

PLS 在基于动态光谱的人体血液中性粒细胞无创测量中的应用

张宝菊¹, 贾萍¹, 张志勇^{2,3}, 林凌², 门剑龙^{2,4}, 李刚^{2*}

1. 天津师范大学物理与电子信息学院, 天津 300387
2. 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津大学, 天津 300072
3. 天津农学院机电工程系, 天津 300384
4. 天津医科大学总医院临床检验科, 天津 300052

摘要 利用动态光谱指端透射法进行了人体血液中性粒细胞百分比无创测量的研究。对 21 名健康志愿者进行了在体测量, 选用偏最小二乘法(PLS)对获取的动态光谱数据和中性粒细胞百分比实测值进行建模分析, 建立的定标集的相关系数为 0.922, 最大相对误差为 5.85%, 平均相对误差为 4.13%; 对定标模型的预测能力进行了验证, 其中预测集的相关系数为 0.912, 预测集的相对误差最大为 6.74%, 平均相对误差为 5.07。结果表明: 动态光谱法可以有效地克服测量位置及人体成分等对光谱测量的影响, 较准确地进行人体血液中性粒细胞百分比的测量, 是一种比较好的血液成分无创测量方法, 具有较高的临床应用价值。

关键词 动态光谱; 中性粒细胞百分比; 无创测量; 偏最小二乘法

中图分类号: O657.3 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2010)02-0466-04

引言

中性粒细胞, 又称多形核白细胞, 在血液的非特异性细胞免疫系统中起着十分重要的作用。目前临床上应用的中性粒细胞百分比检测方法大都为有创方法, 需要对患者采血, 测量手续繁杂, 有感染的危险, 并且消耗品的费用较高。因此无创中性粒细胞百分比检测方法具有很高的临床应用价值。

血液成分无创检测技术一直是近年来生物医学工程领域的研究热点^[1-3]。其中, 近红外光谱法以其快速、无创、低成本等优点, 获得了广泛的应用, 是血液成分无创检测的重点发展方向。利用近红外光谱测定血液中血红蛋白、血糖及其他成分已经取得了一定的进展^[4-12], 但除血氧以外, 目前还没有进入临床应用的报道, 无创在体测量结果的精度不能令人满意。原因是多方面的, 其中个体差异和测量条件对光谱测量的影响是突出的技术问题。

为了消除个体差异和测量条件对光谱检测的影响, 有些研究提出了一种新的基于近红外光谱的无创检测方法—动态光谱法^[13-15], 并在相应的数据处理方法以及检测精度等方面做了较为系统地研究, 取得了较多的成果^[16-18]。最近, 已经

成功将动态光谱用于人体血红蛋白无创测量的研究, 取得了满意的效果。在此基础上, 本文基于动态光谱的理论研究基础, 对 21 名健康志愿者进行了在体测量, 利用偏最小二乘法建立了被测对象动态光谱数据与其中性粒细胞百分比实测值之间的定标模型, 并得到了较好的预测结果。

1 测量方法

1.1 测量装置

光谱仪采用 OceanOptics 公司的 QE65000 微型光谱仪(分辨率为 0.81 nm), 波长范围 200~1 100 nm, 通过 USB 线与计算机相连; 光源为普通溴钨灯, 波长范围是 463~1 356 nm; 考虑到光源发出的光透过人体组织衰减很大, 本实验中将人体手指直接置于光谱仪光信号入口处, 使光源发出的光透过人体手指后直接由光谱仪进行采集。

1.2 测量对象及过程

被测对象共 21 名健康志愿者, 其中男 11 人, 女 10 人, 年龄在 19~35 岁之间。实验在天津医科大学总医院临床检验科实验室内进行, 检测前让被测者在室内放松一段时间, 使被测者情绪、呼吸等处于稳定状态, 将左手大拇指置于光谱仪光信号入口处, 接触程度以完全遮盖该入口为准, 测量

收稿日期: 2009-03-12, 修订日期: 2009-06-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(60174032, 60674111)资助

作者简介: 张宝菊, 女, 1968 年生, 天津师范大学物理与电子信息学院教授 e-mail: wdxzybj@mail.tjnu.edu.cn; wdxzybj@163.com

* 通讯联系人 e-mail: ligang59@tju.edu.cn; ligang59@163.com

过程中接触压力保持基本稳定即可,由光谱仪采集光谱数据并送入计算机保存。每个被测者光谱数据采集时的积分时间选为 50 ms,测量时间为 60 s,光谱数据采样率为 17 Hz。每测完一组光谱数据,立即由医院专业人员对被测者进行静脉抽血,分析其血液中性粒细胞百分比含量。

1.3 动态光谱的获取

由光谱仪采集得到的每位被测者的数据可以认为是动态光谱的原始光谱图,原始谱图要经过进一步处理才能得到最终的动态光谱。光谱仪采集得到的原始谱图实际上是一段时间内的许多个光谱图,其中的每个光谱图的横坐标为波长,纵坐标为光强。在采集过程中,由于光源波长范围及光谱仪特性的限制,选取的波长范围为 600.22~951.38 nm,波长分辨率 0.81 nm,共 470 个波长。

2 数据处理及分析

应用 Matlab 软件,采用偏最小二乘回归方法把测得的光谱数据和标准方法测得的红细胞含量,结合“剔一”(leave-one-out)的交互验证法进行建模。

对 21 个被测对象的光谱数据依次进行处理,获取其相应的动态光谱图,每个动态光谱图有 470 个点,波长范围为 600.22~951.38 nm,波长间隔 0.81 nm。这样得到 21 对动态光谱中性粒细胞百分比数据样本。从 21 个样本中抽取 15 个作为定标集,另外 6 个作为预测集。

使用 PLS 方法建立定量定标模型时,主因子数的选择直

接关系到模型的实际预测能力,主因子数太小,重建光谱拟合不够;主因子数太多,对重建光谱过度拟合。本文以 RMECV 为评价指标,结合“剔一”内部交叉验证法选择最优的主因子数。由图 1 可以看出,当主因子数为 5 时,RMECV 降至最小,故选取主因子数为 5。所建模型的交互验证结果见表 1。

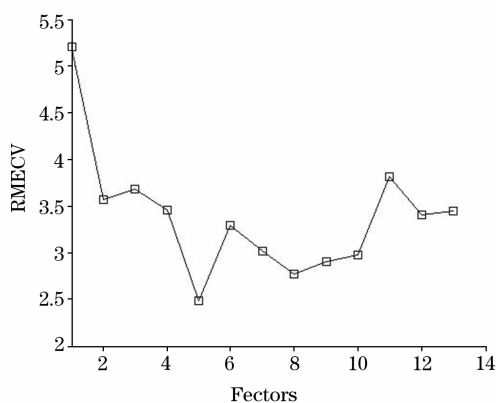


Fig. 1 Influence of different numbers of factors on RMECV of PLS calibration models

定标模型的相关系数 r 为 0.922,误差均方根 RMSEC 为 1.776%。利用预测集的数据对所建模型进行验证,所得预测集相关系数为 0.912,误差均方根 RMSEP 为 2.930%。可见,无论是定标集还是预测集,预测值与真实值之间的相关性均显著,采用 PLS 具有较好的建模效果。

Table 1 True values and predicted values of neutrophilic granulocyte percent in calibration set

Subject	True value /%	Predicted value /%	Relative error	Subject	True value /%	Predicted value /%	Relative error
C1	63.0	61.130 1	0.029 7	C9	58.1	61.183 7	0.053 1
C2	61.3	60.215 5	0.017 7	C10	51.5	55.409 6	0.075 9
C3	59.9	57.592 3	0.038 5	C11	59.8	58.179 2	0.027 1
C4	58.2	55.201 4	0.051 5	C12	51.7	53.750 7	0.039 7
C5	49.4	51.153 1	0.035 5	C13	53.4	55.359 3	0.036 7
C6	54.2	52.275 2	0.035 5	C14	57.4	58.075 8	0.011 8
C7	50.9	53.880 0	0.058 5	C15	65.0	62.433 6	0.039 5
C8	57.8	61.790 8	0.069 0				

Table 2 True values and predicted values of neutrophilic granulocyte percent in prediction set

Subject	True value /%	Predicted value /%	Relative error	Subject	True value /%	Predicted value /%	Relative error
P1	51.2	54.300 9	0.060 6	P4	50.0	52.433 7	0.048 7
P2	54.8	53.778 3	0.018 6	P5	56.4	59.357 4	0.052 4
P3	58.4	62.337 1	0.067 4	P6	57.8	61.069 0	0.056 6

3 讨论与结论

无创中性粒细胞百分比检测方法对于临床诊断和研究具有十分重要的意义。但是由于个体差异和测量条件对光谱测量的影响,未见有基于光谱的无创在体测量的报道。动态光

谱法的前期理论研究已经表明该方法从原理上可以有效抑制测量条件等因素对光谱测量的影响。

对 21 名健康志愿者进行在体实测并获取相应的动态光谱数据后,利用 PLS 对光谱数据与相应的中性粒细胞百分比实测值进行建模分析,利用所建模型对预测集数据进行预测,最大相对误差为 6.74%,平均相对误差为 5.07%,说明

动态光谱法可以较准确地进行中性粒细胞百分比的检测。由于通过该方法获取的光谱信号受测量条件影响很小, 比普通的近红外透射光谱能更准确地反映人体血液成分信息, 所以可以预期动态光谱法也可以应用于血液中其他成分如血糖、血脂等的无创检测研究。

在本次测量过程中, 由于缺乏大量的临床抽样条件, 测量对象数目有限且均为身体健康者, 若要将该方法应用于临床, 今后还需要在更大范围内, 对不同年龄段、不同身体状况、不同职业及不同区域的人群进行进一步的详细研究。

参 考 文 献

- [1] Rosen Noah A, Charash William E, Hirsch Erwin F. *Journal of Surgical Research*, 2002, 106(2): 282.
- [2] Denis L, Lands L C, Burns D H. *Talanta*, 2003, 60(4): 635.
- [3] Da Cista F P A, Poppi R J. *Anal. Chim. Acta*, 2001, 446(1/2): 39.
- [4] DING Dong, ZHANG Hong-yan, WANG Li-qiu(丁 东, 张洪艳, 王丽秋). *Journal of Laser & Infrared(激光与红外)*, 2003, 33(5): 328.
- [5] WANG Li-jie, XU Ke-xin, GUO Jian-ying(王丽杰, 徐可欣, 郭建英). *Journal of Optoelectronics Laser(光电子·激光)*, 2004, 15(4): 468.
- [6] WANG Yan, LU Yan-hui, WANG Rui, et al(汪 曩, 卢延辉, 王 蕊, 等). *Journal of Tianjin University(天津大学学报)*, 2004, 37(10): 906.
- [7] WANG Hong, LIU Ze-yi, LI Qing-bo, et al(王 宏, 刘则毅, 李庆波, 等). *Chinese Journal of Analytical Chemistry(分析化学)*, 2003, 31(4): 440.
- [8] Yamakoshi Y, Ogawa M, Yamakoshi T, et al. *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 2007, August 23-26, Lyon, France, FrC06. 4: 2964.
- [9] DING Hai-shu, TENG Yi-chao(丁海曙, 腾轶超). *Laser & Optoelectronics Progress(激光与光电子学进展)*, 2007, 44(9): 14.
- [10] Jeon Kye Jin, Kim Su-Jin, Park Kun Kook. *Journal of Biomedical Optics*, 2002, 7(1): 45.
- [11] HE Zhong-hai, LUO Yun-han, GU Xiao-yu, et al(贺忠海, 罗云瀚, 谷筱玉, 等). *Acta Optica Sinica(光学学报)*, 2006, 26(4): 591.
- [12] LIU Rong, XU Ke-xin(刘 蓉, 徐可欣). *Journal of Tianjin University(天津大学学报)*, 2008, 41(1): 1.
- [13] Wuori Edward R, Gmitter Mary B. *Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering*, 2003, 4965: 160.
- [14] LI Qiu-xia, LI Gang, LIN Ling, et al. *Proceeding of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual International Conference*, Shanghai, 2005. 1994.
- [15] LI Gang, WANG Yan, LIN Ling, et al(李 刚, 王 焱, 林 凌, 等). *Life Science Instruments(生命科学仪器)*, 2004, 2(5): 33.
- [16] LI Gang, WANG Yan, LI Qiu-xia, et al(李 刚, 王 焱, 李秋霞, 等). *Journal of Infrared Millimeter Waves(红外与毫米波学报)*, 2006, 25(25): 345.
- [17] LI Gang, LIU Yu-liang, LIN Ling, et al(李 刚, 刘玉良, 林 凌, 等). *Chinese Journal of Analytical Chemistry(分析化学)*, 2007, 35(10): 1495.
- [18] WANG Yan, LI Gang, LIN Ling, et al. *Proceeding of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology, 27th Annual International Conference*, Shanghai, 2005. 6679.

PLS Analysis Used for Noninvasive Measurement of Human Neutrophilic Granulocyte Based on Dynamic Spectrum Method

ZHANG Bao-ju¹, JIA Ping¹, ZHANG Zhi-yong^{2,3}, LIN Ling², MEN Jian-long^{2,4}, LI Gang^{2*}

1. College of Physics & Electronic Information, Tianjin Normal University, Tianjin 300387, China

2. Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detecting Techniques & Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China

3. Department of Mechanical and Electrical Engineering, Tianjin Agricultural College, Tianjin 300384, China

4. General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Abstract Dynamic spectrum method was used to noninvasive measurement of human neutrophilic granulocyte percent for the first time. *In vivo* measurements were carried out in 21 healthy volunteers, and partial least-squares was used to establish the calibration model of subjects' neutrophilic granulocyte percent values against dynamic spectrum data. Twenty one samples were classified into calibration set and prediction set, and the calibration was used to establish the calibration model, in which cross validation and leave-one-out method was used to test the best number of factors influencing the PLS calibration models. For calibration set, the correlation coefficient was 0.922, the root mean square error of the calibration set obtained by cross-validation

(RMSECV) was 1.776%, the biggest relative error was 5.85%, and the average relative error was 4.13%, which promise the good calibration effect. Prediction was carried out to certify the prediction ability of calibration model. And the correlation coefficient of prediction was 0.912, the root mean square error of the prediction set (RMSEP) was 2.930%, the biggest relative error of prediction was 6.74%, and the average relative error was 5.07%, which certify that the calibration model has good prediction ability. Measurement results show that the influences of measuring conditions on spectra can be decreased effectively by dynamic spectrum method and this method can be applied to accurate invasive measurement of human neutrophilic granulocyte percent. It can be a good method for noninvasive blood analysis, which makes great sense to clinical application.

Keywords Dynamic spectrum; Neutrophilic granulocyte percent; Noninvasive measurement; Parital least squares

(Received Mar. 12, 2009; accepted Jun. 16, 2009)

* Corresponding author