料多樣性。

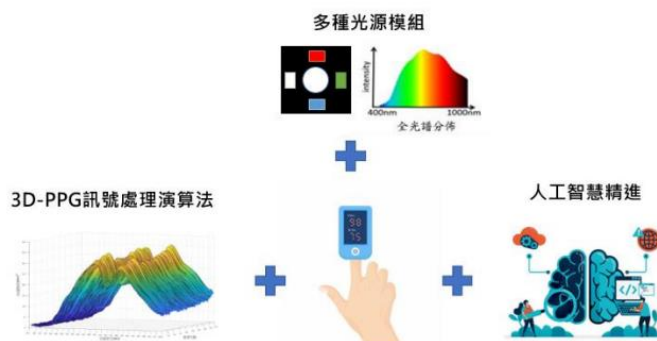


圖 1-9. 本計畫第二年目標示意圖

第三年目標：全光譜波段之血液量測系統開發

在此階段，對於血液量測項目已擁有依光源波段的相關人工智慧模型，以及合適使用來針對不同血液項目來做量測的光源模組，因此，為了讓裝置能夠更便利的使用於臨床場所上，本計畫擬規劃研製一套使用者量測系統，在此系統中包括：硬體電路設計、電路之機構外殼設計、以及針對不同血液項目的泛用型光源模組設計、穩健的資料無線傳輸技術以及提高準確率的訊號處理演算法和人工智慧模型，為了讓醫護人員或是病患能夠更自在方便的使用，本計畫團隊擬將系統設計為複合式系統，其一包括能夠單機使用的量測裝置，將人工智慧模型嵌入至硬體當中實現邊緣運算的系統，讓使用者無需使用其他手機硬體或是雲端伺服器就能夠進行量測運算，其二是設計行動裝置 APP，讓裝置也能有連線至手機的功能，用來記錄使用者之量測記錄，為病患打造一個簡易的量測方式，無須到醫院抽血即可知道自己的血液相關生理數值，同時也讓醫護能夠更加輕鬆的取得病患平日的相關資料，實現對於院方及病患方都能有更多益處的雙贏局面。

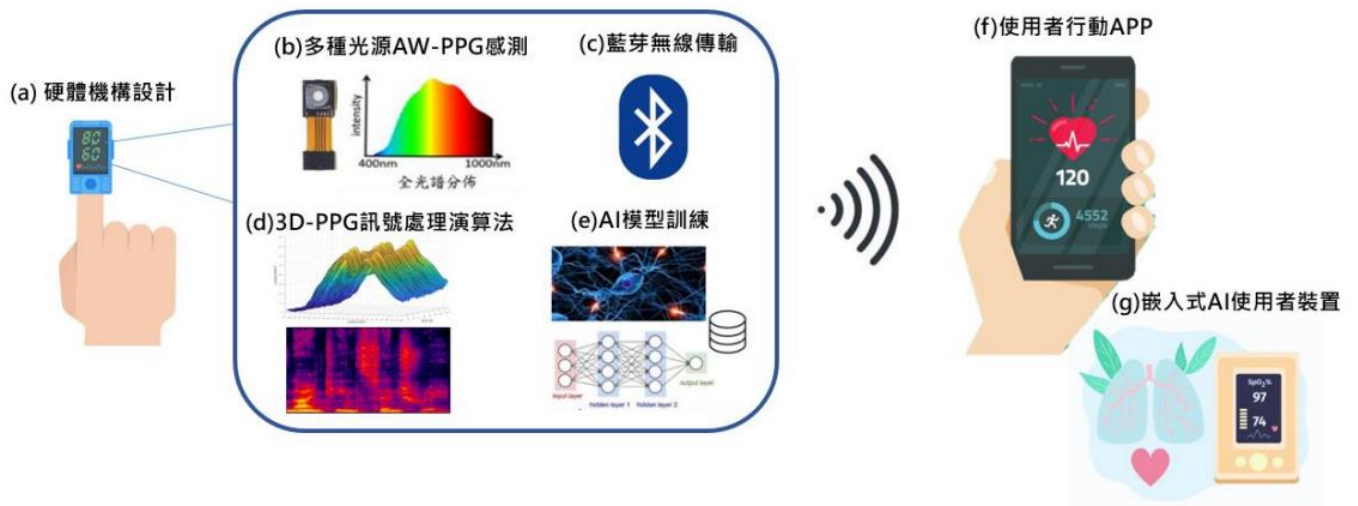


圖 1-10. 本計畫第三年目標示意圖

主要參考文獻:

- [1]. “台灣血液基金會 血液基本介紹.” [Online] Available: <https://www.blood.org.tw/Internet/main/docDetail.aspx?uid=6536&pid=6387&docid=23909>[Accessed: Jun.30, 2011]
- [2]. “認識糖尿病：原因、症狀、診斷、預防” [Online] Available: <https://helloyishi.com.tw/diabetes/what-is-diabetes/> [Accessed: Jun. 21, 2022]
- [3]. “國家發展委員會 扶養比趨勢” [Online] Available: https://www.ndc.gov.tw/Content_List.aspx?n=695E69E28C6AC7F3 [Accessed: Agu, 2022]
- [4]. Robert Avram, et al., “A digital biomarker of diabetes from smartphone-based vascular signals”, in Nature Medicine. Vol 26, Oct 2020. 1576-1582.
- [5]. Wei-Ru Lu, et al., “Deduction learning for precise noninvasive measurements of blood glucose with a dozen rounds of data for model training, in Nature Scientific Report.”, Dec 2022. 6506.
- [6]. Brinnae Bent, et al., “Engineering digital biomarkers of interstitial glucose from noninvasive smartwatches” in Nature Digital Medicine, Jun 2021.
- [7]. C. Chang, C. Wu, B. Choi and T. Fang. “MW-PPG sensor: an on-chip spectrometer approach sensors,”Sensors, vol. 19, no. 17, pp. 3698-3714, Aug. 2019.
- [8]. Shao-Hao Chen, et al. “Development of a Portable All-Wavelength PPG Sensing Device for Robust AdaptiveDepth Measurement: A Spectrometer Approach with a Hydrostatic Measurement Example.” Sensors, vol. 20,no. 6556, Oct. 2020.
- [9]. L. Zhu, C. Kan, Y. Du and D. Du, "Heart rate monitoring during physical exercise from photoplethysmography using neural network," IEEE Sensors Letters, vol. 3, no. 1, pp. 1-4, Jan. 2019.
- [10].J. Lee et al., "Bidirectional recurrent auto-encoder for photoplethysmogram denoising," IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, vol. 23, no. 6, pp. 2375-2385, Nov. 2019.
- [11].Y. Zhang and Z. Wang, "A hybrid model for blood pressure prediction from a PPG signal based on MIVand GA-BP neural network," the 13th International Conference on Natural Computation, Fuzzy Systemsand Knowledge Discovery (ICNC-FSKD), pp. 1989-1993, Guilin, 2017.
- [12].D. Biswas et al., "CorNET: deep learning framework for PPG-based heart rate estimation and biometric identification in ambulant environment," IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol. 13, no. 2, pp. 282-291, Apr. 2019.
- [13].K. Lee, H. O. Choi, S. D. Min, J. Lee, B. B. Gupta and Y. Nam, "A comparative evaluation of atrial fibrillation detection methods in koreans based on optical recordings using a smartphone," IEEE Access, vol. 5, pp. 11437-11443, May. 2017.
- [14].P. Chiang, P. C. Chao, D. Tarng and C. Yang, "A novel wireless photoplethysmography blood-flow volume sensor for assessing arteriovenous fistula of hemodialysis patients," IEEE Transactions on Industrial Electronics, vol. 64, no. 12, pp. 9626-9635, Dec. 2017.
- [15].F. Tabei, R. Kumar, T. N. Phan, D. D. McManus and J. W. Chong, "A novel personalized motion and noise artifact (MNA) detection method for smartphone photoplethysmograph (PPG) signals," IEEE Access, vol.6, pp. 60498-60512, Oct. 2018.

(二) 研究方法、進行步驟及執行進度。請分年列述：1.本計畫採用之研究方法與原因及其創新性。2. 預計可能遭遇之困難及解決途徑。3.重要儀器之配合使用情形。4.如為須赴國外或大陸地區研究，請詳述其必要性以及預期效益等。

1) 本計畫採用之研究方法與原因

為求能有效執行計畫，本計畫架構如下樹枝圖說明，將研究方法步驟分為三大項目，每項目再由數個子項目構成，每子項目之工作預定時程表詳見 ”表 2-1. 計畫工作預定進度” 。

本計畫之推動策略如下表說明，透過軟體，硬體分工整合，能有效完成計畫。

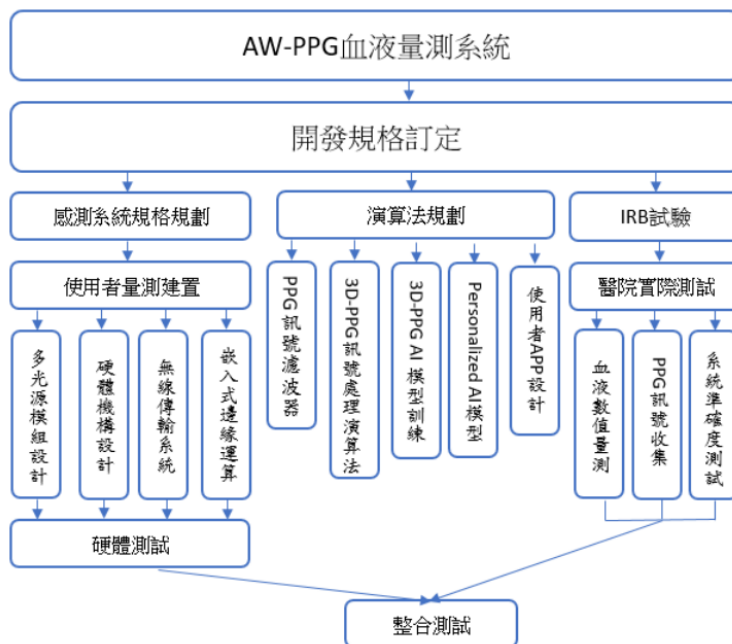
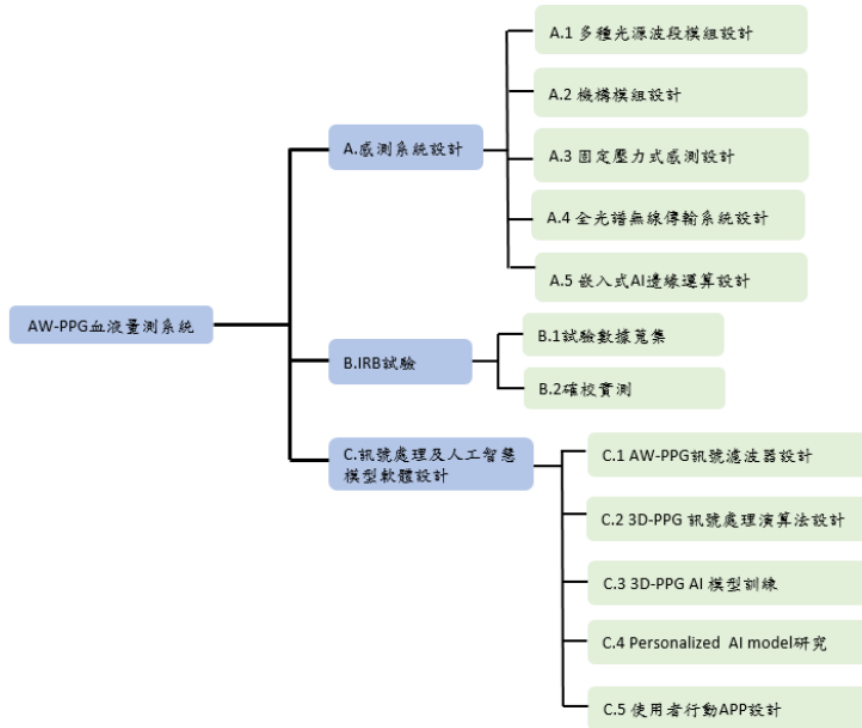


表 CM03

由於本計畫各階段工作項目雷同但卻有明顯差別，由下表列出各階段差異之處。

階段	IRB試驗	光源模組	手機應用程式	資料傳輸方式	AI模型	實際產出
第一年	小規模	多組光源	研究人員使用	有線or無線	複雜度較高之模型	資料採集系統、血液資料集建構及初步模型
第二年	擴大規模	針對血液項目設計多種光源	研究人員使用	有線or無線	各血液項目模型	資料採集系統精進、擴大資料集、模型精進
第三年	系統臨床測試	泛用型光源	使用者使用	無線	輕量模型以嵌入使用者裝置	使用者系統、嵌入式AI硬體雛形

表 2-1. 計畫工作預定進度

工作項目	月次	112年度											
		第1-3月			第3-7月			第7-9月			第9-12月		
A.1 多種光源波段模組設計													
A.2 機構模組設計													
A.3 固定壓力式感測設計													
A.5 高精確度血液AI模型訓練													
B.1 IRB試驗數據蒐集													
C.5 採集資料APP設計													
預定進度累計百分比		5%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	95%	100%

工作項目	月次	113年度											
		第1-3月			第3-7月			第7-9月			第9-12月		
A.1 多種光源波段模組設計													
B.1IRB試驗數據蒐集													
C.0前期研究													
C.1 AW-PPG訊號濾波器設計													
C.2 3D-PPG訊號處理演算法設計													
C.3 3D-PPG AI血液模型訓練													
C.4 Personalized AI Model研究													
預定進度累計百分比		5%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	95%	100%

工作項目	月次	114年度											
		第1-3月			第3-7月			第7-9月			第9-12月		
A.1 多種光源波段模組設計													
A.2 使用者硬體機構設計													
A.5 嵌入式AI邊緣運算設計													
B.1 IRB試驗數據蒐集													
B.2 確校實測													
C.5 使用者行動APP設計													
預定進度累計百分比		5%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	95%	100%

每子項目之工作預定內容簡述如下:

工作項目 A: 感測系統設計

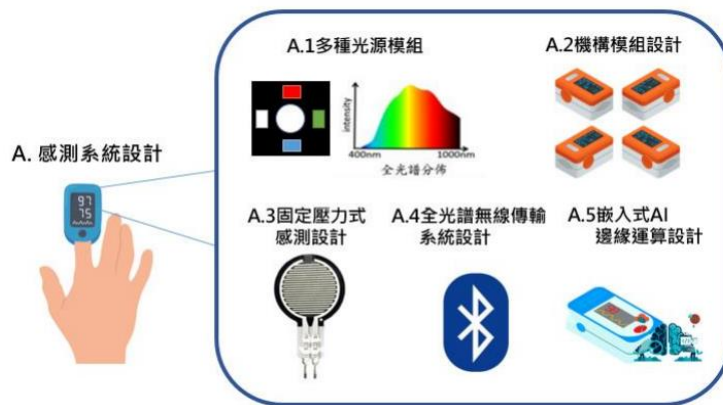


圖 2-1. 感測系統設計示意圖

如圖 2-1 所示，在此開發項目中，有鑑於考量採集訊號之穩定性及使用者使用之準確性，因此針對硬體方面設計相關模組以達到計畫需求，擬進行下列 A1~A5 子項目工作：

(A1) 多種光源模組設計

市面上有許多 LED 燈元件，在計畫初期需要收集許多臨床數據，但對於血液各個項目來說，每一種所需要的波段仍是未知的，因此在一開始需要先設定一些範圍的光源先進行嘗試，本計畫擬先製作三款不同組合的光源以進行初期小規模試驗，探討各個血液項目對於哪一個波段的光源有較為明顯的反應，在第二階段便能針對該波段進行加強，以提高準確量測數值的能力，以及應對不同項目有不同的光源模組可供使用，在第三階段則是希望能夠將發現的這些合適光源整合，形成一個能夠泛用於量測血液的模組，需要量測血糖時即打開適合血糖的光源；需要量測血小板數值時即打開適合血小板的光源，以達到更有利於使用者使用的情境。



圖 2-2. 市面上各式 LED 元件示意圖

(A2) 機構模組設計

電路上總有一些尖尖刺刺的電子元件以及焊點，而 PPG 的量測方式則是必須將手指放置於感測元件上面，因此設計一個機構的外殼是十分重要的，必須在測試的時候讓受測者不會感到手指不適，以及一個環境光不會影響感測的環境，才能讓收集到的數據更穩定，因此在計畫初期擬先利用較為普遍以及成本低廉的 3D 列印技術來製作機構模組，以便研究人員將裝置攜帶進醫院進行實驗，而在第三階段要提供給使用者使用時，將會將其外觀設計得更加符合需求，讓使用者使用起來更加舒適。

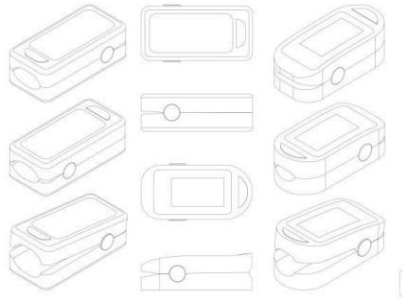


圖 2-3.機構模組設計示意圖

(A3) 固定壓力式感測設計

在感測 PPG 訊號時，受測者施壓在感測器的力度會一定程度的影響訊號品質，因此在感測端擬增加壓力感測器偵測受測者按壓的力度，以確保研究人員在進行實驗時能夠採集到較為穩定的訊號，同時也能透過固定壓力的方式讓訓練出來的人工智慧模型更為準確，而在使用者方面機構擬設計成固定夾力之機構，但是機構會隨著時間使用而漸漸金屬疲乏進而引發可靠度相關的問題，因此透過壓力的感測也能隨時注意硬體機構的狀態，若有需要時即可進行維修或是校準。

(A4) 全光譜無線傳輸系統設計

低功耗藍芽技術現在被廣泛的運用在物聯網相關產業，本計畫為了實現收集訊號以及方便使用者使用等需求，需要將藍芽技術嵌入於硬體當中，然而在本計畫第二階段擬探討三維的 PPG 訊號，因此在傳輸上恐會面臨頻寬的問題，本計畫使用之光譜感測器精度能達 5nm 的光譜波長取樣，而 PPG 訊號需要在短時間內迅速的採取訊號，若需要一次傳輸如此大量的訊號，容易會造成系統上的負荷不及，因此本計畫擬使用更高階的藍牙技術來設計感測系統，如 Bluetooth5.0，在傳輸速度方面·與藍牙 4.2 的 1.5MB/s 相比，藍牙 5.0 最快則能達到 2Mbps，藍牙 5.0 除了將數據傳遞容量提升外，硬體廠商也為它創建更完善的連接系統，例如：裝置的位置服務，同時也增加了廣播數據傳輸範圍。

(A5) 嵌入式 AI 邊緣運算設計

邊緣運算是一種分佈式運算概念，它將智能集成到邊緣設備（也稱為邊緣節點），允許在數據收集源附近實時處理和分析數據。在邊緣運算中，數據不需要直接上傳到雲或集中數據處理系統。在邊緣運算中，數據在數據收集源附近處理，由於其具即時處理數據的能力及更短的響應時間，因此本計畫擬在第三階段設計使用者裝置時，將前期複雜度較高的 AI 模型設計成能夠在嵌入式系統上執行的邊緣運算模型，達到即使沒有網路也能夠進行血液數值的預測，如此能讓使用者在使用上更為便利。

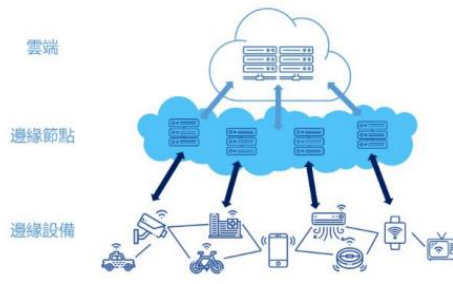


圖 2-4. 邊緣運算示意圖

預計在完成上述 A1~A5 項目之後能夠設計出讓使用者進行血液各項數值預測的量測裝置，並且將訊號透過不同演算法校正，提高預測之穩定度和準確度。

工作項目 B: IRB 試驗

(B1)試驗數據收集

與衛生福利部雙和醫院和新國民醫院合作，並利用工作項目 A 所建置之 PPG 感測系統執行 IRB 試驗，進行研究採樣及資料收集。本研究初期預定收案數為 50+ 受試者，樣本的選擇將由專業醫師評估後接續進行本研究。在本工作項目中，我們擬藉由 1)每位受測者的血液生理數據狀況不同，及 2)同一位受測者在不同光源模組等量測條件下收集量測數據，持續加強並改善人工智慧學習模型，而在第二階段擬擴大收集數據之數量達到 300+受試者，以實現本計畫開發之量測即時且準確、具有行動醫療功能之 AW-PPG 血液量測系統。



圖 2-5. IRB 試驗收集數據並持續改善 AI 模型示意圖

(B2)確校實測

此開發項目中，有鑑於商品化與技轉是本計畫擬達到的重要目標，而準確且符合規範的量測血液相關數值又是此技術未來發展成功的關鍵，我們擬基於工作項目建置手機 APP 及硬體量測裝置之研發成果，持續驗證且開發符合相關安全規範之原型模組。在此工作項目中並確保此裝置可符合相關安全規範之核可，達到穩健且準確的血液量測系統商品化之目的。

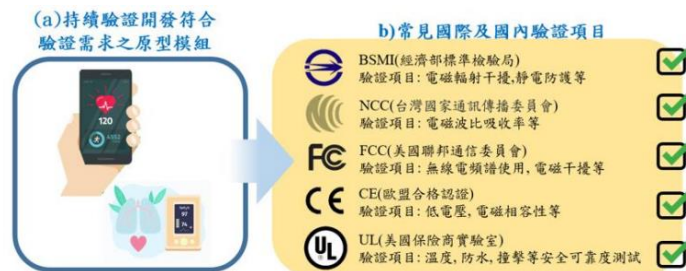


圖 2-6. 持續驗證開發具確效與符合驗證需求之原型模組示意圖

工作項目 C: 訊號處理及人工智慧模型軟體設計

如下圖所示，在本計畫的工作項目 C 中，主要為訊號處理以及相關軟體設計為主的工作項目，以訓練出準確率高的 AI 模型並透過手機 APP 實現數位醫療的服務，讓本計畫能夠實際的應用在臨床上。

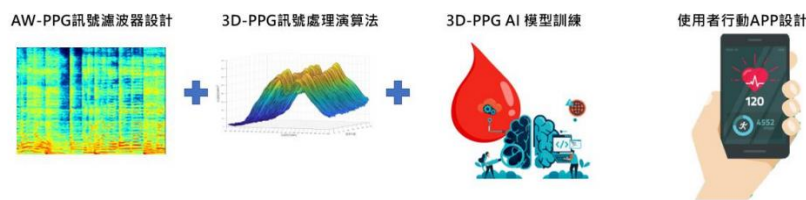


圖 2-7. 訊號處理及人工智慧模型應用示意圖

(C1)AW-PPG 訊號濾波器設計

訊號濾波(filtering)是將輸入訊號之不同頻率成份的增益做選擇性改變，甚且將某些頻率成份壓抑

掉。在臨床收集光譜數據時，難免會因為人為操作、環境因素、受測者個體狀況……等等因素而造成訊號上有雜訊，這些雜訊對於人工智慧模型的訓練上往往會造成嚴重的影響，因此在本計畫中擬設計適用於 AW-PPG 訊號處理之適應性濾波器(adaptive filtering)，或是使用 AI 的方式進行 AI Adaptive Filtering 挑選出適合該模型訓練之訊號，如 LSTM 可針對時間序列訊號進行處理，進而過濾出較高品質之訊號，針對不同的血液項目之 PPG 訊號將不需要的雜訊濾除，增進訓練模型所需要的訊號成份，以提高模型準確度。

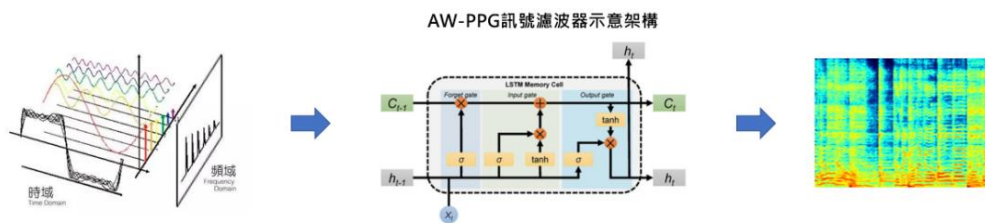


圖 2-8. AI Adaptive Filtering 濾波器設計示意圖

(C2) 3D-PPG 訊號處理演算法設計

生理訊號處理與分析技術對於照護與醫療產品方面扮演著極為重要之角色，而對於本計畫提出之 3D-PPG 訊號而言，同樣為一種生理訊號，因此在訊號處理的部分也必須特別著重，在過往的計畫中本研究團隊也針對不同的訊號使用情境設計不同的訊號演算法，例如:SNR-based 選擇性合併演算法、MRC 最大合併演算法等，透過這些演算法往往能讓 AI 模型之準確率提高以獲得較好的演算效果，因此在本計畫中，擬針對所提出之 3D-PPG 訊號研究合適的訊號處理演算法，以符合量測血液的需求。

(C3)3D-PPG AI 模型訓練

在本計畫中，有鑑於人工智慧技術目前之蓬勃發展與應用潛力且國外學者亦開始將此技術應用於血糖相關的量測，因此在此工作項目擬搭配本計畫提出之 3D-PPG 訊號訓練出獨有的人工智慧模型，針對不同的血液項目尋找每一個項目與光源訊號之間的關係，在這樣的應用下能夠讓穿戴式裝置的市場更加多元，在本實驗室過往的計畫中已有利用人工智慧模型來預測血壓的經驗，在本計畫將能繼續延伸，利用現成的影像辨識類神經網路進行訓練，調校神經網路的參數，達到最好的預測結果。

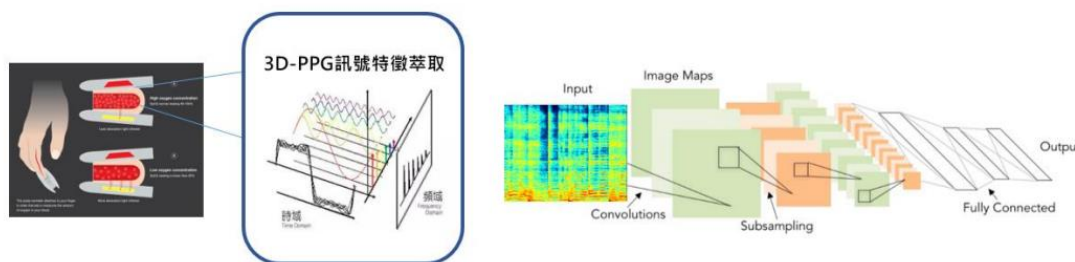


圖 2-9. 3D-PPG AI 模型示意圖

(C4)Personalized AI Model 研究

在中央研究院的研究當中，該團隊提出 Personalized AI Model 能夠精確的用非侵入的方式量測血糖，但因為適用於個人的模型需要大量的資料進行驗證及訓練，該團隊研發出特殊的 Deduction Learning 的方式來增加資料量，並且獲得相當準確的模型，而在該研究當中只將此方法應用於血糖量測，因此在本計畫中擬研討應用此方法於本計畫案獨特之 3D-PPG 訊號中，嘗試延展應用於更多項目的血液資訊當中。

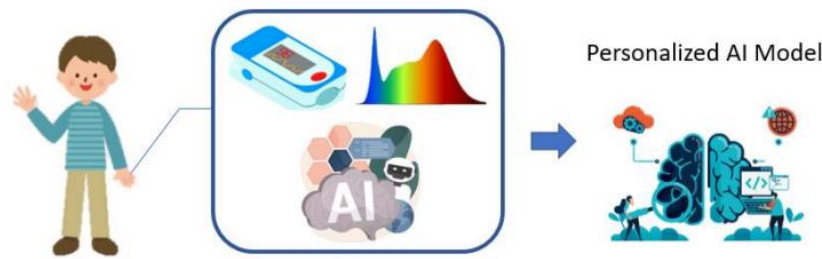


圖 2-10. Personalized AI Model 示意圖

(C5)使用者行動 APP 設計

我們透過在工作項目 A 完成的量測裝置，來實現使用者端的非侵入式量測功能，並且擬開發使用者行動裝置之應用程式，使用者能透過該 APP 定時的監控個人血液數值，而 APP 除了能與嵌入式人工智慧量測模組無線獲取相關量測數值外，未來也希望能夠和雲端連接達到更多功能，像是讓 APP 自動產出報告，若病患就醫可以將報告提供給醫生參考，結合醫院服務 API 讓使用者能夠透過 APP 直接遠距看診，使用者的家屬或緊急聯絡人也能透過此系統定期關注使用者的各項數據達到遠距照護的效果。



圖 2-11. 使用者行動 APP 示意圖

2) 預計可能遭遇之困難及解決途徑

本計畫力求嚴謹規畫，本計畫主持人有豐富的計畫執行經驗，故於技術面方面，可避免許多入門可能會遇到的問題，然而在有限的計畫經費與有限的計畫執行時間下，數據的收集、經費以及時間是我們可能會遭遇到的最大困難。故本計畫擬透過本實驗室合作管道，結合醫院 (如衛生福利部雙和醫院、新國民醫院)，或研究單位(台北醫學大學)合作，盡最大努力於數據收集、計畫經費管理與計畫執行時間管理。

3) 重要儀器之配合使用情形

無

4) 如為須赴國外或大陸地區研究，請詳述其必要性以及預期成果等

無

(三) 預期完成之工作項目及成果。請分年列述：1.預期完成之工作項目。2.對於參與之工作人員，預期可獲之訓練。3.預期完成之研究成果 (如實務應用績效、期刊論文、研討會論文、專書、技術報告、專利或技術移轉等質與量之預期成果)。4.學術研究、國家發展及其他應用方面預期之貢獻。

1. 預期完成之工作項目及具體成果

本計畫擬開發使用者能夠方便使用、能量測不同血液項目、且具精簡、有效 AI 模型之行動醫療 APP 與 AW-PPG 感測系統。

具體成果:

第一年:

- 多光源硬體量測模組
- 量測控制手機應用程式
- 小規模 IRB 試驗資料集
- 小規模 IRB 試驗後之血液 biometrics 神經網路模型
- 研討會論文 x1
- 期刊論文 x1
- 專利 x1

第二年:

- 針對特定血液項目之光源硬體量測模組
- 擴大規模 IRB 試驗資料集
- 擴大規模 IRB 試驗資料集後血液 biometrics 神經網路模型
- 3D-PPG 訊號處理演算法
- Personalized AI Model
- 研討會論文 x1
- 期刊論文 x1
- 專利 x1

第三年:

- 血液量測泛用型之光源硬體量測模組
- 一般使用者用之行動醫療 APP 設計
- 嵌入於硬體之輕量型血液 biometrics 神經網路
- IRB 臨床測試之結果
- 研討會論文 x1
- 期刊論文 x1

2. 對於參與之工作人員，預期可獲之訓練

- 在微型光譜感測器的光譜重建演算法開發過程中，獲取微型光譜感測器之相關專業知識。
- 在數位訊號處理應用於血液項目預測的過程中，除獲取電機電子相關知識外，並獲取臨床之相關醫療專業知識。
- 在訊號處理與類神經網路演算法探討中獲取相關知識(如: Deep learning, CNN, RNN,LSTM)。
- 在電腦軟體(如:MATLAB、C/C++)和硬體(如:MCU、ARM、DSP)實現中，獲取相關程式編輯訓練。
- 在建立數學系統模組、制定解決方案、使用電腦模擬與硬體實現的過程中，培養理論與實作並用的能力。
- 在團隊合作的過程中，培養獨立思考與解決問題的能力，並訓練與他人溝通之技巧。
- 在數據採集、整理與分析的過程中，培養研究能力，並訓練撰寫科技文章及論文之技巧。

3. 學術研究、國家發展及其他應用方面預期之貢獻。

有鑑於社會大眾對於數位醫療 APP 裝置之期待，以及現今類神經網路於分類識別應用已蓬勃發展，本實驗室以白血球計數、紅血球計數、血色素、血比容、血糖、血液尿素氮、肌酸酐、GPT(丙胺酸轉胺酶)、鈉、鉀為出發點，在本計畫中，擬利用微型光譜量測平台結合類神經網路辨識技術，研討與開發血液資訊量測平台，預期貢獻如下表列：

目標項目	計畫前狀況	計畫後狀況
1. 創新技術	傳統血液量測方式不便於民生使用，具有以下缺點。 1. 按針抽血造成病患不適 2. 需要就醫才能進行檢測 3. 無法即時得知量測結果 4. 血液資訊無法實時監測 5. 家屬無法遠距提供病患支援	計畫執行後之血液量測行動醫療 APP 裝置 1. 量測裝置體積小便於攜帶 2. 不須到院，隨時可進行量測 3. 使用者能夠即時掌握血液數據 4. 整合類神經網路與硬體，可獨立使用
2. 帶動產業升級	計畫執行前國內行動醫療量測產品缺乏血液數據量測關鍵技術，產品與市場開發能量有限。	計畫執行後期能提供血液數據量測 PPG 感測關鍵技術，可開創具前瞻性之量測血液方式，有效提升我國健康照護及穿戴裝置產業價值。

創新一：「整合多種光源波長之微型光譜量測模組」

市面上穿戴式產品之 PPG 感測技術大多只能量測單一波段或是五個波段以內的多波長感測，而本計畫擬製作之量測模組，基於本實驗室與韓國新創公司 NanoLambda 合作之微型光譜儀研發，可感測從 340nm~1100nm 共取樣 153 個通道的波段訊號，量測更多的光訊號提供更全面的訊號採集能力，搭配本實驗室過往設計光源模組之經驗，針對不同血液量測需求打造合適的光源提升量測時的準確度以及穩定度。

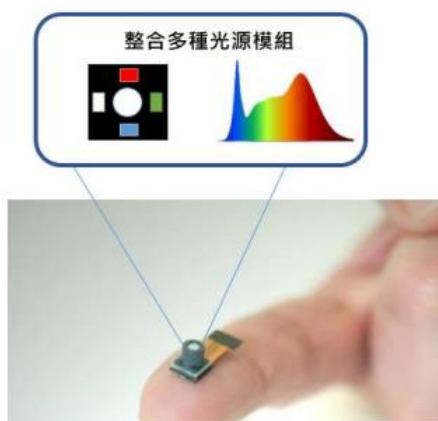


圖 3-1. 整合多種光源微型光譜量測模組示意圖

創新二：「創新整合具類神經網路之非侵入式血液量測裝置」

基於創新一所研發出來的量測裝置，進一步的應用在醫學領域，研發非侵入式的血液量測方式，現在市面上不僅沒有相關產品，甚至在技術上也尚有很大的研究空間，因此若能夠將本實驗室的經驗

應用於非侵入式的血液感測同時結合類神經網路模型，想必能為此領域挹注更多的研發量能，未來若能應用於臨床，將會成為 PPG 感測的關鍵技術。



圖 3-2. 非侵入式血液量測裝置優缺示意圖

創新三：「3D-PPG 訊號處理演算法」

現在的 PPG 感測方式多為少數波長的方式，僅限於特定幾種波長，並沒有應用來自全光譜的波段量測，當然也就沒有研究團隊研發三維 PPG 訊號之相關應用，但 3D-PPG 訊號所包含之特徵更加多元，涵蓋的資訊包含光譜訊號強度、波長、時間，相較於傳統的 PPG 訊號有更多的訊號處理方式及演算法面向可以探討，因此極具研究價值。

表 CM03

共 20 頁 第 19 頁

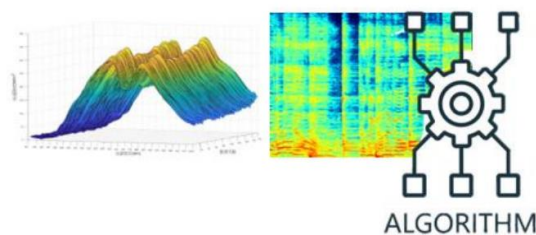


圖 3-3. 3D-PPG 演算法示意圖

預估後續發展情形

因本計畫係以開發能夠應用於臨床之創新血液數據感測技術，若未來有所研究成果，本計畫將極力爭取通過美國 FDA 及國內相關醫療器材認證，將技術實際的落地於產品中，且積極的將產品推廣於精準醫療、遠距照護、行動醫療相關產業，也希望能夠協助因應一波波的新冠疫情以及協助解決未來台灣所必須面對的醫療量能、老年人口照護……等的相關議題。



圖 3-4. 國內外醫療器材認證示意圖

(四) 整合型研究計畫說明。如為整合型研究計畫請就以上各點分別說明與其他子計畫之相關性。

無

表 CM03

共 20 頁 第 19 頁

附件一.台北醫學大學 IRB 試驗通過證明

TMU-JIRB Form072/20230801


臺北醫學大學
臺北醫學大學暨附屬醫院聯合人體研究倫理委員會
TMU-Joint Institutional Review Board
通過證明函 - 修正案(簡易審查-行政變更)

開立日期：民國112年10月04日

本會編號：N202204078
計畫名稱：使用光體積描記圖法 (Photoplethysmography, PPG)於穿戴裝置測量測心律、血氧、血壓、血糖估測
計畫主持人：盧柏文
共同主持人：鄧居霖、張正春
研究人員：鍾季甫、張舜雅、李柏毅、陳慶璋、張書愷
試驗/研究機構：衛生福利部雙和醫院、新國民醫院、雙和醫院、台北科技大學
試驗委託者：無
申請書版本/日期：Version 11.0 / 20230907
計畫書版本/日期：Version 6 / 2023/09/07

上述計畫之修正，將於第112-11-1次會期追認(會議日期：112年11月07日)，特此證明。有效期限自民國112年10月04日至民國113年08月04日。試驗/研究期間應接受本會之監督。

依據衛生福利部與相關規定，後續追蹤程序及要求如下：
1. 期中報告：本計畫期中繳交頻率為每12個月，應於有效期到期前二個月(民國113年06月04日)繳交期中報告。有效期屆滿時若尚未通過期中報告與展期展延審查者，試驗/研究不得繼續執行。
2. 結案報告：試驗/研究完成後，應將執行情形及結果依結案報告表要送交本會審查。核准到期前三個月仍未繳交者，本會得撤銷本通過證明函，亦即撤銷本試驗/研究之核准，亦即撤銷本會作業程序暫停主持人(含任何參與形式)申請新試驗/研究案之審查三個月。
3. 嚴重不良事件(SAE)報告：執行人體試驗或臨床試驗之主持人應根據衛生福利部「藥品優良臨床試驗準則」和「嚴重藥物不良反應通報辦法」規定，辦理相關事宜。

主任委員：




本會組織與執行皆符合適用法規
The TMU-Joint Institutional Review Board performs its functions according to written operating procedures and complies with GCP and with the applicable regulatory requirements.
ccc394d813e5817445c87ef6c6e999 TMU-JIRB Form072/20230801

附件二：專利申請書封面

專利案號：111150853 智慧財產局1112073083-0 電子送件 [HTML]
日期：111年12月30日

【發明專利申請書】

【案由】 10000
【一併申請實體審查】 是
【事務所或申請人案件編號】 22039TUT-TW

【中文發明名稱】 穿戴裝置與應用其上之光強度數據值選用與判讀方法
【英文發明名稱】 A wearable device and a method for selecting and interpreting light intensity data values applicable thereto

【申請人1】
【國籍】 TW中華民國
【中文名稱】 國立臺北科技大學
【英文名稱】 NATIONAL TAIPEI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

【申請人2】
【國籍】 TW中華民國
【中文名稱】 臺北醫學大學
【英文名稱】 TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY

【代理人1】
【中文姓名】 樞代強

【發明人1】
【國籍】 TW中華民國
【中文姓名】 張正春
【英文姓名】 CHANG, CHENG-CHUN

【發明人2】
【國籍】 TW中華民國
【中文姓名】 盧柏文
【英文姓名】 LU, PO-WEN

【中文本資訊】
【摘要頁數】 2
【說明書頁數】 17
【申請專利範圍頁數】 5
【圖式頁數】 7
【頁數總計】 31
第1頁，共2頁(發明專利申請書)

111150853 表單編號 PQ101 1112073083-0