

无创人体血糖检测光学方法的研究现状与发展

李 刚, 周 梅, 吴红杰, 林 凌*

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 糖尿病威胁着人类健康, 血糖有创检测的弊端使无创检测方法成为糖尿病患者的迫切需求, 无创血糖检测也因此成为国内外学术界研究的热点。但到目前为止还没有一种无创检测仪器有足够的精度能够应用于临床。文章中介绍了研究较多的光声光谱法、拉曼光谱法、荧光法、偏振光旋光法、光学相干层析成像法, 近红外光谱法等光学光谱检测方法的原理、方法、特点以及当前国内外研究现状和进展。从中分析了限制血糖浓度无创检测应用于临床的技术难点问题及未来的研究方向, 指出动态光谱方法是无创血糖测量中最有应用前景方法之一。

关键词 无创检测; 糖尿病; 血糖浓度; 光谱检测; 动态光谱

中图分类号: O657.3 文献标识码: A DOI: 10.3964/j.issn.1000-0593(2010)10-2744-04

引 言

糖尿病是当前较为普遍的一种内分泌疾病, 主要特点是高血糖、糖尿。世界各国的糖尿病患者已达到1.5亿之多, 现在我国糖尿病的发病状况同样较为严重, 患者多达四千万。据世界卫生组织估计, 到2025年全世界将有3亿糖尿病患者。由此可见, 预防和治疗糖尿病的意义重大。目前, 治疗糖尿病主要通过对血糖浓度的频繁监测和相应量胰岛素注射来对血糖浓度紧密控制^[1], 以防止并发症的产生。临床上通过从体内采血进行生化检测分析, 属于有创检测。有创检测不仅给病人带来痛苦、感染的风险, 而且也无法满足血糖值的实时长期监测。因此, 无创血糖浓度的检测方法引起了人们极大的关注。然而到目前为止, 还没有与有创方法检测精度相当的无创方法的报道及专利的出现^[2], 无创血糖检测仍然是当今国际学术界研究的热点之一。

目前已发表的关于无创血糖浓度测定研究, 从不同的原理检测方法、检测部位、数据处理算法进行研究, 研究实验结果也在不断的更新, 逐渐的向临床需求靠近。测量方法的差异带来了测量部位的不同和数据建模的差异, 他们之间相互影响和制约。国内外无创测量的方法可以分为光学方法和非光学方法两大类。在近十年的研究中, 无创血糖的研究多集中在光学方法上。光是一种理想的无创检测的信息载体, 光学检测以其方便、无痛以及原理上高速、高精度等特点,

成为最具有应用前景的检测手段。

1 无创人体血糖光学检测方法国内外研究现状

光学检测方法包括光声光谱法、拉曼光谱法、荧光法、偏振光旋光法、光学相干层析成像法、近红外光谱法、中红外光谱法等。近几年内, 众多国内外学者对此展开研究, 方法理论各异, 取得了一定的进展。

1.1 光声光谱法

光声方法测量血糖的原理是利用近红外激光脉冲与组织的相互作用。组织内部血糖分子的吸收作用会导致局部细微变热使温度升高, 引起快速的热膨胀, 从而使放置于组织表面的检测器能检测到超声压力波即光声信号。利用光声信号的幅度与吸收系数之间的关系, 可以检测组织内部血糖成分的含量。虽然此种方法表现出与血糖水平相近, 且能够克服传统技术的散射带来的干扰问题^[3], 有着一定的发展前途, 但为了降低其他物质的干扰改进重复性和灵敏度是必要的^[4]。

国内有学者^[5]采用波长为532 nm激光照射样品, 采集光声信号。针对噪声干扰提出一种改进的小波阈值函数并用上平移不变式算法去除噪声改善精度, 使信噪比从原来的27.3658提高到44.7060, 且取得了较低的均方跟误差, 使葡萄糖光声光谱信号更加平滑。

收稿日期: 2009-12-20, 修订日期: 2010-03-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(60674111)资助

作者简介: 李 刚, 1959年生, 天津大学精密仪器与光电子工程学院教授 e-mail: ligang59@tju.edu.cn

* 通讯联系人 e-mail: linling@tju.edu.cn

1.2 拉曼光谱法

当光穿过透明介质被分子散射的光发生频率变化,这一现象称为拉曼散射。通过波长范围从可见光到中红外光激光束入射透明介质,接收与入射波长相比发生频移的微弱的拉曼谱线。利用此原理检测到的拉曼光谱对葡萄糖含量进行定量分析,选择的测量部位一般为眼前房。由于检测到的信号微弱,增加入射光强为一条有效途径,但对于眼部来说入射光强受到严重的限制。然而拉曼光谱法应用于血糖测量有两个重要的优势,一个是水的拉曼散射很弱很适合水溶液生物样品,另一个是拉曼光谱谱峰清晰尖锐。

Enejder 等^[6]比较成功地研究了利用拉曼光谱法对血糖无创检测,在测试过程中,采集 461 个拉曼光谱,同时采集经皮血糖标准值。通过最小二乘法对于每个对象校准,每个对象平均绝对误差为 $(7.8 \pm 1.8)\%$ 。这个结果显示了拉曼光谱法对无创血糖检测的可行性。

1.3 荧光法

血液的成分比较复杂,其中存在着大量能发射荧光的基团,当这些基团处于激发态时,可通过辐射弛豫发射荧光。因此血液的激发荧光内容十分丰富,其荧光光谱图表征荧光强度与荧光波长的关系,不同血样经激发所能发出的荧光强度与荧光波长均有差异,利用此差异可对血样中的血糖进行分析。荧光内容丰富性带来血糖分析的复杂性。此外,荧光方法仍有一些限制条件如分辨率、时间、生物适应性等问题需要解决。

凌明胜等^[7]通过对不同葡萄糖浓度的全血、血清和不同浓度的红细胞溶液进行系列荧光光谱实验,结果表明全血在 720~730 nm 附近有明显荧光特征峰,其中 720 nm 附近特征峰由血细胞引起、730 nm 附近特征峰主要由糖份引起,且全血和血清中此位置处峰值强度均随血糖浓度变化而规律性变化。实验结果为进一步无创血糖荧光检测打下了基础。

1.4 偏振光旋光法

旋光法测量血糖是根据葡萄糖具有稳定的旋光特性,当一束线偏振光照射葡萄糖溶液时,其透射光(反射光)也为线偏振光,且偏振方向与原入射方向成一个角度,这个角度与葡萄糖含量成比例。由于皮肤高度的散射系数,许多研究选择眼睛前房水测量,它可以提供一个清晰的光学介质以及合理的光程长。

Wang 等^[8]使用正交双偏振光的高灵敏度的偏振测定系统,探测通过葡萄糖液体激光偏振光的微小偏振面旋转。在获得的 $40 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 葡萄糖水平上,测量值与葡萄糖浓度有 0.977 7 相关系数。这种方法能够利用可见光,降低了相位影响,容易使用且能够小型化。Malik 等^[9]使用一种实时双波长闭环偏振测定系统探测眼睛前房来检测葡萄糖浓度,显示了一定的灵敏度和精度。

不过偏振光旋光法测量相对与血糖值有一定的滞后性,且测量的偏转角微小,测量难度大精度难以达到,稳定性也较差,易受到其他物质的影响。此外还受到眼睛这一测量部位的限制。

1.5 光学相干层析成像法

光学相干层析成像(optical coherence tomography,

OCT)是一种新型的成像技术,能够提供分辨率达到 $10 \mu\text{m}$ 组织成像,用于生物组织对光的强散射性,此种方法较适用于体腔浅表组织的成像研究。OCT 通过测量由葡萄糖变化而引起真皮组织的散射系数的变化,其中在真皮组织中有微血管网络,光的散射信号与糖浓度有很好的相关性。但由于光散射系数的变化所依赖的组织间折射率不匹配现象与葡萄糖浓度并没有直接的特异性关系,因此,人体其他生理成分的变化所导致的散射系数变化会给测量结果带来干扰^[10]。这种新的无创检测方法临床实验还有一定的困难,需要进一步的研究。

1.6 近红外光谱法和中红外光谱法

近红外光是指波长 700~2 500 nm 的光。近红外光无创血糖浓度检测是以在近红外光谱区葡萄糖的 C—H, N—H, O—H 振动合频和倍频提供丰富的信息,其光谱特征也随之发生变化,根据已知样品的光谱信息和葡萄糖浓度,建立一个数学模型,并利用该模型根据样品的光谱来预测葡萄糖浓度。红外光谱技术是一种间接测量技术,以朗伯比耳定律为基础,利用葡萄糖光吸收特异性来测量。

近红外光谱法(near infrared, NIR)是目前研究的主要方法^[11,12],部分已进入在体检测实验阶段,取得的进展也是最为显著的。Katsuhiko 等^[13]采用在前臂皮肤表面相距 0.65 mm 的一组发射光纤和探测光纤选择性的测量近红外散射光获得真皮组织的微小的葡萄糖信号,应用到一位 I 型糖尿病患者上得到了预测血糖与直接测得的血糖含量的相关系数为 0.928,预测的标准误差为 $32.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Wolfgang^[14]等提出将一束红外光透过角膜经过前房房水反射回来的红外光来检测房水中葡萄糖的含量。在试管中的校准模型中,能够较好地预测生理葡萄糖含量,符合医学上的要求。但在采用适当的装置在体测量时,预测误差没有达到医学上要求的小于 $10 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,Wolfgang 等已经在装置改进上提出了新的想法。Ooi 等^[15]采用一组特定波长激光二极管作为光源,测量漫反射近红外光信号、参考光信号、手指温度信号,通过偏最小二乘法建立预测模型实现无创血糖监测。在体测量实验中,最好的校准模型的标准误差为 $\pm 13.14 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。

李刚等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^[16]。动态光谱法利用了动脉充盈程度对吸光度的影响来测量,直接提取反映血液成分的光谱信息,消除了个体差异和测量条件对测量结果的影响。此方法还可以对血液其他成分进行测量。张志勇等^[17]在验证了动态光谱可靠性的基础上,利用动态光谱指端透射法进行了人体血红蛋白无创检测的研究,得到预测相关系数为 0.936 5,最大预测误差为 7.5%,满足临床对血红蛋白的精度要求。可以看出动态光谱法应用到无创血糖检测上的可行性和潜在的優勢。

还有相当部分的学者致力于近红外无创血糖检测基础研究,取得了一定的成果,提供了充分理论基础。Kye^[18]等就近红外光的透射测量和反射测量哪一种更适合无创血糖检测进行研究,初步研究结果表明透射测量较反射测量更好。

相对于近红外而言,中红外在无创血糖检测中的研究较少,主要是由于水的强烈吸收,中红外光很难穿过皮肤进入

内部组织,所以中红外对组织的穿透性弱,而且采集中红外光谱比较难于实现,因而采用测量其热辐射光谱。但中红外波段葡萄糖的吸收受到其他物质的干扰量小,中红外的吸收峰窄,信息提取更容易。

2 无创血糖光学检测方法技术难点

到目前为止,在光学检测方法中还没有一种方法能够达到稳定的临床需求。限制其技术发展及测量精度主要有以下几个问题及难点。

(1) 人体组织的复杂性: 人体组织随着时间和空间的变化而变化,血糖光谱信号受到人体其他成分的干扰,尤其是水对血糖的影响。这些影响是不可避免的,可以采取一些外部条件改善组织复杂性带来的影响。徐可欣等采用浮动基准检测方法解决人体组织复杂性的背景干扰。

(2) 个体差异: 许多学者在数据建模处理时,仅针对个体来建模取得较好的结果,显然个体差异是测量精度提高的一个瓶颈问题。皮肤、角质层厚度、脂肪层等都因人而异,对于这个问题很多学者避开选择个体差异明显的部位(如手指),而选择眼睛、口腔粘膜等,但又会给测量带来新的问题。利用非血液成分如眼房水、唾液与血糖的相关性测量血糖属于间接测量,能否正确反映血糖值,是否存在个体差异有待进一步研究。李刚等提出的动态光谱方法能够有效的解决个体差异和测量条件的问题,显示出较好的应用前景。

(3) 信号微弱: 葡萄糖在血液中的含量较低,检测到的光谱信号弱,且受到其他成分的干扰。如何提高测量信号的精度,从光源的选择、稳定性,检测原理,信号传感与检测电路,信号处理和分析综合考虑来提高检测精度。

(4) 测量条件: 测量条件包括接触压力,测量部位,温度等。压力引起组织形变进而影响测量结果。Ooi 等将所有的

光导纤维固定在特制的自由浮动的光探测器上,减少了因压力而带来的误差。测量部位对于不同的光学检测方法影响是不同的,而且是因人而异的。温度是一个非常重要的误差源。在近红外光谱测量中,样品内的吸收强度和吸收位置都是温度的函数^[19]。通过将温度变化系数引入数学模型、采取温度补偿或消除来减小温度带来的影响。

(5) 实验方法: 目前光学无创血糖的检测实验主要包括血糖值与光谱信号的相关性的离体测量实验,各种方法在体检测实验以及各种因素和数据建模方法运用对无创测量精度的改善研究实验。在人体无创血糖检测定标实验中,测量人群的年龄、健康状况、性别,测量时间,测量次数,有创检测与无创检测先后顺序等都没有标准的方法,所以这些定标模型及方法是不是建立在血糖信息的基础上,是不是最有利于数据模型的建立还有待于进一步的研究。

3 无创血糖检测研究展望

根据以上的无创血糖检测的难点分析,提高检测的灵敏度、消除各种噪声干扰、减小个体差异和测量条件的影响措施,是目前光学无创血糖研究的主要方向。此外,数据处理方法应该受到极大的关注,利用这些方法不但可以消除不必要的基线漂移,而且可以降低温度的影响,提高信噪比。

在各种光学检测方法中,动态光谱方法显示了在无创血糖测量上的优势和前景。作者所在的课题组采用动态光谱的方法进行血液多成分分析研究,血糖的测量是其中一个重要方面。在大量在体实验的基础上,取得了满足临床需求精度,可见此种方法很有可能率先应用到临床。目前在实验仪器装置的改进,实验采集数据建模方法等做进一步的研究,以期早日实现低成本、高速度、高精度、操作简单的无创血糖检测的临床应用。

参 考 文 献

- [1] SUN Fei, KONG Deyi, MEI Tao, et al(孙斐,孔德义,梅涛,等). Journal of Biomedical Engineering(生物医学工程学杂志), 2005, 22(1): 171.
- [2] Ferrante do Amaral, Carlos Eduardo, Wolf Benhard. Medical Engineering and Physics, 2008, 30(5): 541.
- [3] SHI Xiaowei, XIAO Xiao(石小巍,肖啸). Infrared(红外), 2009, 30(1): 20.
- [4] Wickramasinghe Y, Yang Y, Spencer S A. Journal of Fluorescence, 2004, 14(5): 513.
- [5] Ren Zhong, Liu Guodong, Huan Zhen, et al. Proceedings of SPIE. The International Society for Optical Engineering, 2009, 7382: 73822R1.
- [6] Enejder Annika M K, Seccina Thomas G, Oh Jeankun, et al. Journal of Biomedical Optics, 2005, 10(3): 1.
- [7] LING Ming sheng, QIAN Zhiyu, LIANG Chao ying(凌明胜,钱志余,梁超英). Chinese Journal of Quantum Electronics(量子电子学报), 2007, 24(5): 635.
- [8] Wang Hong, Wu Baoming. 7th Asia Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, 2008, 19: 298.
- [9] Malik Bilal H, Cote Gerard L. Progress in Biomedical Optics and Imaging Proceedings of SPIE, 2009, 7186: 7186041.
- [10] LIU Rong, XU Kexin, CHEN Wenliang, et al(刘蓉,徐可欣,陈文亮,等). Science in China(中国科学), 2007, 37(S1): 124.
- [11] ZHANG Hongyan, ZHANG Laiming, CHEN Yue, et al(张洪艳,张来明,陈月,等). Laser & Infrared(激光与红外), 2005, 35(2): 96.
- [12] John C Pickup, Faeiza Hussain, Nicholas D Evans, et al. Biosensors and Bioelectronics, 2005, 20(10): 1897.
- [13] Katsuhiko Maruo, Mitsuhiro Tsurugi, Jakusei Chin, et al. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2003, 9(2): 322.
- [14] Wolfgang Schrader, Petra Meuer, Jurgen Popp, et al. Journal of Molecular Structure, 2005, 735-736: 299.

- [15] Ooi E T, Zhang X Q, Chen J H, et al. Progress in Biomedical Optics and Imaging-Proceedings of SPIE, 2007, 6445: 64450k1.
- [16] LI Gang, WANG Yan, LI Qir xia, et al(李 刚, 王 焱, 李秋霞, 等). Journal of Infrared and Millimeter Waves(红外与毫米波学报), 2006, 25(5): 345.
- [17] ZHANG Zhi yong, MEN Jiar long, LI Gang, et al(张志勇, 门剑龙, 李 刚, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2010, 30(1): 150.
- [18] Kye Jin Jeona, Sangjoon Hahna, In Duk Hwanga, et al. Proceedings of the SPIE. The International Society for Optical Engineering, 2004, 5318(1): 113.
- [19] LU O Yur han(罗云瀚). Laser & Infrared(激光与红外), 2008, 38(5): 465.

The Research Status and Development of Noninvasive Glucose Optical Measurements

LI Gang, ZHOU Mei, WU Hong jie, LIN Ling*

State Key Laboratory of Precision Measurement Technology and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract Diabetes threatens the health of human beings. Because of the disadvantages of invasive glucose detection, Noninvasive glucose measurement which diabetics press for becomes the hotspot in both domestic and overseas academic circles. But up to now none of the available devices offers enough precision to clinical application. The principle, method, characteristics of optical spectrum measurements and current development at home and abroad are reviewed in the present paper, such as photoacoustic spectroscopy method, Raman spectrometry, fluorescence method, polarimetry, optical coherence tomography and near infrared spectroscopy. Then the problems and technical analysis of noninvasive glucose measurements as well as the development direction are discussed, and the dynamic spectrum is pointed out to be one of the most application prospect methods for noninvasive glucose measurement.

Keywords Noninvasive measurement; Diabetes; Spectrum detection; Blood glucose concentration; Dynamic spectrum

(Received Dec. 20, 2009; accepted Mar. 22, 2010)

* Corresponding author