

# 利用人体组织液进行近红外无创血糖测量

吴春阳<sup>1,2</sup> 卢启鹏<sup>1</sup> 丁海泉<sup>1</sup> 高洪智<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所应用光学国家重点实验室, 吉林 长春 130033)  
<sup>2</sup> 中国科学院大学, 北京 100049

**摘要** 提出了一种利用人体皮肤组织液进行近红外无创血糖检测的新方法。通过细化人体表层皮肤组织模型,将真皮层上层含有少量血液的乳突层与真皮层下层区分开,并与表皮层共同作为探测对象;选择人体表皮层较厚的腕曲侧部作为检测部位;在此基础上利用蒙特卡罗方法计算了 1680 nm(葡萄糖倍频吸收峰)近红外光在人体腕曲侧部皮肤组织模型中的平均最大穿透深度、主要吸收区域、平均光程、出射能量、各层皮肤组织吸收能量占比。结果显示,当光源到探测器探头距离为 0.6 mm 时,真皮层和角质层吸收的能量较少,光程适中,平均探测深度、主要吸收位置均位于乳突层中,因此此距离为最佳距离,并设计了光纤探头。通过以上方式避开了富含血液的真皮层下层的干扰,获取了表皮层和乳突层中组织液的光谱信息,有利于血糖的近红外无创测量,为后续工作提供了理论依据。

**关键词** 医用光学;无创血糖检测;蒙特卡罗;组织液

**中图分类号** R318.51      **文献标识码** A      **doi:** 10.3788/AOS201333.1117001

## Noninvasive Blood Glucose Sensing with Near-Infrared Spectroscopy Based on Interstitial Fluid

Wu Chunyang<sup>1,2</sup> Lu Qipeng<sup>1</sup> Ding Haiquan<sup>1</sup> Gao Hongzhi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> State Key Laboratory of Applied Optics, Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics,  
Chinese Academy of Sciences, Changchun, Jilin 130033, China  
<sup>2</sup> University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract** A new near-infrared noninvasive method of detecting the glucose from human skin tissue interstitial fluid is presented. The skin tissue structure is refined, and the papillary layer containing a small amount of blood separated from the lower area of the dermal layer and the surface layer are used as the main objects. The wrist curved side is selected as the detecting part. And the average probe depth, the main absorption position, the average photon path length, the outputting energy and the fraction of absorbed energy in each skin tissue layer are calculated by the Monte Carlo method based on the above. The results show that both the average probe depth and the main absorption area are located in the papillary layer. The average photon path length is long enough and less energy is absorbed by the stratum corneum and the dermis when the distance between detector and the source is 0.6 mm. Thus the optimum source-detector distance of 0.6 mm is determined and the optical fiber detector is designed. The uniqueness of the method is that the spectral information from the epidermis and papillary is captured without the interference from the rich blood containing lower dermis, which is good for the near-infrared noninvasive blood glucose detection and provides a theoretical basis for the follow-up work.

**Key words** medical optics; noninvasive blood glucose monitor; Monte Carlo; interstitial fluid

**OCIS codes** 300.6340; 170.1470; 170.6510; 170.6935

**收稿日期:** 2013-05-07; **收到修改稿日期:** 2013-06-04

**基金项目:** 国家 863 计划(2012AA022602)、国家自然科学基金(60938002)、应用光学国家重点实验室开放基金(Y1Q03FQ113)

**作者简介:** 吴春阳(1987—),男,硕士研究生,主要从事近红外光谱分析技术方面的研究。E-mail: stvnsh@sina.com

**导师简介:** 卢启鹏(1964—),男,研究员,主要从事光谱仪器、光谱技术等方面的研究。E-mail: luqipeng@126.com  
(通信联系人)

# 1 引言

糖尿病是一种可引发一系列严重并发症的综合性代谢疾病,是危害人类健康的重大疾病。对糖尿病病人进行实时、准确的血糖监测,能极大地减小糖尿病并发症的发病机率,提高糖尿病病人的生活质量。目前临床上的血糖检测均需要提取病人血液,存在创伤、疼痛和感染风险,不利于实时监测。因此研究一种准确、无创的新型血糖检测方法具有重要的意义。

采用近红外光谱进行血糖测量具有快速、无创、多组分同时分析等优点,因而受到广泛关注<sup>[1-8]</sup>。相对于直接检测血糖,利用反射方式对人体皮肤组织液中的糖进行检测,进而根据组织液中的糖与血糖的相关性计算出血糖值的方法有着诸多的优势<sup>[9]</sup>,包括:1)组织液是由血浆中的水、葡萄糖、无机盐等小分子透过毛细血管壁进入到细胞间隙中所形成的,不含有红细胞和大分子,其近红外光谱相对血液更易于分析;2)组织液在人体组织中不会流动,不会因人体状况的不同而剧烈变化,易于进行建模分析;3)组织液中的糖是从血浆中透过毛细血管壁渗入的,使得葡萄糖在组织液与血液中的浓度高度相关,通过组织液中的糖计算血糖是可行的<sup>[10-11]</sup>。无创获取组织液中的葡萄糖信息,必须采用反射方式对人体皮肤进行选择性分层测量。传统模型仅将皮肤组织分为角质层、表皮层、真皮层和皮下组织层,而在计算时往往又将角质层忽略,这种模型不适宜对浅层皮肤组织光谱进行细致研究。本文在传统模型基础上细化皮肤组织的层状结构,根据近红外光的穿透特性,选择了人体腕曲侧部作为探测位置。利用蒙特卡罗方法模拟近红外倍频光在人体皮肤组织中的传播规律,研究了其在人体皮肤组织中的平均最大穿透深度、主要吸收区域、平均光程、出射能量、各层皮肤组织吸收能量占比,探究了用于光谱法进行无创血糖检测的最佳光源-探测器探头距离 $d$ ,并设计了相应的光纤探测探头。

## 2 人体皮肤组织模型

### 2.1 人体皮肤组织基本结构

人体皮肤组织大致是由角质层、表皮层、真皮层和皮下组织层构成的,属于多层结构。在模拟计算中,主要利用角质层、表皮层和真皮层<sup>[12]</sup>。如图1所示,最外层为角质层(SC),由完全角质化的死亡细胞组成,该层中不含有血液;第二层为表皮层

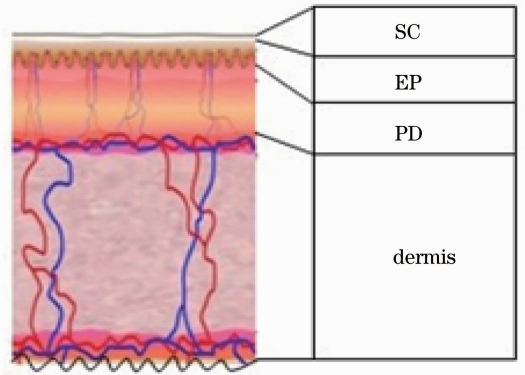


图1 人体皮肤组织模型

Fig. 1 Model of human skin structure

(EP),其中含有组织液和少量血液;第三层为真皮乳突层(PD),是表皮层与真皮层的交界,其中含有组织液与一定量的血液;第四层为真皮浅层血管网,此层中包含着丰富的血管组织,对组织液的光谱测量构成很大的干扰,所以在测量时要尽量避免让近红外光到达此层<sup>[13-14]</sup>。

### 2.2 测量部位的选择

测量皮肤真皮层中血液的光谱时,通常需要近红外光到达真皮层底部血管丰富的部分,因而需要选择像上臂这样角质层与表皮层都相对较薄的部位<sup>[15]</sup>。因为近红外光经过皮肤组织的反射传播之后,得到的是皮肤表皮层与乳突层中组织液的光谱信息,所以要求所选择部位的表皮层较厚,使得光不易到达真皮层。选择人体腕曲侧部进行建模,模拟光路如图2所示,这个部位表皮厚度达0.20 mm,皮肤附属器少见,表皮突较短,角质层占表皮全层的1/3<sup>[16]</sup>,是获取皮肤表皮组织液光谱的理想部位。

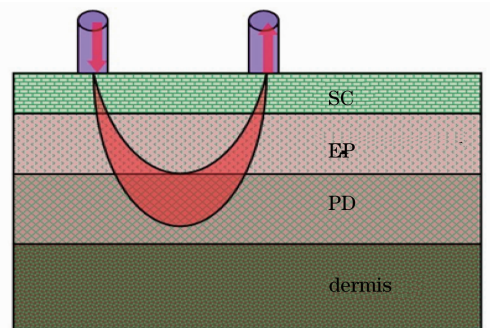


图2 蒙特卡罗模拟光路

Fig. 2 Optical path for Monte Carlo simulation

## 3 蒙特卡罗模拟分析人体皮肤光学特性

### 3.1 蒙特卡罗方法

蒙特卡罗方法又称统计模拟法、随机抽样技术,是一种随机模拟方法。将所求解的问题同一定的概

率模型相联系,用电子计算机实现统计模拟或抽样,以获得问题的近似解。蒙特卡罗方法可以用来研究各种粒子的输运问题。

将含有单位能量为  $\omega_1$  的光子包看作是一个粒子。当其入射到皮肤组织中后,由随机数计算出它传播的步长  $L_0$ ,在此步长之中光子包被吸收和散射掉了一部分能量。此时光子的剩余能量<sup>[17]</sup>

$$\omega_2 = \frac{\mu_s}{\mu_s + \mu_a} \omega_1, \quad (1)$$

式中  $\mu_a$  为皮肤组织的吸收系数,  $\mu_s$  为散射系数。之后判断光子包的能量是否小于忽略阈值,如果光子包能量足够大则判断其是否离开皮肤组织。如果光子仍在皮肤组织之中则再次计算步长  $L_0$ 。进入下一循环,直到光子能量过小或离开皮肤组织为止。通过这样的模拟计算就可以得到光子在皮肤组织中的传播路径、各点能量、出射能量等信息<sup>[18]</sup>。

由于蒙特卡罗方法是一种统计学方法,在计算中光子数的多少决定了模拟的准确性。在本文的所有计算中,入射光子数都在千万量级以上,因而数据非常稳定,可以客观地体现出光在人体皮肤组织中的传播规律。

### 3.2 皮肤组织中各光学参数的确定

利用蒙特卡罗方法模拟光子在皮肤组织中的传播需要确定各层皮肤组织的吸收系数  $\mu_a$ 、散射系数  $\mu_s$ 、各向异性因子  $g$ 、折射率  $n$  和厚度  $t$ 。

为了有效检测人体皮肤组织液中葡萄糖的光谱信号,皮肤组织中各光学参数均在葡萄糖的近红外倍频吸收峰 1680 nm 附近测得。吸收系数  $\mu_a$  可表示为

$$\mu_a = \frac{4\pi k \phi_w}{\lambda}, \quad (2)$$

式中  $k$  为水折射率的虚数部分,  $\lambda$  为光的波长,  $\phi_w$  为水的体积分<sup>[19-20]</sup>。水对近红外光有着较强的吸收,对吸收系数  $\mu_a$  起着决定性作用。真皮层中水的体积分数是角质层中的 3.5 倍左右,故其吸收系数也较大。

散射系数  $\mu_s$  可以表示为

$$\mu_s = (1 - g) \frac{Q_{\text{scat}} \pi r^2}{4/3\pi r^3} \phi_m, \quad (3)$$

式中  $Q_{\text{scat}}$  为球散射体散射系数,  $r$  为球散射体半径,  $\phi_m$  为球散射体的体积分<sup>[21]</sup>。图 3 表示了散射系数与波长呈线性关系。

人体腕曲侧部角质层、表皮层、真皮乳突层和真皮层对 1680 nm 近红外光的光学参数如表 1 所

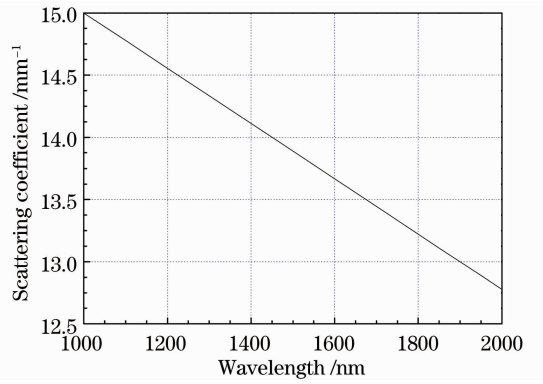


图 3 波长与散射系数的关系

Fig. 3 Relationship between wavelength and scattering coefficient

示<sup>[22-23]</sup>。其中表皮层和乳突层为主要探测部位,而乳突层以下是相对较厚的真皮层,所以可以假定真皮层是无限厚的干扰层。

表 1 人体腕曲侧部近红外光学参数( $\lambda=1680$  nm)

Table 1 Optical parameters of the human wrist curved side ( $\lambda=1680$  nm)

| Name of layer | $\mu_a/\text{mm}^{-1}$ | $\mu_s/\text{mm}^{-1}$ | $g$  | $n$ | $t/\text{mm}$ |
|---------------|------------------------|------------------------|------|-----|---------------|
| SC            | 0.1121                 | 13.49                  | 0.86 | 1.5 | 0.07          |
| EP            | 0.1121                 | 13.49                  | 0.9  | 1.5 | 0.13          |
| PD            | 0.3925                 | 13.49                  | 0.9  | 1.5 | 0.2           |
| Dermis        | 0.3925                 | 13.49                  | 0.95 | 1.5 | -             |

## 4 结果与讨论

### 4.1 探测深度

运用两种方式评价探测深度。第一种为主要吸收区域  $\langle z \rangle_d$ , 即<sup>[17]</sup>

$$\langle z \rangle_d = \frac{\sum_{i=1}^m E_i \cdot z_i}{\sum_{i=1}^m E_i}, \quad (4)$$

式中  $m$  表示皮肤组织按深度平均分层数,  $z_i$  为第  $i$  层的深度,  $E_i$  为光子在这一点上被吸收的能量。 $\langle z \rangle_d$  是探测深度以被吸收能量为权的加权平均数,反映了光子包被吸收的主要区域。

第二种为平均最深穿透深度  $\langle z \rangle_e$ , 即

$$\langle z \rangle_e = \frac{\sum_{i=1}^n z_i}{n}, \quad (5)$$

式中  $z_i$  是第  $i$  个光子包到达的最深深度,  $n$  为光子包总数,  $\langle z \rangle_e$  是对每个光子包到达的最深深度进行简单的平均,反映了光子的平均最深穿透深度。

如图 4 所示,1680 nm 近红外光在人体中传播

时光源-探测器距离  $d$  与探测深度的关系,随着  $d$  的增加  $\langle z \rangle_e$  随之单调递增,而  $\langle z \rangle_d$  在  $d \approx 0.6$  mm 时有一定的波动。主要原因是当  $d \approx 0.6$  mm 时探测深度达到了 0.4 mm,是真皮乳突层与真皮层的交界处,有着一定的表面反射,由于  $\langle z \rangle_d$  是一个与路径相关的加权平均数,表面反射使其深度有所下降;而  $\langle z \rangle_e$  是一个与路径无关的平均数,所以基本不受表面反射的影响。当  $d < 0.7$  mm 时平均最大穿透深度与被吸收能量主要区域都没有进入乳突层以下富含血管的真皮层中,所以光源与探测器的距离应当小于 0.7 mm。

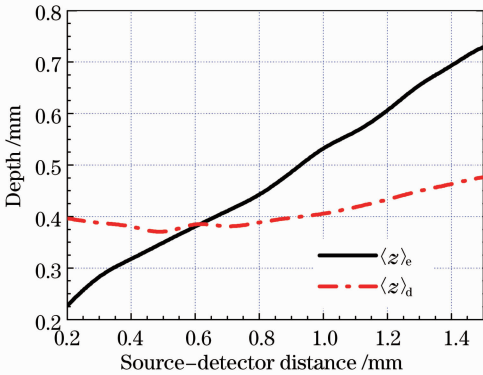


图 4 光源-探测器距离与探测深度的关系  
Fig. 4 Relationship between source-detector distance and depth

#### 4.2 平均光程与出射能量

假定一千万个光子包入射到皮肤组织表面,每个光子包含有 1 个单位的能量。可计算出射光中含有的总能量与入射能量之比。如图 5 所示,随着光源探测器之间距离的增加,出射能量逐渐减小,所以光源-探测器距离不应过大,避免由于出射光能量过小而无法探测。

平均光程的长短决定了光子包被吸收能量的多

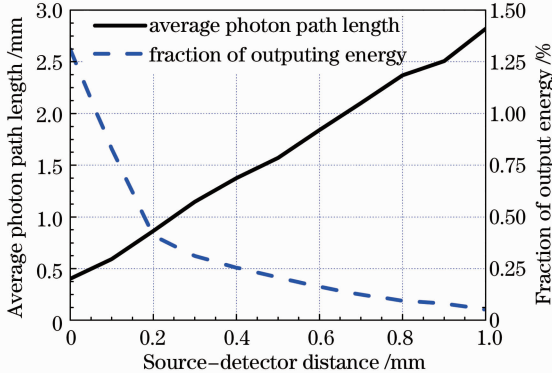


图 5 光源-探测器距离与平均光程和出射能量的关系  
Fig. 5 Relationship between source-detector distance and average photon path length

少,光程越长光谱有效信息越丰富。由图 5 可以看出,随着  $d$  的增加平均光程也随之增加。因而适当增加  $d$  可以得到信息更加丰富的吸收光谱。

#### 4.3 各层皮肤组织吸收能量占比

图 6 为皮肤各层吸收能量占比与  $d$  的关系。由图 6 可以看出当  $d$  趋近于 0 时,光主要被角质层、表皮层与乳突层吸收。随着  $d$  的增加,角质层吸收能量占比显著下降,而真皮层、表皮层与乳突层吸收能量占比有所增长,当  $d$  在 0.3~0.7 mm 之间时角质层吸收能量占比持续下降,其他两层相对不变。当  $d$  大于 0.7 mm 时真皮层吸收能量占比显著增加,表皮层与乳突层显著降低。以上皮肤各层吸收能量占比随  $d$  的变化趋势与光在皮肤组织中探测深度的变化趋势一致。

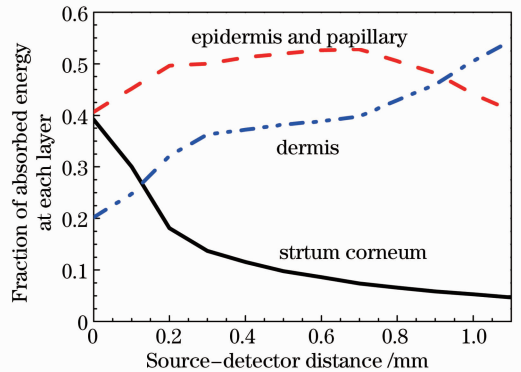


图 6 光源-探测器距离与皮肤各层吸收能量占比的关系  
Fig. 6 Relationship between source-detector distance and fraction of absorbed energy at each layer

#### 4.4 探测距离的确定

根据以上的计算结果,可以确定光源与探测器的距离  $d \approx 0.6$  mm 时较为合适。1) 当  $d \approx 0.6$  mm 时,1680 nm 近红外光在人体皮肤组织中的平均最大穿透深度和主要吸收位置都在 0.35~0.4 mm 之间的表皮层与乳突层中,是较为理想的检测位置;2) 当  $d \approx 0.6$  mm 时,1680 nm 近红外光在人体皮肤组织中的传播光程较长,并且出射能量的强度也在可以探测的范围之内;3) 在此距离下表皮层与乳突层中吸收的能量占比稳定在 50% 以上,而视为干扰信号的角质层与真皮层吸收则相对较少。所以利用 1680 nm 的近红外光对人体腕曲侧部皮肤组织进行无创血糖检测,光源与探测器的距离在 0.6 mm 时比较适合。

#### 4.5 光纤探头的设计

根据以上结论设计了如图 7 所示的光纤探头,用以人体皮肤组织的无创血糖检测。为了加强信号

的强度,在外围设置了多个自光源引出的入射光纤,中间单独的光纤为连接至探测器的出射光纤。其中每个入射光纤与出射光纤的光纤芯距均为 0.6 mm,入射光纤与出射光纤的截面直径均为 0.2 mm,这样的设计起到了增加出射能量的目的。若单一入射光纤的入射能量为  $W_1$ ,出射光纤接收到的能量为 0.17%  $W_1$ ;若 6 个人射光纤时,则出射光纤接收到的能量就可以达到 1%  $W_1$ ,增强了探测器接收到的光子信号。

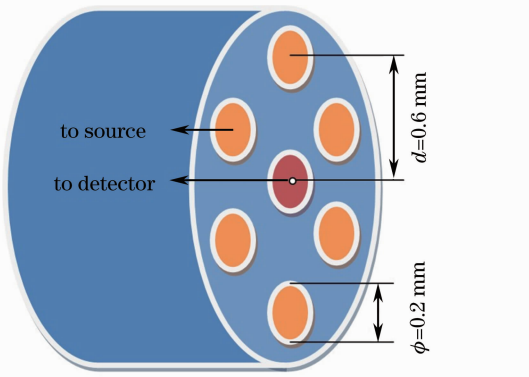


图 7 光纤探头示意图

Fig. 7 Diagram of fiber-optic probe

## 5 结 论

提出了一种利用人体组织液进行近红外无创血糖测量的新方法,避开了血液丰富、成份复杂多变的真皮层下部,提取到表皮层与乳突层组织液中的葡萄糖光谱信息。对皮肤组织模型进行细化,将表皮层与真皮乳突层作为共同的探测位置,拓展了探测区域;由于葡萄糖的倍频吸收峰(1680 nm)有着较强的穿透能力,所以选择了表皮层与乳突层较厚的腕曲侧部作为合适的探测部位。通过对近红外光在人体腕曲侧部皮肤组织中传播特性的模拟计算,得到了光源-探测器之间的最佳距离为 0.6 mm,此时光透过人体腕曲侧部较厚的角质层后,刚好可以探测到含有组织液且血液含量较少的表皮层与乳突层,而不到达背景复杂多变的真皮层下层,有效地提取到了人体皮肤组织液中葡萄糖的光谱信息,为后续工作提供了理论依据。

## 参 考 文 献

1 O S Khalil. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements [J]. *Clinical Chemistry*, 1999, 45(2): 165-177.  
 2 K Maruo, M Tsurugi, M Tamura, *et al.*. In vivo noninvasive measurement of blood glucose by near-infrared diffuse-reflectance spectroscopy [J]. *Applied Spectroscopy*, 2003, 57(10): 1236-

1244.

- 3 Ding Haiquan, Lu Qipeng, Peng Zhongqi, *et al.*. Progress in noninvasive biochemical examination by near infrared spectroscopy [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2010, 30(8): 2107-2110.  
 丁海泉, 卢启鹏, 彭忠琦, 等. 近红外光谱技术用于无创生化检验研究的进展[J]. *光谱学与光谱分析*, 2010, 30(8): 2107-2110.  
 4 G W Hopkins, G R Mauze. In-vivo NIR diffuse-reflectance tissue spectroscopy of human subjects [C]. *SPIE*, 1999, 3597: 632-641.  
 5 Ding Haiquan, Lu Qipeng, Chen Xingdan. Effect of variable optical path length on the accuracy of the model in noninvasive biochemical detection by NIR spectrum [J]. *Acta Optica Sinica*, 2012, 32(4): 0430003.  
 丁海泉, 卢启鹏, 陈星旦. 近红外光谱无创生化检测中不定光程对模型精度的影响研究[J]. *光学学报*, 2012, 32(4): 0430003.  
 6 Huang Furong, Luo Yunhan, Zheng Shifu, *et al.*. Near-infrared spectroscopic analysis and model optimization on cholesterol and triglyceride in whole blood [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, 31(10): 1030001.  
 黄富荣, 罗云瀚, 郑仕富, 等. 全血胆固醇、甘油三酯近红外光谱分析与模型优化[J]. *光学学报*, 2011, 31(10): 1030001.  
 7 Li Chenxi, Zhao Huijuan, Zheng Jiaxiang, *et al.*. Design and property of depth-selective fiber-optical probes applied in diffuse reflection measurement [J]. *Acta Optica Sinica*, 2012, 32(7): 0717001.  
 李晨曦, 赵会娟, 郑家祥, 等. 深度分辨漫反射测量光纤探头设计及特性[J]. *光学学报*, 2012, 32(7): 0717001.  
 8 Zhang Hongyan, Zhang Laiming, Chen Yue, *et al.*. Application of NIR diffusion reflectance spectrum technology in the noninvasive measurement for human blood glucose [J]. *Laser & Infrared*, 2005, 35(2): 96-99.  
 张洪艳, 张来明, 陈月, 等. 近红外漫反射光谱在人体血糖无创检测中的应用[J]. *激光与红外*, 2005, 35(2): 96-99.  
 9 J P Bantle, W Thomas. Glucose measurement in patients with diabetes mellitus with dermal interstitial fluid [J]. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1997, 130(4): 436-441.  
 10 E Kucuk, J A Tamada, G Reach, *et al.*. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(8): 2405-2409.  
 11 K Rebrin, Jr N F Sheppard, G M Steil. Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: revisiting delay and sensor offset [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4(5): 1087-1098.  
 12 T Maeda, N Arakawa, M Takahashi, *et al.*. Monte Carlo simulation of spectral reflectance using a multilayered skin tissue model [J]. *Opt Rev*, 2010, 17(3): 223-229.  
 13 V V Tuchin, S R Utz, I V Yaroslavsky. Tissue optics, light distribution, and spectroscopy [J]. *Opt Eng*, 1994, 33(10): 3178-3188.  
 14 O Kim, J McMurdy, C Lines, *et al.*. Reflectance spectrometry of normal and bruised human skins: experiments and modeling [J]. *Physiol Meas*, 2012, 33(2): 159.  
 15 Wang Anle, Li Ting, Deng Yong, *et al.*. Influence of real forearm structure on light transport based on MCVM [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, 31(3): 0317002.  
 王安乐, 李婷, 邓勇, 等. 基于 MCVM 研究真实前臂结构对光传输的影响[J]. *光学学报*, 2011, 31(3): 0317002.  
 16 Wang Dechang, Fu Hongbin, Wang Yibing. *Color Atlas of Human Skin Histology* [M]. Jinan: Shandong Science & Technology Press, 1999. 70.  
 王德昌, 傅洪滨, 王一兵. *人体皮肤组织学彩色图谱* [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1999. 70.  
 17 M Tarumi, M Shimada, T Murakami, *et al.*. Monte Carlo

- simulation of NIR spectrum changes induced by variations of glucose concentration [C]. SPIE, 2002, 4624: 28–35.
- 18 Li Chenxi, Zhao Huijuan, Zheng Jiayang, *et al.*. Design and property of depth-selective fiber-optical probes applied in diffuse reflection measurement [J]. Acta Optica Sinica, 2012, 32(7): 0717001.  
李晨曦, 赵会娟, 郑家祥, 等. 深度分辨漫反射测量光纤探头设计及特性[J]. 光学学报, 2012, 32(7): 0717001.
- 19 D J Segelstein. The Complex Refractive Index of Water [D]. Kansas: University of Missouri-Kansas City, 1981.
- 20 P S Ray. Broadband complex refractive indices of ice and water [J]. Appl Opt, 1972, 11(8): 1836–1844.
- 21 T L Troy, S N Thennadil. Optical properties of human skin in the near infrared wavelength range of 1000 to 2200 nm [J]. Journal of Biomedical Optics, 2001, 6(2): 167–176.
- 22 K Iino, K Maruo, H Arimoto, *et al.*. Monte Carlo simulation of near infrared reflectance spectroscopy in the wavelength range from 1000 nm to 1900 nm [J]. Opt Rev, 2003, 10(6): 600–606.
- 23 A N Bashkatov, E A Genina, V V Tuchin. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review [J]. Journal of Innovative Optical Health Sciences, 2011, 4(1): 9–38.

栏目编辑: 王晓球