基于可调谐脉冲激发的血糖浓度光声无损检测研究

任重1.2 刘国栋1 黄振1

¹江西科技师范大学光电子与通信重点实验室,江西南昌 330038 ²南昌大学机电工程学院,江西南昌 330031

摘要 利用光声技术对血糖浓度无损检测进行了初探,搭建了一套可调谐脉冲激光器激发、聚焦超声探测的光声无 损血糖检测系统,采用前向探测模式、前置预放大、GPIB-USB总线传输和 Lab VIEW 软件开发平台,实现了葡萄糖水 溶液的光声信号实时采集。实验得到了质量浓度为 0~300 mg/dL 的葡萄糖水溶液的实时光声信号,并在 1300~2300 nm 近红外波段内对不同浓度的葡萄糖溶液进行波长间隔 10 nm 的连续扫描激发,得到不同浓度在不同激发波 长下的光声峰峰值。利用差分和一阶导数谱方式得到葡萄糖特征吸收波长,对优选的多个特征波长利用最小二乘 拟合算法建立了浓度和光声峰峰值数学校正模型,并对多个特征波长下建立的校正模型进行浓度反演对比,以预 测均方根误差最小为标准,筛选出两个浓度预测结果相对较好的特征波长。

关键词 医用光学; 血糖浓度; 光声检测; 可调谐脉冲激光器; 均方根误差

中图分类号 0436.1 文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201643.0204001

Study on Photoacoustic Noninvasive Detection for Blood Glucose Concentration Based on Tunable Pulsed Laser

Ren Zhong^{1,2} Liu Guodong¹ Huang Zhen¹

¹Key Laboratory of Photoelectron and Communications, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang, Jiangxi 330038, China

²College of Mechanical and Electrical Engineering, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330031, China

Abstract A preliminary research of noninvasive monitoring of blood glucose concentration is performed using the photoacoustic detection technique, and a noninvasive photoacoustic detection system is established. A tunable pulsed laser is used as the excitation source and a confocal ultrasonic transducer is used to capture the photoacoustic signal of glucose concentrations. The pre-amplifier, data transmission based on GPIB-USB bus and virtual instruments developing software LabVIEW are used in this system. The time-resolved photoacoustic signals for the glucose solutions with concentration from 0 mg/dL to 300 mg/dL are acquired based on the established photoacoustic detection system. The glucose solutions with different concentrations are scanned by the tunable pulsed laser with output wavelength from 1300 nm to 2300 nm and with interval of 10 nm, and the photoacoustic peak-to-peak values are obtained. In order to obtain the characteristic wavelengths of the glucose solution model between glucose concentrations and photoacoustic peak-to-peak values is established by means of linear least square fitting algorithm for the optimized characteristic wavelengths, and the glucose concentrations are inverted. Two better characteristic wavelengths are chosen based on the minimum root mean square error.

Key words medical optics; blood glucose concentration; photoacoustic detection; tunable pulsed laser; root mean square error

OCIS codes 170.4580; 120.3890; 040.1880; 120.4290; 140.3538

收稿日期: 2015-05-20; 收到修改稿日期: 2015-10-20

基金项目:国家自然科学基金(61068002)、江西省自然科学基金(20151BAB202011)、江西省科技支撑计划(20132BBG70103)、 青年拔尖人才自然科学基金(2014QNBJRC004)、江西省2011协同创新中心项目

作者简介:任 重(1981—), 男, 博士, 副教授, 主要从事光电子学方面的研究。E-mail: renzhong0921@163.com

1 引 言

无损血糖检测具有快速、准确和无创等优点,应用前景广阔。近年来,已有多种无损血糖检测技术的相关报道^[1-4],其中近红外光谱法^[5-6]是比较具有代表性的方法,取得了一定研究进展,但受到组织光散射和干扰因素众多等技术瓶颈的制约。光声技术^[7]是一种光致超声融合检测技术,兼具了光学高分辨率和超声高对比度的特点。由于采集的是光致超声信号,从原理上避开了散射光对血糖信号的干扰。20世纪80年代以来,不断有血糖光声检测的报道^[8-14]。MacKenzie等^[15]首次利用可调谐Nd:YAG激光器光声系统来检测血糖。Shen等^[16]使用类似的激光激励系统以及时域光声技术测量了葡萄糖溶液的光吸收系数。Zhao等^[17-19]对溶液和软组织的光声机理进行了较为系统的研究,并利用激光二极管和超声探测器实现了血糖浓度的离体和在体检测。Matti等^[20]使用脉冲激发光声技术对猪全血的浓度进行了离体检测。Christison等^[21]首次使用了中红外波段的光声技术来检测血糖浓度,但由于组织的强吸收和穿透深度低,检测效果不太理想。目前对血糖光声特征波长的选取依然处于探索阶段,如选取波长为905 nm^[17-19]、532 nm和1064 nm^[7,20]、1700 nm^[21]、670 nm^[23]等。以上研究大多是直接针对某单个波长开展的,没有对一个波段范围内的血糖特征波长进行比对,并且对血糖浓度的光声检测大多采用光声幅值进行分析,由于光声幅值信号容易受到仪器稳定性和环境等因素的干扰,从而影响了血糖测量准确度。

为了选取血糖特征波长的同时提高血糖检测精度,本文在近红外波段1300~2300 nm范围内使用脉冲激 光波长扫描激发方法,得到等间隔波长下多个不同浓度的血糖光声峰峰值。利用光声峰峰值作为数据分析 对象,成功地构建了一套波长可调脉冲激光器激发、聚焦超声前向探测的葡萄糖浓度检测装置。通过实验 研究了葡萄糖水溶液的光声机理,作为后续在体血糖光声无损检测的基础。实验充分验证了葡萄糖溶液中 声速随着葡萄糖浓度的增大而增大,也验证了弱浓度下葡萄糖溶液的光声源符合柱状模型^[21]。通过对多个 不同浓度下的血糖光声峰峰值进行差分和一阶求导运算,得到葡萄糖光声信号的特征吸收波长。利用最小 二乘线性拟合算法,对每个特征波长建立光声峰峰值与浓度梯度的数学校正模型,经过光声峰峰值反演推 算浓度以及浓度预测误差均方根值对比,筛选出了两个均方根误差(RMSE)相对较小的特征波长。

2 实验装置和材料

实验装置原理图如图1所示。



图1 光声无损检测实验装置

该装置中激光器为Nd:YAG抽运的光学参量振荡器(OPO)可调谐脉冲激光器(OPOletteTM, 532 II, OPOTEK Inc., 美国),输出波长范围为600~2500 nm,脉冲重复频率为20Hz,脉冲持续时间约为10 ns。采用中心响应频率为9.52 MHz的聚焦超声探测器(I1P10NF40, Doppler, 中国)探测光声信号。光声信号预处理由电压信号前置放大器(5678, Olympus, 日报, 增益为40 dB, 带宽为50~40000 kHz)放大, 双通道数字示波器(54642D, Agilent, 美国)用于触发单点或连续采集光声电信号。采用 GPIB I/O 数字卡(GPIB-USB-HS, National Instruments, 美国)连接数字示波器和计算机,用于采样数据的高速传输。采用软件 LabVIEW (Version.8.0, National Instruments, 美国)用于控制数据采集、峰峰值参数测量和数据存储等操作。在实验中采用葡萄糖水溶液循环装置来模拟人体血管中流动的血液。该装置由一小型水泵、硅胶软管(内直径约为

Fig.1 Experimental setup of photoacoustic noninvasive detection

2 mm)、石英微量流动池(内宽度和厚度分别为12 mm和2 mm,光程长为5 mm,容量为50 μL)和烧杯(200 mL) 连接构成。该血糖光声检测系统的重复信噪比优于4000。

实验前,OPO脉冲激光器已经提前预热约1h,用于消除激光器能量输出不稳定因素。配制质量浓度分 别为0、50、100、150、200、250、300 mg/dL的葡萄糖水溶液,将这7份葡萄糖水溶液按质量浓度由小到大的顺 序依次进行实验,每次更换不同浓度葡萄糖水溶液之前,用纯净蒸馏水充分冲洗干净,并将纯净蒸馏水的光 声信号作为每个质量浓度的背景参考,以克服信号漂移给测量带来的干扰。实验温度控制在(20±0.5)℃。

3 实验结果及分析

3.1 相同激发波长下不同浓度溶液的光声实验

为了验证搭建的光声血糖检测装置的有效性,并验证血糖光声信号产生的机理和时域光声信号的形貌 特点,首先对葡萄糖水溶液的光声信号进行探测。实验中,每次采集的光声数据均通过512次平均。图2为 不同质量浓度葡萄糖水溶液的光声信号。



图2 不同质量浓度葡萄糖水溶液的时域光声信号

Fig.2 Time-resolved photoacoustic signals of glucose solutions with different concentrations

从图2可知,在同一激励波长下,不同质量浓度的葡萄糖水溶液实时光声信号的形貌走势均符合正弦曲 线形式,即在一个光声信号周期内存在先上升后下降,然后再上升的走势,这与文献[22,24]结果一致。但随 着浓度的增高,光声信号的幅值有所增大,并且光声信号峰值的位置向左移动,即光声激发源到超声探头的 传输时间缩短。由于在激励波长不变的前提下,光声激发源位置相对固定不变,由此可推导出,随着葡萄糖 浓度的增高,声音在葡萄糖溶液中的传播速度增大。从图2可知,葡萄糖水溶液的光声信号峰值约处于 t= 8.6 μs附近,根据超声在水中的传播速度可得光声源与超声探头的距离约为12.5 mm,根据比色皿的内直径 和厚度可知葡萄糖光声源的深度约为1.5 mm。由于脉冲激光器发出的激光束经过准直和聚焦后的直径为 微米量级,远小于上述葡萄糖光声源的深度,根据文献[16,24-28]关于光吸收系数较弱的溶液的光声机理理 论可知,当脉冲激光器的脉冲持续时间(纳米量级)远小于超声信号弛豫时间(微米级),且激光束的直径远小 于光声源的深度时,光吸收系数较弱的溶液产生的光声信号符合柱状模型。故本研究中葡萄糖水溶液产生 的光声机理符合柱状模型。

3.2 确定葡萄糖特征波长实验

为了确定葡萄糖光声特征吸收波长,对多种质量浓度的葡萄糖水溶液,采用脉冲激光器输出波长扫描 方式,脉冲激光器的输出波长选择近红外波段1300~2300 nm范围,扫描波长间隔为10 nm,并利用每个波长 下的葡萄糖光声信号峰峰值作为研究对象,经多次实验取平均值后,质量浓度为0、100、200、300 mg/dL的葡 萄糖水溶液在1300~2300 nm扫描波长下的峰峰值如图3所示。

从图 3 可知, 光声峰峰值随着葡萄糖质量浓度的增加而增加, 且葡萄糖水溶液的光声峰峰值趋势与蒸馏 水的光声峰峰值趋势大体相同, 扫描整个 1300~2300 nm 波段, 出现了两处最大峰峰值点, 分别在波长 1470 nm 和 1940 nm 处, 根据文献[1, 4-6]可以确定这两个波长为蒸馏水的特征吸收波长。

为了得到葡萄糖的特征吸收波长,对图3使用了差谱技术,将质量浓度为100、200、300 mg/dL葡萄糖水 溶液的每个波长光声峰峰值减去蒸馏水对应波长的峰峰值,得到的差谱峰峰值如图4(a)所示。为了更加准 确地找出葡萄糖特征波长,对图4(a)再进行一阶求导,得到的一阶导数谱^[29-30]如图4(b)所示。



Fig.4 Characteristic wavelengths of glucose solutions. (a) Difference spectra of photoacoustic peak-to-peak values; (b) first order differential derivative

从图4的联合差谱波形和差谱一阶导数波形,可初步判定波形中突出部分为葡萄糖光声信号较强位置, 并以此来确定葡萄糖特征吸收波长,分别为1410、1510、1890、2020、2130 nm。

3.3 葡萄糖质量浓度预测建模

为了从上述初选的特征波长中确定最优的特征波长,根据上述不同波长采集不同质量浓度下的葡萄糖 水溶液光声峰峰值,如表1所示。

表1 特征波长下不同质量浓度葡萄糖水溶液的光声峰峰值

	1 1	8			8
Wavelength /nm	50 mg/dL	100 mg /dL	150 mg/dL	200 mg /dL	250 mg/dL
1410	3695	3975	4066	4195	4360
1510	3316	3496	3588	3732	3785
1890	3066	3168	3145	3156	3711
2020	2705	2920	2850	2836	3145
2130	1684	1633	1680	1754	1762

Table 1 Photoacoustic peak-to-peak values of glucose solutions with different concentrations at characteristic wavelengths

对表1中每个特征波长下不同质量浓度所对应的光声峰峰值,利用线性回归拟合算法得到每个特征波 长对应的葡萄糖质量浓度与光声峰峰值之间的关系,如图5(a)~(e)所示。

根据每个特征波长建立线性回归模型^[31-32],通过反演可以得到光声峰峰值对应的葡萄糖预测质量浓度。为了验证每个波长对应的预测模型的准确度,通过所建立的模型,可以预测表1中每个波长下的光声峰峰值对应的葡萄糖质量浓度,结果如表2所示。表中RMSE为均方根误差。

从图 5 建模效果和表 2 的葡萄糖质量浓度预测均方根误差来看,特征波长为 1410 nm 和 1510 nm 的建模 效果和质量浓度预测准确度比其他波长好,所得到的均方根误差约为 13.26 mg/dL 和 12.14 mg/dL,相似系数 (*R*²)分别为 0.9831 和 0.9856。这两个特征波长下的预测质量浓度与实际质量浓度值如图 6 所示。综上分析 可知,虽然所构建的血糖光声无损检测系统受到系统仪器、温度和噪声等的干扰,但与家用血糖仪的检测精



图 5 不同特征波长下葡萄糖质量浓度与光声峰峰值的拟合建模。 (a) 1410 nm; (b) 1510 nm; (c) 1890 nm; (d) 2020 nm; (e) 2130 nm Fig.5 Model building between concentrations and photoacoustic peak-to-peak values at different characteristic wavelengths. (a) 1410 nm; (b) 1510 nm; (c) 1890 nm; (d) 2020 nm; (e) 2130 nm

度相比,1410 nm 和 1510 nm 这两个特征波长所预测的葡萄糖质量浓度相关度和测量平均误差分别控制在

95%和±10%~±13%,在一定程度上满足血糖检测的精度要求。

表2 不同波长下的葡萄糖质量浓度预测值与实际值

Table 2 Predicted values and actual values of glucose concentrations for different characteristic wavelengths

Wavelength	50	100	150	200	250	RMSE	R^2
/nm	/(mg/dL)	/(mg/dL)	/(mg/dL)	/(mg/dL)	/(mg/dL)	/(mg/dL)	
1410	32.84	123.16	152.52	194.13	247.35	13.26	0.9831
1510	36.12	112.78	151.96	213.29	235.86	12.14	0.9856
1890	78.33	118.23	109.23	113.54	330.67	57.93	0.7735
2020	33.04	168.09	124.12	115.33	309.42	57.08	0.7781
2130	116.43	24.37	109.21	242.78	257.22	52.30	0.840





Fig.6 Predicted concentrations of glucose solutions at characteristic wavelengths of 1410 nm and 1510 nm

4 结 论

血糖无损检测技术是监测和控制血糖发展的必然趋势。构建了一套基于可调谐脉冲激光器激发的血糖 光声无损检测系统,并成功进行了葡萄糖水溶液的光声信号检测实验。实验结果证实了该检测系统的可靠性, 并且验证了葡萄糖光声形貌符合双极性正弦波特点,且声速随着葡萄糖浓度的增大而增大。将纯水与不同浓 度的葡萄糖水溶液用脉冲激光器的近红外波段以间隔10 nm的波长进行激发,得到不同波长下不同浓度溶液 的光声峰峰值,然后利用差谱和一阶导数谱算法得到了葡萄糖特征波长。为了验证在特征波长下进行浓度预 测的有效性,对多个特征波长建立了浓度梯度与光声峰峰值的回归校正模型,并利用光声峰峰值反演得到预 测浓度。通过对比不同特征波长下每个校正模型对应的预测浓度均方根误差,筛选出了两个预测均方根误差 相对较小的特征波长。这两个特征波长与葡萄糖特征吸收光谱相比较而言存在一定的偏差,可能是测量条件 不够优化而造成的,但该系统及检测方法可以为在体血糖光声无损检测提供一定的参考和指导。

参 考 文 献

1 Su Ya, Meng Zhuo, Wang Longzhi, *et al.*. Correlation analysis and calibration of noninvasive blood glucose monitoring *in vivo* with optical coherence tomography[J]. Chinese J Lasers, 2014, 41(7): 0704002.

苏 亚, 孟 卓, 王龙志, 等. 光学相干层析无创血糖检测中相关性分析及标定[J]. 中国激光, 2014, 41(7): 0704002.

- 2 Narahara C D, Ishan B, Gajendra P S, et al.. Investigation of the specificity of Raman spectroscopy in non-invasive blood glucose measurements[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2011, 400(9): 2871-2880.
- 3 Ansari R R, Böckle S, Rovati L. New optical scheme for a polarimetric-based glucose sensor[J]. Journal of Biomedical Optics, 2004, 9 (1): 103-115.
- 4 Larin K V, Eledrisi M S, Motamedi M, et al.. Non-invasive blood glucose monitoring with optical coherence tomography: A pilot study in human subjects[J]. Diabetes Care, 2002, 25(12): 2263-2267.
- 5 Li Qingbo, Zhang Lu, Wang Riyan, *et al.*. Near-infrared spectroscopy measurement of glucose concentrations in an aqueous matrixfundamental study on noninvasive measurement method of human blood glucose concentration[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2004, 23(6): 561-601.

李庆波,张 鲁,汪日燕,等.葡萄糖水溶液浓度的近红外光谱测量法一人体血糖浓度无创伤测量方法基础研究[J].中国生物 医学工程学报,2004,23(6):561-601.

- 6 Li Q B, Li L N, Zhang G J. A nonlinear model for calibration of blood glucose noninvasive measurement using near infrared spectroscopy [J]. Infrared Physics & Technology, 2010, 53(5): 410-417.
- 7 Bednov A A, Savateeva E V, Oraevsky A A. Glucose monitoring in whole blood by measuring laser-induced acoustic profiles[C]. SPIE, 2003, 4960: 21-29.
- 8 Kottmann J, Rey J M, Sigrist M W. New photoacoustic cell design for studying aqueous solutions and gels[J]. Review of Scientific Instruments, 2011, 82(8): 084903.
- 9 Kottmann J, Rey J M, Luginbühl J, *et al.*. Glucose sensing in human epidermis using mid-infrared photoacoustic detection[J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3(4): 667-680.
- 10 Pleitez M A, Lieblein T, Bauer A, et al.. In vivo non-invasive monitoring of glucose concentration in human epidermis by mid-infrared pulsed photoacoustic spectroscopy[J]. Analytical Chemistry, 2013, 85(2): 1013-1020.
- 11 Kottmann J, Grob U, Rey J M, et al.. Mid-infrared fiber-coupled photoacoustic sensor for biomedical applications[J]. Sensors, 2013, 13 (1): 535-549.
- 12 Boulnois J L. Photophysical processes in recent medical laser developments: A review[J]. Lasers in Medical Science, 1986, 1(1): 47-66.
- 13 Ashton H S, MacKenzie H A, Rae P, et al.. Blood glucose measurements by photoacoustics[C]. AIP Conference Proceedings, 1999, 463: 570–572.
- 14 Quan K M, Christison G B, Mac Kenzie H A, *et al.*. Glucose determination by a pulsed photoacoustic technique: An experimental study using a gelatin-based tissue phantom[J]. Physics Medicine Biology, 1993, 38(12): 1991-1922.
- 15 MacKenzie H A, Ashton H S, Spiers S, *et al.*. Advances in photoacoustic noninvasive glucose testing[J]. Clinical Chemistry, 1999, 45(9): 1587-1595.
- 16 Shen Y, Lu Z, Spiers S, *et al.*. Measurement of the optical absorption coefficient of a liquid by use of a time-resolved photoacoustic technique[J]. Applied Optics, 2000, 39(22): 4007-4012.
- 17 Zhao Z, Myllylä R. The effects of optical scattering on pulsed photoacoustic measurement in weakly absorbing liquids[J]. Measurement Science and Technology, 2001, 12(12): 2172-2177.
- 18 Zhao Z, Myllylä R. Measuring the optical parameters of weakly absorbing, highly turbid suspensions by a new technique: Photoacoustic detection of scattered light[J]. Applied Optics, 2005, 44(36): 7845-7852.
- 19 Zhao Z. Pulsed Photoacoustic Techniques and Glucose Determination in Human Blood and Tissue[D]. Finland: University of Oulu, 2002.
- 20 Kinnunen M, Myllylä R. Effect of glucose on photoacoustic signals at the wavelength of 1064 and 532 nm in pig blood and intraliquid [J]. Journal of Physics D: Applied Physics, 2005, 38(15): 2654-2661.
- 21 Christison G B, MacKenzie H A. Laser photoacoustic determination of physiological glucose concentrations in human whole blood[J].

Medical and Biological Engineering and Computing, 1993, 31(3): 284-290.

30(4): 0430003.

- 22 Shen Y C, MacKenzie H A, Lindberg J, *et al.*. Time-resolved photoacoustics for glucose concentration measurement: Theory and experiment [C]. SPIE, 1999, 3863: 167–171.
- 23 Ling Mingsheng, Qian Zhiyu. Research for blood glucose concentration monitoring technique by photoacoustic spectroscopy[J]. Journal of Biomedical Engineering Research, 2006, 5(4): 217-223.

凌明胜, 钱志余. 血糖浓度光声光谱检测技术的研究[J]. 生物医学工程研究, 2006, 5(4): 217-223.

- 24 Nelson E T, Patel C K N. Response of piezoelectric transducers used in pulsed optoacoustic spectroscopy[J]. Optics Letters, 1981, 6(7): 354-356.
- 25 Tam A C. Application of photoacoustic sensing techniques[J]. Reviews of Modern Physics, 1986, 58(2): 381-431.
- 26 Patel C K N, Tam A C. Pulsed optoacoustic spectroscopy of condensed matter[J]. Reviews of Modern Physics, 1981, 53(3): 517-550.
- 27 Diebold G J, Sun T. Properties of photoacoustic waves in one, two, and three dimensions[J]. Acustica, 1994, 80(4): 339-351.
- 28 Lai H M, Young K. Theory of the pulsed photoacoustic technique[J]. Journal of the Acoustical Society of America, 1982, 72(6): 2000–2007.
- 29 He Junfeng, Kan Ruifeng, Xu Zhenyu, et al.. Derivative spectrum and concentration inversion algorithm of tunable diode laser absorption spectroscopy oxygen measurement[J]. Acta Optica Sinica, 2014, 30(4): 0430003. 何俊峰, 阚瑞峰, 许振宇, 等. 可调谐二极管激光吸收光谱氧气测量中的导数光谱处理与浓度反演算法研究[J]. 光学学报, 2014,
- 30 Dong Jingjing, Chen Juan, Ge Yanru, et al.. Nondestructive identification of Panax notoginseng and its analogues via laser Raman spectroscopy[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2014, 51(5): 053002.

董晶晶,陈 娟,戈延茹,等.激光拉曼光谱法无损鉴别三七及其伪品[J].激光与光电子学进展,2014,51(5):053002.

31 Dong Yongfang, Meng Yaoyong, Zhang Pingli, *et al.*. Accurate age estimation of bloodstains based on visible reflectance and genetic algorithm interval partial least squares[J]. Acta Optica Sinica, 2015, 35(8): 0830001.

董永芳, 孟耀勇, 张平丽, 等. 基于可见反射光谱和遗传区间偏最小二乘法的血迹年龄预测研究[J]. 光学学报, 2015, 35(8): 0830001.

32 Wang Fuyu, Zhao Jibin, Zhao Yuhui, *et al.*. Multiple regression analysis of the key parameters of laser engineering net shaping on residual stress[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2015, 52(1): 011403.

王福雨,赵吉宾,赵宇辉,等.影响激光近净成形残余应力的关键参数的多元回归分析[J].激光与光电子学进展,2015,52(1):011403. 栏目编辑:吴秀娟