

# 双调制多波长旋光法检测人工前房内葡萄糖的浓度

余振芳<sup>1,2</sup> 邱 琪<sup>1</sup> 张天航<sup>1</sup> 郭 勇<sup>1</sup>

<sup>1</sup>电子科技大学光电信息学院, 四川 成都 610054

<sup>2</sup>德克萨斯州农工大学生物医学工程学院光学生物传感实验室, 德克萨斯州 大学城 77843, 美国

**摘要** 光学旋光法是一种无创血糖检测技术,通过测量眼前房水内葡萄糖浓度来确定体内血糖浓度水平。人眼运动引起的实时变化的双折射是实现旋光法无创血糖测量的主要限制因素之一。设计了实时、闭环、双调制多波长偏振系统来测量人工前房内的葡萄糖浓度,人工前房由离体角膜固定在人工眼房上构成。采用眼耦合装置使光线穿过眼前房从而避免了空气与角膜之间折射率不匹配引起的光线弯曲。存在运动引起的双折射时,采用双波长旋光系统测量眼模型内的葡萄糖浓度,两次预测葡萄糖浓度的标准差分别为 18.9 mg/dL 和 15.2 mg/dL,表明该系统具有降低活体角膜实变双折射的潜力,有利于实现与血糖浓度相关的眼前房水内葡萄糖浓度的精确测量。

**关键词** 医用光学; 双调制; 无创检测; 光学旋光法; 血糖检测

中图分类号 O439 文献标识码 A

doi: 10.3788/AOS201636.1117003

## Dual-Modulation Multi-Wavelength Polarimetry for Monitoring Glucose Concentration in Anterior Chamber of Eye Phantoms

Yu Zhenfang<sup>1,2</sup> Qiu Qi<sup>1</sup> Zhang Tianhang<sup>1</sup> Guo Yong<sup>1</sup>

<sup>1</sup> School of Optoelectronic Information, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China

<sup>2</sup> Optical Bio-Sensing Laboratory, Biomedical Engineering Department, Texas A & M University, College Station, Texas 77843, USA

**Abstract** Optical polarimetry is a noninvasive glucose monitoring technique which can be potentially used to ascertain blood glucose levels through measuring the aqueous humor glucose levels in the anterior chamber of the eye. One major limitation of the polarimetric approach as a means to noninvasively measure glucose levels is time-variant corneal birefringence caused by motion artifact. We design a real-time, closed-loop, dual-modulation, multi-wavelength polarimetric system for glucose measurement by using an isolated human cornea *ex vivo* clamped on an artificial anterior chamber. Eye coupling devices are utilized to prevent bending of the light through the anterior chamber due to index mismatch between air and aqueous humor barrier. The polarimetric setup for glucose measurement *ex vivo* is presented and the system predicts the glucose concentration with standard error of 18.9 mg/dL and 15.2 mg/dL in the presence of birefringence with motion at two runs. The results indicate that polarimetry can effectively be used to minimize the effect of corneal birefringence *in vivo*, and helps to accurately measure glucose concentration in the aqueous humor of the eye that is correlated with blood glucose levels.

**Key words** medical optics; dual modulation; noninvasive measurement; optical polarimetry; blood glucose monitoring

**OCIS codes** 170.1470; 170.3890; 220.4830

## 1 引 言

据国际糖尿病联合会(IDF)统计,目前全球的糖尿病患者大概有 3.82 亿人,且糖尿病患者的数量正逐年递增,预计到 2030 年将增加到 5.92 亿人<sup>[1]</sup>。2013 年,治疗糖尿病的花销占健康卫生支出总费用的 10.8%,

收稿日期: 2016-06-01; 收到修改稿日期: 2016-07-04

作者简介: 余振芳(1984—),女,博士研究生,主要从事光检测方面的研究。E-mail: yuzhenfang111@163.com

导师简介: 邱 琪(1965—),男,博士,教授,主要从事光通信及激光与应用技术等方面的研究。

E-mail: qqiu@uestc.edu.cn(通信联系人)

约 5480 亿美元,预计到 2035 年,花销将达到 6270 亿美元。这些不断上升的数据显示,糖尿病导致的社会经济负担是一个巨大且日渐严重的全球问题。定期监测血糖水平对减少和预防糖尿病并发症起着关键的作用<sup>[2-3]</sup>。

现有的方法都不能完全治愈糖尿病。根据世界卫生组织介绍,理论上建议糖尿病患者每天至少检查 4~5 次血糖水平以避免高血糖或低血糖情况的发生。频繁血糖监测对改善糖尿病患者的生活质量和延长患者寿命起着至关重要的作用<sup>[4-5]</sup>。但是,目前几乎所有的血糖监测仪在测量时都需要从人体手指或前臂采取血样,或者采用植入式连续血糖监测(CGM)。这些测量方法有创、繁琐且不便,连续血糖测量仪还需要频繁校准。

在过去的几十年中,多家公司及科研机构为实现对血液中的化学物质,尤其是葡萄糖的无创测量,对不同光学方法进行了大量的研究。按测量原理来分,光学法无创血糖测量方法主要包括拉曼光谱法<sup>[6-8]</sup>、近红外光谱法<sup>[9-10]</sup>、声光光谱法<sup>[11-12]</sup>、光学相干断层成像法<sup>[13-15]</sup>和偏振法<sup>[16-19]</sup>等。相比于通过组织间质液或血液来测量血糖水平的近红外光谱法等,旋光法通过测量眼前房水的葡萄糖浓度来间接检测血糖水平,具有独创性,已获得的专利和技术认可<sup>[20]</sup>证明该技术具有广阔的应用前景。

早在 19 世纪末,在工业生产过程中,人们已利用偏振法对葡萄糖浓度进行监控。1979 年,Rabinovitch 等<sup>[21]</sup>首次采用旋光法通过眼前房水中的葡萄糖水平间接估计血糖浓度。Coté 等<sup>[22]</sup>建立了相位法旋光测量系统,具有亚毫度的灵敏度。Cameron 等<sup>[18]</sup>构建了数字闭环旋光测量系统,系统采用数字闭环反馈系统,提高了系统的稳定性与重复性。但是,由人眼运动引起的实变的双折射是最终实现旋光法无创血糖检测的主要限制因素之一,为了克服实变的双折射对测量的影响,Malik 等<sup>[23]</sup>提出了双波长旋光测量系统,系统采用实时闭环反馈系统可有效减少伪运动效应产生的噪声,这是双波长旋光系统的常见噪声源。Malik 等<sup>[24-26]</sup>对角膜双折射进行研究,进一步验证双波长旋光系统可克服伪运动引起的实变双折射。该双波长旋光系统可准确检测塑料眼模型、离体新西兰白兔角膜和兔活体中的葡萄糖浓度水平<sup>[23-24,27-28]</sup>。但是,在上述双波长旋光系统中,激光强度由空心线圈法拉第调制器调制,调制频率为 1.09 kHz,空心线圈法拉第调制器的结构限制了调制频率小于 5 kHz,且激光由直流电压驱动发光,因而需要配置两个探测器以探测不同波长的光信号,而且系统达到稳定所需的时间仅由法拉第调制器调制频率限制。为了克服以上问题,Yu 等<sup>[29]</sup>提出采用激光调制与法拉第调制相结合的方法提高系统的整体响应速度,使系统的响应时间小于 10 ms,构建了双调制双波长旋光系统测量光学试管中的葡萄糖水溶液浓度,系统测量的准确性与灵敏度验证了该系统具有无创检测人体血糖浓度的潜力。但是该系统尚未对角膜双折射和诱导运动并存的情况进行研究,本文利用该双调制双波长旋光系统结合眼耦合设备对人工前房内的葡萄糖水溶液浓度进行测量,该研究对旋光法最终实现活体血糖浓度的无创检测具有指导作用。

## 2 理论分析

旋光法无创血糖检测是利用葡萄糖具有稳定的旋光性<sup>[30]</sup>这一特质来检测血糖浓度,当一束线偏振光穿过光学活性介质如葡萄糖溶液时,其透射光的偏振面将发生一定角度的旋转,旋转角的大小可表示为

$$[\alpha]_{\lambda} = \frac{\alpha}{LC}, \quad (1)$$

式中 $[\alpha]_{\lambda}$ 是特征偏转角,由波长以及温度等决定, $\alpha$ 是光学活性物质引起的偏转角, $L$ 是穿过样品的长度, $C$ 是样品的浓度。由(1)式知,通过测量透射光的旋转角以及样品的长度 $L$ ,可以获得葡萄糖溶液的浓度或人体血糖浓度。

进行血糖水平的旋光偏转角检测,关键是要测量出反映血糖浓度的极其微弱的旋光偏转角信号,因为血液及组织有散射效应且血糖浓度非常低,因此旋光测量系统需要具有很高的灵敏度,才能实现微小偏转角的准确测量。图 1 是双调制双波长旋光法检测眼模型内葡萄糖浓度的原理图。

红光和绿光的半导体激光器作为光源,强度由频率为 $f_{c1}$ , $f_{c2}$ 的信号调制,激光光束经起偏器 P(起偏方向为 $x$ 轴)后变成水平方向的线偏振光,然后由法拉第补偿器(FC)补偿葡萄糖溶液引起的偏振角改变,两束光经光束合成器(BS)合成一束光后由法拉第调制器(FM)进行强度调制,调制频率为 $\omega_m$ ,调制信号光通过人眼模型后,再通过偏振方向与起偏器 P 偏振方向相互垂直的检偏器 A 后,由光电探测器接收透射光。图 1

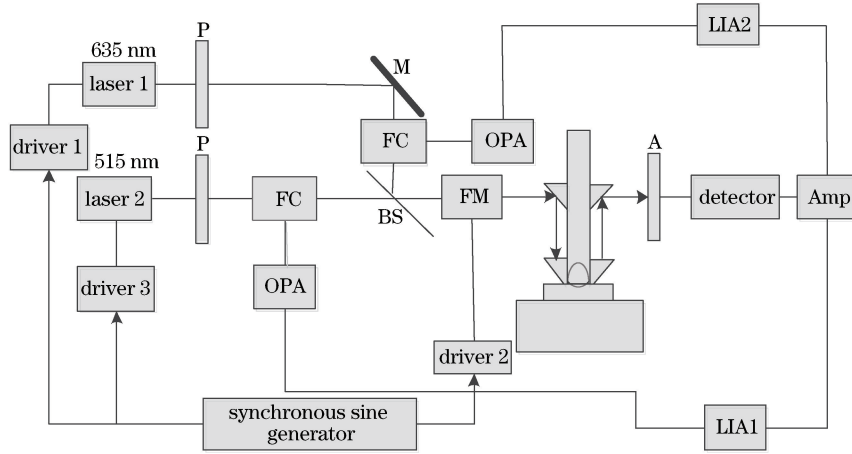


图 1 双调制双波长旋光检测系统原理图

Fig. 1 Experimental setup of dual-modulation dual-wavelength optical polarimetry system

中 OPA 为光学参量放大器, Amp 为放大器。设由葡萄糖引起的旋转角分别为  $\varphi_{g1}, \varphi_{g2}$ , 法拉第调制器的调制深度为  $\theta_m$ , 法拉第补偿器补偿角分别为  $\varphi_{f1}, \varphi_{f2}$ , 且  $\theta_m \sin(\omega_m t)$  很小, 满足  $\sin[\theta_m \sin(\omega_m t)] \approx \theta_m \sin(\omega_m t)$ , 则探测器探测的光强度可表示为

$$I_1 \propto V_{DC1} \left( \varphi_1^2 + \frac{\theta_m^2}{2} \right) + \left( \varphi_1^2 + \frac{\theta_m^2}{2} \right) V_{c1} \sin(2\pi f_{c1} t) + \varphi_1 \theta_m V_{c1} \cos[2\pi(f_{c1} - f_m)t] - \varphi_1 \theta_m V_{c1} \cos[2\pi(f_{c1} + f_m)t] - \frac{\theta_m^2 V_{c1}}{4} \sin[2\pi(f_{c1} - 2f_m)t] - \frac{\theta_m^2 V_{c1}}{4} \sin[2\pi(f_{c1} + 2f_m)t] + 2V_{DC1} \varphi_1 \theta_m \sin(2\pi f_m t) - \frac{V_{DC1} \theta_m^2}{2} \cos(4\pi f_m t), \quad (2)$$

$$I_2 \propto V_{DC2} \left( \varphi_2^2 + \frac{\theta_m^2}{2} \right) + \left( \varphi_2^2 + \frac{\theta_m^2}{2} \right) V_{c2} \sin(2\pi f_{c2} t) + \varphi_2 \theta_m V_{c2} \cos[2\pi(f_{c2} - f_m)t] - \varphi_2 \theta_m V_{c2} \cos[2\pi(f_{c2} + f_m)t] - \frac{\theta_m^2 V_{c2}}{4} \sin[2\pi(f_{c2} - 2f_m)t] - \frac{\theta_m^2 V_{c2}}{4} \sin[2\pi(f_{c2} + 2f_m)t] + 2V_{DC2} \varphi_2 \theta_m \sin(2\pi f_m t) - \frac{V_{DC2} \theta_m^2}{2} \cos(4\pi f_m t), \quad (3)$$

式中  $\varphi_1, \varphi_2$  是不同波长的净偏转角,  $t$  为时间。从(2)、(3)式可以看出, 若系统中不含光学活性样品时, 检测到的信号包含直流信号、频率为  $f_{c1}, f_{c2}, f_{c1} \pm 2f_m, f_{c2} \pm 2f_m$  的交流信号以及谐波和一些噪声; 若光学活性样品如葡萄糖溶液存在时, 除了以上信号外, 还包含频率成分为  $f_{c1} \pm f_m, f_{c2} \pm f_m$  的信号, 此信号将作为输入信号输入控制系统。

若含葡萄糖分子的被测样品不存在双折射, 即  $\varphi_i = \varphi_{gi} - \varphi_{fi}, i = 1, 2$ , 测量补偿器的补偿电压很容易获得葡萄糖浓度大小, 这是由于补偿电压使法拉第补偿器产生的偏振角  $\varphi_{fi}$  用于补偿葡萄糖分子产生的偏转角  $\varphi_{gi}$ , 即  $\varphi_{fi} = \varphi_{gi}$ 。当双折射存在时, 系统测量的偏转角  $\varphi_i$  是  $\varphi_{gi}, \varphi_{fi}, \varphi_{bi}$  的函数, 满足  $\varphi_i = \varphi_{gi} + \varphi_{bi} - \varphi_{fi}$ , 其中  $\varphi_{bi}$  是由双折射产生的偏转角, 由于  $\varphi_{bi}$  的存在, 单波长旋光系统不能区分葡萄糖引起的偏转角与双折射引起的偏转角。双折射物质如角膜的光延迟量是波长与双折射  $|n_e - n_o|$  的函数, 其中  $n_o, n_e$  分别是寻常光(o光)和非寻常光(e光)的折射率。在双波长旋光系统所选激光光源波长一定的情况下, 角膜的双折射  $|n_e - n_o|$  是定值<sup>[31-33]</sup>, 因而, 双折射产生的相位延迟量  $\varphi_{bi} = \frac{2\pi}{\lambda_i} |n_e - n_o| L(t)$  为固定值,  $L(t)$  是光通过角膜的路径长度, 且随时间变化, 同时, 由葡萄糖分子和双折射引起的偏转角  $\varphi_{gi}, \varphi_{bi}$  是相互独立的,  $\varphi_{b1}, \varphi_{b2}$  之间有固定的关系, 因而, 采用多元线性回归技术(MLR), 可扣除不同波长的双折射对偏转角的影响量, 从而进一步获得葡萄糖的浓度。在双波长旋光系统中, 通过法拉第补偿器的补偿电压值与已知葡萄糖溶液的浓度值, 可计算出 MLR 模型即  $y = a_1 V_{\lambda_1} + a_2 V_{\lambda_2} + a_0$  的系数  $a_0, a_1, a_2$ , 利用已知的 MLR 模型获得未知的葡萄糖浓度水平。

### 3 实验及结果

#### 3.1 实验系统

检测系统的光学元件和光电元件固定在光学平台上并便于调整。波长分别为 635 nm 和 515 nm 的激光器作为光源,最大输出功率分别为 7 mW (Power Technology 公司,美国)和 22 mW (Oxxius 公司,法国),两激光器由同步正弦信号经线性放大器调制发光,载波信号的频率分别为  $f_{c1} = 45$  kHz 和  $f_{c2} = 82$  kHz,同步信号由同步信号发生器产生,信号发生器利用可图形化的编程软件 LabVIEW10.0 (National Instruments 公司,美国)在计算机内产生信号的数据,通过多功能数据采集卡 PCI-6713 (National Instruments 公司,美国)实现信号的输出。激光光束通过起偏方向为  $x$  轴的 100,000:1 的格兰-汤普森起偏器 P (Newport 公司,美国)成为线性偏振光。两束线偏振光分别通过法拉第补偿器实现对偏转角的补偿和控制系统的闭环反馈。法拉第补偿器由铽石榴石(TGG)晶体与环绕线圈的空心筒构成,之所以采用 TGG 晶体是因为 TGG 晶体的维尔代常数很大且对透射的光信号损耗低。两光束经合束器合成一束光后由法拉第调制器进行强度调制,调制频率为 8.75 kHz,调制深度为  $\pm 1^\circ$ 。调制器是由 TGG 晶体与环绕线圈的磁铁组成的,磁铁上的线圈由功率放大器(Radio Shack 公司,美国)串联一个大小为  $0.18 \mu\text{F}$  的电容来达到共振频率,即调制频率。法拉第调制器的驱动信号来自同步信号发生器。经调制后的信号通过离体人眼角膜组成的人工眼房,前房内葡萄糖溶液浓度范围为  $0 \sim 600$  mg/dL。在实验过程中,眼模型固定在一个可控制运动的平台上(Thorlabs 公司,美国),移动台运动的速度和移动的距离由一个可视化可编程程序和计算机控制,通过眼模型的上下运动来类似模拟由运动伪影产生的角膜折射率改变情况。诱导运动的方向沿角膜纵向轴线,运动的频率保持在约 1.5 Hz,移动范围为 0.04 mm。信号光再通过检偏器 A,最后光电探测器(Thorlabs 公司,美国)接收透射光。光电探测器的作用是将系统中的光信号转化为电信号,电信号由带宽放大器放大后作为输入信号输入到 SR830 和 SR850 锁相放大器(LIA),LIA 通过锁频减小了带宽放大器输出信号中的噪声分量,由 LIA 输出的直流信号作为输入信号输入到 LabVIEW 的比例-积分-微分(PID)控制系统中,PID 控制系统的输出信号经线性驱动电路来驱动法拉第补偿器。法拉第补偿器是由 LIA 的输出信号经线性放大电路驱动后用于闭环环路的补偿,闭环系统可提高旋光系统测量的重复性和稳定性。

#### 3.2 实验结果与讨论

角膜不仅是眼睛视觉的入口,也是潜在光学检测化学成分如葡萄糖的入口。角膜主要由胶原纤维组成,胶原纤维主要集中在基质层中,约占角膜的 90%,是产生光学双折射的主要原因,并且双折射随角膜表面空间变化<sup>[25,31,34-35]</sup>。角膜双折射会使入射和出射光发生旋转,若采用折射率匹配的光耦合器件来耦合通过人眼的光,人眼可简化为位于中间的光学调制器与两个光学延迟器的积<sup>[36]</sup>。如果入射光不垂直入射到角膜表面,由于空气和角膜折射率的不匹配会产生光的反射和散射。为了解决该问题,采用一个可填充折射率匹配液的眼耦合器,耦合入射和出射眼前房水的光,使光直线通过眼前房水,图 2 为眼耦合器件下光通过眼模型的路径。眼耦合装置结构如图 3(a)所示,该耦合器由一个倒置的玻璃管和以潜望镜配置的四个 1 cm 反射棱镜(Thorlabs 公司,美国)组成。在实验过程中,与角膜折射率匹配的磷酸盐缓冲液(PBS)(折射率  $n = 1.33$ )填充到玻璃管内,使光直线通过眼前房水,减少了光散射与反射。同时 PBS 溶液的存在可保持角膜水合并有助于减少上皮降解。

实验所用的眼模型如图 3(b)所示,厚度约为 0.52 mm 的人眼角膜(Lone Star Lions Eye Bank,美国),固定在人工前房模型上(Katena Products 公司,美国),使用的角膜在实验进行前、中、后都是透明的。如图 3(b)所示,人工前房模型的底部有两个端口用于改变前房中的葡萄糖浓度。保持眼内的静水压强为  $1995 \pm 13.3$  Pa。入射光入射到角膜顶与角膜边缘的中心位置。人工前房内含含有葡萄糖浓度范围为  $0 \sim 600$  mg/dL、间隔为 100 mg/dL 的样品溶液,使用的样品溶液由 1 g 葡萄糖溶解于 100 mL 去离子水配制为 1000 mg/dL 葡萄糖溶液后与蒸馏水稀释制备而成。

数字闭环双波长旋光系统用于电压补偿和数据的收集,在实验过程中进行了两次测量,测量方法在文献[19]中有详细介绍。开始从眼模型收集数据前,调整系统中起偏器与检偏器的方向,使每个波长的补偿电压可以补偿系统中的光偏转,减小角膜双折射对系统的影响。

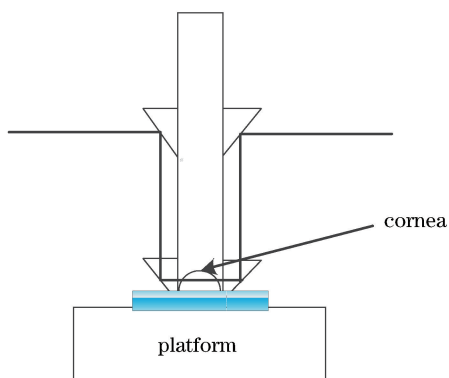


图 2 光线通过眼模型

Fig. 2 Path of light through an eye model

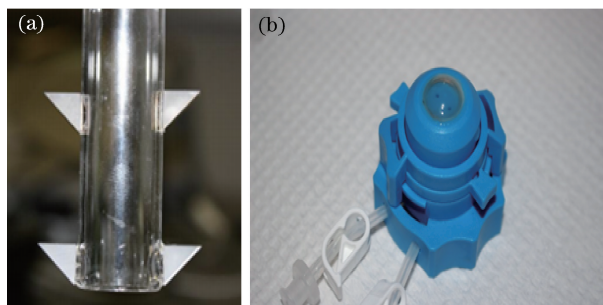


图 3 (a) 眼耦合装置; (b) 离体角膜固定在人工前房上

Fig. 3 (a) Photograph of the eye coupling device;

(b) photograph of an isolated cornea clamped on the artificial anterior chamber

改变眼模型中的被测葡萄糖溶液浓度,将其随机加入人工眼房内,溶液的变化范围为 0~600 mg/dL,间隔为 100 mg/dL,记录闭环反馈系统输出的反馈电压,反馈电压与被测溶液浓度满足线性关系,采用线性回归模型获得被测溶液的浓度。处理每组实验数据时,最低浓度(0)的葡萄糖溶液的信号作为背景信号从其他信号中扣除,然后采用线性回归模型对实验数据进行建模,从而获得血糖浓度值。图 4 和图 5 是单波长旋光系统对眼模型中葡萄糖浓度的测量结果,从图 4、5 得出,波长 632 nm 下两次测量的标准差(SEP)分别为 51.1 mg/dL 和 68.4 mg/dL,515 nm 下测量结果的 SEP 分别为 53.4 mg/dL 和 57.6 mg/dL,两波长测量的平均偏差(MSD)分别为 38.61 mg/dL 和 27.38 mg/dL。由于单波长旋光系统不能区分葡萄糖与角膜双折射引起的信号变化,所以不能准确测量葡萄糖浓度水平。为了补偿双折射的影响,单波长的数据采用多元线性回归模型进行分析,如图 6 所示,该方法大幅度提高了数据的线性度,两次测量的相关系数分别为 0.9949 和 0.9967,两次测试结果标准差降低到 18.9 mg/dL 和 15.2 mg/dL,平均偏差减小为 7.56 mg/dL,进一步证明了双波长方法具有补偿实时双折射的潜力。

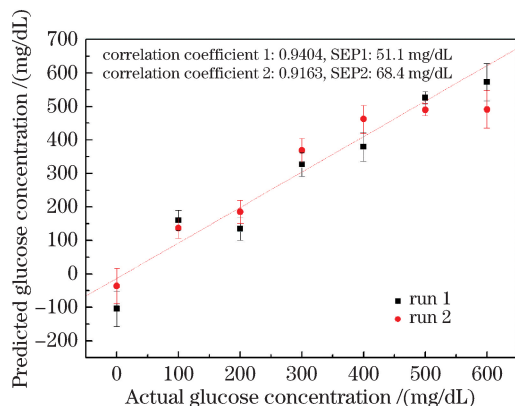


图 4 632 nm 单波长预测眼模型内葡萄糖浓度预测值与实际值之间的关系

Fig. 4 Actual glucose concentration versus predicted glucose concentration for the eye phantom with 632 nm single-wavelength system

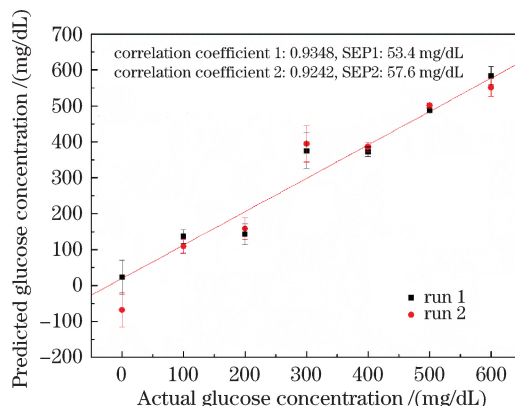


图 5 515 nm 单波长预测眼模型内葡萄糖浓度预测值与实际值之间的关系

Fig. 5 Predicted glucose concentration as a function of actual glucose concentration for the eye phantom with 515 nm single-wavelength system

## 4 结 论

利用实时、闭环、双调制多波长偏振光检测系统对眼模型内的葡萄糖浓度进行测量,眼模型中离体的人眼角膜固定在人工前房上。眼耦合装置克服了空气与角膜之间折射率不匹配的问题,使光直线穿过人工眼前房,有利于减小光散射和反射对测量的影响。在具有双折射的角膜诱导运动条件下,双波长旋光系统对人工前房内的葡萄糖浓度进行了测量,实验结果验证了双波长偏振系统可补偿一定范围诱导运动

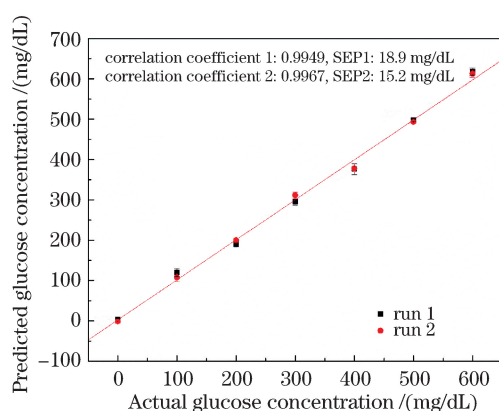


图 6 双波长系统预测眼模型内葡萄糖浓度的预测值与实际值之间的关系

Fig. 6 Predicted glucose concentration as a function of actual glucose concentration for the eye phantom with dual-wavelength system

引起的双折射,具有准确检测生理范围内葡萄糖浓度水平的潜力。但是,在眼模型实验过程中噪声较大,这是由于改变前房内的葡萄糖浓度会引起角膜的塌陷与膨胀而产生信号滞后。眼耦合装置的使用限制了旋光系统无创血糖检测的可行性,需要进一步研究来解决耦合装置带来的局限性。由于人眼运动引起的时变双折射以及前房水内其他活性介质对偏转角的贡献,需要进行更多活体研究以实现旋光法无创血糖检测的应用。

### 参 考 文 献

- 1 International Diabetes Federation. Diabetes Atlas (6<sup>th</sup> edition) [R/OL]. [2016-07-04]. <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>.
- 2 Davidson M B. Diabetes mellitus: diagnosis and treatment[M]. 3<sup>rd</sup> edition. New York: Churchill Livingstone, 1991: 231-232.
- 3 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. The New England Journal of Medicine, 1993, 329: 977-986.
- 4 Ewald N, Hardt P D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis [J]. World Journal of Gastroenterol, 2013, 19(42): 7276-7281.
- 5 American Diabetes Association. Clinical practice recommendations[J]. Diabetes Care, 1997, 20(1): S1-S70.
- 6 McNichols R J, Coté G L. Optical glucose sensing in biological fluids: an overview[J]. Journal of Biomedical Optics, 2000, 5(1): 5-16.
- 7 Khalil O S. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements[J]. Clinical Chemistry, 1999, 45(2): 165-177.
- 8 Wróbel M S. Non-invasive blood glucose monitoring with Raman spectroscopy: prospects for device miniaturization[J]. Materials Science and Engineering, 2015, 104: 012036.
- 9 Malin S F, Ruchti T L, Blank T B, *et al.* Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy[J]. Clinical Chemistry, 1999, 45(9): 1651-1658.
- 10 Wu Chunyang, Lu Qipeng, Ding Haiquan, *et al.* Noninvasive blood glucose sensing with near-infrared spectroscopy based on interstitial fluid[J]. Acta Optica Sinica, 2013, 33(11): 1117001.  
吴春阳, 卢启鹏, 丁海泉, 等. 利用人体组织液进行近红外无创血糖测量[J]. 光学学报, 2013, 33(11): 1117001.
- 11 Wickramasinghe Y, Yang Y, Spencer S A. Current problems and potential techniques in *in-vivo* glucose monitoring[J]. Journal of Fluorescence, 2004, 14(5): 513-520.
- 12 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, 2008, 7280: 72802F.
- 13 Su Y, Meng Z, Wang L Z, *et al.* Effect of temperature on noninvasive blood glucose monitoring *in vivo* using optical coherence tomography[J]. Chinese Optics Letters, 2014, 12(11): 111701.
- 14 Su Ya, Meng Zhuo, Wang Longzhi, *et al.* Correlation analysis and calibration of noninvasive blood glucose monitoring *in*

- 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.
- 15 Zhu Yue, Gao Wanrong, Guo Yingcheng. A method of improving imaging quality of full-field optical coherence tomography[J]. Acta Optica Sinica, 2015, 35(5): 0517001.
- 朱 越, 高万荣, 郭英呈. 提高全场光学相干层析系统成像质量的方法[J]. 光学学报, 2015, 35(5): 0517001.
- 16 Rabinovitch B, March W F, Adams R L. Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: part I. Measurement of very small optical rotation[J]. Diabetes Care, 1982, 5(3): 254-258.
- 17 March W F, Rabinovitch B, Adams R L. Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: part II. Animal studies and the scleral lens[J]. Diabetes Care, 1982, 5(3): 259-265.
- 18 Cameron B D, Coté G L. Noninvasive glucose sensing utilizing a digital closed-loop polarimetric approach [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1997, 44(12): 1221-1227.
- 19 Yu Zhenfang, Qiu Qi, Guo Yong. 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.
- 20 Cameron B D. Noninvasive birefringence compensated sensing polarimeter: US7245952[P]. 2007-07-17.
- 21 March W, Engerman R, Rabinovitch, B. Optical monitor of glucose[J]. Transactions - American Society for Artificial Internal Organs, 1979, 25: 28-31.
- 22 Coté G L, Fox M D, Northrop R B. Noninvasive optical polarimetric glucose sensing using a true phase measurement technique[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1992, 39(7): 752-756.
- 23 Malik B H, Coté G L. Real-time, closed-loop dual-wavelength optical polarimetry for glucose monitoring[J]. Journal of Biomedical Optics, 2010, 15(1): 017002.
- 24 Malik B H, Pirnstill C W, Coté G L. Dual-wavelength polarimetric glucose sensing in the presence of birefringence and motion artifact using anterior chamber of the eye phantoms[J]. Journal of Biomedical Optics, 2013, 18(1): 017007.
- 25 Malik B H, Coté G L. Modeling the corneal birefringence of the eye toward the development of a polarimetric glucose sensor[J]. Journal of Biomedical Optics, 2010, 15(3): 037012.
- 26 Malik B H, Coté G L. Characterizing dual wavelength polarimetry through the eye for monitoring glucose[J]. Biomedical Optics Express, 2010, 1(5): 1247-1258.
- 27 Wan Q J, Coté G L, Dixon J B. Dual-wavelength polarimetry for monitoring glucose in the presence of varying birefringence[J]. Journal of Biomedical Optics, 2005, 10(2): 024029.
- 28 Pirnstill C W, Malik B H, Gresham V C, *et al.* *In vivo* glucose monitoring using dual-wavelength polarimetry to overcome corneal birefringence in the presence of motion[J]. Diabetes Technology & Therapeutics, 2012, 14(9): 819-827.
- 29 Yu Z F, Pirnstill C W, Coté G L. A closed-loop dual-modulation multi-spectral polarimeter for glucose monitoring[C]. SPIE, 2016, 9715: 97150U.
- 30 McMurry J. Organic Chemistry[M]. 3<sup>rd</sup> ed. Pacific Grove: Brooks/Cole Publishing Co., 1992: 284-325.
- 31 Knighton R W, Huang X R, Cavuoto L A. Corneal birefringence mapped by scanning laser polarimetry[J]. Optics Express, 2008, 16(18): 13738-13751.
- 32 Knighton R W. Spectral dependence of corneal birefringence at visible wavelengths [J]. Investigative Ophthalmology Visual Science, 2002, 43(13): 152.
- 33 Irsch K, Gramatikov B, Wu Y K, *et al.* Modeling and minimizing interference from corneal birefringence in retinal birefringence scanning for foveal fixation detection[J]. Biomedical Optics Express, 2011, 2(7): 1955-1968.
- 34 Donohue D J, Stoyanov B J, McCally R L, *et al.* Numerical modeling of the cornea's lamellar structure and birefringence properties[J]. Journal of the Optical Society of America A, 1995, 12(7): 1425-1438.
- 35 van Blokland G J, Verhelst S C. Corneal polarization in the living human eye explained with a biaxial model[J]. Journal of the Optical Society of America A, 1987, 4(1): 82-90.
- 36 Winkler A M, Bonnema G T, Barton J K. Optical polarimetry for noninvasive glucose sensing enabled by Sagnac interferometry[J]. Applied Optics, 2011, 50(17): 2719-2731.