

文章编号: 0253-2239(2004)10-1297-4

非接触二次色散法测量人体血糖的初步研究*

刘 娟 简水生

(北京交通大学光波技术研究所, 北京 100044)

摘要: 提出了一种测量血糖浓度的新方法——二次色散法, 此方法采用低相干干涉仪来测量时间相干干涉信号, 通过傅里叶变换和多项式拟合获得二次色散。初步测量了三种不同浓度的糖溶液在 0.55 μm 到 0.8 μm 之间的二次色散, 实验结果发现随着血糖浓度的增加, 二次色散也随之增加。研究证明该方法是一种潜在的无接触、无伤害在线探测人体血糖浓度的方法。为设计一种非接触、无伤害在线探测人体血糖浓度的光学医疗仪器奠定基础。最后讨论了采用本方法尚需改进的问题和进一步的工作。

关键词: 应用光学; 医学信息处理; 二次色散; 低相干干涉仪; 血糖浓度

中图分类号: O436.1; Q63 文献标识码: A

Preliminary Investigation of Second-Order Dispersion for Noninvasively Measuring Glucose Concentration in Human Body

Liu Juan Jian Shuisheng

(*Institute of Lightwave Technology, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044*)

(Received 8 July 2003; revised 6 February 2004)

Abstract: A possibility to measure glucose concentration using a Michelson partial coherent interferometer (LCI) is presented. For three different glucose concentrations, 0.18 mg/mL (hypoglycemia), 0.95 mg/mL (normal level) and 3.36 mg/mL (hyperglycemia) the second-order dispersion is investigated over the wavelength range 0.5 μm to 0.85 μm , and the investigation shows that different concentrations are associated with different second-order dispersions. The second-order dispersions for wavelengths from 0.55 μm to 0.8 μm are determined by Fourier analysis of the interferogram. This approach can be applied to measure the second-order dispersion for distinguishing the different glucose concentrations. It can be expected as a potentially noninvasive method to measure glucose concentration in human body.

Key words: applied optics; medical information processing; second-order dispersion; low coherence interferometer; glucose concentration

1 引 言

据统计全世界有一千七百万糖尿病人。糖尿病严重地影响患者的生活, 要有效地控制疾病, 需要实时探测糖尿病患者的血糖浓度。目前测量患者血糖浓度的方法是刺破病人的手指, 提取血液样品, 分析样品的化学成份和含量。这种方法增加患者的痛

苦, 并使血液疾病的传染和伤口的感染机会增加, 而且不方便。研究和探索无接触、无伤害、方便、快捷的方法来在线探测患者的血糖浓度是目前医学物理界特别是光学医疗物理界关注的热点。最早的无痛且接近无伤害的方法为反转电离离子渗疗法和孔隙体液提取法两种。光学信息提取方法近年来引起了广泛的兴趣, 包括近红外光谱分析^[1]、远红外光谱分析^[2]、拉曼光谱分析^[3]、声光谱分析^[4]、光散射谱分析^[5]以及光偏振谱分析^[6]等等, 但考虑到安全性和灵敏度, 目前尚未应用于临床。我们提出了另一种通过提取光学信息来完全无伤害测量血糖浓度的方

* 国家自然科学基金(30300080)、北京市自然科学基金资助课题。

E-mail: juanliu_bj@163.com

收稿日期: 2003-07-08; 收到修改稿日期: 2004-02-06

法,即采用自然界中对人体无任何潜在威胁和伤害的可见光宽光谱光源作用在样品(人眼)^[7,8],通过获知色散与血糖浓度的关系来测定血糖浓度。本文为此方法的建立奠定基础,即测量容器中不同糖溶液浓度与二次色散曲线的关系。

众所周知,白光^[9]具有宽光谱和低成本,基于白光光源的低相干干涉仪是一个高灵敏度和高精度的光学仪器,故已被广泛应用于测量各种物理参量^[10]。本文主要利用低功率的白光源研究不同浓度的糖溶液所具有的二次色散。

2 原理和方法

实验装置如图 1 所示,白光源由普通的 100 W, 12 V 的卤素灯提供。白光经过准直进入入射光阑 A_2 。干涉仪的一臂盛放着待测溶液的容器,另一臂相同的容器盛着水。入射光被分光镜分成两束,分别被反射镜 M_1 和 M_2 反射,并通过分光镜重新合成,由光电探测器 D_1 收集。当两臂的光程差小于相干长度,就会出现干涉信号。光探测器(New Focus Model 2001)用来探测范围为 0.5 μm 到 0.9 μm 的光波。波长为 0.633 μm 的氦氖激光器用来更正扫描过程中不均匀运动所引起的位置偏差。

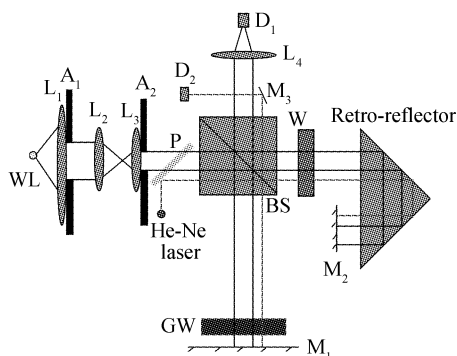


Fig. 1 Schematic diagram of low coherence interferometer

对于理想的干涉仪^[15],如果干涉仪的两臂是完全准直、对称、无色散差,则干涉信号是光源的自相干函数^[11]:

$$I_{\text{int}}(\tau) = \langle E_1^*(t)E_1(t-\tau) + E_1(t)E_1^*(t-\tau) \rangle, \quad (1)$$

干涉信号的傅里叶变换为

$$I_{\text{int}}(\omega) = \mathcal{F}\{I_{\text{int}}(\tau)\} = A_0 |E_1(\omega)|^2 \exp[i\varphi(\omega)], \quad (2)$$

其中 A_0 是与分光镜的反射和透射以及平面镜的反射率相关的常量。对于理想干涉仪,干涉谱信号的相位 $\varphi(\omega)$ 应该为零,而实际干涉仪的两臂具有轻微的不平行性和不等性,干涉谱信号的相位则不为零,这

个初始的相位在进行测量前可以被记录下来,随后用于补偿。

如果在样品臂放入厚度为 $l = d/2$ 的透明色散介质,介质的响应与光波频率(波长)有关,不同的波长穿过同一厚度的色散样品的时间延迟 $\tau_0(\omega)$ (速率)不同,此时的干涉图样为光源的互相干函数。时域中的时间延迟导致频域中的相位延迟,即不同频率的光波在干涉过程中具有不同的波前,干涉信号的傅里叶变换为:

$$I'_{\text{int}}(\omega) = \mathcal{F}\{I'_{\text{int}}[\tau + \Delta\tau_0(\omega)]\} = A_0 \alpha_t |E_1(\omega)|^2 \exp[i2\pi\omega\Delta\tau_0(\omega)] = A_0 \alpha_t |E_1(\omega)|^2 \exp[ik(\omega)d], \quad (3)$$

其中 $\Delta\tau_0(\omega) = \tau_0(\omega) - \tau$ 为不同波长的时间延迟, α_t 为与材料有关的传输常量, $k(\omega)$ 为波矢。

如果样品臂放置盛着糖溶液的容器而另一臂放置相同容器盛着纯净水来补偿水所引入的色散,则干涉信号在频域中可表示为

$$I''_{\text{int}}(\omega) = A_0 \alpha_t |E_1(\omega)|^2 \times \exp\{i[k_1(\omega) - k_2(\omega)]d\}, \quad (4)$$

其中 $k_{1(2)}(\omega)$ 代表样品(参考)臂的波矢值。试验的操作如下:首先,两臂均放置纯净水,在理想条件下, $k_{10}(\omega) = k_{20}(\omega)$, 相位差应为零。但实际干涉仪中,相位轻微偏离零,记录相位差 $\Delta\varphi_0 = [k_{10}(\omega) - k_{20}(\omega)]d$ 作为参考相位,以便在下一步的测量过程中更正;接着,其中一臂(即样品臂)换上糖溶液。由于不同频率的光波对水溶液和糖溶液具有不同的时间响应,因此在两臂间引入不同的相位延迟,其相位差为 $\Delta\varphi_1 = [k_1(\omega) - k_2(\omega)]d$ 。通过补偿由于干涉仪本身的偏离相位差,可测得因糖溶液的浓度变化而引起的两臂间相位差 $\Delta\varphi(\omega) = \Delta\varphi_1(\omega) - \Delta\varphi_0(\omega) = k_w(\omega)d$ 。相位在 $\omega = \omega_0$ 处进行泰勒展开:

$$\Delta\varphi = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\partial^{(n)} k_w}{\partial \omega^{(n)}} \Big|_{\omega=\omega_0} \frac{(\omega - \omega_0)^n}{n!} d, \quad (5)$$

通过对(5)式进行多项式拟合,可以得到波矢的多阶导数值。由于二次色散与波矢的二次导数间存在着关系^[12]:

$$\left(\frac{d^2 n}{d\lambda^2} \right) \Big|_{\lambda_0} = \frac{2\pi c^2}{\lambda_0^3} k''_0, \quad (6)$$

其中 $k''_0 = \frac{d^2 k}{d\omega^2} \Big|_{\omega=\omega_0}$ 。从(6)式可见,只要从(5)式中拟合出波矢的二次导数,就能得到光谱的二次色散。

3 实验和结果

为了验证此实验系统和方法的有效性,首先测量

了纯净水的二次色散,实验参量为: $l=1\pm 1.206\times 10^{-4}$ mm, $\lambda_0=0.84$ μm , $\Delta\lambda=0.188$ μm ,其中入射到样品上的光功率为 $P=200$ μW 。经过 20 次独立的实验,结果如图 2 所示,其中具有标准偏差的点线来自实验,其他三条线来自全 Quan 和 Fry, McNeil 和 Mielenz 方程计算的二次色散曲线。

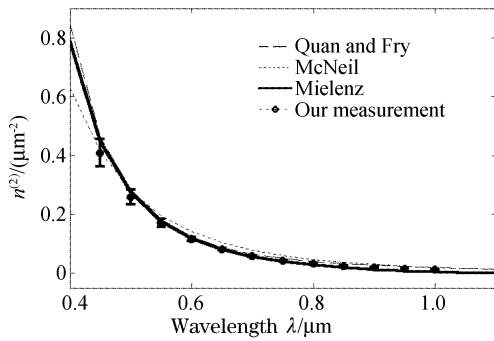


Fig. 2 The second order dispersion of pure water, where dotted and dashed line: our measurement; dashed line: Quan and Fry' equation; dot line: McNeil's equation; solid line: Mielenz's equation

可清楚看到,在误差允许范围内,测量结果与文献[13]中方程计算结果一致。下一步采用 $l=(20\pm 6.467)\times 10^{-4}$ mm 长的容器,测量不同糖溶液[(0.18 \pm 0.01) mg/mL-低血糖,(0.95 \pm 0.02) mg/mL-正常血糖和(3.36 \pm 0.04) mg/mL-高血糖]的二次色散。相应的二次色散测量曲线如图 3 所示,图中测量曲线的标准偏差来自于重复 20 次独立测量的结果。其中实线、点线、和虚线分别对应于不同的糖溶液浓度 0.18 mg/mL、0.95 mg/mL 和 3.36 mg/mL 的二次色散曲线。很明显不同浓度的糖溶液具有不同的二次色散曲线,糖溶液浓度越高,二次色散曲线值也越大。这说明,如果测量溶液不同的二次色散曲线值,可判断糖溶液浓度或含量。

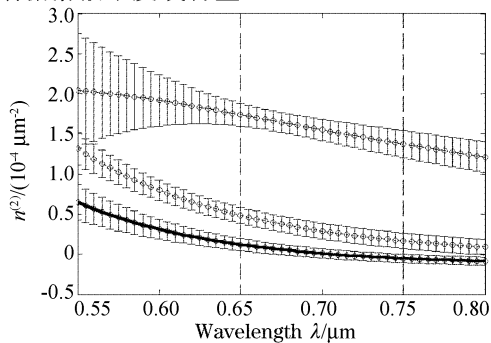


Fig. 3 The second order dispersion of different glucose concentrations. solid line: hypoglycemia 0.18mg/mL, dotted line: normal level 0.95 mg/mL, dashed line: hyperglycemia 3.36 mg/mL

4 分析和结论

从图 3 可以看到,较短波长的色散曲线的标准偏差比长波长的色散曲线的标准偏差大,在 0.6~0.7 μm 间,标准偏差最小。本节讨论导致测量误差的因素以及下一步将要采取的减少误差的措施和方法。

首先,考虑光谱的光强和探测器光学响应的影响。由于光探测器的光学响应波长在 0.5~0.9 μm 之间,探测器在高灵敏光学响应波段和光源中高强度波长处具有高的信噪比^[14]。实验测量中样品臂反射率为 0.8,参考臂的反射率为 0.53,考虑光电探测器的光谱响应和探测率,参照文献[14]中的信噪比的公式,相应的总信噪比曲线图为图 4 所示,可以看出在 0.67~0.8 μm 之间,总信噪比大于 54 dB。

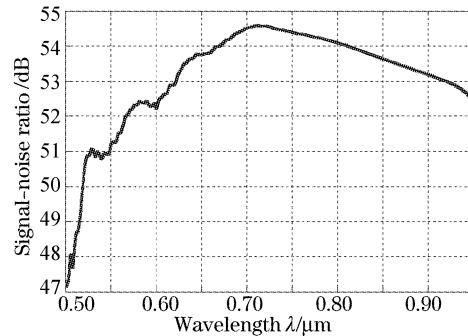


Fig. 4 SNR of interferogram as a function of wavelength for reflectivities of the sample and reference arms with $R_s=0.8$ and $R_r=0.53$, respectively

第二,由于相位的大小与波长成反比,因此在长波长区域 0.75~0.85 μm 之间,信号比较微弱,此处二次色散相对较小,由于信号弱,导致信噪比降低,如图 4 所示。

第三,考虑散射因素^[16~18]。由于糖和水分子的尺寸比波长小,当光束透过溶液时,引起瑞利散射,瑞利散射的光散射强度与波长的四次方成反比。因此同一浓度糖溶液短波长的散射强度比长波长的散射强度大的多。而对于同一波长,瑞利散射的相对散射强度随着浓度的增高而增大,如图 5 所示,纵坐标为对数坐标,其中点线、实线、虚线分别对应糖溶液浓度为 0.18 mg/mL、0.95 mg/mL、3.36 mg/mL。散射强度越强,能量损失越多,所能收集的信号就越弱,因此信噪比就越小。这就导致短波长的标准偏差较长波长的标准偏差大。对于较高浓度的糖溶液,糖分子数变多,散射增大,导致标准偏差增大,因此,不同糖溶液浓度的色散在同一波长处高浓度的比低浓度的信噪比小。

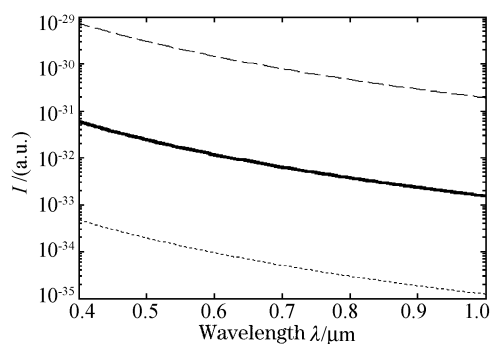


Fig. 5 Scattering intensity as a function of wavelength for different glucose concentrations, where dotted, solid, and dashed lines are corresponding to different glucose concentrations 0.18 mg/mL, 0.95 mg/mL, 3.36 mg/mL, respectively

第四,一些其它因素如环境温度的轻微变化、空气的流动、气压的轻微变化、光源温度的变化导致光源输出功率的不稳定等也会影响信噪比从而增大标准偏差。

总之,本文采用白光低相干干涉仪研究了不同糖溶液浓度 0.18 mg/mL、0.95 mg/mL 和 3.36 mg/mL 的二次色散。研究表明,不同的糖溶液浓度具有不同的二次色散曲线。由于相对的二次色散比较弱,为了获得高精度的测量结果,需要较精密的仪器和精确的调节。下一步的研究工作将重点提高信噪比,利用多变量分析方法,找出并排除或补偿各种固有因素如光谱强弱、光探测器响应、瑞利散射等等的影响,使系统所引起的噪音降至最小,进而应用在临床中实现非接触、无伤害、无痛苦测量人体的血糖浓度。本文的初步探索为将来设计和制作无伤、无痛探测人体血糖浓度的光学医疗仪器奠定基础。

参 考 文 献

- Blank T B, Ruchti T L, Malin S F *et al.*. The use of near-infrared reflectance for the non-invasive prediction of blood glucose levels. *IEEE Laser Electro-Optics Society Newsletter*, 1999, **13**(5): 9~12
- Back D M, Michalska D F, Polavarapu P L. Fourier transform infrared spectroscopy as a powerful tool for the study of carbohydrates in aqueous solution. *Appl. Spectroscopy*, 1984, **38**(1): 173~180
- Wicksted J P, Erckens R J, Motamedi M *et al.*. Raman spectroscopy studies of metabolic concentrations in aqueous solution and aqueous humor species. *Appl. Spectroscopy*, 1995, **49**(7): 987~993
- Zhao Z. *Pulsed photoacoustic techniques and glucose determination in human blood and tissue*, [PhD dissertation]. Finland: University of Oulu, 2002
- Esenaliev R O, Larin K V, Larina I V *et al.*. Noninvasive monitoring of glucose concentration with optical coherence tomography. *Opt. Lett.*, 2001, **26**(13): 992~994
- Chou C, Han C Y, Kuo W C *et al.*. Noninvasive glucose monitoring in vivo with an optical heterodyne polarimeter. *Appl. Opt.*, 1998, **37**(16): 3553~3557
- Fercher A F. Optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.*, 1996, **1**(2): 157~173
- Huang D, Swanson E, Lin C P *et al.*. Optical coherence tomography. *Science*, 1991, **254**(1): 1178~1181
- Fercher A F, Hitzenberger C K, Sticker M *et al.*. A thermal source technique for optical coherence tomography. *Opt. Commun.*, 2000, **185**(1): 57~64
- Cochran E R. Limitations of the phase-measuring interferometry for surface characterization and testing: A review. *Pro. SPIE*, 1992, **1776**: 151~157
- Born M, Wolf E. *Principles of Optics*. 7th Edition, 1999, 223~228
- Fercher A F, Hitzenberger C K, Sticker M *et al.*. Dispersion compensation for optical coherence tomography depth-scan signals by a numerical technique. *Opt. Commun.*, 2002, **204**(1): 67~74
- Engen G V, Diddams S A, Clement T S. Dispersion measurements of water with white-light interferometry. *Appl. Opt.*, 1998, **37**(24): 5679~5686
- Rollins A M, Izatt J A. Optimal interferometer designs for optical coherence tomography. *Opt. Lett.*, 1999, **24**(21): 1484~1486
- Song Feijun, Jutamulia S. *Advanced Optical Information Processing* (近代光学信息处理), Beijing: Peking University Press, 1998, 54~57 (in Chinese)
- Yao Baoli, Ren Liyong, Hou Xun. A new Z-scan theory based on diffraction model. *Acta Optica Sinica* (光学学报), 2002, **22**(1): 19~23 (in Chinese)
- Feng Weigang, Xu Kunyuan, She Weilong *et al.*. Influence scattering on Z-scan. *Chin. J. Lasers* (中国激光), 2004, **31**(1): 115~119 (in Chinese)
- Zhang Ningyu, Liu Deli, Teng Shuyun *et al.*. Experimental study on the properties of autocorrelation function of image speckles produced by weak random screens. *Acta Optica Sinica* (光学学报), 2001, **21**(6): 696~701 (in Chinese)