

中红外无创血糖研究进展并论角质层影响

陈星旦^{1,2} 王动民^{1*} 卢启鹏² 海泉²

¹ 暨南大学光电工程系光电信息与传感技术广东普通高校重点实验室, 广东 广州 510632
² 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 130018

摘要 在介绍中红外无创血糖研究进展的基础上, 实验探讨了组织液渗透到手指皮肤表面时, 角质层对血糖测量的影响。加入角质层干扰信息前, 用偏最小二乘法(PLSR)建立了模拟组织液中葡萄糖定标模型, 其内部交叉验证均方差(RMSECV)为 9.6 mg/dL; 加入三个志愿者手指皮肤吸收的干扰信息后, 所得三个模型的 RMSECV 分别为 17.4, 16.3 和 17.1 mg/dL。结果表明, 当组织液渗透到手指皮肤表面时, 不同志愿者的角质层对定标模型的影响程度大致相同; 计入角质层的干扰, 中红外光谱无创血糖的检测精度有望达到 18 mg/dL。

关键词 中红外光谱; 衰减全反射; 无创血糖检测; 糖尿病

中图分类号 O657.33; R446.1

文献标识码 A

doi 10.3788/AOS201131.0900105

Progress of MIR Non-Invasive Blood Glucose Determination and Effect of Stratum Corneum

Chen Xingdan^{1,2} Wang Dongmin¹ Lu Qipeng² Ding Haiquan²

¹Key Laboratory of Optoelectronic Information and Sensing Technologies of Guangdong Higher Education Institutes, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China

²State Key Laboratory of Applied Optics, Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun, Jilin 130018, China

Abstract The progress of non-invasive blood glucose determination based on mid-infrared spectroscopy is introduced firstly. After this, the effect of stratum corneum (SC) on blood glucose determination is studied by experiment while interstitial fluid (ISF) is collected on the skin surface. Using the spectra of simulated ISF, partial least square regression (PLSR) calibration model of glucose determination is established, and the value of root mean squares error of cross validation (RMSECV) is 9.6 mg/dL. While including the interference of stratum corneum from three volunteers individually, three RMSECV are obtained, and they are 17.4, 16.3 and 17.1 mg/dL, respectively. The results show that the effects of SC from different volunteers are the same nearly; including the interference of SC, the accuracy of the non-invasive blood glucose determination based on attenuated total reflection mid-infrared spectroscopy can reach 18 mg/dL.

Key words mid-infrared spectroscopy; attenuated total reflection; non-invasive blood glucose determination; diabetes

OCIS codes 300.1030; 070.4790; 170.1470

收稿日期: 2011-07-29; 收到修改稿日期: 2011-08-05

基金项目: 国家自然科学基金(61078038, 60938002, 60878052)、中国科学院知识创新工程领域前沿(Y00232Q100)和应用光学国家重点实验室开放基金(O9Q13FQ090)资助课题。

作者简介: 陈星旦(1927—), 男, 中国科学院院士, 研究员, 博士生导师。1950年毕业于湖南大学物理系。20世纪50、60年代, 在物理测量方面做过多项国内急需的开创性工作。在我国第一次核曝光辐射威力测试中, 创造性地提出测量方案及辐射传感、模拟、标定系统。研制的几种光冲量计, 在第一次及以后历次大气层核试验中得到成功应用。20世纪80、90年代, 研究真空紫外软X射线光学技术, 获中国科学院科技进步一、二等奖, 国家科技进步二等奖(均为第一获奖者)。近年, 主要研究近红外光谱技术在农业及无创生化分析中的应用。1979年由王大珩先生指派筹办《光学学报》, 临时抽调去中国科学院上海光学精密机械研究所建立学报编辑部并任第一届编委会常务副主编及编辑部主任。E-mail: chenxd@ciomp.ac.cn

* 通信联系人。E-mail: wdongmin@126.com

1 中红外无创血糖研究进展

1.1 现状

糖尿病是一种常见的慢性疾病,近年来其发病率呈显著上升趋势,根据世界卫生组织预测,到2025年,全球糖尿病患者人数将达到3亿^[1]。为了有效降低并发症出现,需要及时掌握病人的血糖信息,并根据结果指导治疗。目前,常用的血糖测量方法需要在静脉或手指处取血,这不仅会给病人带来疼痛,易感染,而且无法实现连续监测^[2]。因此,人们期望有一种快速、准确、绿色和无创的方法实现血糖水平的测量。

无创血糖测量的方法有很多报导,其中旋光法、拉曼光谱法、光学相干层析法和红外光谱法等光学方法因具有快速、无需试剂和可多组分同时测量等特点,成为无创血糖测量研究的主要手段^[3]。根据目前的研究状况来看,红外光谱法研究最热,也被认为是最有发展潜力的方向,它又分为近红外光谱法和中红外光谱法。人体近红外光谱中信息含量较为丰富,但葡萄糖的吸收与人体组织中其他成分的吸收相互重叠,很难提取出较微弱的葡萄糖吸收信息^[4]。与近红外光谱相比,中红外光谱主要反映分子振动和转动的基频吸收,不同分子之间的吸收相对独立,较容易提取待分析物的吸收信息^[5]。近年来,国内外许多研究机构开展了基于该技术的无创血糖测量研究,被认为是最有前途的方法之一。

20世纪80年代,N. Kaiser^[6]首次提出结合CO₂激光器与衰减全反射(ATR)来实现血液中葡萄糖测量的方法。最近20年,出现了大量利用中红外测量血浆、血清及全血中葡萄糖的报导。R. Vonach等^[7]利用全血样品的中红外透射谱,结合偏最小二乘回归(PLSR)建立了分析血糖的定标模型,其预测标准差(SEP)为15 mg/dL(18 mg/dL = 1 mmol/L)。G. Budinova等^[8]首先把一批全血和血清样品涂在不同聚乙烯载片上,待样品干燥后,测量其中红外光谱,结合PLSR建立了分析样品中葡萄糖含量的定标模型,所得交叉验证均方差(RMSECV)为22.3 mg/dL,与用ATR方式测量所得结果相当。K. J. Ward等^[9]利用全血的ATR-FTIR光谱,研究了6个志愿者的餐后血糖,所建立PLSR校正模型的校准精度为11~13 mg/dL。W. B. Martin等^[10]利用两个波长处的吸光度来分析血清中葡萄糖,其中1193 cm⁻¹用来测量水背景的吸收,1035 cm⁻¹用来测量葡萄糖的吸收,得到的标准差为20.6 mg/dL。Y. J. Kim等^[11]通过测量全血的

ATR-FTIR光谱,分析了血红蛋白对分析全血样品中葡萄糖含量的影响,所建模型的相对分析精度为5.9%。Y. C. Shen等^[12]研究了28个病人的全血样品,利用PSLR结合950~1200 cm⁻¹波段的数据建立了分析葡萄糖的定标模型,并用独立的数据集进行预测,SEP为10.6 mg/dL;只考虑单独一个人血浆样品的光谱时,其二阶导数谱在1082 cm⁻¹或1093 cm⁻¹处的强度与葡萄糖含量之间存在较好的相关性,SEP为17.1 mg/dL。T. Heise等^[13]对基于中红外光谱技术开发的血糖测量仪OptiScanner进行了评估,测量了18个糖尿病人血浆中的葡萄糖,复相关系数达到0.99。从以上利用中红外进行有创血糖测量研究结果来看,光谱的采集方式比较灵活,可以用透射方式,也可以用ATR方式。对于定标方法的选择,待分析样品为血浆或血清时,使用几个波长处的吸光度进行定标,就可获得不错的结果。针对全血样品时,由于样品中非葡萄糖成分的干扰比较复杂,一般需要PLSR、人工神经网络等方法结合全谱数据进行定标,才能得到较好的结果。

在无创血糖测量领域,T. Kajiwar等^[14,15]研究了口腔黏膜的ATR-FTIR光谱,发现其二阶导数谱在1033 cm⁻¹处的强度值与血糖值的相关系数达到0.915,并分析了基线漂移及人体背景干扰的问题。H. von Lilienfeldt-Total等^[16]用两个输出波长为1080和1066 cm⁻¹的量子级联激光器做光源,发现前臂处皮肤的光声信号强度与血糖值之间的相关系数为0.61。K. Tanura等^[17]利用FTIR光谱仪结合ATR光纤探头,对10个志愿者耳垂及腕部的吸收光谱进行了研究,建立了分析血糖的定标模型,SEP为19.12 mg/dL,预测模型相关系数(R_p)为0.815,最近,他们用角鲨烷内标法进行无创血糖测量的研究表明,提高角质层的通透性有利于提高分析精度^[18]。沈韬等^[19,20]根据手指的ATR-FTIR光谱,确定与葡萄糖特征吸收峰对应处的相对强度后,与血糖值进行回归,发现二者的线性度达97%以上。张兰等^[21]对葡萄糖溶液及手指中红外光谱进行了分析,在比尔定律原理的基础上提出了血糖检测系统的基本实现方案并得到了有效信号。以上研究大都是通过ATR测量方式先获取人体皮肤的中红外光谱,然后通过化学计量学方法,来建立分析血糖水平的定标模型,获得了初步的结果。这些结果,不少是在特定实验条件下取得的,重复性及可信性都有待商榷,一直没有临床应用的后续报导。

1.2 角质层的影响

人体皮肤组织从外至里依次为表皮层、含有毛细血管和淋巴管的真皮层及皮下组织等三层。其中表皮层从外至里又可分为角质层、透明层(仅出现在没有毛囊的皮肤部位,如手掌处)、颗粒层、棘层与基底层。最外层的角质层是由 15~ 25 层致密、扁平的角化细胞结合细胞间脂构成,其厚约为 15~ 20 μm ^[22]。在葡萄糖指纹吸收波段(900~ 1200 cm^{-1}),当光线以 45°角入射时,全反射晶体(ZnSe)表面的倏逝波进入皮肤的深度不超过 5 μm ^[23]。因此,与样品发生作用的倏逝波并不能穿透角质层到达含有血液信息的真皮层。利用人体皮肤的 ATR-FTIR 光谱进行无创血糖测量时,根据 ATR 测量原理,得到的光谱只反映皮肤角质层的信息。

大多研究人员认为,由于组织液中的葡萄糖与血液中的葡萄糖之间存在很好的相关性^[24~ 26],中红外无创血糖测量是通过检测分泌到皮肤表面的组织液来实现的。但 M. A. Pellett 等^[27]的研究结果表明,由于角质层的存在,组织液中的葡萄糖很难穿过角质层到达皮肤表面。

为了提高人体皮肤的 ATR-FTIR 光谱与血糖水平之间的相关性, H. M. Heise 等^[28]利用微透析技术,把组织液透析至一微样品池后,利用透射方式测量组织液的 FTIR 光谱,所得分析精度有很大程度提高。也有研究人员通过负压抽吸、超声和脉冲激光等手段对角质层的屏障功能进行破坏,使组织液渗透到皮肤表面^[25]。

以上研究表明,利用 ATR-FTIR 技术实现无创血糖测量所面临的首要问题是角质层的干扰。因此,有必要对角质层的影响进行考察,为实现无创血糖检测提供理论及实验依据。

2 角质层影响的测量

2.1 原理

根据 PLSR 的原理,不难看出,如果向参与回归运算的光谱矩阵同时加、减一条恒定光谱或者向化学值向量中的所有元素同时加、减同一个常数,不会影响定标结果中的参数(如 RMSECV, SEP 和 R_p 等)大小。

如表 1 所示, A_i 为第 i 个模拟组织液样品的 ATR-FTIR 光谱, C_i 为对应样品中葡萄糖含量。 a_i 为一志愿者血糖值保持恒定(C_0)的条件下,手指皮肤的第 i 条 ATR-FTIR 光谱。将模拟组织液光谱与手指光谱一一相加,用得到的新光谱表征当组织液

渗透到皮肤表面时,组织液与手指皮肤共同作用的光谱。 $A_i + a_i$ 为第 i 个新光谱, $C_i + C_0$ 为对应样品中的葡萄糖含量。

如果加到每一模拟组织液样品中的手指光谱即 $a_1, a_2, \dots, a_n$ 中所代表的吸收信息一致,则利用数据集 II 和 IV(或 II)进行回归得到的定标模型与利用数据集 I 和 II 进行回归所得到的定标模型相比,模型的参数大小一致。如果 $a_1, a_2, \dots, a_n$ 中所代表的吸收信息存在差异,就会对定标模型产生干扰。因此,通过对比加入皮肤吸收信息前、后所得定标模型参数的变化,可以对角质层的影响进行测量。

表 1 数据集的分布

Table 1 Distribution of every dataset

Samples	Set I	Set II	Set III	Set IV
1	A_1	C_1	$A_1 + a_1$	$C_1 + C_0$
2	A_2	C_2	$A_2 + a_2$	$C_2 + C_0$
•	•	•	•	•
•	•	•	•	•
i	A_i	C_i	$A_i + a_i$	$C_i + C_0$
•	•	•	•	•
•	•	•	•	•
n	A_n	C_n	$A_n + a_n$	$C_n + C_0$

2.2 实验设备与方法

2.2.1 ATR-FTIR 光谱仪

实验使用热电公司 6700 型傅里叶变换光谱仪,搭配 DTGS 探测器,硒化锌全反射晶体,光线以 45°角入射,45°角出射,最多可以达 17 次全反射。光谱采集范围为 900~ 1200 cm^{-1} ,光谱分辨率为 4 cm^{-1} ,每扫描 32 次获得一幅光谱,室内温度控制在 20 $^{\circ}\text{C}$ ~ 25 $^{\circ}\text{C}$ 之间,全反射晶体的温度控制在 32 $^{\circ}\text{C}$ 。图 1 为仪器开机 30 min 后与开机 90 min 后,测得的 100% 线噪声。

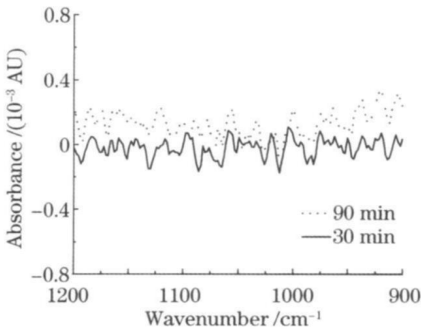


图 1 光谱仪在不同时刻的 100% 线噪声

Fig. 1 100% line noise of spectrometer on different time

2.2.2 模拟溶液的配制及光谱采集

用葡萄糖、三乙酸甘油酯及尿素来模拟人体组织液,最终配制出 30 个含有不同浓度的葡萄糖(60~

320 mg/ dL)、三乙酸甘油酯(120~ 510 mg/ dL) 及尿素(180~ 540 μ g/ dL) 的混合水溶液, 各组分的归一化光谱如图 2 所示。

为了保证各组分浓度之间的相互独立, 避免各组分之间相关性对定标结果的干扰, 在配制模拟组织液时, 分配的各组分浓度值之间的相关系数分别如表 2 所示。

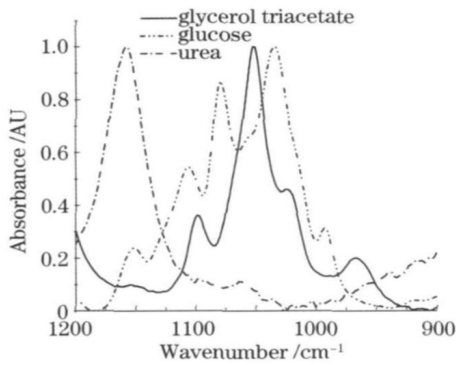


图 2 三乙酸甘油酯、葡萄糖和尿素的归一化光谱
Fig.2 Normalized spectra of glucose, urea and glycerol triacetate

表 2 组分之间的相关系数

Table 2 Correlation coefficients between every two components

	Glucose	Glycerol triacetate
Glucose		0.0197
Urea	0.0614	0.0153

模拟组织液样品光谱以空气为背景, 当一个样品的光谱测量完成后, 除去全反射晶体上残余样品, 并先后用纯净水、酒精清洗晶体各两次, 待酒精挥发 5 min后, 测量此时仪器以空气为背景的 100% 线噪声。如果在整个测量谱区的吸光度噪声在 $\pm 200 \mu$ AU 范围内, 则可以重新更新背景光谱, 进行下一样品的测量。如果噪声过大, 则重新用酒精擦拭 ATR 晶体, 然后待酒精挥发完毕后重新进行对 100% 线噪声进行评估, 依次类推。最终, 共获得 30 个样品光谱, 如图 3 所示。

2.2.3 手指皮肤光谱的采集

手指皮肤 ATR-FTIR 光谱采集自 3 个健康的志愿者右手中指指尖, 要求志愿者空腹 8 h 以上, 以确保在实验过程中, 血糖值不变。为除去手指表面的污物及皮肤分泌物, 用胶带粘贴待测手指 5 次; 然后将手指轻置于全反射晶体上, 压上一重物, 以使手指与晶体之间的接触压力不变。这样不间断连续测量 30 min, 为了让志愿者适应测量条件, 剔除前 5 min所测光谱。对于每一志愿者, 后 25 min 测量

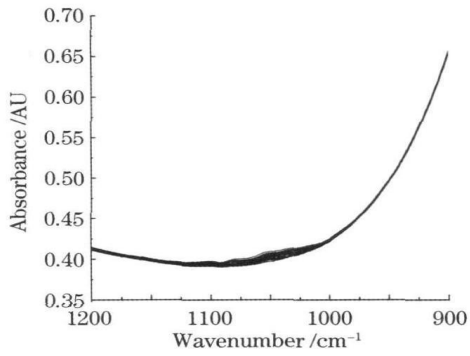


图 3 模拟组织液的原始光谱
Fig.3 Raw ATR-FTIR spectra of simulated interstitial fluids
一共得到 30 条光谱, 其中一志愿者的手指光谱如图 4所示。

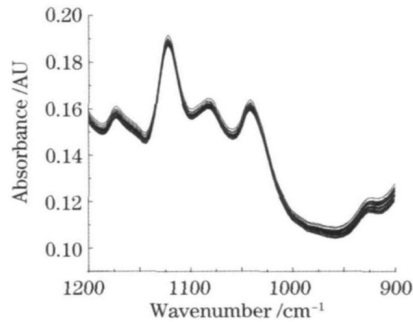


图 4 手指的原始光谱
Fig.4 Raw ATR-FTIR spectra of finger

2.3 结果与讨论

2.3.1 模拟组织液的定标结果

由图 3 可以看出, 在 $1000 \sim 1100 \text{ cm}^{-1}$ 波段, 模拟组织液光谱的变化幅度相对较大, 这一谱区主要反映了样品中葡萄糖及三乙酸甘油酯的吸收信息。

针对模拟组织液样品, 在 $980 \sim 1180 \text{ cm}^{-1}$ 波段, 用 PLSR 方法建立用于分析葡萄糖的定标模型, 结果如图 5 所示。定标相关系数 $R_p = 0.994$, RMSECV 为 9.6 mg/ dL。

2.3.2 手指光谱与模拟组织液光谱加和后的定标结果

考虑到在测量手指光谱的过程中, 手指与晶体的接触长度约占晶体长度的 $1/6$, 而在测量模拟组织液的光谱时, 样品覆盖整个晶体表面。为了消除衰减全反射次数的差异, 首先让模拟溶液光谱中各波长下的吸光度数据除以 6。再分别利用 3 名志愿者处理后的手指光谱与模拟组织液光谱进行一一相加, 共得到 3 组加和后的光谱。其中一组加和后的光谱如图 6 所示。为了分析角质层吸收对定标结果

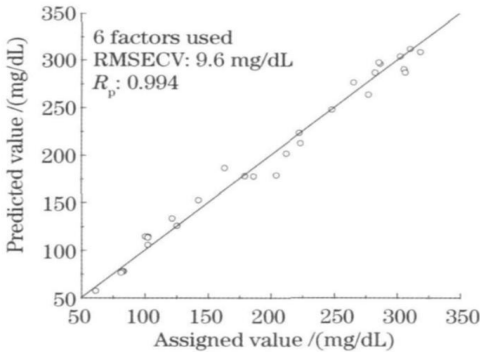


图 5 模拟组织液光谱的定标结果

Fig.5 Calibration results using spectra of simulated interstitial fluids

的影响,在 980~ 1180 cm^{-1} 波段,利用 PLSR 对这组加和后的光谱数据与模拟组织液中葡萄糖的化学值进行回归,结果如图 7 所示。

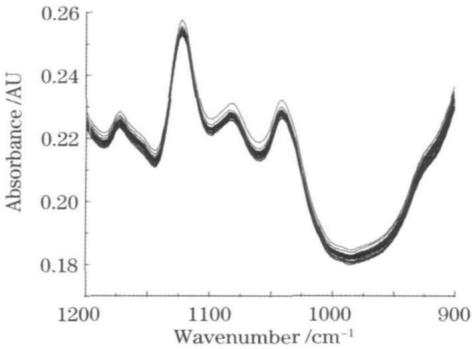


图 6 手指与模拟溶液加和后的光谱

Fig. 6 ATR-FTIR spectra of simulated interstitial fluids with finger

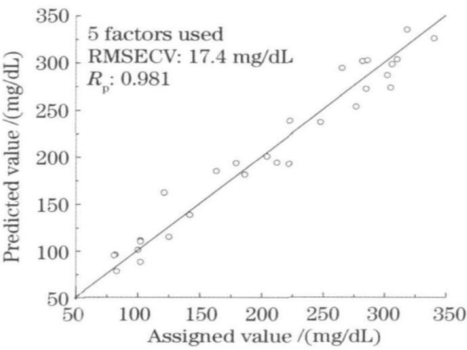


图 7 手指与模拟组织液加和光谱的定标结果

Fig.7 Calibration results using spectra of simulated interstitial fluids with finger

为了比较加入不同志愿者手指吸收对定标结果的影响,用同样的方法对另外 2 组加和后的光谱进行定标。表 3 列出了 3 名志愿者的定标结果。

表 3 不同模型的参数

Table 3 Parameters of different models

	Volunteer		
	1	2	3
Factors	5	5	5
RMSECV /(mg/ dL)	17. 4	16. 3	17. 1
R_p	0. 981	0. 983	0. 982

2. 3. 3 讨论

根据图 5 及表 3,对比加入角质层光谱前、后所得定标模型的参数,可以发现: 1) 与加入角质层光谱信息前相比,加入角质层光谱信息后得到的定标模型结果有所恶化; 2) 表 3 中建立的 3 个模型所用到的手指皮肤光谱数据分别来自于 3 个志愿者,所得定标结果 RMSECV 相差不大; 3) 利用加和后的光谱进行定标,预测相关系数 R_p 不低于 0. 98, RMSECV 的值不高于 18 mg/dL(1 mmol/L)。

3 结 论

利用 ATR-FTIR 光谱进行无创血糖测量时,一方面由于倏逝波穿透能力差,不能透过角质层到达含有血液信息的真皮层;另一方面,由于角质层的阻碍,组织液很难渗透到皮肤表面。因此,人体皮肤的 ATR-FTIR 光谱与血糖水平之间的相关性较差。为了提高人体皮肤 ATR-FTIR 光谱与血糖水平之间的相关性,有必要对角质层的结构进行破坏,使组织液渗透到皮肤表面后,再进行光谱测量。

本文根据 PLSR 定标原理,提出了利用模拟组织液与手指角质层的 ATR-FTIR 光谱相加后得到的光谱,来表征组织液渗透到皮肤表面时的 ATR-FTIR 光谱,并通过实验分析了不同志愿者手指角质层的吸收干扰对定标结果的影响。研究表明,当组织液渗透到皮肤表面时,不同志愿者的角质层吸收对定标模型的影响程度大致相同;计入角质层干扰的影响,可以认为 ATR-FTIR 光谱无创血糖测量方法的检测精度有望达到 1 mmol/L。

参 考 文 献

1 N. S. Oliver, C. Toumazou, A. E. G. Cass *et al.*. Glucose sensors: a review of current and emerging technology [J]. *Diabetic Medicine*, 2009, 26(3): 197~ 210

2 Ding Haiquan, Lu Qipeng, Peng Zhongqi *et al.*. Progress in noninvasive biochemical examination by near infrared spectroscopy [J]. *Spectrosc. & Spectral Anal.*, 2010, 30(8): 2107~ 2110

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

3 R. J. McNichols, G. L. Coté. Optical glucose sensing in biological fluids: an overview [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2000,

- 5(1): 5~ 16
- 4 T. O. Jonathon, L. Z. Liu, V. Z. Valerie *et al.*. In vivo near-infrared spectroscopy of rat skin tissue with varying blood glucose levels [J]. *Anal. Chem.*, 2006, **78**(1): 215~ 223
 - 5 P. Roychoudhury, L. M. Harvey, B. McNeil. At-line monitoring of ammonium, glucose, methylolate and biomass in a complex antibiotic fermentation process using attenuated total reflectance mid-infrared (ATR-MIR) spectroscopy [J]. *Analytica Chimica Acta.*, 2006, **561**(1-2): 218~ 224
 - 6 N. Kaiser. Laser absorption spectroscopy with an ATR prism [J]. *IEEE Trans Biomed Engng.*, 1979, **26**(10): 597~ 600
 - 7 R. Vonach, J. Buschmann, R. Falkowski *et al.*. Application of mid-infrared transmission spectrometry to the direct determination of glucose in whole blood [J]. *Appl. Spectrosc.*, 1998, **52**(6): 820~ 822
 - 8 G. Budinova, J. Salva, K. Volka. Application of molecular spectroscopy in the mid-infrared region to the determination of glucose and cholesterol in whole blood and in blood serum [J]. *Appl. Spectrosc.*, 1997, **51**(5): 631~ 635
 - 9 K. J. Ward, D. M. Haaland, M. R. Robinson *et al.*. Post-prandial blood glucose determination by quantitative mid-infrared spectroscopy [J]. *Appl. Spectrosc.*, 1992, **46**(6): 959~ 965
 - 10 W. B. Martin, S. Mirov, R. Venugopalan. Using two discrete frequencies within the middle infrared to quantitatively determine glucose in serum [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2002, **7**(4): 613~ 617
 - 11 Y. J. Kim, S. Hahn, G. Yoon. Determination of glucose in whole blood samples by mid-infrared spectroscopy [J]. *Appl. Opt.*, **42**(4): 745~ 749
 - 12 Y. C. Shen, A. G. Davies, E. H. Linfield *et al.*. The use of Fourier-transform infrared spectroscopy for the quantitative determination of glucose concentration in whole blood [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2003, **48**(13): 2023~ 2032
 - 13 T. Heise, L. Nosek, J. Gable *et al.*. ICU glucose monitoring measured in plasma using mid-infrared spectroscopy [J]. *Crit. Care.*, 2010, **14**(1): 580
 - 14 K. Kajiura, T. Uemura, H. Kishikawa *et al.*. Noninvasive measurement of blood glucose concentrations by analyzing Fourier transform intra-red absorbance spectra through oral mucosa [J]. *Med. & Biol. Engng. Comput.*, 1993, **31**(7): 17~ 22
 - 15 T. Uemura, K. Nishida, M. Sakakida *et al.*. Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fiber system [J]. *Front. Med. Biol. Engng.*, 1999, **9**(2): 53~ 137
 - 16 H. von Lilienfeld-Toal, M. Weidenmüller, A. Xhelaj *et al.*. A novel approach to non-invasive glucose measurement by mid-infrared spectroscopy: the combination of quantum cascade lasers (QCL) and photoacoustic detection [J]. *Vibrational Spectroscopy*, 2005, **38**(1-2): 209~ 215
 - 17 K. Tanura, K. Fujita, W. Kaneko *et al.*. Noninvasive measurement of blood glucose based on optical sensing [C]. Instrumentation and Measurement Technology Conference, 2004, 1970~ 1974
 - 18 H. Ishizawa, A. Muro, T. Takano *et al.*. Non-invasive blood glucose measurement based on ATR infrared spectroscopy [J]. *SICE Annual Conference*, 2008, 321~ 324
 - 19 Shen Tao, Peng Qing, Weng Shipu *et al.*. Study on noninvasive measurement of blood glucose with FTIR mid-infrared fiber optics technique [J]. *Spectrosc. & Spectral Anal.*, 1995, **16**(3): 39~ 42
 - 沈 韬, 彭 卿, 翁诗甫等. 傅里叶变换中红外光谱法用于非损伤性血糖测定的研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 1995, **16**(3): 39~ 42
 - 20 Wang Manman, Bai Qian, Pan Qinghua *et al.*. New progress in noninvasive method of blood glucose measurement using FT-Mid-IR spectroscopy [J]. *Spectrosc. & Spectral Anal.*, 2010, **30**(6): 1474~ 1477
 - 王满满, 白 仟, 潘庆华等. 中红外光谱法无创检测血糖的新进展 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2010, **30**(6): 1474~ 1477
 - 21 Zhang Lan, Zhang Qingyue, Nan Qun *et al.*. Application of mid-infrared spectrum in non-invasive blood glucose measurement [J]. *Optics & Optoelectronic Technology*, 2008, **4**(2): 81~ 84
 - 张 兰, 张清悦, 南 群等. 中红外光谱法在无创血糖检测技术中的应用 [J]. *光学与光电技术*, 2008, **4**(2): 81~ 84
 - 22 B. Lorenzo, P. B. Michael, S. Takeshi *et al.*. Attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy as a possible method to investigate biophysical parameters of stratum corneum in vivo [J]. *J. Investigative Dermatology*, 2001, **116**(11): 380~ 386
 - 23 B. Lorenzo, P. B. Michael, S. Takeshi *et al.*. Spectral differences between stratum corneum and sebaceous molecular components in the mid-IR [J]. *Appl. Spectrosc.*, 2000, **54**(11): 1175~ 1182
 - 24 D. C. Klonoff, M. D. FRCP. Non-invasive blood glucose monitoring [J]. *Diabetes Care*, 1997, **20**(3): 433~ 437
 - 25 S. Gebhart, M. Faupel, R. Fowler *et al.*. Glucose sensing in transdermal body fluid collected under continuous vacuum pressure via micropores in the stratum corneum [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2003, **5**(2): 159~ 166
 - 26 K. Rebrin, G. M. Steil. Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? [J]. *Diabetes Technol. Ther.*, 2000, **2**(3): 461~ 472
 - 27 M. A. Pellett, J. Hadgraft, M. S. Roberts. The back diffusion of glucose across human skin in vitro [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, **193**(12): 27~ 35
 - 28 H. M. Heise, U. Damm, M. Bodenlenz *et al.*. Bedside monitoring of subcutaneous interstitial glucose in healthy individuals using micro dialysis and infrared spectrometry [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2007, **12**(2): 1~ 12