

# 基于光声技术的血糖无损检测

丁宇, 姚清凯, 邓丽军, 任重, 黄振, 曾吕明\*, 刘国栋

江西科技师范大学光电子与通信重点实验室, 江西 南昌 330038

**摘要** 血糖无损检测技术已经成为生物医疗领域研究的一大热点, 光声技术基于组织内部的光学吸收差异性, 以超声作为媒介进行血糖检测, 从原理上避开了组织对光学强散射的干扰, 为血糖无损检测提供了一种高灵敏度的测量手段。对近年来血糖光声无损检测技术的发展进行了综述分析, 首先简要介绍了血糖光声检测的原理, 然后重点对国内外血糖光声检测系统按照激励源的不同进行分类介绍, 归纳了血糖光声检测的实验进展, 以促进国内血糖无损检测技术的发展。

**关键词** 医用光学; 光声技术; 血糖; 无损检测; 激励源; 糖尿病

中图分类号 R318.51

文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP55.030009

## Blood Glucose Noninvasive Measurement Based on Photoacoustic Technique

Ding Yu, Yao Qingkai, Deng Lijun, Ren Zhong, Huang Zhen, Zeng Lüming, Liu Guodong

Key Laboratory of Optics-Electronics and Communication, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang, Jiangxi 330038, China

**Abstract** Noninvasive blood glucose measurement has become a research hot-spot in biomedical field. Photoacoustic technique is an ultrasound-mediated blood glucose measuring method based on the intrinsic optical absorption properties of tissue, and the technique avoids the interference of high optical scattering in principle and provides a noninvasive and effective way with high sensitivity for the noninvasive blood glucose measurement. This paper reviews the development of the noninvasive blood glucose measurement. Firstly, the principle of blood glucose photoacoustic noninvasive measurement is introduced. Then, the blood glucose photoacoustic detection systems in the domestic and foreign are introduced according to the different excitation sources and the experimental progresses in blood glucose photoacoustic detection are summarized to promote the development of domestic blood glucose noninvasive measurement technique.

**Key words** medical optics; photoacoustic technique; blood glucose; noninvasive measurement; excitation source; diabetes

**OCIS codes** 000.1430; 110.5125; 170.1470; 170.6510

## 1 引言

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢功能紊乱的慢性疾病, 严重危害着人们的身体健康。糖尿病不是单一性疾病, 其引发的并发症不容忽视。根据

国际糖尿病联合会(IDF)2015年公布的数据, 全球糖尿病患者数量约为4.15亿。预计到2040年, 全球将会有6.42亿人患有糖尿病, 中国糖尿病患者数量也将达到1.51亿<sup>[1]</sup>, 如何控制和治疗糖尿病迫在眉睫。但是就目前的技术水平而言, 糖尿病尚无有

收稿日期: 2017-08-16; 收到修改稿日期: 2017-09-22

基金项目: 国家自然科学基金(11664011, 61650402, 61741570)、江西省自然科学基金(20171ACB20027, 20151BAB217025)、江西省科技支撑计划(20132BBG70033)、江西省教育厅科技计划(GJJ150790, GJJ150814)

作者简介: 丁宇(1994—), 男, 硕士研究生, 主要从事光声无损检测方面的研究。E-mail: 296836961@qq.com

导师简介: 刘国栋(1977—), 男, 博士, 教授, 主要从事光电检测方面的研究。E-mail: liuguodong95@163.com

\* 通信联系人。E-mail: zenglvming@163.com

效的根治手段,只能通过频繁监测血糖浓度配合药物或注射相应量胰岛素来控制血糖水平,以此来降低或延缓并发症的发病率<sup>[2]</sup>。目前临床上的方法是通过提取血液样本进行生化检测<sup>[3]</sup>,这种方法会给病人带来疼痛感,且容易发生二次感染,限制了血糖检测的频率,进而直接影响患者的治疗效果。因此,迫切需要采用无损的血糖检测技术来克服有损伤性检测的缺点,实现对血糖的实时监控。

到目前为止,已经出现了多款血糖无损检测的产品,例如:OptiScan Biomedical公司的OptiScan Biomedical、Integrity Applications公司的Glucotrack,以及尚在研发的Google隐形眼镜等。近些年,伴随着光学技术的迅速发展,已经出现了基于光学技术的血糖无损检测方法,例如:中(远)红外光谱法<sup>[4]</sup>、拉曼光谱法<sup>[5-6]</sup>、偏振光法<sup>[7]</sup>、光学相干层析法(OCT)<sup>[8-9]</sup>、近红外光谱分析法<sup>[10-11]</sup>等。但由于人体组织中的葡萄糖吸收信号非常微弱,且与人体中其他生化成分的吸收相互重叠和干扰,导致微弱的葡萄糖特征信号很难被提取,从而使得血糖光学无损检测技术尚有很多问题悬而未决。光声技术是一种基于光声效应的无损检测技术,被广泛应用于生物医学领域<sup>[12-21]</sup>。相比于纯光谱技术而言,光声技术具有以下优点:1)采用探测超声波来代替探测散射光子,克服了散射光对血糖检测的影响;2)利用超声波可以携带组织特性信息的特点,可用来研究测量组织内部血糖的光、热和声学参数。因此,光声技术成为了可用于血糖无损检测技术<sup>[22-25]</sup>的优选方法。自20世纪80年代以来,对光声无创血糖检测的研究从未间断<sup>[26-27]</sup>。如:Zhao等<sup>[28]</sup>对光声信号产生的原理以及光声信号的模型等进行了较为系统的研究,并且用半导体激光器和超声传感器设计了血糖检测系统<sup>[29]</sup>;Christison等<sup>[30]</sup>在中红外波段采用血糖光声技术进行血糖检测,但受组织液中水等成分强吸收性的干扰,导致激光的穿透深度低,检测效果不太理想;近年来还出现了利用中红外量子级联激光器作为激励源来进行血糖检测的研究报道<sup>[31-32]</sup>。本课题组<sup>[33-37]</sup>使用光学参量振荡器(OPO)可调谐激光器进行了葡萄糖浓度检测的研究,在特征波长下得到了较高的血糖浓度预测相似系数。

本文在简要介绍血糖光声检测原理的基础上,重点根据激励源的归类对国内外血糖光声检测系统进行了归纳和分析,对各类典型检测系统得到的实验结论进行了分析和总结。该综述从检测系统的角

度为血糖光声无损检测技术的发展理清了脉络,期望能促进血糖光声检测技术的发展。

## 2 光声技术的基本原理

光声技术采用脉冲激光照射人体组织,使组织中的特异性分子(如葡萄糖等)在吸收入射光能的情况下发生无辐射跃迁(振动和转动弛豫过程),并产生局部温升或释放热量。温度的瞬时变化导致局部体积胀缩而向外传导压力波,通过放置在皮肤表面的超声波传感器接收这种光声压信号,从而可探测出吸收体的光学特性。这种压力波的大小与组织中特性分子对激光能量的吸收程度直接相关,因此,光声技术可以用于研究组织中弱吸收成分的光学特性。当组织中的热传递时间远大于超声波传播时间时,光声信号的形成可以通过波动方程来描述<sup>[38]</sup>:

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{\nu^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2}\right)P = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial H}{\partial t}, \quad (1)$$

式中 $\nu$ 为声速; $t$ 为时间; $C_p$ 为比热容; $\beta$ 为热膨胀系数; $P$ 为光声压的幅值; $H$ 为单位体积、单位时间内的能量堆积量,与激光器的参数以及传输媒介的特点有关。

当脉冲激光照射光吸收能力较弱的液体时,光线会穿透液体,并形成圆柱形超声源,在Lai等<sup>[39]</sup>提出的光声理论模型中,光声压的幅值可以表示为

$$|P| \propto \frac{\alpha\beta\sqrt{\nu}}{C_p}, \quad (2)$$

式中 $\alpha$ 为光学吸收系数。葡萄糖浓度变化引起的光声信号的变化主要是组织光学吸收系数 $\alpha$ 以及组织的物理参数 $\Delta(\beta\sqrt{\nu}/C_p)$ 的改变。假设样品光学吸收系数、热膨胀系数、比热容以及声速的初始值分别为 $\alpha_0$ 、 $\beta_0$ 、 $C_{p0}$ 、 $\nu_0$ ,则光声信号在变化的葡萄糖浓度下可表示为

$$|P|' \propto (\alpha_0 + \Delta\alpha) \left[ \frac{\beta_0 \sqrt{\nu_0}}{C_{p0}} + \Delta \left( \frac{\beta\sqrt{\nu}}{C_p} \right) \right] = (\alpha_0 + \Delta\alpha) K \left( \frac{\beta_0 \sqrt{\nu_0}}{C_{p0}} \right), \quad (3)$$

式中 $K \left( \beta_0 \sqrt{\nu_0}/C_{p0} \right) = \left( \beta_0 \sqrt{\nu_0}/C_{p0} \right) + \Delta(\beta\sqrt{\nu}/C_p)$ 。

葡萄糖浓度改变带来的光声信号的变化量可以表示为

$$\frac{|P|' - |P|}{|P|} = \frac{K\alpha_0 + K\Delta\alpha - \alpha_0}{\alpha_0} = K - 1 + K \frac{\Delta\alpha}{\alpha_0}, \quad (4)$$

由(3)、(4)式可得,葡萄糖光声信号的变化主要来自两个方面的影响:浓度改变引发的样品光学吸收系数、声速及比热容等物理参数的变化。实验表明,葡萄糖溶液的比热容和声速都随着葡萄糖浓度的增加而呈线性增加<sup>[40]</sup>。因此可利用葡萄糖浓度不同带来的光声信号的差异建立预测拟合模型,用以分析两者之间的关联,进而可以获得组织内部血糖成分的浓度信息。

### 3 基于光声技术的血糖检测系统

血糖光声无损检测一般采用固体激光器或半导体激光器作为激励源,固体激光器有固定波长激光器与可调谐激光器,半导体激光器中的脉冲二极管和量子级联激光器使用得较多。

#### 3.1 基于固定波长激光器的血糖检测系统

2003年,Bednov等<sup>[41]</sup>使用波长为1064 nm和532 nm的固体激光器,对葡萄糖浓度与组织散射系数之间的关系<sup>[27]</sup>进行了验证,得到了样品光衰减的相对变化,证明了这种随着时间变化的光声技术用

于血糖定量检测的可行性。2005年,Kinnunen等<sup>[42]</sup>使用Nd:YAG固体激光器搭建了一套血糖光声检测系统,如图1(a)所示,激光器的工作波长为1064 nm和532 nm,脉冲宽度约为10 ns。入射激光经过准直和滤波后照射在装有实验样品(脂肪乳剂和猪血)的水槽中激发光声信号,由超声传感器接收光声信号并将其传输到放大器上,经过二级放大的光声信号被示波器采集到计算机中。由于脂肪乳剂与人体皮肤具有相似的高散射性,因此常被用来研究血糖的无损检测<sup>[38,43]</sup>。Kinnunen等<sup>[42]</sup>在实验中发现,血液中的葡萄糖引发的光声信号峰峰值的变化比脂肪乳剂引发的光声信号峰峰值的变化大,这与Kohl等<sup>[43]</sup>得到的结果一致。猪血中的葡萄糖光声信号在1064 nm和532 nm波长下与葡萄糖浓度之间的关系如图1(b)和图1(c)所示,在这两个波长下的非线性拟合的相似系数 $R^2$ 分别为0.9976和0.9749,可见,葡萄糖光声信号峰峰值的增加量在葡萄糖浓度变化的作用下呈现出非线性关系。

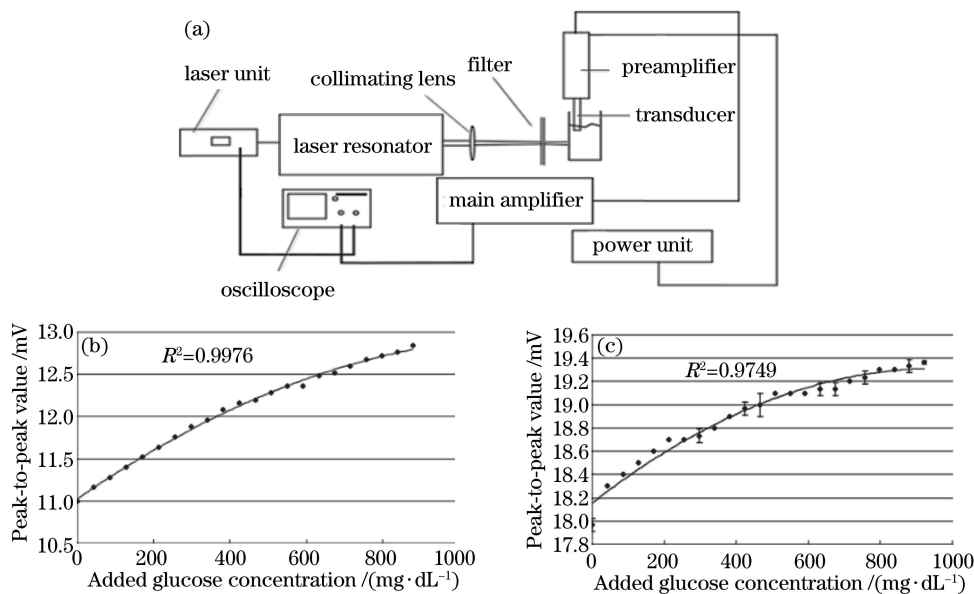


图1 (a) Kinnunen小组的血糖光声检测系统框图;(b)在1064 nm波长下,猪血中葡萄糖的光声信号与浓度之间的关系;(c)在532 nm波长下,猪血中葡萄糖的光声信号与浓度之间的关系

Fig. 1 (a) Block diagram of the blood glucose photoacoustic measurement system used by Kinnunen's group; (b) relationship between the blood glucose photoacoustic value and the concentration in pig whole blood at wavelength of 1064 nm; (c) relationship between the blood glucose photoacoustic value and the concentration in pig whole blood at wavelength of 532 nm

2016年,Zhao等<sup>[44]</sup>采用波长为1064 nm的Nd:YAG固体激光器设计了一套基于光声共振理论的系统实验模型,如图2(a)所示。通常,光声信号的强度及测量的灵敏度都比较低,而这种共振结

构通过光声池边界产生信号的叠加达到了放大光声信号的目的。在数据处理环节,为了更好地选取最优数据,选用快速傅里叶变换将光声信号转换到频域,消除了其他共振信号的干扰,通过数据回归拟合

得到了 0~100 mg/dL 浓度范围内的线性相关系数为 0.947,如图 2(b)所示。同年,Zhao 等<sup>[45]</sup>基于声速变化的血糖浓度检测方法,得到了如图 2(c)所示的不同浓度(40~4000 mg/dL)葡萄糖溶液下声速与温度之间的关系,并发现声速随着溶液浓度的增

加呈线性增加,随着温度升高呈单调增加,且声速与温度之间符合温度的二次曲线关系。此外,Zhao 等设计的系统所能够检测的葡萄糖溶液浓度差异为 20 mg/dL<sup>[44]</sup>,与目前实际的临床检测标准已比较接近。

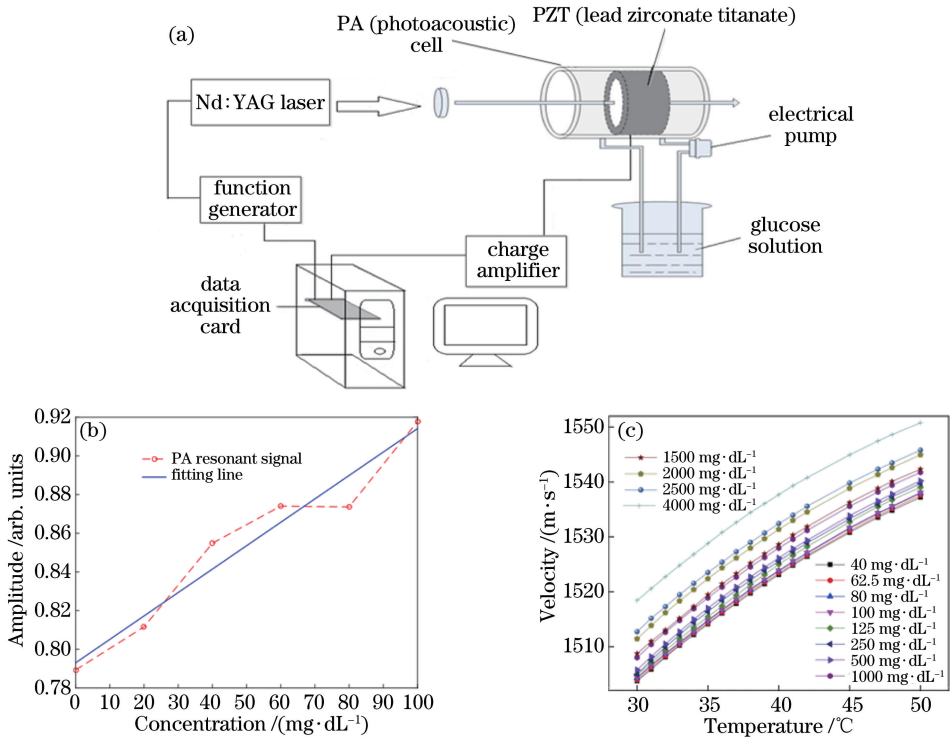


图 2 (a) Zhao 小组的血糖检测系统;(b) 0~100 mg/dL 范围内的实验结果;(c)不同溶液浓度下声速与温度的关系

Fig. 2 (a) Photoacoustic blood glucose determination system designed by Zhao's group; (b) experiment result of the glucose concentration from 0 to 100 mg/dL; (c) ultrasonic velocity versus temperature at different solution concentrations

### 3.2 基于 OPO 可调谐激光器的血糖检测系统

1999年,MacKenzie等<sup>[46]</sup>采用OPO可调谐激光器对血糖浓度测量的影响因素进行了分析,并通过活体实验对无损光声血糖测量的可行性进行了研究。2013年,本课题组<sup>[33-37]</sup>采用OPO可调谐激光器设计了如图3(a)所示的血糖光声无损检测系统,采用前向探测模式和LabVIEW软件开发平台实现了多浓度下葡萄糖水溶液光声信号的实时采集,得到的不同浓度葡萄糖水溶液的光声信号如图3(b)所示,并验证了葡萄糖光声信号符合双极性正弦波特点,这与Nissilä等<sup>[47]</sup>所得到的时域光声信号具有高度一致性。同时利用差谱与主成分回归算法筛选出了几组特征波长,优选了1410 nm和1510 nm波长作为葡萄糖的特征吸收波长,并以此建立了光声信号峰峰值与葡萄糖浓度之间的线性回归关系,如图3(c)所示,两个波长的线性回归拟合相似系数分别为0.9831和0.9856,相关度可达95%,测量平

均误差为10%~13%。目前本研究小组的研究主要侧重于三个方面:1)激光能量、探测频率和温度对葡萄糖光声检测的影响;2)检测系统的小型化,包括选用激光二极管作为激励源以及采用基于复合材料的微型传感器;3)开展以血液或活体作为实验样品的血糖检测实验。

### 3.3 基于激光二极管的血糖检测系统

1998年,Nissilä等<sup>[47]</sup>采用波长为1550 nm和905 nm的脉冲激光二极管作为激励源,研究了光声信号幅度和葡萄糖水溶液浓度的关系。研究不仅发现葡萄糖溶液的浓度变化会引起超声信号的变化,还发现了声速、热膨胀系数等物理参量对光声效应的影响,这充分表明光声法可以用于分析水溶液的性质以及可以用于检测弱吸收分子。1999年,Ahola等<sup>[48]</sup>选择波长为905 nm的脉冲激光二极管作为激励源对人体全血中葡萄糖浓度的光声检测进行了研究,得到了血液中典型光声信号以及血糖浓



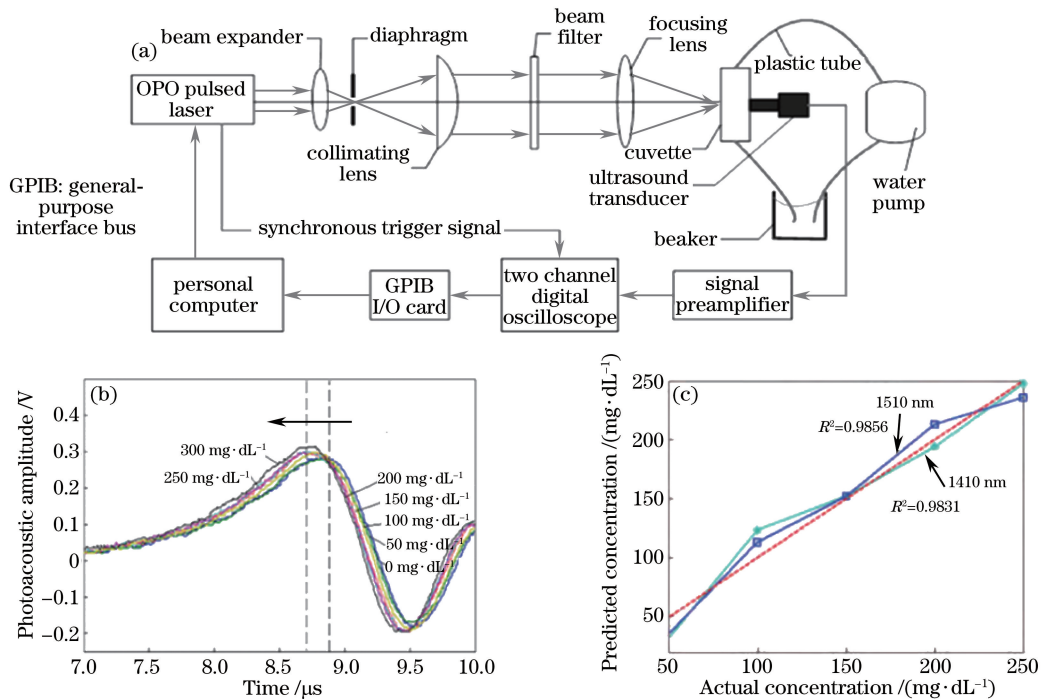


图3 (a)本课题组采用的血糖光声检测装置示意图;(b)不同质量浓度葡萄糖水溶液的时域光声信号;(c) 1410 nm和1510 nm特征波长的葡萄糖预测质量浓度

Fig. 3 (a) Schematic of our research group's photoacoustic noninvasive detection unit; (b) time-resolved photoacoustic signal of glucose solutions with different mass concentrations; (c) predicted mass concentration of glucose solutions at characteristic wavelengths of 1410 nm and 1510 nm

度与光声信号之间的线性变化关系。2002年,Zhao等<sup>[28,49]</sup>以波长为905 nm和1550 nm的两组脉冲激光二极管设计了一套光声检测系统,如图4(a)所示,采用蠕动泵连接试管和橡胶管来模拟血液循环系统,血液激发的光声信号通过传感器接收,再连接到前置放大器放大后,由数字示波器经1024次平均采集到计算机。实验样品选用葡萄糖水溶液、牛奶、组织样品以及全血分别进行检测,得到了不同研究对象的光声信号幅值与葡萄糖浓度之前的关系。实验发现,葡萄糖浓度每提高1%,光声信号的幅值提高2%,如图4(b)所示。其中, $V_{pp}$ 表示血糖光声信号的峰峰值大小。此外还发现新鲜血液中的光声信号与葡萄糖质量分数 $c$ 之间符合近似线性关系,如图4(c)所示,这表明葡萄糖浓度的增加会引发光声信号幅值增加的规律在血液中依然是满足的。但是图4(a)所示的系统存在缺点,该系统采用后向探测模式,在检测透明介质的样品时,激光会不可避免地穿透样品照射在超声传感器上,从而导致误差增大,可以通过变更侧向模式接收或采用中空传感器等方式来降低误差。

2015年,Pai等<sup>[50]</sup>采用波长为905 nm的脉冲激光二极管设计了一套便携式血糖监测系统,如图

5(a)所示,该激励源的脉宽为100 ns,输出最大功率为100 W,激发的超声信号经过低噪声放大器(LNA)放大后,通过现场可编程门阵列(FPGA)进行数据拟合处理及相关性分析。在活体实验中,选取志愿者的指尖作为实验部位,共得到196个测量数据,将实验得到的血糖值与常规血糖仪测得的结果进行对比,得到了克拉克误差网络(CEG)分析图,如图5(b)所示。其中,A区域代表临床的精确度,B区域代表良好,落在A、B区域在临床上是可以接受的,落在C、D、E区域比较危险,容易造成临床上误诊。该系统所得图5(b)中有133个(67.86%)数据位于A区域,194个(98.98%)数据位于A、B区域,测量结果的相对差平均值(MARD)为 $18.03\% \pm 23.16\%$ ,浓度绝对偏差(MAR)为23.75 mg/dL。同年,Pai等<sup>[51-52]</sup>在该系统的基础上增加了脉宽同为100 ns、波长为1550 nm激光二极管作为激励源。在实验数据处理过程中,将得到的光声信号波形划分成6块不同的区域,结合转换到的频域的光声信号进行特征分析和提取,然后用回归的方法加以校准,这次结果有了明显改善,171个(87.24%)数据位于A区域,余下的25个(12.76%)数据位于B区域,没有数据位于C、D、E区域,测量

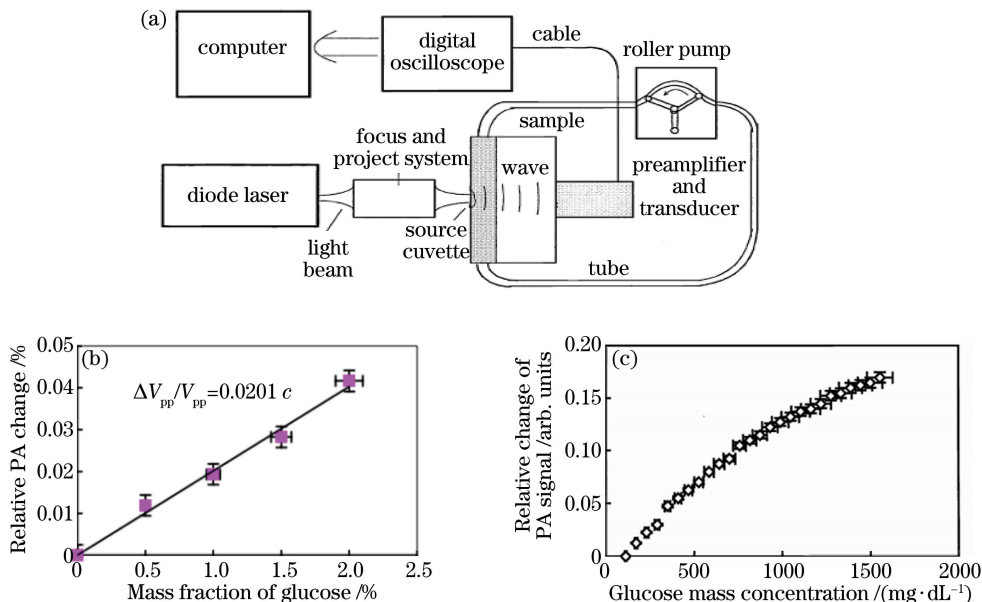


图 4 (a) Zhao 小组采用的血糖光声检测装置示意图; (b) 不同浓度葡萄糖水溶液光声信号的相对变化; (c) 新鲜血液中光声信号与葡萄糖质量浓度之间的关系

Fig. 4 (a) Diagram of the photoacoustic blood glucose detection apparatus used by Zhao's group; (b) relative photoacoustic change of glucose solution with different concentrations; (c) relationship between photoacoustic signal change and glucose mass concentration in the fresh blood sample

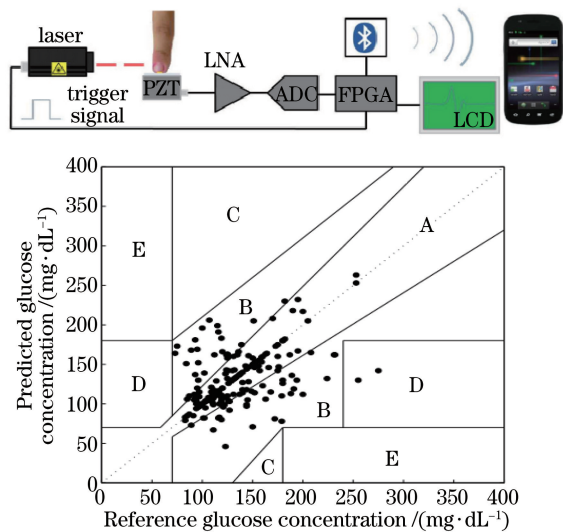


图 5 (a) Pai 小组的实验系统图<sup>[50]</sup>; (b) 30 名志愿者血糖的预测值与参考值的 CEG 分析图

Fig. 5 (a) Block diagram of experimental setup used by Pai's group; (b) Clarke error grid analysis plot showing a comparison of predicted blood glucose values and reference values from 30 subjects

结果的 MARD 为  $9.61\% \pm 10.55\%$ , MAD 为  $12.57 \text{ mg/dL}$ 。

### 3.4 基于量子级联激光器的血糖检测系统

2011 年, Kottmann 等<sup>[53-54]</sup> 采用量子级联激光器(波长范围  $1010 \sim 1095 \text{ cm}^{-1}$ ) 配合波长为

$940 \text{ cm}^{-1}$  的  $\text{CO}_2$  激光器作为测量参考设计了血糖监测系统, 如图 6(a) 所示。为了提高光声信号的强度, 设计了光声池, 测量的葡萄糖水溶液的灵敏度为  $100 \text{ mg/dL}$ 。实验测得了表皮中光声信号与葡萄糖溶液浓度之间的拟合曲线, 如图 6(b) 所示, 验证了光声信号与葡萄糖浓度之间存在线性关系, 并获得了如图 6(c) 所示的皮肤样品光声谱, 这表明即使在激光穿透深度较短的中红外波段依然可以进行血糖的无损检测。2013 年, Kottmann 等<sup>[55]</sup> 提出以光纤耦合的方式进行中红外波段的血糖光声检测, 设计了如图 6(d) 所示的光声池结构, 并在实验中获得了指尖和前臂的光声谱, 如图 6(e) 所示。研究发现, 指尖的光声信号强度要比前臂的光声信号强度大, 且在  $1034 \text{ cm}^{-1}$  和  $1080 \text{ cm}^{-1}$  附近存在葡萄糖吸收峰, 这与之前实验测得的葡萄糖特征吸收波长相吻合<sup>[54]</sup>, 该研究充分证明了以耦合光纤形式进行光声血糖检测的可行性。但由于目前光纤耦合的传输效率比较低, 实验得到的测量灵敏度只有  $140 \text{ mg/dL}$ , 无法满足实际血糖检测的需要。

2013 年, Pleitez 等<sup>[25]</sup> 采用量子级联激光器(波长范围  $1000 \sim 1220 \text{ cm}^{-1}$ ) 设计了如图 7(a) 所示的皮肤血糖检测系统, 并设计了如图 7(b) 所示的光声池<sup>[56]</sup>, 光声池内部包含两个大小不同的垂直相连的圆柱形腔体, 激光从较大的吸收腔进入照射在样品

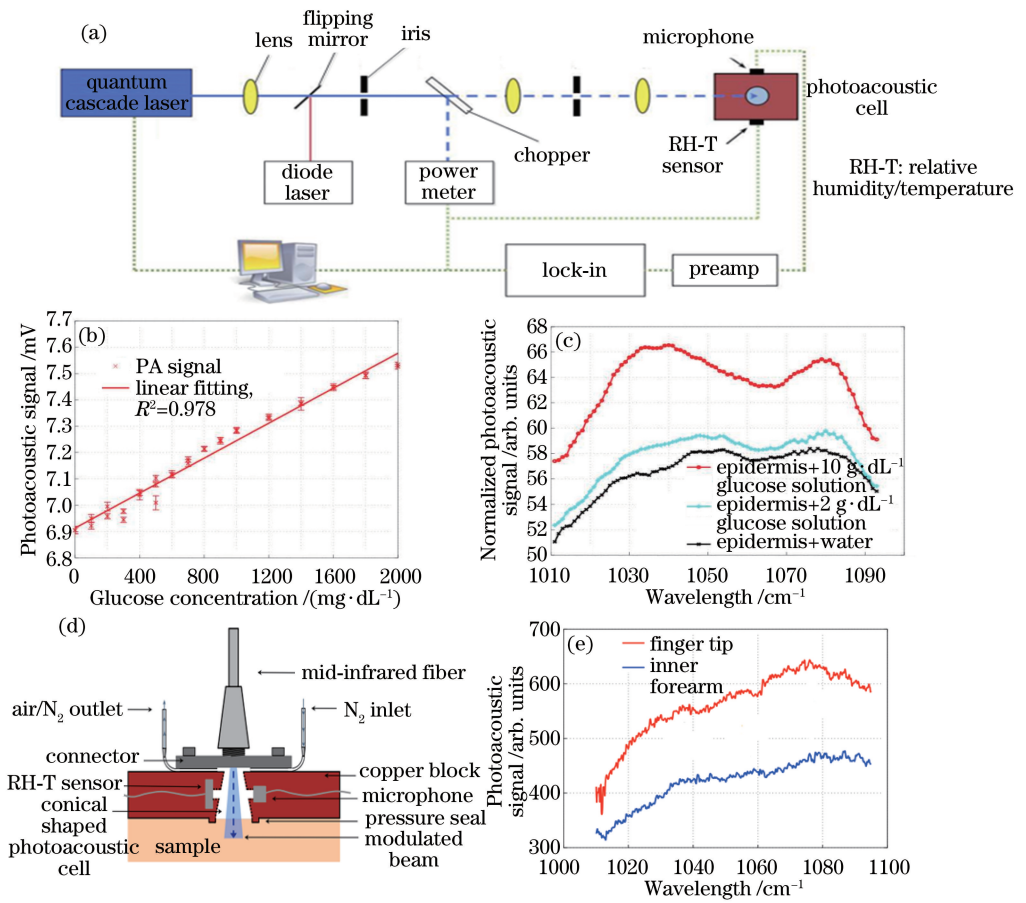


图 6 (a) Kottmann 小组的血糖光声测量示意图;(b) 光声信号与葡萄糖浓度之间的关系;

(c) 水、2 g/dL 及 10 g/dL 葡萄糖浓度下皮肤样品的光声谱;(d) 光纤耦合的光声池;(e) 指尖和前臂的光声谱

Fig. 6 (a) Schematic of blood glucose photoacoustic noninvasive detection system used by Kottmann's group;

(b) photoacoustic signal dependence on glucose concentration between 0 and 2000 mg/dL; (c) photoacoustic spectra of a human epidermal skin sample in contact with water, 2 g/dL and 10 g/dL glucose solutions; (d) schematic diagram of the fiber-coupled photoacoustic cell; (e) photoacoustic spectra of human skin measured at the finger tip and the forearm

上,激发样品产生光声效应,产生的脉冲序列在较小的谐振腔中产生驻波,驻波被超声传感器接收。这种结构不仅提高了光声信号的强度,也使实验本身的灵敏度得到了提升。对健康志愿者和糖尿病患者进行口服葡萄糖耐量(OGTT)实验,采用主成分分析和偏最小二乘法建立葡萄糖浓度的预测拟合模型,获得了糖尿病患者小鱼际部位的光声谱,如图 7(c)所示。可见,在  $1033\text{ cm}^{-1}$ 、 $1077\text{ cm}^{-1}$  等附近存在的吸收特性与 Kottmann 等<sup>[54-55]</sup>的实验结果吻合。此外,实验中每 5 min 采用标准酶实验仪器检测一次志愿者的血糖,得到了如图 7(d)所示的健康志愿者葡萄糖浓度 CEG 分析图,平均预测测量误差约为 11 mg/dL。

## 4 讨 论

根据血糖浓度与光声信号之间存在的关系,光

声检测技术已经开始作为一种血糖检测方法应用于临床研究,但总体而言发展较慢<sup>[22]</sup>。目前从事光声血糖检测临床方面的研究还比较少,可能是由于临床应用上的要求比较严格,具体体现在采集速度、便携性以及病人与仪器之间的交互上<sup>[21]</sup>。虽然现阶段该技术在实验器件、信号采集处理以及组织和人体实验上已经有了诸多进展,但总体而言还处于理论研究和实验探索阶段,仍然有许多实际问题亟待解决,离产品化还有一段距离。

实验器件方面的问题主要是缺乏合适的激光系统,这也是该项技术产品化的一个主要障碍<sup>[21]</sup>。Nd:YAG 调 Q 固体激光器具有输出能量高、光束稳定性好等特点,已在实验室条件下广泛应用<sup>[15]</sup>,并已运用于光声检测的基本理论研究,包括光声信号与血糖浓度之间的关系、光声信号的共振理论等。OPO 激光器不仅具有固体激光器的优点,还可实现



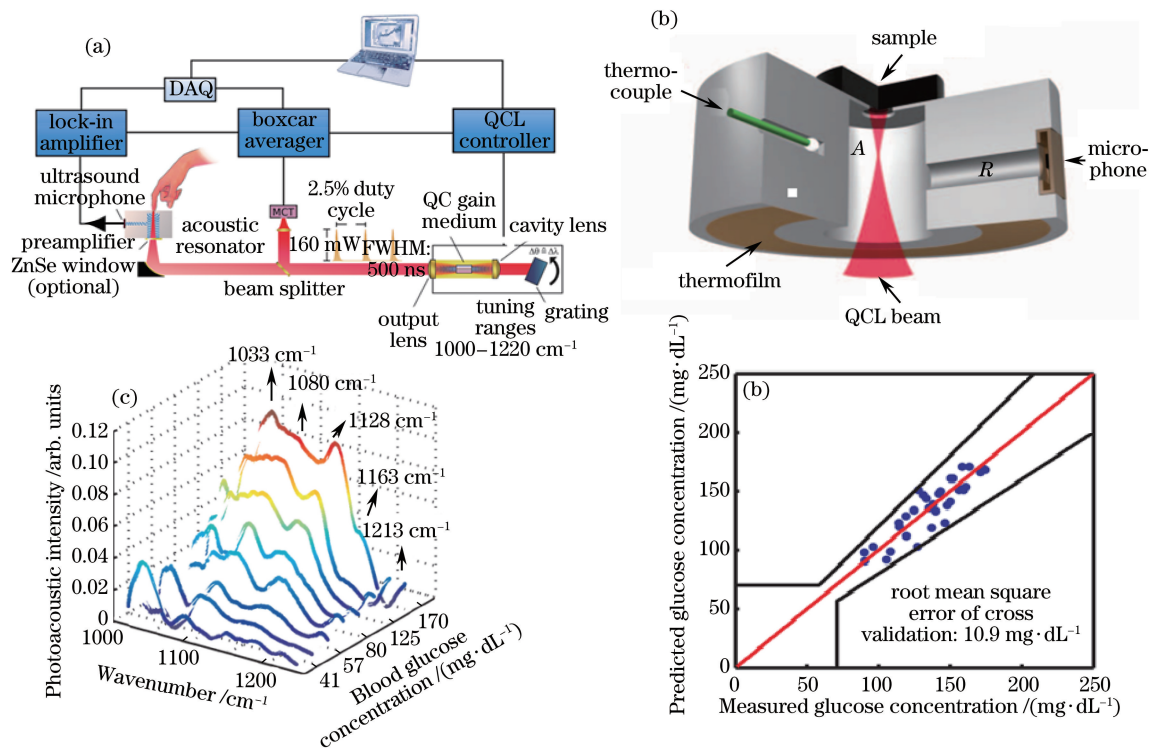


图 7 (a) Pleitez 小组的皮肤血糖检测系统示意图<sup>[25]</sup>; (b) 人体皮肤实验设计的光声池;

(c) 血糖浓度变化导致的糖尿病患者的光声谱; (d) 测量血糖值与参考血糖值之间的 CEG 分析图

Fig. 7 (a) Schematic of the photoacoustic measurement system of skin glucose used by Pleitez's group<sup>[25]</sup>;

(b) diagram showing the photoacoustic cell for human skin blood glucose photoacoustic measurement;

(c) photoacoustic spectra of a diabetic volunteer as a result of the variation of blood glucose concentrations;

(d) Clarke error grid between measured blood glucose and predicted blood glucose

波长的可调谐性,用于研究不同波长下血糖光声信号的特性,本课题组应用这套系统筛选出了几个可用于血糖检测的特征波长。目前这两种结构都还是用于实验室的离体样品测试以及光声血糖检测的理论研究。近年来出现了中红外波段的量子级联激光器,这种激光器解决了激光在中红外穿透深度较短的问题<sup>[31]</sup>,但需要在实验系统中配合特制的光声池。目前这种系统侧重于研究人体不同部位的血糖检测效果,并已测得了不同部位的光声谱<sup>[55,25]</sup>,同时在活体测试中也取得了较小的测量误差。但这几种激光器的体积都较大,价格较高,不适合应用于小型化仪器。此外,还需要专业技术人员进行操作<sup>[17]</sup>,这无疑阻碍了它的临床应用。相比之下,脉冲激光二极管具有体积小、能量效率高、价格低等优势,是便携设备的最理想光源<sup>[16]</sup>,目前这种系统在血糖光声特性研究以及活体检测方面都有较多应用。此外,出现了基于脉冲激光二极管的便携式设备的初步系统结构<sup>[50]</sup>,而且这种结构在人体实验中也取得较好的效果。但是,目前市场上大部分激光二极管的输出功率都比较低,这限制了其产生光声

效应的脉冲能量<sup>[20]</sup>。因此,为了提高脉冲激光二极管作为激励源的效率,仍然需要对激光驱动电路及冷却系统部分进行改进和完善。

为了实现最终的产品化,除了上述提及的激励源方面的问题外,在今后的研究中,仍然需要在信号采集和系统设计方面做出相应的改进。在信号采集方面,如何有效监控和减小干扰以及准确提取血糖光声特征信号是比较关键的问题。相比于水溶液,血液的成分更加复杂,干扰成分比较多,可以尝试使用主成分分析法<sup>[25]</sup>得到血糖的特征光声谱,配合偏最小二乘法或将得到的信号转换到频域上进行特征分析来建立适合的检测模型。在系统设计方面,如何精简系统结构是今后研究的方向。在将来的设计中可以尝试采用嵌入式系统,将激光器驱动、信号采集与处理集成在一起。此外,可以尝试将系统光路与传感器组成一体化结构,进一步减小系统的体积。

## 5 结束语

光声技术以其安全、卫生、无痛等优点具有广阔的发展前景。随着激光光源的快速发展,这种技术



在生物光子医学领域已有了较大发展,但总体而言,对于光声血糖检测的研究还处于实验室阶段,大规模的人体临床试验开展得还比较少,仍需要持续探索适合的实验结构、完善的数学模型、最优的血糖特征波长。令人欣慰的是,2006年美国 Glucon 公司使用脉冲光声技术成功研发出了无创、实时和连续血糖监测的家庭和医院用产品样机,该样机具有无创与稳定监测的特点,临床检测结果能像针刺法一样准确、有效<sup>[57]</sup>,但相关技术细节仍未公开。若该产品最终能够通过美国食品药品监督管理局批准,将会对整个健康产业带来革命性的转变。

### 参 考 文 献

- [1] Chen X D, Gao J, Ding H Q. Infrared spectroscopy for non-invasive blood glucose monitoring [J]. *Chinese Optics*, 2012, 5(4): 317-326.  
陈星旦, 高静, 丁海泉. 论无创血糖检测的红外光谱方法[J]. *中国光学*, 2012, 5(4): 317-326.
- [2] Li G, Zhou M, Wu H J, *et al.* The research status and development of noninvasive glucose optical measurements [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2010, 30(10): 2744-2747.  
李刚, 周梅, 吴红杰, 等. 无创人体血糖检测光学方法的研究现状与发展[J]. *光谱学与光谱分析*, 2010, 30(10): 2744-2747.
- [3] Chen X D, Wang D M, Lu Q P, *et al.* Progress of MIR non-invasive blood glucose determination and effect of stratum corneum [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, 31(9): 0900105.  
陈星旦, 王动民, 卢启鹏, 等. 中红外无创血糖研究进展并论角质层影响[J]. *光学学报*, 2011, 31(9): 0900105.
- [4] Wang M M, Bai Q, Pan Q H, *et al.* New progress in noninvasive method of blood glucose measurement using FT-Mid-IR spectroscopy [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 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.
- [5] Dingari N C, Barman I, Singh G P, *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.
- [6] Shao J W, Lin M M, Li Y Q, *et al.* *In vivo* blood glucose quantification using Raman spectroscopy [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48127.
- [7] Yu Z F, Qiu Q, Guo Y. Dual modulation optical polarimetry for glucose monitoring [J]. *Acta Optica Sinica*, 2016, 36(1): 0117001.  
余振芳, 邱琪, 郭勇. 双调制光学偏振法葡萄糖浓度检测 [J]. *光学学报*, 2016, 36(1): 0117001.
- [8] Su Y, Meng Z, Wang L Z, *et al.* Correlation analysis and calibration of noninvasive blood glucose monitoring *in vivo* with optical coherence tomography [J]. *Chinese Journal of 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.
- [9] Wang L Z. OCT based studies of skin features and their applications in the non-invasive blood glucose test [D]. Tianjin: Tianjin University, 2013.  
王龙志. 基于 OCT 的皮肤光学特征研究及其在无创血糖研究中的应用 [D]. 天津: 天津大学, 2013.
- [10] Ding H Q, Lu Q P, Wang D M, *et al.* Research on the effective signal extraction in the noninvasive blood glucose sensing by near infrared spectroscopy [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2010, 30(1): 50-53.  
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.
- [11] Li Q B, Li J Q, Li X. Development of human blood glucose noninvasive measurement system based on near infrared spectral technology [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2012, 32(3): 642-646.  
李庆波, 刘杰强, 李响. 基于近红外光谱技术的人体血糖浓度无创检测系统的研制 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2012, 32(3): 642-646.
- [12] Zeng L Z, Yang S H, Xing D. Progress on photoacoustic imaging and its biomedical application [J]. *Journal of South China Normal University (Natural Science Edition)*, 2016, 48(1): 9-15.  
曾礼漳, 杨思华, 邢达. 光声成像技术及其医学应用进展 [J]. *华南师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 48(1): 9-15.
- [13] Tan B, Hu J M, Yang P, *et al.* Photoacoustic tomography imaging: An emerging detection way [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2013, 50(4): 040005.  
谭波, 胡建明, 杨盼, 等. 光声成像: 一种新兴的检测方式 [J]. *激光与光电子学进展*, 2013, 50(4): 040005.
- [14] Zeng L M, Liu G D, Ren Z, *et al.* Design of high-resolution photoacoustic imaging system based on LabVIEW station [J]. *Acta Photonica Sinica*, 2008, 37(7): 1436-1440.

- 曾吕明, 刘国栋, 任重, 等. 基于 LabVIEW 平台的高准确度光声成像系统设计[J]. 光子学报, 2008, 37(7): 1436-1440.
- [15] Zeng L M, Liu G D, Yang D W, *et al.* 3D-visual laser-diode-based photoacoustic imaging [J]. *Optics Express*, 2012, 20(2): 1237-1246.
- [16] Zeng L M, Liu G D, Yang D W, *et al.* Portable optical-resolution photoacoustic microscopy with a pulsed laser diode excitation [J]. *Applied Physics Letters*, 2013, 102(5): 053704.
- [17] Zeng L M, Liu G D, Yang D W, *et al.* Cost-efficient laser-diode-induced optical-resolution photoacoustic microscopy for two-dimensional/three-dimensional biomedical imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(7): 076017.
- [18] Zeng L M, Piao Z L, Huang S H, *et al.* Label-free optical-resolution photoacoustic microscopy of superficial microvasculature using a compact visible laser diode excitation[J]. *Optics Express*, 2015, 23(24): 31026-31033.
- [19] Yang D W, Zeng L M, Pan C N, *et al.* Noninvasive photoacoustic detecting intraocular foreign bodies with an annular transducer array[J]. *Optics Express*, 2013, 21(1): 984-991.
- [20] Yao Q K, Ding Y, Liu G D, *et al.* Low-cost photoacoustic imaging systems based on laser diode and light-emitting diode excitation [J]. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2017, 10(4): 1730003.
- [21] Beard P. Review biomedical photoacoustic imaging [J]. *Interface Focus: A Theme Supplement of Journal of the Royal Society Interface*, 2011, 1(4): 602-631.
- [22] Li L, Xie W M, Li H. Applications of photoacoustic spectroscopy in the field of modern biomedicine[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2012, 49(10): 100008.  
李莉, 谢文明, 李晖. 光声光谱技术在现代生物医学领域的应用 [J]. 激光与光电子学进展, 2012, 49(10): 100008.
- [23] Gao L L, Tao W, Zhao H. Study on the principle of noninvasive blood glucose measurement based on photo-acoustic spectroscopy method [J]. *Optical Instruments*, 2012, 34(6): 1-4.  
高丽丽, 陶卫, 赵辉. 基于光声光谱法的无创血糖检测原理研究[J]. 光学仪器, 2012, 34(6): 1-4.
- [24] Wei J S, Tao W, Zhao S W, *et al.* Photoacoustic signal feature extraction in non-invasive blood glucose detection [J]. *Electronic Design Engineering*, 2015, 23(15): 66-68.
- 魏佳斯, 陶卫, 赵思维, 等. 无创血糖检测光声信号的特征提取[J]. 电子设计工程, 2015, 23(15): 66-68.
- [25] Pleitez M A, Lieblein T, Bauer A, *et al.* *In vivo* noninvasive monitoring of glucose concentration in human epidermis by mid-infrared pulsed photoacoustic spectroscopy [J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(2): 1013-1020.
- [26] Quan K M, Christison G B, Mackenzie H A, *et al.* Glucose determination by a pulsed photoacoustic technique: An experimental study using a gelatin-based tissue phantom [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1993, 38(12): 1911-1922.
- [27] Bednov A, Karabutov A, Savateeva E, *et al.* Glucose monitoring *in vivo* by measuring laser-induced acoustic profiles[C]. *SPIE*, 2000, 3916: 9-18.
- [28] Zhao Z M, 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.
- [29] Zhao Z M. Pulsed photoacoustic techniques and glucose determination in human blood and tissue[D]. Finland: University of Oulu, 2002.
- [30] Christison G B, Mackenzie H A. Laser photoacoustic determination of physiological concentrations in human whole blood [J]. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 1993, 31(3): 284-290.
- [31] Liakat S, Bors K A, Xu L, *et al.* Noninvasive *in vivo* glucose sensing on human subjects using mid-infrared light[J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(7): 2397-2404.
- [32] Seddon A B. Mid-infrared (IR)-A hot topic: The potential for using mid-IR light for non-invasive early detection of skin cancer *in vivo* [J]. *Physica Status Solidi B*, 2013, 250(5): 1020-1027.
- [33] Ren Z, Liu G D, Huang Z. Study on photoacoustic noninvasive detection for blood glucose concentration based on tunable pulsed laser[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2016, 43(2): 0204001.  
任重, 刘国栋, 黄振. 基于可调谐脉冲激发光声的血糖浓度光声无损检测研究[J]. 中国激光, 2016, 43(2): 0204001.
- [34] Ren Z, Liu G D, Huang Z, *et al.* Non-invasive detection of blood glucose concentration based on photoacoustic spectroscopy combined with principle component regression method[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2016, 36(6): 1674-1679.  
任重, 刘国栋, 黄振, 等. 基于光声光谱联合主成分

- 回归法的血糖浓度无损检测研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2016, 36(6): 1674-1679.
- [35] Ren Z, Liu G D, Huang Z. Investigation of glucose concentration measurement based on tunable pulsed laser induced photoacoustic technique [J]. Chinese Optics Letters, 2013, 11(14): S21701.
- [36] Ren Z, Liu G D, Huang Z, *et al.* Exploration and practice in photoacoustic measurement for glucose concentration based on tunable pulsed laser induced ultrasound [J]. International Journal of Optomechatronics, 2015, 9(3): 221-237.
- [37] Zeng L M, Liu G D, Yang D W, *et al.* Design of a portable noninvasive photoacoustic glucose monitoring system integrated laser diode excitation with annular array detection [C]. SPIE, 2009: 72802F.
- [38] Kinnunen M. Comparison of optical coherence tomography, the pulsed photoacoustic technique, and the time-of-flight technique in glucose measurement *in vitro* [D]. Finland: University of Oulu, 2006.
- [39] Lai H M, Young K. Theory of the pulsed photoacoustic technique[J]. Journal of the Acoustical Society of America, 1982, 72(6): 2000-2007.
- [40] Christison G B. The determination of blood glucose concentrations by infrared laser photoacoustic spectroscopy[D]. England: Heriot-Watt University, 1992.
- [41] 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.
- [42] Kinnunen M, Myllylä R. Effect of glucose on photoacoustic signals at the wavelengths of 1064 nm and 532 nm in pig blood and intralipid[J]. Journal of Physics D, 2005, 38(15): 2654-2661.
- [43] Kohl M, Essenpreis M, Cope M. The influence of glucose concentration upon the transport of light in tissue-simulating phantoms[J]. Physics in Medicine and Biology, 1995, 40(7): 1267-1287.
- [44] Zhao S W, Tao W, He Q Z, *et al.* Glucose solution determination based on liquid photoacoustic resonance [J]. Applied Optics, 2017, 56(2): 193-199.
- [45] Zhao S W, Tao W, He Q Z, *et al.* A non-invasive photoacoustic and ultrasonic method for the measurement of glucose solution concentration[J]. AIP Advances, 2017, 7(3): 035313.
- [46] MacKenzie H A, Ashton H S, Spiers S, *et al.* Advances in photoacoustic noninvasive glucose testing [J]. Clinical Chemistry, 1999, 45(9): 1587-1595.
- [47] Nissilä S M, Ahola O, Kopola H K, *et al.* Photoacoustic signal formation in absorbing and scattering liquids[C]. SPIE, 1998, 3199: 2-12.
- [48] Ahola O, Zhao Z, Tenhunen J, *et al.* Design of a laser diode photoacoustic sensor for tissue measurements[C]. Bios Europe, 1999, 3570: 192-194.
- [49] Zhao Z, Myllylä R. Photoacoustic determination of glucose concentration in whole blood by a near-infrared laser diode[C]. SPIE, 2001, 4256: 77-83.
- [50] Pai P P, Sanki P K, De A, *et al.* NIR photoacoustic spectroscopy for non-invasive glucose measurement [C]. 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medical and Biology Society (EMBC), 2015: 7978-7981
- [51] Pai P P, Sanki P K, Banerjee S. A photoacoustics based continuous non-invasive blood glucose monitoring system [C]. IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA) Proceedings, 2015: 15278142.
- [52] Pai P P, Bhattacharya S, Banerjee S. Regularized least squares regression for calibration of a photoacoustic spectroscopy based non-invasive glucose monitoring system [C]. IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), Taipei, 2015: 15601749.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Pleitez M A, Lieblein T, Bauer A, *et al.* Windowless ultrasound photoacoustic cell for *in vivo* mid-IR spectroscopy of human epidermis: Low interference by changes of air pressure, temperature, and humidity caused by skin contact opens the possibility for a non-invasive monitoring of glucose in the interstitial fluid [J]. Review of Scientific Instruments, 2013, 84(8): 084901.
- [57] Weiss R, Yegorchikov Y, Shusterman A, *et al.* Noninvasive continuous glucose monitoring using photoacoustic technology-results from the first 62 subjects[J]. Diabetes Technology & Therapeutics, 2007, 9(1): 68-74.