

近红外无创血糖测量的研究*

陈民森 陈文亮 杜振辉 徐可欣 蒋诚志

(天津大学精密测试技术及仪器国家重点实验室 天津 300072)

摘 要 本文分析了光在手掌组织中的传播特性, 以及经皮近红外无创血糖浓度测量原理。基于 AOTF (声光可调谐滤波器) 分光系统, 构建了近红外经皮无创血糖检测系统, 并利用该系统对 3 名健康青年志愿者进行 OGTT (口服葡萄糖耐量试验) 实验, 得到较好的测量结果。三次实验中 PLS (偏最小二乘) 校正集模型的 RMSEP (预测均方根误差) 分别为 0.69mmol/L、0.49mmol. /L、0.54mmol/L。

关键词 近红外 经皮的 无创血糖检测

糖尿病及其并发症已成为严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。目前还没有根治糖尿病的有效手段, 主要是采取控制血糖浓度以预防或减轻并发症的发生, 特别是通过频繁地监测血糖浓度并及时调整口服降糖药物和胰岛素的用量。在各种血糖浓度测量方法中, 近红外光谱无创血糖检测技术具有检测快速、无创伤、不易感染、无污染等优点, 是血糖测量技术的发展趋势, 也是能够真正实现糖尿病人实时自测血糖的最佳方案¹。利用近红外光谱分析技术进行人体血糖浓度的无创测量, 已成为当前国内外研究的热点课题。

血液中的糖类主要是葡萄糖, 简称血糖。其分子式为 C₆H₁₂O₆, 包含有多个羟基 (O—H) 和甲基 (C—H), 均是能够在近红外光谱区产生吸收的主要含氢官能团, 从而为利用近红外光谱测定葡萄糖提供了理论基础。皮肤和大多数组织一样, 以葡萄糖和脂肪作为能源物质。尤其在真皮乳头层中含有丰富的血管丛, 通过分析经过真皮的近红外光谱特征来测量血糖浓度, 被认为是一种可行的血糖浓度测量方法。近年来, 近红外经皮漫反射光谱测量血糖浓度检测技术得到了较好的发展²。

本文构建了近红外光谱无创血糖检测系统, 以手掌作为测量部位, 对真皮内的血糖浓度进行测量研究。

1 经皮漫反射光谱无创血糖测量原理

1.1 手掌组织的光学特性

手掌组织具有明显的分层结构特性³, 由表皮层、真皮层、皮下组织层和肌肉层组成。其中, 皮肤 (包括表皮层和真皮层) 的全层厚度约为 4mm,

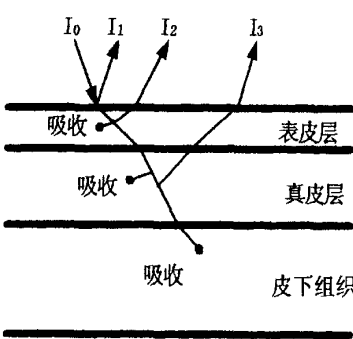


图 1 近红外光在手掌组织中的传输示意图

表皮层的厚度约为 0.3mm 左右, 具体厚度随不同人的年龄、性别等有所差别。由于手掌组织的皮肤层较厚, 而测量所用近红外光源能量相对较弱, 因此, 光子进入皮下脂肪组织和肌肉层的概率很低。近红外光在手掌组织内的传输特性 (见图 1)。I₀ 光射入手掌组织, 忽略光在皮下组织层中的传递, 则经手掌表面出射的光实际由 3 部分组成: 入射光在手掌表面的镜面反射光 I₁, 直接由表皮层扩散反射出的光 I₂, 达到真皮层后扩散反射出的光 I₃。

由于表皮层内不含有血管, 皮肤组织中的血管都分布在真皮层中, 因此, 在经皮测量血糖浓度时, 只需要分析经过真皮后扩散反射出来的光谱 I₃ 下即可。设某一波长入射光在手掌组织内传输的光程长为 l_λ, 则其扩散反射光的表达式为:

$$I_3(\lambda) = I_0(\lambda) e^{-\mu_{eff}(\lambda) l_\lambda} \tag{1}$$

$$\mu_{eff}(\lambda) \text{ 为该波长光的有效衰减系数 (mm}^{-1}\text{)}$$

$$\mu_{eff} = \mu_{eff-epi} + \mu_{eff-derm} \tag{2}$$

$$\mu_{eff-epi} = 3\mu_{s-epi} [\mu_{a-epi} + U_{s-epi} (1 - g_{epi})] \tag{3}$$

$$\mu_{eff-derm} = 3\mu_{s-derm} [\mu_{a-derm} + \mu_{s-derm} (1 - g_{derm})] \tag{4}$$

项目基金: 国家自然科学基金 (30170261)

式中, $\mu_{\text{eff-epi}}$ 、 $\mu_{\text{eff-derm}}$ 分别为表皮层和真皮层的衰减系数, $\mu_{\text{a-epi}}$ 、 $\mu_{\text{a-derm}}$ 分别为表皮层和真皮层的吸收系数, $\mu_{\text{s-epi}}$ 、 $\mu_{\text{s-derm}}$ 分别为表皮层和真皮层的散射系数, g_{epi} 、 g_{derm} 分别为表皮层和真皮层的各向异性因子。

在真皮层中, 血液是影响光子吸收和散射的主要因素。而对于血糖而言, 由于葡萄糖分子结构中的羟基 (O—H) 和甲基 (C—H) 是能够在近红外光谱区产生吸收的主要含氢官能团, 因此, 血糖浓度的大小直接影响到 $\mu_{\text{a-derm}}$ 的大小。则由 (1)、(2)、(4) 可以得出, 经真皮后的扩散反射光强 I_3 将随血糖浓度的改变发生相应的变化。

1.2 血糖浓度测量原理

由 1.1 中分析可知, 经真皮后的扩散反射光强 I_3 与血糖浓度值之间存在一定的相关, 根据其相关性可由 I_3 计算得到相应的血糖浓度值。近红外光谱分析中, 一般先由测量到的一定数量的参考血糖浓度值与其相对应的光谱数据建立校正集数学模型, 以后的测量中, 使用该校正集模型, 根据近红外光谱数据即可预测得到相应的血糖浓度值。

由于近红外谱峰较宽, 谱带重叠严重, 为减少校正曲线的误差, 必须使用多波长光谱数据建立校正模型。本文作用 PLS (偏最小二乘) 回归法进行建模分析, 其原理可以分为两步, 第一步为矩阵分解, 其模型为:

$$A_n \times p = T_n \times f P_f \times p + E_A \tag{5}$$

$$C_n \times m = U_n \times f Q_f \times m + E_C \tag{6}$$

式中, $A_n \times p$ 为光谱矩阵, $C_n \times m$ 为浓度矩阵; $T_n \times f$ 为光谱矩阵的得分矩阵, $U_n \times f$ 为浓度矩阵的得分矩阵, 得分矩阵的列变量之间具有正交性质; $P_f \times p$ 为光谱矩阵的载荷 (即主成分) 矩阵, $Q_f \times m$ 为浓度矩阵的载荷矩阵, 载荷矩阵的行变量之间具有正交性质; E_A 和 E_C 分别为用 PLS 模型拟合光谱矩阵和浓度矩阵时引进的残差矩阵。n 为样品数目, p 为波长数日, f 为最佳主成分数目, m 为组分数。

PLS 的第二步, 即将为 T 和 U 做线性回归:

$$U_n \times f = T_n \times f B_f \times f \tag{7}$$

式中, $B_f \times f$ 为回归系数矩阵。

在预测时, 由被测样品的光谱矩阵 A 和校正得到的 $P_{\text{校正}}$ 求出样品光谱的 $T_{\text{未知}}$, 再按公式 (6) 求得样品的浓度:

$$C_{\text{未知}} = T_{\text{未知}} BQ \tag{8}$$

文中 PLS 的计算采用 NIPALS (非线性迭代偏

最小二乘) 算法⁴。使用完全交互验证法对校正数学模型进行评价, 主要评价参数为相关系数 R 和预测集样本的标准偏差 RMSEP。

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n (C_i - \bar{C_i})^2}{\sum_{i=1}^n (C_i - \bar{C_i})^2} \tag{9}$$

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (C_i - \bar{C_i})^2}{n - 1}} \tag{10}$$

式中, n 为建模用的样本数, C_i 为标准方法测定得到的血糖浓度值, $\bar{C_i}$ 为通过光谱测量及数学模型预测得到的血糖浓度值, $\bar{C_i}$ 为 C_i 的平均值。

2 近红外经皮漫反射光谱测量系统

本文中的光谱测量系统采用 100W 钨灯作为近红外光源; 分光元件为 AOTF (声光可调谐滤波器) 分光系统, 分光范围为 1100~1700nm, 分为 50 个波长点; 系统采用双光路法进行光谱测量, 光信号由两个带半导体制冷器的 InGaAs 检测器检测, 其中一路为不经过人体组织的参考光 R, 另一路为经人体组织扩散反射回来的测量光 M; M、R 的电压信号由多通道数据采集卡 NI PCI-MIO-16XE-50 进行采集; 系统采用一个三维平移机构配合 CCD 摄像头和压力传感器来实现光纤测头在 X、Y、Z 轴的重复性定位。

针对人体漫反射光谱测量的特点, 系统中光谱测量使用的传感元件为一个包含两路光纤束的光学测头, 测头中的两路光纤为同轴结构。测量时, 测头与被测者的皮肤接触, 测头中心的光纤束被用作光发射光纤, 把近红外光传输到人体组织内。与输入光纤成同轴圆环状的另一路光纤束被用作接收光纤, 把人体组织中扩散反射回来的光传送到测量路检测器。

关于该系统的详细介绍参考文献 [5]。

3 OGIT 实验研究

应用近红外无创血糖检测系统, 本文对 3 位无糖尿病史的健康青年志愿者进行 OGIT (口服葡萄糖耐量试验) 实验研究。采用日本京都公司的便携式血糖仪 GLUCOCARDII 测量血糖浓度参考值。每 5min 取血测量被测对象的静脉血糖浓度值, 对应于每个参考血糖浓度点, 定位测量得到该血糖浓度处手掌的漫反射光谱。

对每个被测对象, 用测量得到的全部有效血糖

浓度值与相应的光谱数据建立 PLS 校正集模型，并用完全交互验证法对该校正集模型进行评价。实验结果得到三位被测对象的血糖浓度测量结果如图 2 所示。

当前公布的无创血糖测量研究成果中，较好的 RMSEP 一般都在 1mmol/L 左右，而本文采用经皮近红外漫反射光谱分析系统进行血糖浓度测量研究，3 次 OGTT 实验的 RMSEP 分别为 0.69mmol/L、0.49mmol/L、0.54mmol/L，结果比较理想。

4 结论

本文分析了经皮近红外漫反射光谱无创血糖测量的原理，并根据该测量原理，构建了近红外光谱无创血糖检测系统，通过测量手掌漫反射光谱来预测人体血糖浓度。应用该近红外无创血糖检测系统，文中对 3 名健康青年志愿者进行 OGTT 实验研究，取得较好的测量结果。三次 OGTT 实验模型的相关系数分别为 0.8657、0.9488、0.9870，对各次实验模型进行完全交互验证，RMSEP 分别为 0.69mmol/L、0.49mmol/L、0.54mmol/L。

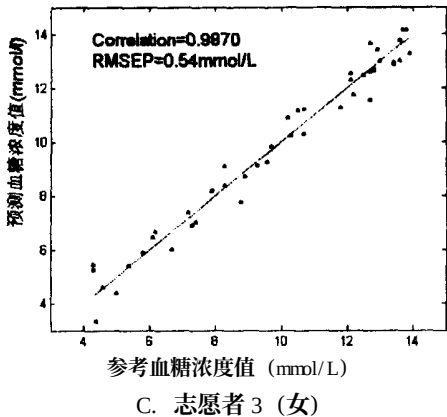
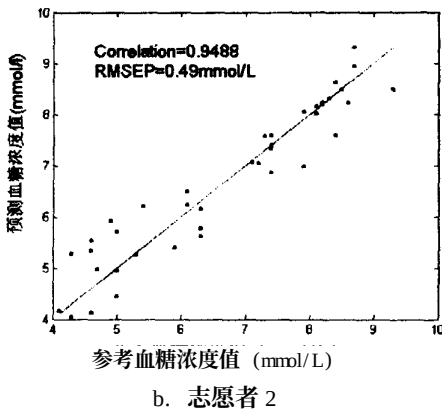
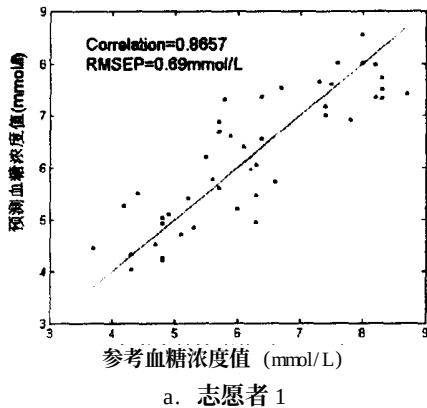


图 2 血糖浓度预测值和参考值的相关图

参考文献

1 Omar S. Khall. Spectroscopic and chinal aspects of noninvasive glucose measurement, Chinal Chemistry, 1999, 45 (2): 165~177
2 Amerov, et al, Method and device for non - invasive blood glucose measurement , Proceedings of SPIE, 1999 3599: 33 ~42
3 Elsner P, Berardesca E, Wilhelm K P, etal. Bioengineering of the skin: skin biomechanics, CRC Press, Boca Raton, Lorr don, New York, Washington D. C. , 2002
4 许禄. 化学计量学方法, 北京: 科学出版社, 1997
5 Kexin Xu, Qingjun Qiu, Wenbo Wang, Jingying Jiang The interface between probe and skin in non - invasive glucuse sensing, Saratov Fall Meeting 2002: Optical Technologies in Biophsics and Medicing IV, Proceedings of SPIE, 2003, 5068: 104~11

Study on non - invasive blood glucose detection by near - infrared spectroscopy

Chen Minsen Chen Wenliang Du Zhenhui Xu Kexin Jiang Chengzhi

(State Key Laboratory of Precision measuring and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract The character of light propagation in palm tissue is explained, and the principle of non - invasive blood glucose detection through transcutaneous near - infrared spectroscopy is present. Based on AOTF (Acousto - Optic Tunable Filter) spectroscopic system, measurement system for transcutaneous near - infrared (NIR) spectroscopy is established. Using our proposed NIR measurement system, OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) experiments were performed to 3 young healthy volunteers, and the RMSEPs (Root Mean Square Error of Prediction) of PLS (Partial Least Square) calibration models were 0.69mmol/L, 0.49mmol/L and 0.54mmol/L.

Key words Near - infrared Transcutaneous Non - invasive blood glucose detection