

文章编号: 0253-2239(2006)04-0591-4

利用散射系数变化测量血糖浓度的研究

贺忠海 罗云瀚 谷筱玉 徐可欣*

(天津大学精密测试技术及仪器国家重点实验室, 天津 300072)

摘要: 论述了血糖浓度变化与溶液的散射系数的关系。在浑浊介质中散射特性取决于散射粒子和溶剂的折射率的相对大小, 在血液中葡萄糖浓度的改变会引起血液折射率的变化, 从而使血液的散射系数发生改变, 从理论上给出了血糖浓度变化时计算散射系数变化的公式, 得出了散射系数和血糖浓度成正比的结论。进一步讨论了满足临床应用目标下, 散射系数的相对变化的测量精度要达到 4.8×10^{-4} , 而对于中国人的血液绝对测量精度要达到 $6.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ 。用双积分球实验验证了理论计算的正确性, 使用牛奶作为浑浊介质测量其散射系数与糖浓度的关系, 在不同波长下散射系数都随葡萄糖浓度改变而改变, 且线性度可以达到 0.95 以上。由此可以得出结论, 血糖浓度可以通过测量散射系数来得到。

关键词: 医用光学与生物技术; 血糖测量; 光学参量; 双积分球

中图分类号: O436.2 文献标识码: A

A Study of Blood Glucose Concentration Measurement by Scattering Coefficient

He Zhonghai Luo Yunhan Gu Xiaoyu Xu Kexin

(State Key Laboratory of Precision Measuring Technology and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract: The relationship of scattering coefficient and concentration of blood glucose is discussed. The scattering coefficient of turbid media is determined by the relative refractive index of scattering particles to solvent. The variation of blood glucose concentration changes the refractive index of blood, and the scattering coefficient of the blood. It is given that the formula to calculate the variation of scattering coefficient induced by concentration change of blood glucose concentration based on theoretical analysis, which shows that the scattering coefficient is directly proportional to the blood glucose concentration. The measurement accuracy of scattering coefficient relative change should attain 4.8×10^{-4} to satisfy the requirement of clinical use, and for Chinese, the absolute measurement precision must be higher than $6.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$. Double integrating sphere experiment is used to validate the theory. Milk is used as turbid media to observe the relationship of scattering coefficient and glucose concentration. At every wavelength the scattering coefficients are linearly changed with the glucose concentration and the linearity value is higher than 0.95. The theoretical analysis and the experimental result prove that blood glucose concentration can be measured by scattering coefficient.

Key words: medical optics and biotechnology; blood glucose measurement; optical parameters; double integrating sphere

1 引 言

利用无创方法监测人体血糖浓度具有很大优点^[1]。目前, 置入体内电化学传感器和无创光学方法等许多技术已经提出, 有的甚至处于实验阶段, 但是, 还没有哪种方法对于活体的监测能够有足够灵敏度和精确度。现在主要的测量方法是通过糖在近

红外吸收来测量。然而近红外的吸收非常弱, 很难从众多的吸收特性中分离出糖的吸收。介绍一种方法, 利用这种方法来确定葡萄糖浓度与散射系数的关系, 为无创监测人体血糖浓度提供新思路。

已经有文献^[2~5]讨论利用散射系数测量葡萄糖浓度, 但离用到实际的生物体还有一定的距离, 本文

作者简介: 贺忠海(1973~), 男, 河北唐山人, 天津大学精密仪器与光电子工程学院生物医学博士后流动站工作, 主要从事血糖测量和组织光学方面的研究。E-mail: zhhe@eyou.com

* 通信联系人。E-mail: kexin@tju.edu.cn

收稿日期: 2005-05-27; 收到修改稿日期: 2005-10-20

与已有文献的区别在于:首先,给出了完整的散射系数变化计算公式;其次,算出了在人体正常生理条件下为了测得准确的血糖值仪器需要达到的测量精度;最后,使用更接近人体的组织模拟液(牛奶)进行了实验验证,而不是用单一分布的聚苯乙烯颗粒溶液。

生物组织中的光散射是除光吸收外另一项主要的光和组织相互作用机理。光在组织中的散射,属于米氏散射,发生在散射粒子的大小与光波长量级相当的情况下。米氏散射的产生主要因为光在组织的传输过程中,不同折射率介质的边界条件造成的不匹配。在浑浊介质中,散射特性取决于散射粒子和溶液的折射率的相对大小:如果两者折射率的比变小,散射特性也将随着减小。浑浊介质中散射粒子和溶液的折射率大小差别越小,由葡萄糖浓度变化引起的浑浊介质散射系数的变化越显著。本文介绍的近红外无创检测的方法,正是基于浑浊介质中溶入葡萄糖,引起介质折射率的变化,从而改变介质散射系数这一基本原理^[6]。由血糖浓度变化引起的人体内各种体液相对折射率的变化,将导致人体各处组织的散射系数的变化,通过测量散射系数的变化,就可知道血糖浓度的变化。

2 加入葡萄糖对模拟液光学特性的影响

2.1 定性研究

我们首先从定性^[4]的角度考查在组织中加入糖对组织光学特性的影响,分三个方面讨论,即吸收特性,散射特性和光在组织模拟液中的分布。

吸收特性的变化:

1)水的吸收系数 μ_a^w 减小(因为加入的葡萄糖使得水溶液的摩尔数降低);

2)内在葡萄糖(intrinsic glucose)的吸收系数 μ_a^g 增大(显而易见);

散射特性的变化:

3)乳浊液折射率变化 Δn_g 增大;

4)散射系数 μ_s 减小;

5)相函数 g 增大;

6)约化散射系数 $\mu'_s = \mu_s(1-g)$ 减小;

对光在组织模拟液中分布的影响:

7)穿射能量 T 增大;

8)相位移 ϕ 增大。

2.2 散射系数的具体变化

首先考查由于糖的浓度变化而引起的折射率的变化。根据文献资料,两个不同的文献给出两个不

同的数据,John S Maier^[3] 所给出的数据为 $n = 1.325 + 1.515 \times 10^{-6} \times C$,其中 C 是葡萄糖的浓度,单位是 mg/dL。Matthias Kohl^[4,5] 给出的数据是 $\Delta n_g = 2.5 \times 10^{-5} / \text{mmol}$,手册^[8] 给出了最原始的数据。经计算后可以肯定 John S Maier 给出的数据是正确的,经过换算也可以确定 Matthias Kohl 的数据也是正确的: $2.5 \times 10^{-5} / (\text{mmol/L})$

$$\Delta n_g = 1.515 \times 10^{-6} / (\text{mg/dl}), \quad (1)$$

在散射条件满足瑞利-甘斯(Rayleigh-Gans)^[9] 近似的条件下,粒子的散射系数可以表示为

$$\mu_s = \left(\frac{n_1 - n_0}{n_0} \right)^2 \varphi(x) S,$$

式中 μ_s 是散射系数, n_1 为粒子折射率, n_0 为介质折射率, $\varphi(x)$ 为与波参量 x 有关的系数, S 为粒子横截面积。

$x = 2\pi a / \lambda$ 为波参量,其中 a 是粒子半径, λ 是波长。

在血糖测量研究的近红外光谱区,细胞为散射粒子的情况下,波参量 $x \gg 1$, 在这种情况下, $\varphi(x) = 2x^2$, 那么

$$\mu_s = \left(\frac{n_1 - n_0}{n_0} \right)^2 2x^2 S,$$

关心的是由于折射率变化引起的散射系数的变化,因此上式可以写成

$$\mu_s = k \left(\frac{n_1 - n_0}{n_0} \right)^2. \quad (2)$$

由于葡萄糖浓度变化引起的散射系数变化的绝对值是

$$\Delta \mu_{s,g} = \left(\frac{n_1 - n_0}{n_0} \right)^2 - k \left[\frac{n_1 - n_0}{n_0} \right]^2 \Big|_{c_g=0}, \quad (3)$$

(3)式中由于葡萄糖引起的折射率变化很小,因此可以省去高次项,并简化成下面很简单的表达式,可以看出成线性关系:

$$\Delta \mu_{s,g} = 2kn_1 [n_0 - n_0] / n_0^2 \Big|_{c_g=0}, \quad (4)$$

由于葡萄糖浓度变化引起的散射系数变化的比例是^[4]

$$\delta_g \mu_s(c_g) = \frac{2[\mu_s(c_g) - \mu_s]}{\mu_s(c_g) + \mu_s} \Big|_{c_g=0 \text{ mmol}}. \quad (5)$$

2.3 人体血糖变化引起的散射系数变化的估计值

首先把人体做光学特性的简化,否则由于人体结构的复杂性将使理论分析成为不可能的事情。首先把皮肤等分层组织去掉,只研究人体血液的变化,然后假设散射物质是人体组织间液为散射介质,细胞为散射物,计算为了达到临床要求的血糖测量精度而必须使散射系数测量达到的精度。

在近红外区细胞间液的折射率 n_{ecf} 约为 1.348~1.352^[10], 而细胞的折射率 n_{cell} 约为 1.350~1.460^[11], 分别取二者的中间值作为计算用的数据, 即 $n_{\text{ecf}} = 1.350, n_{\text{cell}} = 1.405$ 。由于人体细胞的大小各异, 理论计算绝对值很困难, 因此首先计算散射系数变化的相对值, 再使用已经测得的光学参量求出变化的绝对值。

人体正常的血糖值范围是 4~7 mmol/L, 临床要求的测量精度是 10%^[2], 取血糖的平均值 5 mmol/L, 可以求得为了达到临床使用要求必须达到的测量精度是 0.5 mmol/L。

血糖为基准值时的散射系数为

$$\mu_s = k \left(\frac{n_1 - n_0}{n_0} \right)^2 = k \left(\frac{1.405 - 1.350}{1.350} \right)^2 = 1.6598 \times 10^{-3} k,$$

血糖变化一个测量精度引起的折射率变化为

$$\Delta n = \Delta n_g \cdot \Delta C = 2.5 \times 10^{-5} \times 0.5 = 1.25 \times 10^{-5},$$

血糖浓度变化后的散射系数为

$$\mu_{s,g} = k \left(\frac{1.405 - 1.350 - 1.25 \times 10^{-5}}{1.350} \right)^2 = 1.6590 \times 10^{-3} k,$$

血糖浓度变化引起的散射系数变化是

$$\Delta \mu_{s,g} = 1.6590 \times 10^{-3} k - 1.6598 \times 10^{-3} k = 8 \times 10^{-7} k,$$

由于葡萄糖浓度变化引起的散射系数变化的比

例是

$$\delta_g \mu_s(c_g) = \frac{2 \times (1.6590 - 1.6598)}{1.6590 + 1.6598} = -4.8 \times 10^{-4}.$$

中国人血液的光学参量^[12] (平均值) 在 $\lambda = 632.8 \text{ nm}$ 下是 $\mu_a = 0.883 \text{ mm}^{-1}, \mu_s = 13.2 \text{ mm}^{-1}, g = 0.9832$ 。由于散射系数随波长不会有太大的变动, 因此使用在可见光处的光学参量值代替在红外波段的数据, 带入公式中可以求出散射系数的绝对变化是

$$\mu_{s,g} = 4.8 \times 10^{-4} \times 14.2 = 6.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}.$$

也就是说, 为了达到可以临床测量的精度, 散射系数的相对变化的测量精度要达到万分之五, 而绝对值测量精度要达到 $6.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$, 这显然是非常高的精度, 现有设备很难达到这样的精度。

3 组织模拟液的实验验证

使用纯牛奶作为散射物质。所有的牛奶样品均是一次采集且充分均匀后才作为母液进行实验, 保证牛奶本身特性的一致性。往不同的样品中依次加入不同浓度的葡萄糖, 利用双积分球装置测量牛奶中加入葡萄糖的散射系数变化。

根据实验室条件, 使用双积分球与 FT-IR 光谱仪相结合的测量方法, 基本原理与常用的双积分球测量系统一致。实验装置的示意图如图 1 所示。

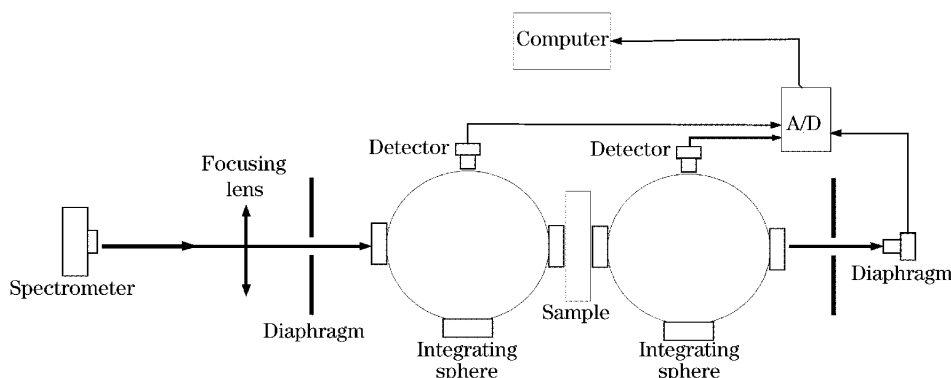


图 1 双积分球测量散射系数实验装置

Fig. 1 Experimental setup of double-integrating sphere method

图 2 中光谱仪为 Perkin-Elmer 公司生产的 Spectrum-GX 型傅里叶变化红外光谱仪, 实验时需要用反射镜把光线引出, 积分球使用 Labsphere 公司生产的产品型号为 IS-060-IG 的积分球, 检测器使用日本滨松 (Hamamatsu) 公司生产的型号为 G5851-21 的红外检测器, 检测光谱范围是 0.9~

1.85 μm , 数据采集系统使用光谱仪自带的采集系统, 同时有驱动光谱仪工作的作用。测得漫透射率, 漫反射率和准直透射率后使用逆倍增算法 (Inverse adding doubling, IAD) 计算溶液的光学参量。

图 2 是牛奶中加入的葡萄糖含量与散射系数的测量结果, 可以看出在不同波长下的散射系数都随

葡萄糖浓度改变而改变,而且线性度可以达到 0.95 以上,与理论分析结果符合得很好。应当指出的是受仪器测量精度的限制,实验中加入的葡萄糖的量都比较大,但总的实验结果还是很好的。

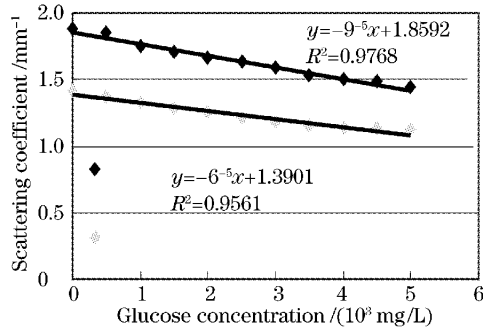


图 2 牛奶中葡萄糖浓度与散射系数的关系曲线

Fig.2 Relationship of scattering coefficient and glucose concentration in milk

4 结 论

分析了葡萄糖的浓度变化对溶液的散射系数的影响,分析了产生影响的原因。在浑浊介质中,散射特性取决于散射粒子和溶液的折射率的相对大小,葡萄糖浓度变化会引起血液折射率的变化,而血液中的散射粒子的折射率未发生变化,从而使血液的散射系数发生变化,通过测量散射系数的变化就可以测出血糖的浓度。文中给出了加入糖将改变的溶剂的折射率变化值,然后使用散射系数与溶液折射率的关系给出了完整的散射系数变化计算公式。为了计算人体血液的散射系数变化情况,对人体光学模型进行了简化,只研究人体血液的变化,然后假设散射物质是人体组织间液为散射介质,细胞为散射物,计算出了为了达到临床使用要求所需要的仪器分辨精度,绝对分辨精度要达到 $6.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$,相对变化要达到 4.8×10^{-4} ,可以看出这是一个很高的要求。使用更接近人体的组织模拟液(牛奶)进行了实验验证,实验中放大了葡萄糖的变化范围,加

入的葡萄糖的数量级为克级,实验结果的线性度达到了 0.95 以上,充分验证了散射系数与葡萄糖浓度几乎成线性的结论,实验结果的变化趋势很明显而且符合理论依据,不足之处是仪器的分辨力还不高。

参 考 文 献

- 1 L. Heinemann, G. Schmelzeisen. Non-invasive continuous glucose monitoring in type I diabetic patients with optical glucose sensors[J]. *Diabetologia*, 1998, **41**: 848~854
- 2 J. T. Bruulsema, J. E. Hayward, T. J. Farrell *et al.*. Correlation between blood glucose concentration in diabetics and noninvasively measured tissue optical scattering coefficient[J]. *Opt. Lett.*, 1997, **22**(3): 190~192
- 3 John S. Maier, Scott A. Walker, Sergio Fantini *et al.*. Possible correlation between blood glucose concentration and the reduced scattering coefficient of tissues in the near infrared[J]. *Opt. Lett.*, 1994, **19**(24): 2062~2064
- 4 Matthias Kohl, Matthias Essenpreis, Mark Cope. The influence of glucose concentration upon the transport of light in tissue - simulating phantoms [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1995, **40**: 1267~1287
- 5 Matthias Kohl, Mark Cope, Matthias Essenpreis *et al.*. Influence of glucose concentration on light scattering in tissue simulation phantom[J]. *Opt. Lett.*, 1994, **19**(24): 2170~2172
- 6 S. R. Arridge, M. Cope, D. T. Delpy. The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue; temporal and frequency analysis[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1992, **37**(7): 1531~1560
- 7 Matthew A. Bartlett, Huabei Jiang. Effect of refractive index on the measurement of optical properties in turbid media[J]. *Appl. Opt.*, 2001, **40**(10): 1735~1741
- 8 Robert C. Weast, Melvin J. Astle. *CRC Handbook of Chemistry and Physics* [M]. 63th. Boca raton; CRC Press, 1982. D-239
- 9 H. C. van de Hulst. *Light Scattering by Small Particles* [M]. New York: Dover, 1981
- 10 C. Lentner, ed. *Geigy Scientific Tables* [M]. 1984, Vol. 3, 69
- 11 F. A. Duck. *Physical Properties of Tissue* [M]. London: Academic Press, 1990. 63
- 12 Chen Rong, Xie Shusen, Chen Yanjiao *et al.*. Optical parameters of Chinese blood[J]. *J. Optoelectronics Laser*, 2002, **13**(1): 92~93 (in Chinese)
- 13 陈 荣, 谢树森, 陈艳娇 等. 中国人血液的光学参量[J]. *光电子激光*, 2002, **13**(1): 92~93
- 13 Scott A. Prah, Martin J. C. van Gemert, Ashley J. Welch. Determining the optical properties of turbid media using the adding-doubling method[J]. 1993, **32**(4): 559~568
- 14 Scott Prah. *Optical Property Measurements Using the Inverse Adding-Doubling Program* [M]. <http://omlc.ogi.edu>