

光学相干层析无创血糖检测中相关性分析及标定

苏亚¹ 孟卓^{1,2} 王龙志¹ 于海民^{2,3} 刘铁根¹ 姚晓天¹

(¹天津大学精密仪器与光电子工程学院 光电信息技术科学教育部重点实验室 光偏振研究中心, 天津 300072)
²苏州光环科技有限公司, 江苏 苏州 215123; ³江南大学理学院, 江苏 无锡 214122)

摘要 在光学相干层析无创血糖检测中, 由于人体皮肤各层组织物质分布并不均匀, 且不同种类组织对于血糖变化的相关性也并不一致, 因此如何正确地选择皮肤内部用于标定的组织相关区域, 最大限度地排除来自皮肤其他层组织无关信号的干扰成为亟需解决的问题之一。通过研究皮肤内部不同深度区域的组织散射系数与血糖变化的相关性, 提出一种相关性标定分析算法, 利用此算法可以得到皮肤散射系数与血糖变化最相关的组织区域来进行标定, 消减了背景噪声以及皮肤内与血糖无关组织层信号的干扰。此算法有利于提高血糖值的预测精度, 对于光学相干层析无创血糖检测的研究具有一定的应用价值。

关键词 医用光学; 光学相干层析; 无创血糖检测; 标定; 相关性分析

中图分类号 O657.3 文献标识码 A doi: 10.3788/CJL201441.0704002

Correlation Analysis and Calibration of Noninvasive Blood Glucose Monitoring *in vivo* with Optical Coherence Tomography

Su Ya¹ Meng Zhuo^{1,2} Wang Longzhi¹ Yu Haimin^{2,3} Liu Tiegeng¹ Yao Xiaotian¹

¹*Polarization Research Center, Key Laboratory of Opto-Electronics Information and Technical Science, Ministry of Education, College of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China*
²*Suzhou Optoring Ltd. Co., Suzhou, Jiangsu 215123, China*
³*School of Science, Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214122, China*

Abstract The living human skin has complex composition of tissue in several distinctive layers with various thicknesses, and different tissues have different glucose dependence of optical properties. Therefore, the calculation analysis method to find the maximum correlation region containing minimum noise to be used for calibration is worth being concerned in noninvasive blood glucose monitoring. We report an algorithm using correlation analysis to calculate the depth of region, which has the maximum correlation between blood glucose concentration and tissue optical properties. The selected correlation region also has the least noise interference from other skin layers. This method can improve the prediction precision of the noninvasive blood glucose concentration measuring and has a value for application.

Key words medical optics; optical coherence tomography; noninvasive blood glucose measuring; calibration; correlation analysis

OCIS codes 170.1470; 290.1350; 170.4500

1 引言

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,

胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损引起高血糖。其病因主要由免疫介导的胰岛 B 细胞的选择性破坏

收稿日期: 2014-01-24; 收到修改稿日期: 2014-03-03

基金项目: 国家 973 计划 (2010CB327806)、国家自然科学基金 (61201081)、国际科技合作专项 (2009DFB10080, 2010DFB13180)、中国博士后科学基金 (20100470782)、江苏省基础研究计划 (自然科学基金) (BK20130374)、苏州市医疗器械与新医药科技计划项目 (ZXY2012026)

作者简介: 苏亚 (1980-), 男, 博士研究生, 主要从事光学相干层析技术和生物组织光学方面的研究。

E-mail: suyal@sina.com

导师简介: 姚晓天 (1960-), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事光学相干层析技术、光纤陀螺检测技术及光纤偏振传感技术等方面的研究。E-mail: steveyao888@yahoo.com

本文电子版彩色效果请详见中国光学期刊网 www.opticsjournal.net

所致,且与遗传和环境因素有关。此种病症易引起患者糖尿病酮症、心脑血管病变、肾衰竭与失明等并发症,严重威胁人类健康^[1]。血糖检测是糖尿病的重要检测指标之一,为了避免并发症的发生,病人需要实时自我监测血糖。因此,血糖浓度水平的监控和检测对糖尿病患者的诊断和治疗具有重要意义。

目前血糖检测技术主要分为有创、微创和无创技术三类。有创和微创技术对糖尿病患者身体均会造成不同程度的损伤,采血时不仅易于感染,而且不能实时监测,而无创血糖检测的优势是方便、无创、可连续测量等^[2],因此具有很大的研究和实用价值,是今后血糖测量研究发展的趋势。光学相干层析(OCT)是一种非接触、无创伤的光学成像技术,可以达到微米量级的分辨率和毫米量级的探测深度,是继超声波、X射线计算机断层扫描和核磁共振成像等技术之后的一种新型生物组织成像技术^[3]。OCT检测人体血糖的原理主要是根据组织内部因葡萄糖值不同所引起的光学参数变化,来计算出其葡萄糖浓度^[4-5]。相比于其他方法,OCT的优势在于其相干探测方法能够提取皮肤特定层的信号^[6],可以对组织不同深度区域的光学特性参数变化进行精确测量,同时最大限度地排除来自其他层无关信号的干扰,从而找到与血糖变化最相关的组织区域来进行标定、预测。

本文通过研究皮肤内部不同深度区域组织物质的散射系数与血糖变化的相关性,提出一种基于光学相干层析技术的无创血糖检测相关性标定分析算法。并根据人体口服葡萄糖耐量实验(OGTT)数据结合人体皮肤结构特点,对该相关性标定算法进行了讨论及分析。

2 相关性标定分析算法

将OCT三维图像中所有A-scan进行平均,可以得到归一化的沿深度 z 方向的一维信号光强图,如图1所示,皮肤表面为最大值1,A-B段为表皮层区域^[7],B-C段为表皮层和真皮层的交界区域,C点以下为真皮层区域^[8]。相关性标定分析算法具体实现过程如下:

1) 设定皮肤内某一点 p_{i1} 为起始点,沿皮肤深度方向(横坐标)分别计算厚度为1倍间隔、2倍间隔、 \dots 、 n 倍间隔区域内组织的散射系数,即计算 p_{i1} 、 p_{i2} 区域内的散射系数 μ_{i12} 、 p_{i1} 、 p_{i3} 区域内的散射系数 μ_{i13} 、 \dots 、 p_{i1} 、 p_{in} 区域内的散射系数 μ_{i1n} 。最后可以得到以 p_{i1} 为起始点,厚度为间隔倍数的皮肤区域的一

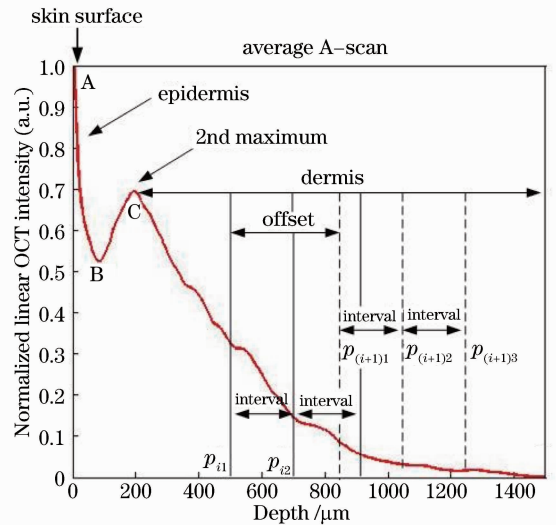


图1 手前臂皮肤归一化一维光强信号分布图
Fig. 1 One dimensional normalized distribution of light intensity of forearm skin

组散射系数 μ_{i12} 、 μ_{i13} 、 \dots 、 μ_{i1n} 。

2) 用于标定的指血值为 g_1 、 g_2 、 \dots 、 g_m ,由OCT测量得到的对应采血时刻的三维图像为 s_1 、 s_2 、 \dots 、 s_m ,则每幅图像内对应于 p_{i1} 、 p_{i2} 区域可以计算得出血糖与散射系数的相关系数为 R_{i12} ,对应 p_{i1} 、 p_{i3} 区域的相关系数 R_{i13} 、 \dots 、 p_{i1} 、 p_{in} 区域的相关系数 R_{i1n} ,即对应于深度区域 p_{i1} 、 p_{i2} 、 p_{i1} 、 p_{i3} 、 \dots 、 p_{i1} 、 p_{in} ,最后可以得到对应的一组相关系数 R_{i12} 、 R_{i13} 、 \dots 、 R_{i1n} 。

3) 根据设定的位移量,起始点由 p_{i1} 移至 $p_{(i+1)1}$ 。按照上述步骤1)、2)的计算方法,可以得到对应于深度区域为 $p_{(i+1)1}$ 、 $p_{(i+1)2}$ 、 $p_{(i+1)1}$ 、 $p_{(i+1)3}$ 、 \dots 、 $p_{(i+1)1}$ 、 $p_{(i+1)n}$ 的一组相关系数 $R_{(i+1)12}$ 、 $R_{(i+1)13}$ 、 \dots 、 $R_{(i+1)1n}$ 。

按位移量为间隔,以 p_{i1} 、 $p_{(i+1)1}$ 、 \dots 、 $p_{(i+m)1}$ 为计算初始位置点,按上述计算方法可以得到 m 组在皮肤不同深度区域的相关系数:

$$\begin{bmatrix} R_{i12} & R_{i13} & \dots & R_{i1n} \\ R_{(i+1)12} & R_{(i+1)13} & \dots & R_{(i+1)1n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ R_{(i+m)12} & R_{(i+m)13} & \dots & R_{(i+m)1n} \end{bmatrix}$$

根据计算得到的相关系数矩阵,选择相关系数 R 绝对值最大的皮肤深度区域(最大相关区域)或大于某一定值(如 $R > 0.8$)的所有区域来用于血糖标定、预测计算。

4) 采用皮尔逊积差相关法来计算散射系数与标定血糖值的相关系数 R :

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n \mu_i g_i - n \bar{\mu} \bar{g}}{(n-1) s_{\mu} s_g} = \frac{n \sum_{i=1}^n \mu_i g_i - \sum_{i=1}^n \mu_i \sum_{i=1}^n g_i}{\sqrt{n \sum_{i=1}^n \mu_i^2 - (\sum_{i=1}^n \mu_i)^2} \sqrt{n \sum_{i=1}^n g_i^2 - (\sum_{i=1}^n g_i)^2}}, \quad (1)$$

式中变量 μ 为散射系数, g 为标定血糖值。相关系数 R 的变化范围为 -1 到 1 , 当两个变量的线性关系增强时, 相关系数 R 趋于 1 或 -1 。

3 实验部分

3.1 仪器及参数

实验所使用的仪器为美国 Thorlabs 公司的 OCS1300SS 高速频域 OCT 系统。如图 2 所示, 扫频光源的中心波长 1325 nm , 相干长度 6 mm , 成像深度可达 3 mm 。光源发出的光经耦合器分别进入

样品臂和参考臂, 照射样品反射回来的后向散射光经过样品臂与参考臂的参考光发生干涉。平衡探测器对干涉光信号进行光电转换, 之后将转换后的电信号传入计算机进行处理。处理后得到的皮肤三维 OCT 图像大小为 $3.75 \text{ mm} \times 3.75 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} (x \times y \times z)$ 。二维横截面图像采集速度为每秒 1.6×10^5 A-scan, 每幅三维图像的采集时间为 8 s 。为了抑制散斑噪声, 每个 A-scan 重复采集 4 次取平均值。系统分辨率为 $25 \mu\text{m}$ (横向) $\times 12 \mu\text{m}$ (纵向)。

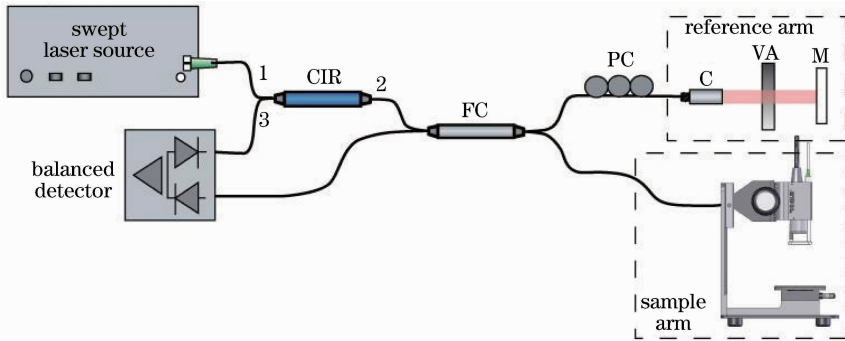


图 2 SSOCT 系统结构图

Fig. 2 Schematic diagram of SSOCT system

3.2 实验设计

采用 OGTT, 被测试者为 3 名健康志愿者。实验前禁食 8 h , 实验开始时口服溶于 250 ml 含 75 g 葡萄糖的水溶液, 5 min 内服用完毕。每幅 OCT 三维图像采集间隔时间为 20 s , 采集区域为手前臂内侧皮肤。在实验过程中, 通过探头集成的温度传感器和薄膜压力传感器监测皮肤被测区域附近的温度和皮肤压力变化情况, 以保持测试条件稳定。利用图像识别算法, 保证扫描的皮肤被测区域不变。使用罗氏便携式血糖仪测量采集的指血作为标定参考值。

对于同一人, 在其不同身体部位, 皮肤同一层内的组织分布也并不完全相同, 具有一定的随机性。因此, 关于 OCT 无创血糖标定一般需要满足如下条件: 1) 不同的人在进行光学无创血糖检测前, 都需要进行单独的标定, 即标定数据仅适用于个人且不能通用, 这是由于人的个体差异性及其皮肤内部组织物质分布的随机性所决定的; 2) 通过一定的方法(例如图像识别技术), 选定皮肤某一固定区域作为检测对象; 3) 在选定区域内, 计算不同深度皮肤组织随血糖变化的散射系数, 并利用一定的算法找出散射系数与血糖变化相关性高的组织区域用于标定及后续的血糖值预测等。

4 结果与讨论

人体皮肤具有复杂的物质组成及结构分布, 主要由表皮层、真皮层和皮下组织构成。由于皮肤各层的组织成分不同, 其不同层内组织物质光学性质随血糖变化的相关性、变化量亦有不同。此外, 由于人的个体差异性, 不同人的皮肤厚度、皮肤各层区域深度、同一层内的组织物质分布均有所差异。甚至

图 3 为三名志愿者的血糖值与其皮肤不同深度区域散射系数相关性标定图, 其中图 3(a) 和 (b) 为志愿者 I 手前臂皮肤不同部位 A 和 B 的分析结果。标定计算范围为皮下 $0.1 \sim 1 \text{ mm}$ 。纵坐标表示标定区域的起点位置, 位移量为 0.1 mm 。横坐标表示为所计算相关区域的深度范围, 这里设定的初始间隔为 0.1 mm , 即从起点位置开始, 沿皮肤深度 z

方向分别计算厚度为 0.1 mm (1 倍间隔)、0.2 mm (2 倍间隔)、0.3 mm (3 倍间隔)……区域内的散射系数与标定血糖值的相关性,直到计算至深度为 1 mm 的终点位置时结束。利用编写的 Matlab 程序 (Matlab R2008a) 进行相关性分析运算,计算得到的相关图中红色部分表示正相关区域,蓝色部分表示负相关区域。

三名志愿者在皮肤深度 0.1~0.2 mm 范围内,散射系数与血糖变化均为负相关性,此区域为表皮层与真皮层浅层的交界区域,主要物质包含组织间隙液及一定量的血液,属于液态脂质物质,因此,其散射系数随血糖变化的相关性与英脱利匹特 (Intralipid) 组织模拟液类似^[9],主要表现为负相关性。而在真皮层范围内(0.2~1.0 mm),每个人的相关性区域分布并不相同。而且,对于志愿者 I,其

皮肤不同部位的相关性区域随深度变化也有所差异,其原因主要是由于真皮层内组织种类较多且分布位置不同。在真皮层范围内,主要包含胶原纤维束、基质、组织间隙液、毛细血管等组织物质。胶原纤维束主要组成部分为胶原蛋白,固态纤维束的排列多与皮肤表面平行,而在胶原纤维束之间充斥着基质、组织间隙液等液态脂质物质以及毛细血管等。由于上述组织的物质组成不同,因此不同组织光学性质与血糖变化的正负相关性也不尽相同。所以,在真皮层内既有正相关区域也有负相关区域,且相关系数 $-1 < R < 1$ ^[10]。相关性区域图实质上代表了不同组织在真皮层深度方向上的分布情况。由于这些组织在真皮层内分布具有一定的随机性,因此对于不同的人或者不同部位的皮肤区域,其计算得到的相关性区域分布结果必然有所差异。

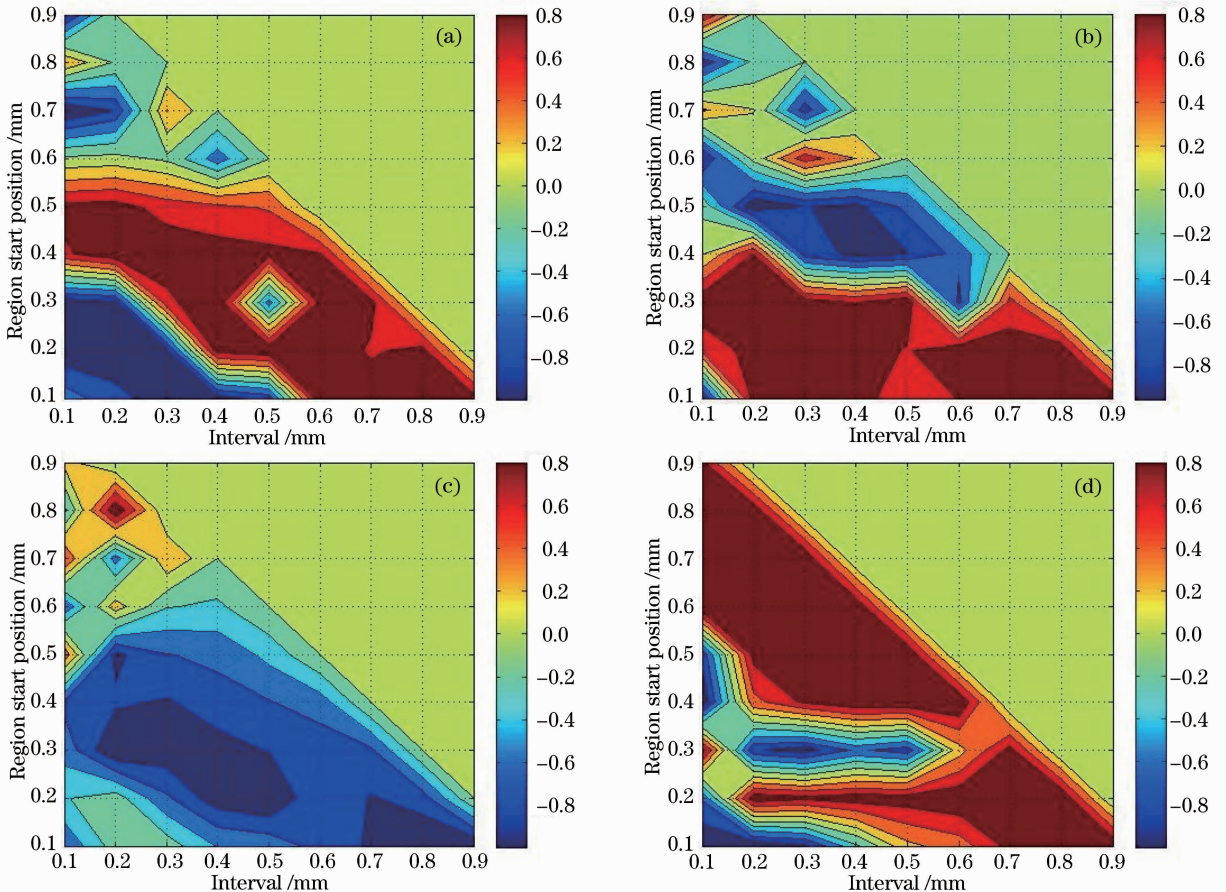


图 3 (a),(b) 志愿者 I 手前臂皮肤不同部位、(c) 志愿者 II 和 (d) 志愿者 III 在皮肤不同深度区域散射系数与血糖值的相关性标定分析图

Fig. 3 Correlation between blood glucose concentration and scattering coefficient calculated at different regions of (a), (b) volunteer I, at different depths of (c) volunteer II and (d) volunteer III (d)

表 1 和表 2 分别为 OGTT 实验中,志愿者 I 在手臂皮肤不同位置 A 和 B 深度区域散射系数与标定血糖值的相关性计算结果。在位置 A 处,其皮下

0.3~0.7 mm 区域内正相关系数达到最大值 0.997,此区域包含真皮层,乳头层和网状层。皮下 0.7~0.8 mm 范围内为最大负相关区域,相关系数

-0.998,从相关性分析此区域包含的物质主要为组织间液或基质^[11]。在位置 B 处,最大负相关区域为皮下 0.5~0.7 mm,相关系数-0.951,此区域位于真皮层网状层内。在皮下 0.3~0.5 mm 区域正相关性达到最大,相关系数为 0.995。志愿者 II,最大负相关区域为皮下 0.2~0.7 mm,相关系数

-0.996。皮下 0.8~1.0 mm 为最大正相关区域,相关系数为 0.996。而对于志愿者 III,负的高相关区域分别为皮下 0.1~0.3 mm、0.4~0.5 mm 处,正的高相关区域为皮下 0.3~0.4 mm、0.5~1.0 mm 处,此 4 个区域相关系数绝对值均大于 0.950。

表 1 志愿者 I 手前臂皮肤 A 部位散射系数与 OGTT 标定血糖值相关性计算结果,对应图 3(a)

Table 1 Calculated results of correlation analysis between blood glucose concentration and scattering coefficient of forearm skin in measured site A of volunteer I. The results are corresponding to the Fig. 3(a)

Region start position /mm	Interval /mm								
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
0.9	-0.866								
0.8	0.384	-0.024							
0.7	-0.998	-0.792	0.409						
0.6	0.029	0.082	-0.035	-0.505					
0.5	0.871	0.884	0.721	0.653	0.579				
0.4	0.762	0.977	0.924	0.888	0.858	0.819			
0.3	-0.936	-0.850	0.746	0.997	-0.492	0.890	0.866		
0.2	-0.937	-0.975	-0.867	0.919	0.967	0.984	0.769	0.877	
0.1	-0.507	-0.707	-0.952	-0.929	-0.732	0.961	0.929	0.896	0.865

表 2 志愿者 I 手前臂皮肤 B 部位散射系数与 OGTT 标定血糖值相关性计算结果,对应图 3(b)

Table 2 Calculated results of correlation analysis between blood glucose concentration and scattering coefficient of forearm skin in measured site B of volunteer I. The results are corresponding to the Fig. 3(b)

Region start position /mm	Interval /mm								
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
0.9	0.857								
0.8	-0.744	-0.157							
0.7	0.429	0.208	-0.709						
0.6	-0.831	0.072	0.725	0.395					
0.5	-0.061	-0.951	-0.793	-0.846	-0.554				
0.4	0.172	0.809	-0.684	-0.853	-0.808	-0.535			
0.3	0.950	0.995	0.912	0.793	0.967	-0.673	0.681		
0.2	0.654	0.882	0.937	0.912	0.781	0.973	0.905	0.951	
0.1	-0.867	0.877	0.864	0.921	0.619	0.805	0.947	0.813	0.928

从表中可以看出,对于皮肤不同深度区域,其相关系数正负性和数值大小主要取决于区域内的物质组成。由于真皮层内不同类型的组织随血糖变化相关性并不相同,因此若某深度区域内主要组成物质为血糖正相关性组织,则计算得到的相关系数为正值,且血糖正相关性组织物质所占比例越多,相关系数绝对值也越大,对于负相关区域也是如此。若皮肤某一深度区域内血糖正负相关性组织物质所占比例基本相同,则此区域相关系数很小,例如对于位置 A 处皮下 0.6~0.8 mm 区域,相关系数小于 0.1,可以认为此区域无相关性,无法用于后续的血糖值预测计算。

5 结 论

光学相干层析技术可以对组织不同深度区域的光学特性参数变化进行精确测量。提出一种基于 OCT 的无创血糖检测相关性标定分析法,通过对在体实验数据(OGTT)进行分析表明,此算法可以最大限度地排除来自皮肤其他层无关信号的干扰,从而得到散射系数与血糖变化最相关的组织区域来用于标定和进行后续的血糖值预测等方面应用。相关性标定分析算法通过筛除皮肤中无关区域组织信号对计算的影响,提高了血糖预测精度,满足了实际人体血糖浓度测量应用中的要求。

参 考 文 献

- 1 Wang Zhen, Zhang Hong, Shen Xuhui, *et al.*. The study on the risk factors for pre-diabetes and diabetes[J]. Chinese J Diabetes, 2012, 20(6): 421—423.
王 珍, 张 红, 沈旭慧, 等. 糖尿病前期与糖尿病相关因素的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(6): 421—423.
- 2 Wu Chunyang, Lu Qipeng, Ding Haiquan, *et al.*. Noninvasive blood glucose sensing with near-infrared spectroscopy based on interstitial fluid[J]. Acta Optica Sinica, 2013, 33(11): 1117001.
吴春阳, 卢启鹏, 丁海泉, 等. 利用人体组织液进行近红外无创血糖测量[J]. 光学学报, 2013, 33(11): 1117001.
- 3 Chong Bo, Zhu Yongkai. Method to improve axial resolution of spectral domain optical coherence tomography[J]. Acta Optica Sinica, 2013, 33(2): 0217001.
崇 博, 朱永凯. 谱域光学相干层析系统轴向分辨率提高方法[J]. 光学学报, 2013, 33(2): 0217001.
- 4 Rinat O Esenaliev, Krill V Larin, Irina V Larina, *et al.*. Non-invasive monitoring of glucose concentration with optical coherence tomography[J]. Opt Lett, 2001, 26(13): 992—994.
- 5 Robert A Gabbay, Surendra Sivarajah. Optical coherence tomography-based continuous noninvasive glucose monitoring in patients with diabetes[J]. Diabetes Technology & Therapeutics, 2008, 10(3): 188—193.
- 6 Nan Nan, Bu Peng, Guo Xin, *et al.*. Three-dimensional full-range complex Fourier domain optical coherence tomography system for vivo imaging of human skin[J]. Chinese J Lasers, 2012, 39(7): 0704002.
南 楠, 步 鹏, 郭 昕, 等. 三维全深度复频域光学相干层析成像系统及其对人体皮肤的在体成像[J]. 中国激光, 2012, 39(7): 0704002.
- 7 Yasuaki Hori, Yoshiaki Yasuno. Automatic characterization and segmentation of human skin using three-dimensional optical coherence tomography[J]. Opt Express, 2006, 14(5): 1862—1877.
- 8 A Bhandari, B Hamre, Ø Frette, *et al.*. Modeling optical properties of human skin using Mie theory for particles with different size distributions and refractive indices [J]. Opt Express, 2011, 19(15): 14549—14567.
- 9 R Poddar, S R Sharma, J T Andrews, *et al.*. Correlation between glucose concentration and reduced scattering coefficients in turbid media using optical coherence tomography[J]. Current Science, 2008, 95(3): 340—344.
- 10 Veronika V Sapozhnikova, Roman V Kuranov, Inga Ciceņaite, *et al.*. Effect on blood glucose monitoring of skin pressure exerted by an optical coherence tomography probe[J]. J Biomedical Opt, 2008, 13(2): 021112.
- 11 Mohamad G Ghosn, Narendran Sudheendran, Mark Wendt, *et al.*. Monitoring of glucose permeability in monkey skin in vivo using optical coherence tomography[J]. J Biophotonics, 2010, 3(1—2): 25—33.

栏目编辑: 韩 峰