

基于浮动基准法的无创血糖检测实验应用研究

余辉^{1,2}, 齐丹¹, 李恒达¹, 徐可欣^{3*}, 袁卫杰¹

1. 天津市生物医学检测技术及仪器重点实验室, 天津 300072
2. 天津市先石光学技术有限公司博士后创新实践基地, 天津 300457
3. 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 近红外无创血糖浓度测量面临着信号微弱、仪器信噪比低、血液中其他成分干扰以及人体生理环境不断变化等因素影响, 致使血糖信号难以辨识这一难题。浮动基准法针对葡萄糖浓度变化对吸收和散射效应的影响, 选择吸收效应和散射效应相互抵消的位置获得基准光谱, 在吸收和散射效应引起最大综合影响的位置获得测量光谱, 并采用基准光谱对测量光谱进行修正, 从而消减样品背景状态变化以及仪器噪声、漂移等干扰。通过应用实验评估浮动基准法对提高模型预测精度和稳定性的有效性。通过对处理前后的预测结果进行比较分析得出: 应用浮动基准法数据处理之后, 交互验证均方根误差(RMSEP)最大改进比率34.7%, 实验结果表明浮动基准法能够有效消减样品自身状态变化以及仪器噪声、漂移等干扰因素的影响, 较大幅度地提高了模型的预测性能和稳定性, 以期突破无创血糖浓度测量的障碍。

关键词 浮动基准法; 葡萄糖浓度检测; 近红外光谱

中图分类号: R313 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2012)03-0770-05

引言

近红外光谱方法因其无损、快速、高效等优点已在农业^[1], 食品^[2,3], 环境监测^[4], 石油^[5,6]等各个领域得到了广泛的应用, 并被认为是最有应用前景的无创血糖检测技术之一^[7,8]。但是近红外无创血糖检测技术主要面临着信号微弱, 对仪器的信噪比要求较高^[9]; 人体中水、蛋白质、脂肪等其他生理成分对光的吸收与葡萄糖分子的吸收相互重叠, 同时如新陈代谢、情绪、生理周期和环境变化等时变性因素会在一定程度上影响各种生理成分的变化^[10,11], 从而导致了人体生理背景环境变化的复杂性, 使葡萄糖浓度信息难以提取。传统去噪方法为就近背景光谱扣除法, 即通过选择与人体皮肤性质相近的标准物作为参考背景, 以背景光谱为基准消除噪声的干扰。此方法虽然能在一定程度上消除系统噪声和漂移的影响, 但标准物无法体现人体组织生理环境的时变性, 因此人体生理背景变化问题是无创血糖检测面临的最大障碍。

针对这一难题, 在研究总结了葡萄糖浓度的变化对组织

光学参数的影响规律的基础上, 提出了基于漫反射光谱的浮动基准法测量技术, 其指导思想为在空间的特定位置或在频域的特定波长下, 由于葡萄糖浓度变化导致的组织散射和吸收变化的影响可以相互抵消, 即在该位置或该波长下的光强不随葡萄糖浓度变化而变化, 该位置或波长下的光谱就可以用来作为基准光谱, 选择散射和吸收效应引起最大综合影响的位置或波长作为测量光谱, 从而实现漫反射光对葡萄糖浓度变化的最大灵敏度^[12]。在前期理论探索阶段中, 已通过理论推导和蒙特卡罗模拟方法以及初步的实验验证了浮动基准位置的存在^[13,14], 本文通过应用实验对浮动基准法应用基准位置校正提高模型预测精度的有效性进行评估, 定量评价应用该技术降低人体生理背景状态变化以及噪声等因素产生的干扰, 提高模型的预测精度和稳定性的可行性。研究工作具体内容包括: 首先根据理论计算结果和蒙特卡罗模拟结果设计了光纤测头, 从而使浮动基准技术得以实际应用; 其次采用自行搭建的实验系统进行了离体实验, 连续15 d对人体皮肤组织模拟样品液进行光谱采集, 对浮动基准法处理前后的预测结果进行了比较分析。

收稿日期: 2011-07-07, 修订日期: 2011-10-18

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(60938002)和天津市生物医学检测技术及仪器重点实验室开放基金项目资助

作者简介: 余辉, 1976年生, 天津大学精密仪器与光电子工程学院副教授 e-mail: yuhui@tju.edu.cn

* 通讯联系人 e-mail: kexin@tju.edu.cn

1 浮动基准法测量原理

浮动基准法的基本思想是，在空间存在一基准位置，由于葡萄糖浓度变化导致组织对光的吸收和散射作用相互抵消，从而该处的漫反射光强对葡萄糖浓度的变化不敏感，即

$$\Delta I_s(r_r, \Delta c_g) = 0 \tag{1}$$

其中， ΔI_s 为葡萄糖浓度变化导致的漫反射光强变化， r_r 为基准位置距离光源的径向距离， Δc_g 为葡萄糖浓度变化量。则该位置处的光强变化全部为噪声引起，即

$$\Delta I(r_r, \Delta c_g, \Delta N) = \Delta I_N(r_r, \Delta N) \tag{2}$$

式中， ΔI 为总漫反射光强变化， ΔN 为噪声变化， ΔI_N 为噪声变化导致的漫反射光强变化。相应地获得测量位置 r_m 处漫反射光强，测量位置以基准位置处的漫反射光信号为噪声信号进行差分扣除后，得到的光信息可以更加显著地反应葡萄糖浓度变化。

浮动基准法的关键在于浮动基准点位置的确定，根据定态漫射方程在无限介质中对于一个点光源情况下的解

$$\phi(r) = \frac{1}{4\pi D} \frac{1}{r} \exp(-\mu_{\text{eff}} r) \tag{3}$$

其中 ϕ 为光通量， D 为光子扩散系数 $D = \{3[\mu_a + \mu'_s]\}^{-1}$ ， μ_a 为吸收系数， μ'_s 为约化散射系数 $\mu'_s = (1-g)\mu_s$ ， μ_s 为散射系数， g 是各向异性因子， r 为光源与检测器之间的距离， $\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3\mu_a[\mu_a + \mu'_s]}$ ，为等效衰减系数。

由于葡萄糖的浓度变化会引起光学参数的变化，浮动点存在于吸收与散射的变化影响相互抵消位置，即

$$\frac{\Delta\phi(r)}{\Delta c_g} = \frac{\Delta\phi(r)}{\Delta\mu_a} \frac{\partial\mu_a}{\partial c_g} + \frac{\Delta\phi(r)}{\Delta\mu'_s} \frac{\partial\mu'_s}{\partial c_g} = 0 \tag{4}$$

在式(3)中分别对吸收系数与散射系数求导，可以得到

$$\frac{\partial\phi(r)}{\partial\mu_a} = \frac{1}{4\pi r} \left[3 - \frac{r}{2} (\mu_{\text{eff}}^{-1} D^{-2} + 3\mu_{\text{eff}}) \right] \exp(-\mu_{\text{eff}} r) \tag{5}$$

$$\frac{\partial\phi(r)}{\partial\mu'_s} = \frac{1}{4\pi r} \left(3 - \frac{3r}{2} \mu_{\text{eff}} \right) \exp(-\mu_{\text{eff}} r) \tag{6}$$

将式(5)和式(6)代入式(4)中，可计算得到浮动基准点的位置 r_r 为

$$r_r = \frac{6 \left(\frac{\partial\mu_a}{\partial c_g} + \frac{\partial\mu'_s}{\partial c_g} \right)}{(\mu_{\text{eff}}^{-1} D^{-2} + 3\mu_{\text{eff}}) \frac{\partial\mu_a}{\partial c_g} + 3\mu_{\text{eff}} \frac{\partial\mu'_s}{\partial c_g}} \tag{7}$$

由此得到浮动基准点位置 r_r 的计算公式^[14]。

在模拟验证阶段，蒙特卡罗方法是研究生物组织中光传输问题的一个较为理想的模型，杨越^[14]等采用蒙特卡罗模拟，输入人体皮肤参数和 10% intralipid 溶液(人体皮肤组织模拟液)的参数，分别模拟得到了人体皮肤和 10% intralipid 溶液的基准点位置及变化规律。以 1 300 nm 波长为例，如图 1 所示，10% intralipid 溶液 1 300 nm 下基准点位置为 1 mm，与基准位置公式计算得到的结果 $r_r = 1.1$ mm 基本一致。在初步实验验证过程中，10% intralipid 溶液中掺入不同含量的葡萄糖，通过接收与光源各径向距离下的漫反射光，如图 2 所示，1 300 nm 下基准位置为 1.4 mm，同时不同波长下的基准位置基本处于 1.3~1.7 mm 之间，由此证明存在不随

葡萄糖浓度变化而变化的径向位置，并总结得到了基准位置随波长变化规律。以上基准位置的理论模拟结果以及实验结果指导了光纤测头的设计，使浮动基准法得以实际应用。

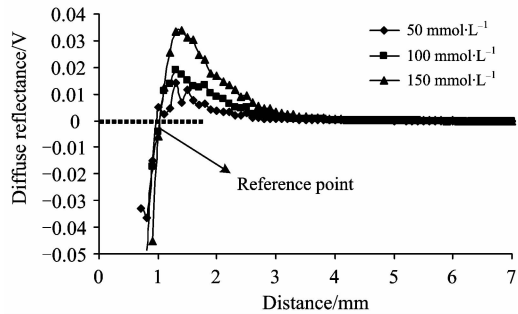


Fig. 1 The verification result of Monte Carlo simulation at the wavelength of 1 300 nm

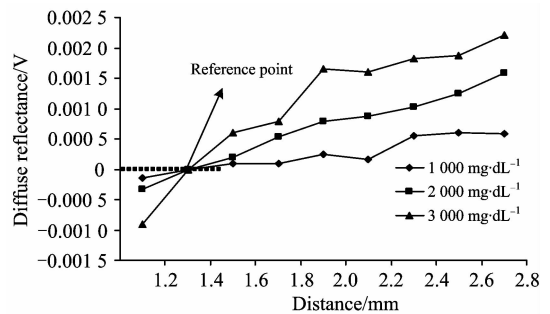


Fig. 2 The verification result of experiment at the wavelength of 1 300 nm

2 实验系统

2.1 光纤测头设计

为将浮动基准技术应用于实际测量中，从浮动基准法原理可以看到，必须同时获得测量位置和基准位置的漫反射光信号，因此专门设计了针对这一应用的传输光纤，光纤的测头设计如图 3 所示。

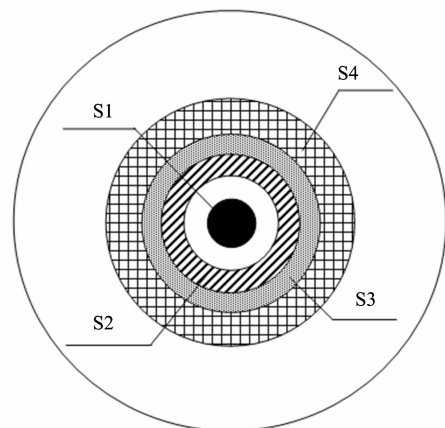


Fig. 3 Schematic diagram of the cross section of optical fiber sensing end

图 3 为光纤测头横截面图。S1 环为入射光纤束面，半径为 1 mm；S2、S3 环为接收光纤束面，S2 内径 1.3 mm，外径 1.7 mm，S3 内径 1.7 mm，外径 2.1 mm，用于基准位置处漫反射光的接收；S4 环为接收光纤束面，内径 2.1 mm，外径 2.9 mm，用于测量位置处漫发射光的接收。为增加接收到的光能量，将测头做成同轴圆的环状结构，同一测头上同时包含了光的出射以及基准位置和测量位置光的接收。

2.2 实验系统及样品配制

如图 4 所示，实验系统采用卤钨灯 (PG64623, OSRAM, German) 作为光源，发出的光经 AOTF 分光器，分成不同波长的光经测头 S1 光纤束射入待测样品中，然后 S2 和 S4 光纤束同时分别获取基准位置和测量位置处的漫反射光谱信号。光纤出射端将获取的两路光信号同时传入双通道 In-GaAs 光电检测器 (G5853-203, Hama matsu Photonics K. K., Japan)，最后经 16 位数据采集卡 (PCI-MIO-16XE-50, National Instrument Inc, USA) 将光谱信号传入计算机。

实验样品配制采用人体皮肤组织模拟液 10% intralipid 溶液，在 10% intralipid 溶液中加入不同含量的葡萄糖粉末，获得葡萄糖浓度为 $100 \sim 2\,000 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ，梯度为 $100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 共 20 个样品，应用上述搭建的系统对 20 个样品进行了 3 组每组连续 5 d 光谱检测。波长范围 $1\,100 \sim 1\,600 \text{ nm}$ 。实

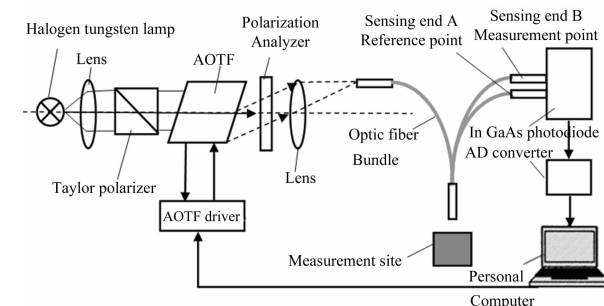
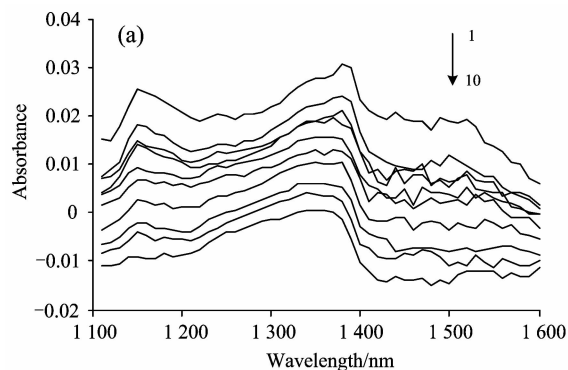


Fig. 4 Schematic diagram of the detection system

验过程中随机抽取样品，以避免测量条件与被测样品之间的偶然相关性。同时尽量保持测头插入样品中的速度，深度以及静置时间的一致性。

3 结果与讨论

3.1 样品光谱

以单天 (第 1 组实验第 3 天) 测量样品光谱为例，图 5 显示不同浓度样品应用浮动基准法进行处理前后的光谱对比图。

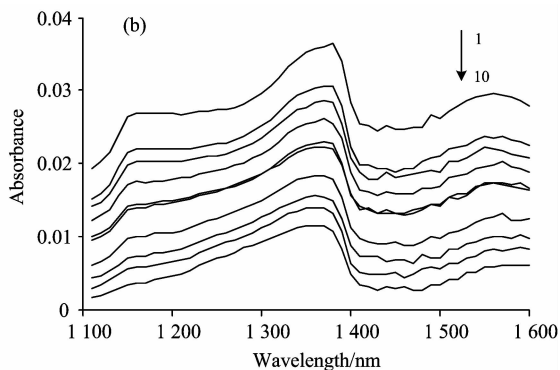


Fig. 5 Spectra of 10% intralipid solution with different glucose concentration processing with and without floating-reference method

(a): Processing without floating-reference method while the glucose concentration corresponds to the following ($\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$):

1: 2 000; 2: 1 700; 3: 1 300; 4: 1 500; 5: 1 100; 6: 900; 7: 700; 8: 500; 9: 300; 10: 100

(b): Processing with floating-reference method while the glucose concentration corresponds to the following ($\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$):

1: 2 000; 2: 1 700; 3: 1 500; 4: 1 300; 5: 1 100; 6: 900; 7: 700; 8: 500; 9: 300; 10: 100

对比图 5(a) 和 (b) 可以看到，未处理前，测量位置的光谱反映夹杂了噪声的葡萄糖浓度信息，由于样品状态变化以及仪器噪声和漂移的影响，样品的光谱受干扰严重，因而影响了葡萄糖信息的识别。应用浮动基准法测量位置的光谱差分扣除基准位置光谱后，光谱噪声减少，光谱曲线变得光滑，排列次序得到了校正。

3.2 样品预测模型的建立

应用 CAMO 公司 Unscrambler 软件，对使用浮动基准法处理前、后的光谱数据建立偏最小二乘 (PLS) 回归模型，采用完全交互验证，以 RMSEP 和相关系数 R 对模型进行评价，单天及第一组五天应用浮动基准法处理前后模型预测结果对比如图 6 所示。

对比图 6(a) 与 (b)，(c) 与 (d) 发现，浮动基准法处理前，预测值与真实值存在较大偏差，5 d 预测结果分散于拟合直线附近，且不同天同一样本预测值波动较大。图 6(b) 和 (d) 中浮动基准法处理后相应的单天预测值更加集中于拟合直线，不同天预测结果相对集中，参考值与真实值的偏差减小。

5 d 回归模型的 RMSEP 与 R 值见表 1。在单天独立预测中，浮动基准法处理后，交互验证均方根误差 RMSEP 最大降低了 34.7%，最小降低了 10.74%。从 RMSEP 对比结果我们可以发现，首先，使用浮动基准法处理前，预测均方根误差均较大，相关系数也相应较低，同时 RMSEP 值 5 d 的结果有很大波动，说明预测结果受仪器噪声、漂移、以及由

于时间变化样品状态的改变等因素影响严重,而浮动基准法处理后建模结果趋于稳定;其次,从改进比率可以看出,处理前预测精度越低,浮动基准法处理后改进程度越高,这说

明光谱夹杂大量噪声时,浮动基准法对去除大的干扰十分有效。

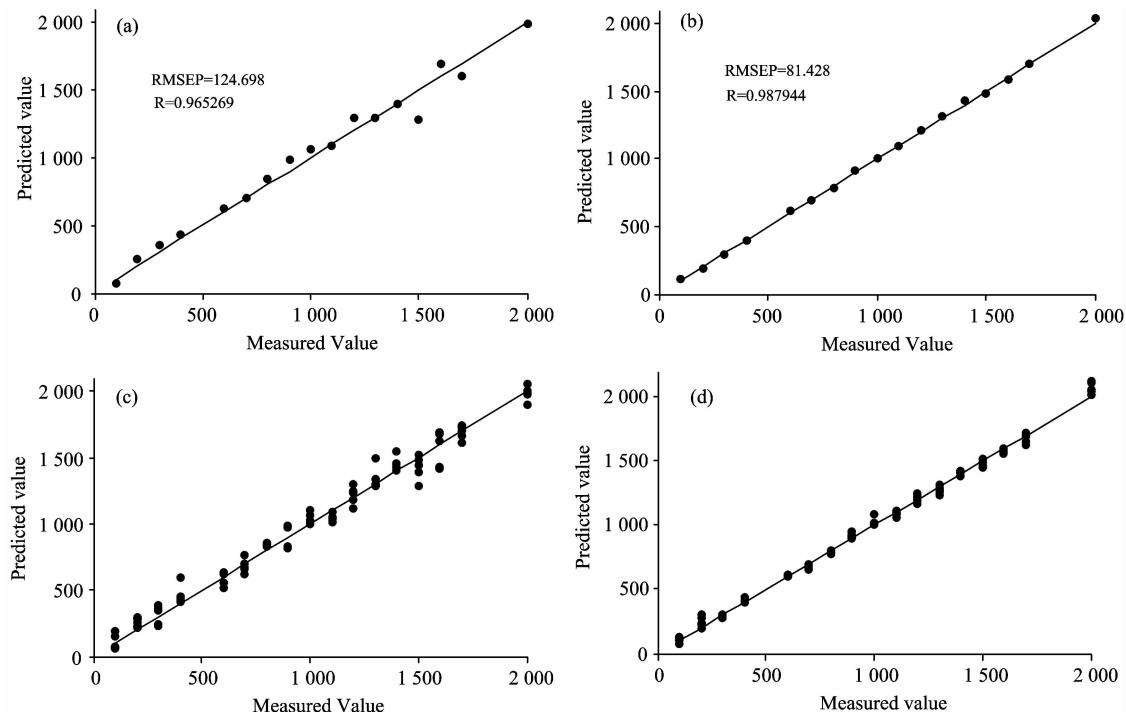


Fig. 6 PLS model prediction results for one day(a), (b)and for five days(c), (d)

(a), (c): Data processing without floating-reference method;

(b), (d): Data processing with floating-reference method

Table 1 Comparison of prediction results for five days

预测模型参数	第1天		第2天		第3天		第4天		第5天	
	RMSEP	R	RMSEP	R	RMSEP	R	RMSEP	R	RMSEP	R
处理前	73.755	0.990 6	90.120	0.982 7	124.698	0.965 3	105.998	0.976 2	68.913	0.989 8
处理后	58.783	0.993 4	61.475	0.993 1	81.428	0.987 9	71.405	0.991 3	61.068	0.991 7
改进比率/%	20.29	0.279	31.78	1.06	34.70	2.35	32.64	1.54	10.74	0.12

对比结果中可以看到,浮动基准技术对于去除样品状态变化导致的噪声干扰以及系统噪声和基线漂移等影响效果明显,由此可知理论计算得到浮动基准位置以及由此指导设计的光纤测头成功地实现了浮动基准技术的实际应用,并通过本次实验验证了浮动基准法的有效性。本次实验的目的是针对浮动基准法去除样品状态变化以及噪声等干扰因素的有效性进行评估,由此进行了离体实验,目前对于在体测量时的重要影响因素如温度,测量压力等尚未引入。课题组已专门针对温度对于样品吸光度的影响以及温度校正问题进行了研究,在未来,会在本次实验结果的基础上,将温度以及测量压力等在体测量时的影响因素引入到模型当中,以修正人体温度变化和测量接触压力等因素对血糖测量的影响。模拟样品与人体皮肤组织具有相似性,以及原理方法的可移植性,使我们相信在在体测量过程中,浮动基准技术可以对人体生

理背景干扰的消减发挥重要作用。

4 结论

本文对浮动基准法实际应用于葡萄糖浓度信息提取的有效性进行了实验评估。结果表明,浮动基准法处理后预测均方根误差(RMSEP)最大改进比率为34.7%,较大地提高了模型的预测精度,直接验证了课题组前期理论分析工作中关于基准点存在性判断和蒙特卡罗模拟得到的基准点位置数值结果,应用浮动基准技术可以在实际测量过程中有效地消减背景变化以及系统噪声和漂移对光谱的干扰。在未来工作中,为实际应用于在体血糖测量,将以目前理论成果和实验思路为基础,结合人体皮肤模型和在体测量研究,进一步完善浮动基准技术,尽快将之应用于在体血糖测量。

References

- [1] Pereira A F C, Pontes M J C, Gambarra F F, et al. *Food Research International*, 2008, 41(4): 341.
- [2] Yu H Y, Niu X Y, Lin H J, et al. *Food Chemistry*, 2009, 113(1): 291.
- [3] Singh Chandra B, Choudhary Ruplal, Jayas Digvir S, et al. *Food and Bioprocess Technology*, 2010, 3(1): 2.
- [4] Johanna Wetterlind, Bo Stenberg, Mats Söderström. *Precision Agriculture*, 2008, 9(1-2): 57.
- [5] Falla F S, Larini C, Le Roux G A C, et al. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 2006, 51(1-2): 127.
- [6] Johnson T J, Masiello T, Sharpe S W. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 2006, 6: 2581.
- [7] Olesberg J T, Liu L, Zee V V, et al. *Anal. Chem.*, 2006, 78(1): 215.
- [8] Tarumi M, Shimada M, Murakami T, et al. *Phys. Med. Biol.*, 2003, 48: 2373.
- [9] Li Li-na, Li Qing-bo, Zhang Guang-jun. *Journal of Infrared, Millimeter and Terahertz Waves*, 2009, 30(11): 1191.
- [10] Qu J, Wilson B C. *J. Biomed. Opt.*, 1997, 2: 319.
- [11] Maruo K, Tsumgi M, Tamura M, et al. *Appl. Spectro.*, 2003, 57(10): 1236.
- [12] Luo Yunhan, An Lin, Ma Zhen, et al. *Proc. of SPIE*, 2006, 6094: 60940K-1.
- [13] Chen Wenliang, Ma Zhen, An Lin, et al. *Proc. of SPIE*, 2007, 6445: 64450M.
- [14] YANG Yue, CHEN Wen-liang, SHI Zhen-zhi, et al(杨 越, 陈文亮, 史振志, 等). *Chinese Optics Letters(中国光学快报)*, 2010, 8(4): 421.

Study on the Experimental Application of Floating-Reference Method to Noninvasive Blood Glucose Sensing

YU Hui^{1,2}, QI Dan¹, LI Heng-da¹, XU Ke-xin^{3*}, YUAN Wei-jie¹

1. Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detection & Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Postdoctor Innovation Base of Sunshine Optics Techniques Co. Ltd., Tianjin 300457, China

3. State Key Laboratory of Precision Measuring Technology and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract Weak signal, low instrument signal-to-noise ratio, continuous variation of human physiological environment and the interferences from other components in blood make it difficult to extract the blood glucose information from near infrared spectrum in noninvasive blood glucose measurement. The floating-reference method, which analyses the effect of glucose concentration variation on absorption coefficient and scattering coefficient, gets spectrum at the reference point and the measurement point where the light intensity variations from absorption and scattering are counteractive and biggest respectively. By using the spectrum from reference point as reference, floating-reference method can reduce the interferences from variation of physiological environment and experiment circumstance. In the present paper, the effectiveness of floating-reference method working on improving prediction precision and stability was assessed through application experiments. The comparison was made between models whose data were processed with and without floating-reference method. The results showed that the root mean square error of prediction (RMSEP) decreased by 34.7% maximally. The floating-reference method could reduce the influences of changes of samples' state, instrument noises and drift, and improve the models' prediction precision and stability effectively.

Keywords Floating-reference method; Glucose concentration measurement; Near-infrared spectrum

(Received Jul. 7, 2011; accepted Oct. 18, 2011)

* Corresponding author