

文章编号:1007-1180(2010)12-0044-05

近红外光谱无创血糖检测中的生理背景问题

卢启鹏

(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)

摘要: 分析了目前直接利用携带复杂组织背景信息的人体近红外光谱进行无创血糖检测方法存在的技术障碍: 作为主要信息载体的人体生理背景成分复杂、易变, 导致测得的人体近红外光谱无法反映血液中血糖浓度的变化信息, 因此, 其检测精度很难达到临床应用的要求。提出一种新方法, 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, 消除人体组织背景干扰, 获得只反映血液信息的“纯净”光谱, 将近红外无创血糖检测技术的重点问题转移到如何得到具有较高信噪比的光谱数据, 为该技术的临床应用提供了可能性。

关键词: 近红外光谱; 无创血糖检测; 血液; 血流容积

中图分类号: O657.33, O433.4

文献标识码: A

DOI: 10.3788/OMEI 20102712.0044

Physiological Background Tissues in Non-invasive Glucose Measuring by Near Infrared Spectroscopy

LU Qi-peng

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

Abstract: At present, there are some technical obstacles in using the near-infrared spectra directly to noninvasive glucose measurement. These spectra contain complex tissues background information. As main information carrier, human tissue is complex and variable, leading to the near-infrared spectra of human not reflecting blood glucose. So the detection accuracy of this way can't satisfy the clinical application. Factually, blood volume is always changing, but tissue background and the concentrations of blood glucose are nearly unchanged in a short period. Utilizing this

*基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (60878052, 60938002, 61078038)

point, a new method of noninvasive glucose measurement is introduced in this paper. The interference of tissue background is eliminated and blood spectra is obtained finally. This method converts key obstacle of noninvasive glucose sensing to how to obtain spectra with high signal-to-noise ratio. It proposes a possible way to clinical noninvasive glucose measurement.

Keywords: near infrared spectroscopy; noninvasive glucose measurement; blood; blood volume

1 引言

人体内各种生化成分含量的变化可以真实地反映新陈代谢的情况,是评价人体健康状况的重要信息。常规的生化检验需要抽血,最大的问题是:(1)给人带来疼痛、存在安全隐患、易感染;(2)需用化学试剂,检验成本高;(3)结果反馈较慢。

近红外光谱分析是一种快速、不破坏样品、无需化学试剂、可以实现多组分同时分析的技术。近二、三十年来,已在农业、食品、化工等领域得到了广泛应用^[1-5]。随着高信噪比光谱信号的提取、处理和光谱分析方法的发展,结合血液对近红外光的吸收特性的研究,以及特殊分光系统、低噪声近红外探测系统的技术集成,近红外光谱分析技术已经可望成为一种无创、快速、无需化学试剂、多指标同时检测的医学分析、诊断工具,它用于无创血糖检测具有理论上的依据。

然而,国内外学者在此领域耗费了大量精力研究了近20年,研究内容涉及血清、血浆或血液成分分子水溶液在近红外不同波段的吸收特性^[6-8]以及设计研制高信噪比专用仪器^[9-11],但迄今为止,仍然没有能够满足临床应用精度的实验方法报导^[12],研究难度极大。

其问题主要在于:作为主要信息载体的人体生理背景,如皮肤、肌肉、骨骼等组织的物理、化学性质复杂、易变,且这种变化具有不可预见性,无法知道光谱中反映的是组织的哪些信息,导致测得的人体近红外光谱不能反映血液中血糖浓度的变化信息,这是近红外无创血糖浓度测量面临的最大障碍。

本文针对现有近红外无创血糖检测方法存在的技术障碍进行了分析,进一步讨论了基于血流容积变化的检测方法^[13-14]。利用该方法可以有效去除人体生理组织背景在空域、时域上变化的干扰,获得仅含血液信息的近红外光谱,再根据近红外分析原理,即可计算出血液中血糖的含量。

2 存在的主要问题分析

经典的近红外分析方法是利用光谱仪器直接测量既包含血液也包含皮肤、肌肉、骨骼等组织背景的人体近红外光谱,再运用各种技术手段从复杂的光谱信号中提取出血液成分含量信息。而人体是一个极其复杂多变的检测对象,空间与时间上的微小差异都将对检测结果造成影响。

从空域来讲,每个人身体的不同部位以及人与人之间的皮肤、肌肉等组织结构与成分千差万别。由于这种差异,势必会对光的传播路径及光谱吸收带来影响,最终会以干扰噪声的形式存在于所测得的人体吸收光谱当中,且这些组织背景对光谱的吸收比血液要强得多。这就意味着,即使血液成分含量完全相同,采用经典近红外分析方法对不同个体或同一个体的不同部位进行测量,得到的光谱可能完全不同,加之组织背景的强吸收干扰,提取深埋在人体近红外光谱中微弱的血液光谱信号难度很大。

从时域来讲,由于心脏搏动、血液循环等生理现象的存在,引起血流容积随之波动,这种波动造成的吸光度改变对测量结果的影响也相当明显^[15]。这些因素必然对所测人体近红外光谱产生干扰,导致血糖等生化指标的吸收信息淹没在其中而无法进行有效的提取。

由此,我们可以把直接获取的人体光谱信息 $A(c, n)$ 分为两部分:与血糖理化参数相关的信息 $A_s(c)$ 和与人体生理背景等各种噪声相关的信息 $A_n(n)$ 。即:

$$A(c, n) = A_s(c) + A_n(n) \quad (1)$$

其中, c 是与相关成分浓度有关的参数, n 表示所有与浓度无关的噪声参数,包括人体背景的影响。

当血糖浓度变化 Δc 时,总的光信号变化量为:

$$\Delta A(\Delta c, \Delta n) = \Delta A_s(\Delta c) + \Delta A_n(\Delta n) \quad (2)$$

其中, $\Delta A_s(\Delta c)$ 为有效的血糖浓度信号, $\Delta A_n(\Delta n)$ 为噪声的干扰量。由于噪声 $\Delta A_n(\Delta n)$ 是无规律的时变信号,如果多次测量间背景噪声信号发生了变化,则测量结果无法真实地反映血糖等生化指标浓度的变化信息,也就无法直接由总的光信号 $\Delta A(\Delta c, \Delta n)$ 中提取相关信息。

为了得到较好的结果,有学者试图通过使用一些方法来消除人体背景复杂、易变所带来的干扰。如对于温度、湿度、接触压力、位置差异等外部物理因素,分别通过各种传感分析系统及图像定位系统的光学测量条件重现系统监控。但由于较复杂的个体差异、部位差异具有不可预知性,用若干个复杂的子系统来监测相应的变化量是十分困难的,也很难通过一个通用的模型来描述这些不确定因素的变化趋势。因此,也就无法消除人体组织背景理化参数变化带来的干扰,得到真正反映血液中成分变化的近红外光谱。

3 基于血流容积变化的检测方法

在近红外光谱分析技术中,进行背景校正可以去除背景变化、基线漂移及低频噪声的干扰。在无创血液分析中,如果能去除人体生理背景的干扰,得到仅含血液信息的光谱,无疑会解决无创血糖检测的技术难题。

3.1 原理

人体组织中血流容积随时间周期性变化这一事实,早在上世纪30年代初,就已经用光电池测量出来。基于这种事实,有学者已经研制出了实用的血

氧仪并在医学界广泛应用。

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信息可以认为没有变化,而血流容积一直在变。

如图1(a)所示,当血流容积较小时,测得人体的透(漫反)射光强 I_0 作为参考背景强度。

经过一个秒量级的 ΔT 时间,当血流容积较大时,测得人体的透(漫反)射光强 I' 作为信号强度,如图1(b)。

根据吸光度公式可以得出,两次测量容积发生改变的那部分血液的吸光度 $A = \log(I_0/I')$, 如图1(c)。

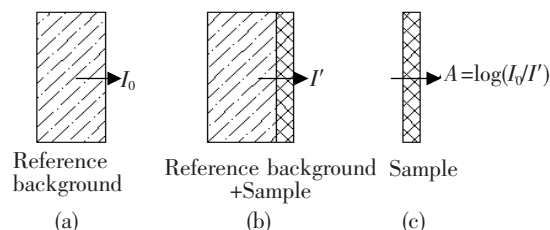


图1 利用血流容积变化测量血液吸光度原理图

经过这样的处理,去除了人体组织背景在空域、时域上变化的干扰,光谱不再携带人体组织背景的信息。因此,获取的血流容积变化量对应血液的“纯净”光谱,只反应血液中相应组分的理化特征。与人体组织背景相关的干扰因素得到较好的消除。

3.2 问题的重点

得到了血液的“纯净”光谱,问题的重点转移到如何获得具有较高信噪比的光谱数据。

首先,一台信噪比足够高的近红外光谱仪器是十分必要的,这可以通过采用高亮度光源、低噪声探测器模块、高效分光系统等途径实现。

其次,要求两次测量时间内血流产生合适的容积差。由于不同部位的血管粗细及丰富程度存在差异,造成血流容积变化幅度也会有所不同。同时,在血流容积变化周期内,选取不同的起始相位,在 ΔT 时间内会产生不同的血流容积变化量。因此,最佳检测部位、起始相位以及 ΔT 的选择还需根据实际

情况具体分析。

3.3 测量仪器特殊要求

人体组织中血流量容积随时间周期性变化,不同时刻对应着不同的血流容积。也就是说,获取其近红外光谱时,要保证在同一时间点处获取所有波长下的光强信号,即要求各波长通道同时测量。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(毫秒量级),就会造成不同波长处的信号对应着不同厚度的血液,这种差异所导致的吸光度变化会远大于仪器的噪声。另外,在近红外光谱分析技术实际应用中,假设不考虑光谱噪声,我们允许同一样品在不同光程下采集的多条光谱参与运算,而不允许同一样品各波长点在不同光程下采集到的一条光谱参与运算。但不难发现,这种由血流量容积变化带来的噪声,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

也可以完成血液光谱的在体获取。

4 结论及展望

近红外无创血糖检测一直没有获得临床应用的分析精度,主要是因为人体背景复杂、多变,直接采用人体近红外光谱结合化学计量定标分析的技术难以消除众多干扰因素对测量结果的影响。利用血流量容积随时间改变、而人体背景组织与血液成分含量几乎不变这一特点,理论上可以去除人体组织背景在空域、时域上变化的干扰,提取出仅含血液信息的“纯净”光谱。然而,在技术上实施有一定的难度,特别是血液“纯净”光谱必须有足够的信噪比,即相应波长的吸光度要求有两位以上有效数字,方能建立可靠的定标模型并进行光谱运算。如能达到这一要求,结合近红外光谱分析技术,有望能真正提高近红外无创血糖检测精度,推动无创生化检验的临床应用。

参考文献

- [1] Williams P, Norris K. *Near-Infrared technology in the agricultural and food industries* [M]. Second Edition. American Association of Cereal Chemists Inc., 2001.
- [2] 丁海泉, 卢启鹏, 朴仁官, 等. 土壤有机质近红外光谱分析组合波长的优选[J]. 光学 精密工程, 2007, 15(12): 1946-1951.
- [3] 张军, 陈星旦, 朴仁官, 等. 用于食品成分分析的双探测器近红外光谱仪[J]. 光学 精密工程, 2008, 16(6): 986-992.
- [4] 高洪智, 卢启鹏, 丁海泉, 等. 基于连续投影算法的土壤总氮近红外特征波长的选取[J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(11): 2951-2954.
- [5] 郑咏梅, 张军, 陈星旦, 等. 短波近红外光谱的整粒小麦蛋白质 PLS 方法的定量分析[J]. 光谱学与光谱分析, 2004, 24(9): 1047-1049.
- [6] Heise H M, Marbach R. Multivariate determination of blood substrates in human plasma by FT-NIR spectroscopy [J]. *SPIE*, 1991, 1575: 507-508.
- [7] Chen J, Arnold M A, Small G W. Comparison of combination and first overtone spectral regions for near-infrared calibration models for glucose and other biomolecules in aqueous solutions[J]. *Analytical Chemistry*, 2004, 76(18): 5405-5413.
- [8] 陈华才, 杨仲国, 陈星旦, 等. 傅里叶变换近红外光谱法快速检测人血清生化成分[J]. 分析实验室, 2005, 24(7): 17-20.
- [9] Maruo K, Tsurugi M, Tamura M, *et al.* In vivo noninvasive measurement of blood glucose by near-infrared diffuse-reflectance spectroscopy[J]. *Applied Spectroscopy*, 2003, 57(10): 1236-1244.

- [10] Saptari V, Youcef-Toumi K. Design of a mechanical-tunable filter spectrometer for noninvasive glucose measurement[J]. *Applied Optics*, 2004, 43(13): 2680-2688.
- [11] Olesberg J T, Arnold M A, Mermstlin C, et al. Tunable laser diode system for noninvasive blood glucose measurements[J]. *Applied Spectroscopy*, 2005, 59(12): 1480-1484.
- [12] Arnold M A, Small G W. Noninvasive glucose sensing[J]. *Analytical Chemistry*, 2005, 77(17): 5429-5439.
- [13] 陈星旦. 近红外光谱无创生化检验的可能性[J]. 光学 精密工程, 2008, 16(5): 759-763.
- [14] 丁海泉, 卢启鹏, 彭忠琦, 等. 近红外光谱技术用于无创生化检验研究的进展[J]. 光谱学与光谱分析, 2010, 30(8): 2107-2110.
- [16] 丁海泉, 卢启鹏, 王动民, 等. 近红外光谱无创血糖检测中有效信号提取方法的研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2010, 30(1): 50-53.

作者简介: 卢启鹏(1964-), 男, 汉族, 黑龙江齐齐哈尔人, 硕士, 研究员, 1990年于中科院长春光机所获得硕士学位, 主要从事光谱仪器及光谱技术等方面的研究。E-mail: luqipeng@126.com

新纳米光传感器可兼容电子设备

据报道, 美国研究人员研发出了一种能够与原子大小的电子电路兼容的纳米光传感器, 获得了一种兼具光学和电学特征、功能新颖的光电设备。研究人员在发表于《自然-光子学》杂志上的论文中称, 该研究克服了纳米技术存在的一个大挑战。

美国匹兹堡大学氧化物-半导体材料研究中心主任、物理和天文学教授杰里米·利维领导的研究团队与美国威斯康星大学的研究人员合作, 设计出了这个不足4 nm宽的光学设备, 新设备使光子同单个分子或量子点一样大小的物体相互作用成为可能。

同时, 研究人员也首次通过电使该小型设备改变了其对可见光谱中不同颜色光线的灵敏度, 这可能让传统传感器通常需要的光学过滤器成为多余。

研究人员在一个可重写的纳米电子平台上制造出了该光学设备。该纳米电子平台也由利维的实验室研发而成, 其核心是让一个氧化物晶体在绝缘和导电状态之间进行转化。通过在一个原子间力显微镜锋利的导电探针上施加一个正电压, 会在两个绝缘体(种植在一个钛酸锶衬底上的一层1.2 nm厚的铝酸镧)的接口处创造出仅仅几纳米宽的导电电线, 然后朝得到的导电纳米线施加反向电压, 又会使其表面再次成为绝缘体。利维表示, 该纳米电子平台可被用来制造出一种高密度的存储设备以及一种大小仅为2 nm的晶体管(SketchFET)。

光对像单个分子或者量子点一样大小的纳米物体非常敏感, 但是, 如何将半导体纳米线和纳米管光学设备及其他电子电路设备结合在一起一直是一个挑战。在其最新的研究中, 利维和同事找到了一种方法, 使用同样的技术和材料将光敏性整合进这些电子电路中。利维表示, 这样得到的光学设备可以产生、引导或者探测不同的光波, 因此可以应用于不同的领域。

利维表示, 这些研究结果可能会使科学家制造出一些可以在纳米层级感受光学特征并用电的形式传递信息的设备。