

近红外光谱无创血糖检测中有效信号提取方法的研究

丁海泉^{1,2}, 卢启鹏^{1*}, 王动民³, 陈星旦¹

1. 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所, 应用光学国家重点实验室, 吉林 长春 130033
2. 中国科学院研究生院, 北京 100049
3. 中国计量学院, 浙江 杭州 310018

摘要 糖尿病严重危害人类健康, 无创血糖检测是医患双方的期望。人体生理背景成分复杂、易变, 各种组织信息混杂, 导致直接测量人体的近红外光谱很难真实反映血液中血糖浓度变化信息。提出血流容积差光谱相减法, 即利用血流容积一直在变而人体组织背景和血液成分含量短时间不变的事实, 通过相似背景扣除, 有效消除人体组织背景干扰, 获得反映血液成分信息的有效光谱信号。为验证方法的有效性, 自行研制相关实验系统, 获得系统噪声好于 $20 \mu\text{AU}$, 并在波长 1250 nm 处取得信噪比为 $20000:1$ 的有效光谱信号, 阐明现有条件下血流容积差光谱相减法在近红外无创血糖检验临床应用的可行性和优势。

关键词 近红外光谱; 无创血糖检测; 血液; 血流容积差光谱相减法

中图分类号: O657.3, O433.4 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2010)01-0050-04

引言

糖尿病是最常见的慢性疾病, 严重威胁人类健康。根据世界卫生组织的统计: 在我国, 截止 2007 年, 糖尿病的发病率达到 5%, 已确诊的糖尿病患者达 4000 万之多。目前有效的治疗手段就是要求患者对自身血糖指标经常检测, 将血糖浓度控制在安全范围以内。

常规的血糖检验需要抽血, 最大的问题是: (1) 给人带来疼痛、不便、甚至存在安全隐患、易感染; (2) 需用化学试剂, 每项生化指标的测定都需要相应的试剂, 检验成本高; (3) 结果反馈较慢, 很难实现重症患者所必需的连续实时监测。因此人体血糖等指标无创检验无疑具有重要意义。

近红外光谱分析是一种可以快速、无损伤、无需化学试剂、多组分同时分析的技术, 已经在农业、食品、化工等领域得到广泛应用^[1-3], 它用于无创血糖检验具有理论上的依据。然而, 国内外学者耗费大量精力在此领域研究了近 20 年, 却依然未取得足以临床应用的成果^[4-8]。

主要问题在于: 近红外光谱分析依赖于定标模型, 但不同个体之间或同一个体不同部位的皮肤、肌肉等组织背景存在差异, 这种差异势必会对光程及光谱吸收带来影响, 而且

最终会以干扰噪声的形式与血液吸收光谱共存于所测得的人体吸收光谱当中, 因此很难建立一个普适型模型实现人体生化指标的高精度定标分析。有学者提出建立单体模型, 但随着时间的推移(以天为单位), 该个体饮食及新陈代谢导致组织背景各理化参数漂移所产生的影响便不可忽略, 故实用价值不高。因此, 必须通过某种方法, 将人体皮肤、肌肉等生理组织背景的强干扰消除, 提取出血液成分信息光谱, 才能无创血糖检测领域取得突破。

本文针对近红外无创血糖检验生理背景扣除问题进行了分析, 讨论了基于血流容积变化的检测方法^[9]——血流容积差光谱相减法, 设计实验系统并利用实验对其可行性进行说明。该方法可扣除人体皮肤等组织背景干扰, 提取出血液成分信息有效光谱信号。

1 基于血流容积变化的有效信号提取方法原理

对于有效信号提取, 相近背景扣除是一种行之有效的方案, 即选择光学性质与样品相接近的背景作为参考背景, 从而消除背景变化、基线漂移等干扰。然而人体是一个非常复杂的时变系统, 基本不可能找到一种理化性质在时间上和空

收稿日期: 2009-01-05, 修订日期: 2009-04-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(60878052), 中国科学院知识创新工程领域前沿资助项目(O62Y32Q060)和中国科学院长春光学精密机械与物理研究所优秀博士学位论文基金项目(O7Y932Q070)资助

作者简介: 丁海泉, 1982 年生, 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所博士研究生 e-mail: haiquan_ding@163.com

* 通讯联系人 e-mail: luqipeng@126.com

间上与样品相近的标准板来消除人体生理组织背景变化带来的干扰^[10]。但如果利用人体自身的某一时刻光谱作为标准背景,其余时刻光谱针对它校正便可解决这一难题。

人体组织中血流容积随时间周期性变化这一事实,早在 20 世纪 30 年代初就已经用光电方法记录下来^[11]。以此为基本研制出的实用血氧仪也已在医学界广泛应用。

不同的血流容积对应着不同的血液厚度。在血流容积随着脉搏发生变化的一个或几个周期(秒量级)内,人体背景组织的物理、化学参数和血液成分含量几乎没有变化,而血流容积一直在变。

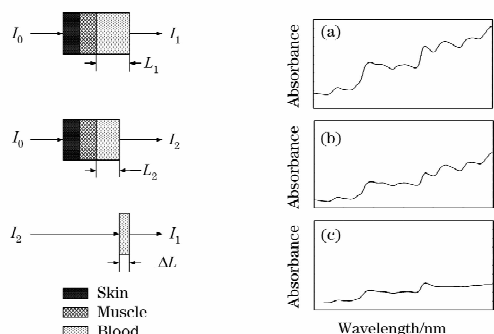


Fig. 1 Schematic of blood absorbance measurement by using blood volume variation

如图 1(a)所示,某时刻 t 一束近红外光透过人体某部位的皮肤、肌肉和厚度为 L_1 的血液后得到的吸光度光谱曲线。根据郎伯-比尔定律

$$A_1 = \lg[I_0/I(t)] = \lg(I_0/I_1) \quad (1)$$

经过一个秒量级的 ΔT 时间,同一光源发出的近红外光透过人体同一部位的皮肤、肌肉和厚度为 L_2 的血液后得到的吸光度光谱曲线,如图 1(b)。

$$A_2 = \lg[I_0/I(t + \Delta T)] = \lg(I_0/I_2) \quad (2)$$

由于 ΔT 足够短,皮肤、肌肉等成分信息短时间基本不变。容积发生改变的两次测量血液的吸光度,如图 1(c)

$$\Delta A = \lg(I_2/I_1) = \lg(I_0/I_1) - \lg(I_0/I_2) = A_1 - A_2 \quad (3)$$

相当于间隔为 ΔT 的 2 个时间点获取的人体近红外光谱相减。经过这样的处理,提取出血流容积变化量对应于血液成分信息的“纯净”光谱,即有效光谱信号,光谱不再携带人体组织背景的信息。不同个体差异、不同的组织部位、不同的接触压力等与人体组织背景相关的空间、时间域上变化的干扰因素,都得到较好的消除。这种处理方法就是血流容积差光谱相减法。

2 血流容积差光谱相减法可行性实验研究

2.1 测量部位选择

人体手指尖端分布着高密度的毛细血管网络,能迅速反映人体内血糖含量变化。因此,为确保血糖检测的准确,绝大多数糖尿病患者日常测量血糖时都从手指采血。而且,手指具有相对较薄的肌肉组织层和骨骼,干扰信息较少,检测

方便,选择指端作为研究对象容易获得信噪比较好的血流容积变化曲线。

2.2 实验系统设计及噪声分析

为验证血流容积差光谱相减法的有效性,自行设计研制高信噪比滤光片式近红外实验系统,简易示意图如图 2 所示。光源采用功率 20 W 的 OSRAM 卤钨灯,光源供电电源稳定度可以达到 1×10^{-5} 量级(1 h 测量)。干涉滤光片中心波长为 1 250 nm。探测器选用 FEMTO 公司的低噪声 InGaAs 光电探测器(LCA-S-400K-IN, Min. NEP = $75 \text{ fW} \cdot \text{Hz}^{-1/2}$)。

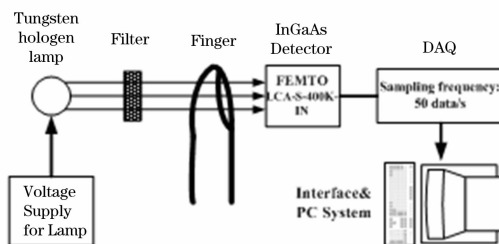


Fig. 2 Block diagram of high-precision near infrared experimental system

经测试,采样速率为 $50 \text{ data} \cdot \text{s}^{-1}$ 时,该系统得到较高的测量精度,吸光度噪声约 $20 \mu\text{AU}$,信噪比约为 20 000 : 1。当采样速率提升时,系统吸光度噪声会随之增大。对于描述人体血流容积波而言,没有必要追求过高的采样频率。但也不能过低,否则容积波显著变化的位置会因为采样率不足而无法完整表征出来,相当于引入无关噪声。

2.3 测试结果与讨论

利用该系统,采用透射方式测量 26 岁健康男性志愿者右手食指指尖单波长吸光度曲线。如图 3,其中横轴为时间轴,纵轴为吸光度值。从图中可以清晰分辨出志愿者手指吸光度呈现周期性波动。再从时域变化趋势很容易推断出该波动正是人体心脏搏动引发指端毛细血管内血流容积改变造成的,且该血流容积波峰-峰值约为 $6 \sim 7 \text{ mAU}$ 。

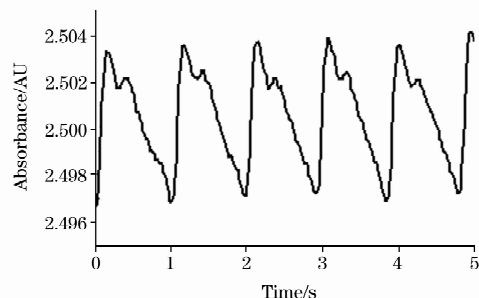


Fig. 3 Single wavelength absorption curve of fingertip at 1 250 nm

该结果对血流容积差光谱相减法而言十分关键,近红外无创生化分析若想获得准确的分析结果其中一个非常重要的前提条件是要有信噪比足够的有效光谱信号。针对本实验系统,系统噪声为 $20 \mu\text{AU}$,容积波峰-峰值为 $6 \sim 7 \text{ mAU}$,也就是说,血液“纯净”光谱在波长 1 250 nm 处可以得到两位以上的有效数字,这可能是该方法取得成功的最低标准。倘若

容积波峰-峰值低于 mAU 量级, 仅含一位有效数字的“纯净”光谱很难真实反映血液成分变化信息。当然, 如果能进一步抑制系统噪声, 分析结果也会得到相应改善。另外, 血流容积差光谱相减法跟踪的主要是容积发生改变那部分血液的光谱, 而与血流容积波没有本质上的联系, 故可以考虑通过某些方法, 如在手指、手腕处加入紧固装置, 通过收放紧固件调节接触压力, 人为加大血液容积差异, 使有效信号大幅提升。将该方案应用到近红外全波段范围, 取得全谱血液“纯净”光谱, 再利用化学计量学算法软件处理, 有望解决人体生理组织易变的关键问题。

人体是一个复杂的时变系统, 不同时刻对应着不同的血流容积。也就是说, 测量其近红外光谱时, 应力争在同一时间点处获取所有波长下的光强信号, 即各波长通道同时测量。而对于在时间域上逐波长点获取信号的扫描型仪器, 如果获取光谱的速度过慢会造成不同波长处信号对应不同厚度的血液, 这种差异引入的吸光度变化会以噪声形式存在于血液光谱中, 且可能远大于仪器的噪声。但不难发现, 这种噪声会随各波长处获取信号的时间差的缩短而减小。在保证较高信噪比的情况下, 如果获取光谱的速度足够快, 扫描型仪器也可完成血液光谱的在体获取。

以图 3 中 1 250 nm 容积波为例进行说明, 在一个脉搏周

期内, 吸光度由谷到峰变化所需最短时间约 0.2 s, 变化幅度为 7 mAU。而若想获得高信噪比的血液光谱, 由扫描时间引起的吸光度噪声应该控制在 10 μ AU 以下, 甚至更低。经过简单的计算便可得出, 当全谱扫描时间低于 0.3 ms 时, 能够将这种噪声的影响降至可以接受的水平。当然, 容积波曲线并不是简单的线性变化, 因此上述结果仅为粗略估算值, 实际情况还需具体分析。

3 结 论

近红外无创血糖检验当前面临的障碍主要是人体生理背景复杂、多变, 直接利用人体近红外光谱结合化学计量算法定标分析的方法难以消除众多干扰因素对测量结果的影响, 致使分析精度无法满足临床应用要求。认识到人体生理背景组织与血液成分含量短时间几乎不变, 而血流容积时刻在变这一特点, 利用血流容积差光谱相减法理论上可以扣除生理组织背景在空间和时间域上的干扰, 提取出仅含血液成分信息的有效光谱信号。为验证其有效性设计了一套近红外实验系统并进行了相关实验, 实验证明当系统噪声小于 20 μ AU 时, 血液“纯净”光谱在 1 250 nm 处能够获得两位以上有效数字, 且系统信噪比还有进一步提升的空间。

参 考 文 献

- [1] Williams P, Norris K. Near-Infrared Technology in the Agricultural and Food Industries(Second Edition). American Association of Cereal Chemists, Inc., 2001.
- [2] DING Hai-quan, LU Qi-peng, PIAO Ren-guan, et al(丁海泉, 卢启鹏, 朴仁官, 等). Optics and Precision Engineering(光学精密工程), 2007, 15(12): 1946.
- [3] ZHANG Jun, CHEN Xing-dan, PIAO Ren-guan, et al(张 军, 陈星旦, 朴仁官, 等). Optics and Precision Engineering(光学精密工程), 2008, 16(6): 986.
- [4] Chen J, Arnold M A, Small G W. Analytical Chemistry, 2004, 76(18): 5405.
- [5] Maruo K, Tsurugi M, Tamura M, et al. Applied Spectroscopy, 2003, 57(10): 1236.
- [6] Saptari V, Youcef-Toumi K. Applied Optics, 2004, 43(13): 2680.
- [7] Olesberg J T, Arnold M A, Mermelstein C, et al. Applied Spectroscopy, 2005, 59(12): 1480.
- [8] Arnold M A, Small G W. Analytical Chemistry, 2005, 77(17): 5429.
- [9] CHEN Xing-dan(陈星旦). Optics and Precision Engineering(光学精密工程), 2008, 16(5): 759.
- [10] LIU Rong, GU Xiao-yu, XU Ke-xin(刘 蓉, 谷筱玉, 徐可欣). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2008, 28(8): 1772.
- [11] Hertzman A B. Proceeding of Soc. Exp. Biol. Med., 1937, 37: 529.

Research on the Effective Signal Extraction in the Noninvasive Blood Glucose Sensing by Near Infrared Spectroscopy

DING Hai-quan^{1, 2}, LU Qi-peng^{1*}, WANG Dong-min³, CHEN Xing-dan¹

1. State Key Laboratory of Applied Optics, Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130033, China

2. Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

3. College of Optical and Electronic Technology, China Jiliang University, Hangzhou 310018, China

Abstract Diabetes seriously endanger human health, and noninvasive glucose sensing is the expectation of both doctors and patients. Physiological background is complicated, volatile and mixed with a variety of tissue information, resulting in direct measurement of the body's near infrared spectra difficult to truly reflect the concentration change in glucose. As a matter of fact, blood volume is always changing, but human tissue background and the concentration of blood components are constant in a short period. Taking advantage of this, subtracted blood volume spectrometry is propounded, which could eliminate the interference of human tissue background and obtain effective spectrum information of blood. To verify the effectiveness of the method, a experimental system was developed. The system noise is better than $20 \mu\text{AU}$, and the signal to noise ratio of the effective spectrum signal at 1250 nm is $20000 : 1$. Finally, the feasibility and advantages of subtracted blood volume spectrometry are clarified in clinical application of near infrared non-invasive glucose sensing.

Keywords Near infrared spectroscopy; Noninvasive glucose measurement; Blood; Subtracted blood volume spectrometry

(Received Jan. 5, 2009; accepted Apr. 6, 2009)

* Corresponding author