

近红外光谱无创伤血糖浓度测量的内部干扰因素分析

罗云瀚

(暨南大学理工学院光电工程系, 广东 广州 510632)

摘要:生理变化是血糖无创伤测量过程中重要的干扰因素,而且不受人为控制。分析了温度变化对于组织的近红外吸收和散射特性的影响机制、特点和定量关系,以及对比研究了体内非糖成分变化与葡萄糖变化对组织光学特性的影响比例和速度。这些内部干扰因素的研究有助于探索新的光谱信号采集和处理方法,从而促进血糖无创伤测量的实现。

关键词:内部干扰;血糖浓度;无创测量;近红外光谱

中图分类号:R318.51

文献标识码:A

Analyses on Internal Interferer Factors in Noninvasive Measurement of Blood Glucose Concentration with Near-infrared Spectroscopy

LUO Yun-han

(Department of Optoelectronic Engineering, College of Science and Engineering, Ji'nan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: Physiological variation are one of important interruption factors in noninvasive measurement of blood glucose concentration, and they are out of artificial control. Influencing mechanism, characteristic and quantitative relation of temperature change on absorbance and scattering properties of near infrared light in tissue are analyzed. And comparisons about the ratio and speed of glucose and other components influencing on tissue optical properties are carried out. All these investigations about internal interruption factors are expected to help find new methods of signal acquiring and processing, and further accelerate the realization of noninvasive measurement of blood glucose.

Key words: internal interferer; blood glucose concentration; noninvasive measurement; near infrared spectroscopy

1 引言

从20世纪90年代初,全世界的研究者先后致力于无创伤血糖测量的方法和仪器研究^[1-3]。但迄今为止,没有任何公司或机构推出的无创血糖测量仪能够真正满足临床精度要求。其中有血糖信号十分微弱、近红外的谱线重叠、个体差异很大等固有的原因,也有测量过程和测量仪器存在的噪声干扰因素影响。关于血糖测量中的干扰因素的研究,以前的工作主要集中在对于仪器系统的噪声^[4]、测量条件重现^[5]以及数学模型处理^[6]等方面,而没有深入研究噪声的来源和相应的解决方法。

近红外光谱方法测量血糖浓度过程中的噪声可以分为两个方面:内部因素和外部因素。外部因素包括环境变化的影响、仪器系统的影响以及仪器系

统与被测对象之间的接口因素的影响,内部因素则包括被测对象自身的影响,如温度以及人体其他成分的变化。本文将分析这两种内部干扰因素的机制,重点分析它们使得组织光学特性发生改变的机制和特点,为提出相应的解决方法提供理论基础。

2 人体温度变化的影响

温度作为人体重要的生理参数,对于近红外光谱血糖无创伤测量的影响主要表现为两个方面:影响组织对光的吸收特性和影响组织对近红外光的散

基金项目:国家自然科学基金委与中国工程物理研究院联合基金项目(No. 10776009);广东省自然科学基金项目(No. 7300084)资助。

作者简介:罗云瀚(1979-),男,博士,主要从事生物医学光子学与红外光谱应用研究。E-mail:yunhan_luo@yahoo.com.cn

收稿日期:2008-01-24; **修订日期:**2008-02-25

射特性。

2.1 温度对组织的吸收特性的影响

由于水是人体组织中的主要成分,其所占比例高达60%以上,而且水在近红外有强烈的吸收,温度敏感性很强,常常掩盖其他微量成分的近红外吸收。因此,研究水的吸收性随温度的变化在一定程度上代表了组织吸收特性随温度的变化的趋势。

温度影响近红外光学特性的主要原因是样品内的吸收强度和吸收位置都是温度的函数^[7]。从分子振动论角度分析,温度的变化将导致化学键振动能量和能级跃迁几率的变化,如温度升高,分子跃迁几率增加,跃迁到更高能级水平的分子数目增加,这就意味着更多的辐射被分子吸收,反射的能量相应减小。因此,宏观表现理论上应为吸收增加,谱带向高频方向移动,实验结果表明移动范围在几纳米到50纳米。

我们设计了一组实验来测量温度对于葡萄糖水溶液的吸收影响^[8]。研究的波长范围在1100~1700nm,葡萄糖水溶液浓度为100mg/dL,温度变化从30℃变化到40℃,变化梯度为2℃。光谱仪为自行研制的AOTF光谱仪,实验装置如图1所示。由卤素灯发出的光经声光调制晶体后经光纤束照射样品上,透过样品的光用光纤束传导至检测器,最后由采集卡采集后输送到计算机进行处理。

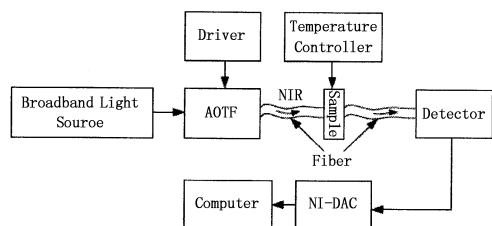
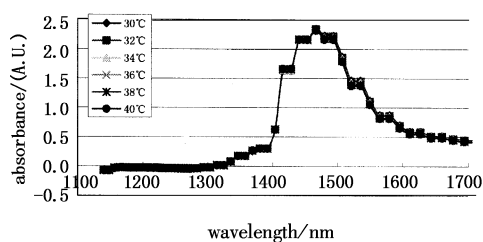
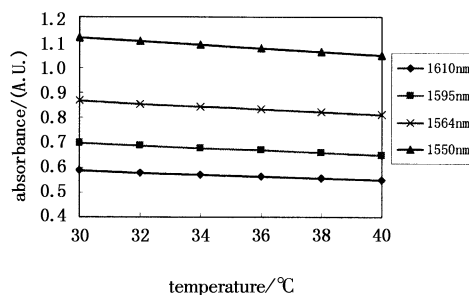


图1 测量温度对葡萄糖水溶液吸收特性影响的实验示意图

图2(a)是同一浓度的葡萄糖水溶液在不同温度下的吸光度曲线,从图中看不出光谱随温度的明显变化。因此,分别选取1550nm,1564nm,1595nm和1610nm波长下样品的吸光度随温度的变化,如图2(b)所示。从图2(b)可以看出随着温度的升高,吸光度曲线很有规律地呈现逐渐减小的变化趋势。引入公式 $A(T) = k \cdot T + A_0$ 来描述变化趋势,其中, $A(T)$ 是温度 T 下的吸光度, A_0 是截距, k 是变化斜率,也就是吸光度随温度的变化系数。在各波长下的温度变化系数 k 用最小二乘法进行拟合得到,如图3中的方块点线所示。



(a) 不同温度下葡萄糖水溶液的1100~1700nm吸光度谱图



(b) 葡萄糖水溶液的吸光度随温度变化趋势

图2 温度对葡萄糖水溶液吸光度的实验结果

为了比较温度和浓度对葡萄糖水溶液吸光度的影响,设计了另一组实验,固定溶液的温度为36℃,分别测量了葡萄糖浓度从100mg/dL到500mg/dL水溶液的透射光谱,浓度间隔为100mg/dL。经过与上述相同的方法,可以得到固定温度下溶液吸光度随浓度的变化系数。图3是葡萄糖水溶液吸光度的温度变化系数和浓度变化系数的比较图,其中方块点线表示的固定浓度时单位摄氏温度变化对葡萄糖水溶液吸光度的影响,三角点线表示固定温度时每1000mg/dL葡萄糖浓度变化对溶液的吸光度影响。从图3中可以看出,温度对于葡萄糖水溶液的吸收特性影响很大,尤其是在1400~1700nm波段,两条曲线在同一个数量级内,因此可以大致认为每摄氏度温度变化所引起的吸光度变化相当于改变1000mg/dL葡萄糖浓度对吸光度的影响。因此,如何消除温度对于近红外光谱特性的影响是一个重要的问题。消除的方法可以从三方面入手,即控制被测对象温漂、在数学建模中计入温度的影响以及采用合适的光信号拾取方法来扣除温度的影响。

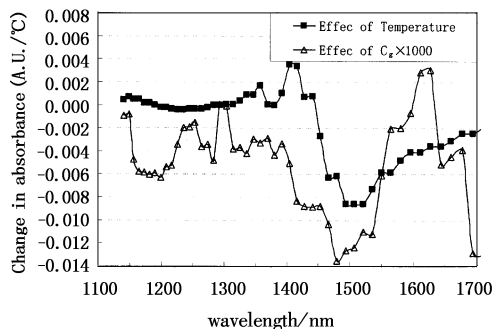


图3 葡萄糖水溶液的吸光度随温度和浓度变化系数的比较

2.2 温度对组织的散射特性的影响

由于人体组织含有丰富的组织成分,如蛋白质、脂肪、血液等,要逐一研究温度对于某一种单质成分的光学特性的影响将十分困难。因此,研究者们通常选用 Intralipid 溶液或者离体皮肤来做模拟研究。

Laufer 使用积分球装置测量了离体的真皮(包含表皮)和皮下组织的光学特性随温度变化的关系^[9]。样品来自外科手术的腹部皮肤,所有样品厚度为 2mm。测量前先用生理盐水冲洗样品,并将样品在 4℃ 冷藏 24h 处理。实验中样品的温度变化范围从 25 ~ 40℃,变化梯度为 5℃。实验结果显示,约化散射系数 μ'_s 随温度有稳定的变化趋势,而吸收系数 μ_a 在这种实验系统的重复性为 $\pm 0.35\%$ 的精度下不能观察到任何变化趋势。真皮的约化散射系数随着温度的升高而增大 $(4.7 \pm 0.5) \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$,皮下组织的约化散射系数随温度的升高而减小 $(-1.4 \pm 0.28) \times 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ 。在模拟液中葡萄糖浓度对于约化散射系数的影响关系式 $\mu'_s = -3 \times 10^{-5} \cdot \Delta c_g + 0.9264$,可以得到在真皮中 1℃ 的温度变化相当于 153mg/dL 的葡萄糖浓度变化,而在皮下组织中 1℃ 的温度变化相当于 43mg/dL 的葡萄糖浓度变化。

2003 年, Tarumi 等通过蒙特卡罗方法模拟研究温度对于葡萄糖浓度预测精度的影响^[4],所研究的波段为 1200 ~ 1800nm,同时也研究了背景组织散射系数的改变对于葡萄糖浓度预测精度的影响。研究结果显示,每 1℃ 的温度变化将产生 500mg/dL 葡萄糖浓度的预测误差;而背景散射系数变化 1% 将产生 300mg/dL 葡萄糖浓度的预测误差。所幸的是,温度对于组织散射特性的影响随波长有一定的变化趋势,如果在建模过程将温度和背景散射变化的影响考虑到模型中,或者采用一阶导数或二阶导数光谱,预测误差将能减小到 20mg/dL。

3 其他成分变化的影响

葡萄糖浓度对组织光学参数的影响主要通过水的置换作用。表 1 列出了几种组织间隙液对折射率和散射系数的影响^[10-11]。第一列是成分名称,有葡萄糖、NaCl、KCl 和尿素等四种成分。第二列是正常生理状态下的浓度,从中可以看出 NaCl 的含量最高,而人体葡萄糖浓度和 KCl、尿素的含量相近。第三列是单位浓度变化导致的折射率变化。由于葡萄糖的单位浓度变化导致的折射率变化最大而且浓度

变化幅度大,最后结果是葡萄糖的生理变化浓度导致的散射系数变化要远大于其他几种成分,如表中第四列所示。第五列是按照葡萄糖变化归一化后,其他各种成分变化导致的散射系数,从中可以看出,葡萄糖变化所导致的散射系数变化要比其他成分大 1 个数量级以上。第六列是变化速度,除葡萄糖是快速变化外,其他都是慢变化的,这是因为葡萄糖是机体能量的来源,机体的活动需要葡萄糖不断及时补充能量。

从以上分析我们可以看出,一方面葡萄糖所带来的散射系数的变化比其他成分要大 1 个数量级以上,这增加了血糖浓度无创伤测量的希望和信心;另一方面,由于其他成分变化较慢,这些成分变化的变化在短期内不会对血糖检测带来很大的影响。因此,引入一种内部参考基准的方法对于减小其他成分的影响具有十分重要的意义。

表 1 组织间隙液中主要成分对折射率及散射系数的影响

成分	生理浓度 C/mM	折射率改变 $\left[\frac{dn}{dC}\right]$ ($10^{-5} \text{ m} \cdot \text{M}^{-1}$)	散射系数的改变 $\left[\frac{d\mu_s}{dC}\right] \times \Delta C/\%$	相对于葡萄糖的散射系数改变 $\Delta\mu_s$	变化速度
葡萄糖	3 ~ 30	2.55	1.2	1	快
NaCl	135 ~ 145	0.98	0.16	0.13	慢
KCl	3.5 ~ 5	0.96	0.027	0.023	慢
尿素	2.9 ~ 8.9	0.85	0.087	0.073	慢

4 结 论

人体生理状态的变化对血糖浓度的测量带来不受人为控制的内部的干扰因素。这种干扰体现在人体温度的漂移和体内其他成分的浓度变化,影响的机制是通过改变组织的吸收系数和散射系数。温度对吸光度的影响要比单位浓度对吸光度影响大 2 ~ 3 个数量级,且在不同波长下温度变化系数一样,因此需要将温度变化系数引入数学模型;但是温度对组织散射系数的影响随波长有一定的变化趋势,可以通过导数光谱来降低其影响。人体的成分变化主要影响散射系数,他们相对于葡萄糖对散射系数的改变都要小 1 ~ 2 个数量级,而且变化速度较葡萄糖的变化更慢,因此,引入一种内部参考基准方法有望减小这种影响。这些对光谱法血糖测量过程的内部干扰因素的规律研究,为血糖浓度信号的采集和处理提供理论和方法依据。

(下转第 471 页)

观察实验结果,利用本采集系统采集到的信号与示波器显示的像元的输出信号(如图3所示)是一致的。

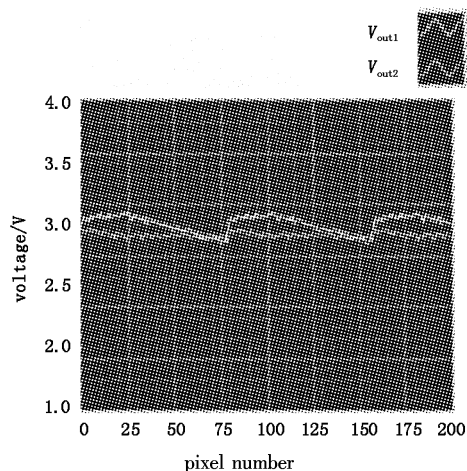


图7 双通道采集两组信号输出波形

Fig.7 the output waveform of the two group signal acquired by two channels

同时对实验室研制的 160×120 热释电读出电路输出的信号进行采样实验,由于该器件是由两组 80×120 单元电路阵列拼接来组成 160×120 元阵列,因此在对其采集时,应同时采集两组 80×120 阵列输出的信号,并在软件中做拼接处理来获得 160×120 元的采样波形。将两组信号分别接入 AI channel 0 和 AI channel 1,运行程序后就可进行并行采集。

并行采样的两组数据波形如图7所示,其中 V_{out1} 为第一组阵列输出信号, V_{out2} 为第二组阵列输出

(上接第467页)

参考文献:

- [1] R D Rosenthal. Instrument for non-invasive measurement of blood glucose [P]. USP1999, 5, 077, 476.
- [2] F Stephen, T L Malin, et al. Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy [J]. Clin. Chem., 1999, 45: 1651 - 1658.
- [3] Moser, G Jobst, G A Urban. Biosensor assays for simultaneous measurement of glucose, lactate, glutamate, and glutamine [J]. Anal. Chem. Acta., 2002, 17: 297 - 302.
- [4] M Tarumi, M Shimada, et al. Simulation study of in vitro glucose measurement by NIR spectroscopy and a method of error reduction [J]. Phys. Med. Biol., 2003, 48: 2373 - 2390.
- [5] Kexin Xu, Qingjun Qiu, Jingying Jiang, et al. Non-invasive glucose sensing with near-infrared spectroscopy enhanced by optical measurement conditions reproduction technique [J]. Optics and Lasers Engineering, 2005, 43: 1096 - 1106.
- [6] Wenliang Chen, Rong Liu, Kexin Xu, et al. Influence of contact state on NIR diffuse reflectance spectroscopy in

的信号,拼接后波形结果如图8所示。利用本系统采集的像元输出波形与示波器上观察的波形一致,因此可以说该系统采集是可行的。

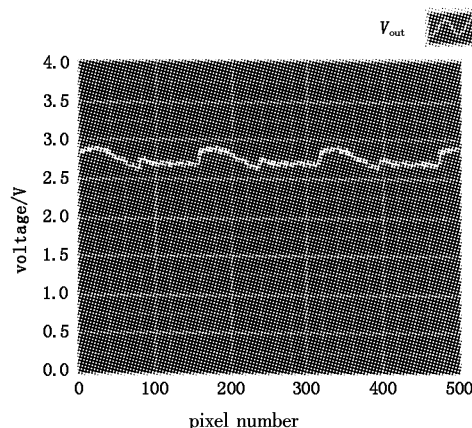


图8 160×120 热释电读出电路输出波形

Fig.8 the output waveform of 160×120 pyroelectric readout circuit

参考文献:

- [1] 周求湛,钱志鸿,刘萍萍,等. 虚拟仪器与 Lab VIEW™ 7 Express 程序设计 [M]. 北京:北京航空航天大学出版社,2004,6:20.
- [2] 程玉兰. 红外诊断现场实用技术 [M]. 北京:机械工业出版社,2002,4.
- [3] 刘成康,李兵. 制冷型红外 CMOS 读出集成电路的发展现状 [J]. 红外技术, 2000, 22(4): 39 - 46.
- [4] 程瑶,袁祥辉. 混合式 IRFPA 读出电路参数测试系统 [J]. 红外与激光工程, 2006, 35(2): 249 - 252.
- [5] 程瑶,袁祥辉. 热释电红外焦平面阵列驱动电路的设计 [J]. 仪器仪表学报, 2004, 25(4): 209 - 211.
- [6] vivo [J]. Journal of Physice D: Applied Physics, 2005, 138: 2691 - 2695.
- [7] Wulfert F Kok, W T Smilde A K. Influence of temperature on vibrational spectra and consequences for the predictive ability of multivariate models [J]. Anal. Chem., 1998, 70: 1761 - 1767.
- [8] Houxin Cui, Lin An, Wenliang Chen, et al. Quantitative effect of temperature to the absorbance of aqueous glucose in wavelength range from 1200nm to 1700nm [J]. Optics Express., 2005, 13(18): 6887 - 6891.
- [9] Laufer J, Simpson C R, Kohl M, et al. Effect of temperature on the optical properties of ex-vivo human dermis [J]. Phys Med Biol., 1998(43): 2479 - 2489.
- [10] Larin K V, Motamedi M, Ashitkov T V. Specificity of non-invasive blood glucose sensing using optical coherence tomography technique; a pilot study [J]. Phys. Med. Biol., May., 2003, 48(10): 1371 - 1390.
- [11] Rinat O Esenaliev, Krill V Larin, Irina V Larina. Noninvasive monitoring of glucose concentration with optical coherence tomography [J]. Optics Letters, 2001, 26(13): 992 - 994.