

# 光谱相减方法用于无创生化检测中背景扣除实验研究

丁海泉, 卢启鹏\*, 高洪智

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** 在近红外光谱无创生化检测中, 血流容积光谱相减方法在理论上可以消除组织背景等干扰因素, 提取出血液的有效光谱信息。为论证血流容积光谱相减方法有效性, 设计了相应的模拟实验。采用生物分子水溶液模拟血清样品, 不同吸收特性的滤光片模拟组织背景干扰, 可变厚度样品池模拟血流容积变化。比较了光谱相减方法处理前后的模型精度, 处理前模型定标相关系数( $R_c$ )为 0.476, 交叉检验标准差(RMSECV)为  $437 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ; 处理后  $R_c$  达到 0.977, RMSECV 降至  $301 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。实验结果表明血流容积光谱相减方法能够较好抑制或扣除组织背景干扰, 大幅度提高模型预测精度。

**关键词** 近红外光谱; 光谱相减方法; 无创生化检测; 模拟血清

中图分类号: O433.4 文献标识码: A DOI: 10.3964/j.issn.1000-0593(2012)09-2347-04

## 引言

血液生化指标含量真实地反映人体新陈代谢的情况, 是评价健康状况的重要信息。现有临床生化检测方法需要从静脉或手指取血, 属有创检测, 疼痛且易感染, 检测成本高, 更重要的是难以实时监测。因此, 一种快速、无创伤的生化检测方法一直为人们所期盼。

在众多无创生化检测方法<sup>[1-3]</sup>中, 近红外光谱方法凭借优秀的无损分析能力被认为是最有潜力的方法之一<sup>[4, 5]</sup>, 近年来研究报道较多<sup>[6-12]</sup>, 但目前无创检测精度还远未达到临床要求<sup>[13]</sup>。一个主要原因在于: 人体皮肤、肌肉等组织背景吸收很强, 光谱重叠严重, 影响分析结果。为此, 本小组的陈星旦等经过理论分析, 提出了血流容积光谱相减方法<sup>[14]</sup>。即通过对不同血流容积下测得的两幅人体光谱做差分, 提取出只反映血液信息的光谱信号, 有效解决组织背景干扰等问题, 在此基础上应用光谱分析技术可实现血液生化指标的无创检测。

本工作拟通过实验分析论证血流容积光谱相减方法的有效性。利用葡萄糖、白蛋白、尿素等生物分子的水溶液模拟 30 份人体血清样品, 利用 30 个吸收特性各异的滤光片模拟人体组织背景干扰, 利用可变厚度样品池模拟人体血流容积变化。研究组织背景对定标模型精度的影响, 并重点讨论血

流容积光谱相减方法对背景干扰的校正效果。通过比较光谱相减方法消除组织背景干扰前后的模型精度, 考察该方法的有效性。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及测试条件

实验使用尼高力 6700 型傅里叶变换光谱仪, 搭配 TE 制冷的 InGaAs 探测器; 光谱采集范围为  $10\,000 \sim 4\,000 \text{ cm}^{-1}$ ; 光谱分辨率为  $4 \text{ cm}^{-1}$ ; 每扫描 32 次平均获得一幅光谱; 室温控制在  $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ ; 采用高精度可变厚度样品池模拟血流容积变化, 精度  $0.001 \text{ mm}$ 。

### 1.2 模拟溶液制备

采用葡萄糖、牛血清白蛋白(BSA)、三乙酸甘油酯、尿素和丙氨酸共五种成分的水溶液模拟人体血清溶液, 溶剂为蒸馏水。五种主要成分浓度由计算机随机生成, 浓度配比均在正常水平范围。同时对各组分浓度值之间的相关性进行了控制, 最终配制出 30 份人体血清模拟样品, 各成分化学值分布如表 1 所示。

### 1.3 光谱收集

为实现光谱相减, 设计了两组样品厚度。第一组所有待测样品厚度均为  $1 \text{ mm}$ ; 第二组厚度均为  $0.5 \text{ mm}$ 。

样品光谱采集过程如下: 全程均以空气为背景。测量 1

收稿日期: 2012-03-26, 修订日期: 2012-06-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(60938002), 应用光学国家重点实验室开放基金项目(Y1Q03FQ113)和中国科学院知识创新工程领域前沿资助项目(Y00232Q100)资助

作者简介: 丁海泉, 1982 年生, 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所助理研究员 e-mail: haiquan\_ding@163.com

\* 通讯联系人 e-mail: luqipeng@126.com

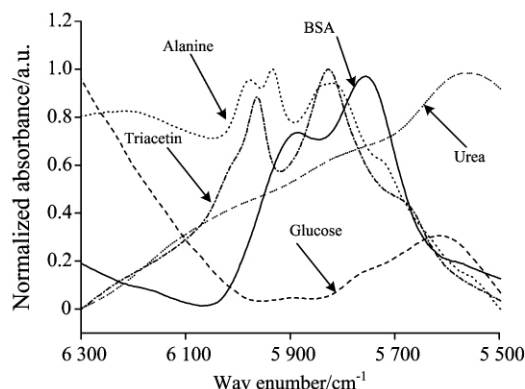
**Table 1** Component concentration distribution of simulated solution

	Min/ (mg · dL <sup>-1</sup> )	Max/ (mg · dL <sup>-1</sup> )	SD/ (mg · dL <sup>-1</sup> )	Mean/ (mg · dL <sup>-1</sup> )
Glucose	60	346	87.1	199.8
BSA	1 015	2 249	396	1 558.1
Triacetin	119.8	510.6	123.2	298.4
Urea	0.151	0.562	0.116	0.358
Alanine	545	1 021	145.3	729.5

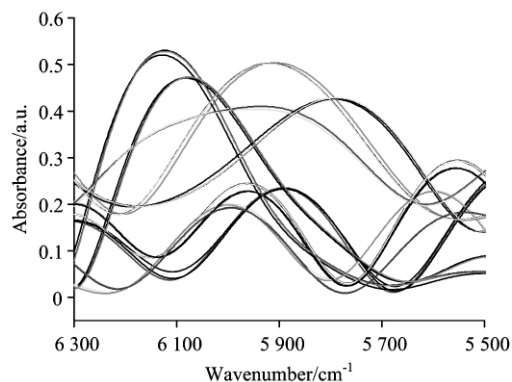
号样品时,在光路中加入 1 号滤光片,用于模拟组织背景特征吸收峰。首先测量样品在 1 mm 厚度下的光谱,然后改变样品池厚度,测量样品在 0.5 mm 厚度下的光谱。其间 1 号滤光片始终在光路中。1 号样品测量完成后,用蒸馏水清洗样品池,再用 2 号样品润洗样品池。重新调整样品池厚度至 1 mm,在光路中用 2 号滤光片替换 1 号滤光片,开始测量 2 号样品光谱。依此类推,直至 30 个样品全部测量完毕。最终,获得 30 份样品在两组厚度下的光谱。

## 2 结果与讨论

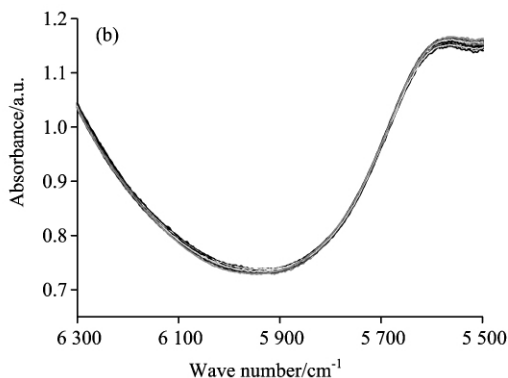
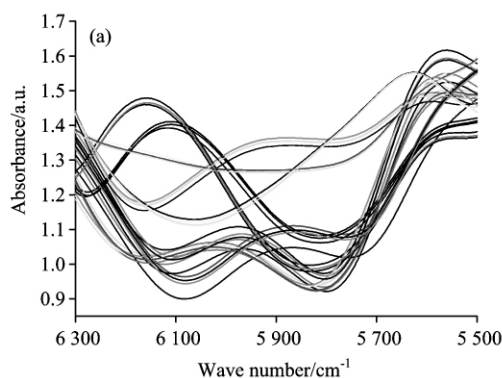
考虑到近红外合频波段穿透深度有限,而第一倍频波段穿透力适中,因此重点在第一倍频波段的 6 300~5 500 cm<sup>-1</sup> 谱区讨论光谱相减方法的有效性。葡萄糖、牛血清白蛋白、三乙酸甘油酯、尿素、丙氨酸在第一倍频波段的特征吸收谱如图 1 所示。30 个滤光片的吸收光谱如图 2 所示。



**Fig 1** Normalized spectra of glucose, BSA, triacetin, urea and alanine in the spectral range of 6 300~5 500 cm<sup>-1</sup>



**Fig 2** Absorbance spectra of 30 filters



**Fig 3** Sample spectra of 30 simulated serum. (a) with simulated tissue background; (b) with tissue background removed by the differential spectrum method

为了在极端情况下考察血流容积光谱相减方法的扣背景效果,引入了较强的背景干扰,因此 30 份含有组织背景的血清样品光谱呈现出较复杂的吸收峰,如图 3(a)所示。

光谱相减方法验证实验的具体方案为将每个编号样品的 1 mm 厚携背景光谱与同一样品 0.5 mm 厚携背景光谱做差。相减的过程中,背景光谱信息被消减,提取出 0.5 mm 厚的模拟血清样品光谱。如此处理后,30 份血清样品光谱得到较好的还原,如图 3(b)所示。

以分析牛血清白蛋白为例讨论血流容积光谱相减方法的处理效果。选用的定量分析方法是偏最小二乘算法(PLS),

采用留一交叉检验法(leave-one-out cross-validation)对模型精度进行验证。最佳主成分因子数由预测残差平方和(PRESS)确定。分别对光谱相减方法处理前后样品光谱进行建模分析,结果如图 4 所示。

对于含有模拟组织背景的样品光谱,最佳主成分因子数是 5,此时定标相关系数  $R_c$  为 0.476,定标标准差(RMSEC)为 342 mg · dL<sup>-1</sup>,交叉检验标准差(RMSECV)为 437 mg · dL<sup>-1</sup>。如图 4(a),模型散点图显示,在复杂的模拟组织背景干扰下,血清中待测组分的大量有效光谱信息被湮没,组分信息与光谱间仅呈现出较弱的相关性,无论定标结果还是交

叉检验结果都比较差。

采用光谱相减方法对样品光谱处理后的分析结果如图 4 (b)。最佳主成分因子数是 6, 定标相关系数  $R_c$  达到 0.977,  $RMSEC=82.7 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ,  $RMSECV=301.0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。通过不同厚度下测得的两幅光谱相减, 成功将光谱中由滤光片模拟的组织背景干扰扣除, 提取出血清容积变化量对应的

“纯净”光谱。此时的光谱已不再携带模拟组织背景信息, 只反应血清中相应组分的特征。因此模型各项参数与未处理之前相比取得较大幅度提高, 模型精度与稳定性均获得了保证。实验结果充分展现了血流容积光谱相减方法在处理背景干扰问题上的优越性, 表明该方法用于无创生化检测中的人体组织背景扣除是完全可行的。

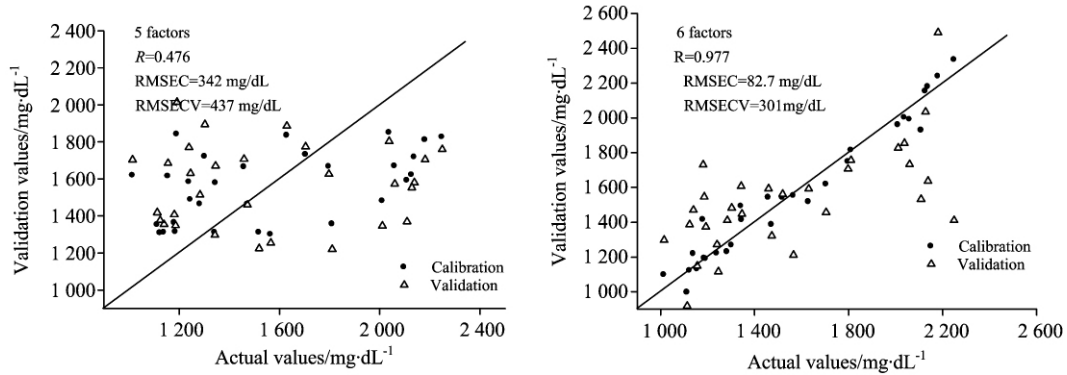


Fig 4 Calibration results. (a) result with simulated tissue background; (b) result with tissue background removed by the differential spectrum method

### 3 结 论

采用葡萄糖、三乙酸甘油酯、尿素、血清白蛋白、丙氨酸等模拟人体血清, 采用带有特异吸收峰的滤光片模拟人体组织背景。以分析血清白蛋白为例, 通过设计相应的模拟实验讨论了血流容积光谱相减方法用于扣除组织背景干扰的理论可行性。光谱相减法处理前模型定标相关系数  $R_c$  只有

0.476,  $RMSECV$  为  $437 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ; 处理后  $R_c$  可达到 0.977, 同时  $RMSECV$  降至  $301 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。实验结果表明在近红外光谱无创生化检测中, 血流容积光谱相减方法能够抑制或扣除组织背景干扰, 提取出只表征容积改变的那部分血液成份信息的有效光谱, 使模型预测精度与未采用该方法处理之前相比获得较大幅度提高。因此在保证足够仪器信噪比的情况下, 利用该方法有望提高无创生化检测精度。

### References

- [1] Oliver N S, Toumazou C, Cass A E G, et al. Diabetic Medicine, 2009, 26(3): 197.
- [2] Barman I, Kong C R, Singh G P, et al. Analytical Chemistry, 2010, 82(14): 6104.
- [3] XU Quan-sheng, FENG Shu, YE Da-tian(许全盛, 冯曙, 叶大田). Optics and Precision Engineering(光学·精密工程), 2010, 18(12): 2688.
- [4] Saptari V A, Youcef-Toumi K. Proc. SPIE, 2000, 4163: 45.
- [5] Olesberg J T, Arnold M A, Mermelstein C, et al. Applied Spectroscopy, 2005, 59(12): 1480.
- [6] Malin S F, Ruchti T L, Blank T B, et al. Clinical Chemistry, 1999, 45: 1651.
- [7] Saptari V, Youcef-Toumi K. Applied Optics, 2004, 43(13): 2680.
- [8] Chen J, Arnold M A, Small G W. Analytical Chemistry, 2004, 76(18): 5405.
- [9] Maruo K, Oota T, Tsurugi M, et al. Applied Spectroscopy, 2006, 60(4): 441.
- [10] Maruo K, Oota T, Tsurugi M, et al. Applied Spectroscopy, 2006, 60(12): 1423.
- [11] HUANG Fu-rong, LUO Yun-han, ZHENG Shi-fu, et al(黄富荣, 罗云瀚, 郑仕富, 等). Acta Optica Sinica(光学学报), 2011, 31(10): 1030001.
- [12] CHEN Xing-dan, WANG Dong-min, LU Qi-peng, et al(陈星旦, 王动民, 卢启鹏, 等). Acta Optica Sinica(光学学报), 2011, 31(9): 0900105.
- [13] Arnold M A, Small G W. Analytical Chemistry, 2005, 77: 5429.
- [14] CHEN Xing-dan(陈星旦). Optics and Precision Engineering(光学·精密工程), 2008, 16(5): 759.

## Experimental Study of Differential Spectrum Method for Elimination of Tissue Background in Noninvasive Biochemical Detection

DING Hai-quan, LU Qi-peng\*, GAO Hong-zhi

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

**Abstract** In noninvasive biochemical detection, the differential spectrum method based on the change in blood volume can eliminate the interference of human tissue background in theory, and obtain effective spectrum information of blood. In order to demonstrate the effectiveness of the differential spectrum method, simulated experiment was designed. Biological molecules solutions were used for simulating serum sample, filters with different absorption characteristic were used for simulating interference of tissue background, and an adjustable path-length cell was used for simulating blood volume change. Model accuracies of pre- and post-treatment with differential spectrum method were compared. Thus treated, the root mean square error of cross validation (RMSECV) reduced from 437 to 301  $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ . The experimental results indicate that using the differential spectrum method can effectively restrain the interference of tissue background, and greatly improve the prediction precision of calibration model.

**Keywords** Near infrared spectrum; Differential spectrum method; Noninvasive biochemical detection; Simulated serum

(Received Mar. 26, 2012; accepted Jun. 20, 2012)

\* Corresponding author