

doi: 10.3788/gzxb20174608.0812005

用于血糖无创检测的喇曼光谱系统

郑毅^{1,2}, 朱香平¹, 聂荣志^{1,2,3}, 高飞¹, 崔晓霞¹, 佘江波¹, 彭波¹

(1 中国科学院西安光学精密机械研究所 瞬态光学与光子学国家重点实验室, 西安 710119)

(2 中国科学院大学, 北京 100049)

(3 西安交通大学 理学院, 西安 710049)

摘 要:以铊掺杂自聚焦透镜作为光谱采集透镜,设计了一种小型可穿戴式光谱采集探头,在此基础上搭建了一种小型可穿戴式血糖喇曼光谱检测系统.利用该系统对不同浓度的葡萄糖溶液、11 只实验白鼠以及 10 位人体志愿者进行测试.以光谱特征峰面积作为主要计算参考,以峰强度作为辅助参考进行光谱定量分析.针对不同样本分别建立基于主导因子的非线性多变量偏最小二乘模型以计算葡萄糖水平.计算结果表明葡萄糖溶液、实验白鼠以及人体的准确度分别为 98.1%、89.3% 和 84.4%,测试准确性得到提高.该检测系统具有体积小、成本低、喇曼信号采集稳定、使用方便等优点,能够准确实现人体血糖的无创检测并具有良好的可重复性.

关键词:喇曼光谱;光谱仪;无创检测;血液或组织成分监测;血糖

中图分类号:O433.4

文献标识码:A

文章编号:1004-4213(2017)08-0812005-9

Raman Spectroscopy System for Non-invasive Blood Glucose Detection

ZHENG Yi^{1,2}, ZHU Xiang-ping¹, NIE Rong-zhi^{1,2,3}, GAO Fei¹, CUI Xiao-xia¹, SHE Jiang-bo¹, PENG Bo¹

(1 State Key Laboratory of Transient Optics and Photonics, Xi'an Institute of Optics and precision Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Xi'an 710119, China)

(2 University of Chinese Academy Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: A miniature wearable Raman spectroscopy system used to achieve noninvasive detection of human blood glucose level was developed. A thallium-doped grin lens was employed as the collection lens and a specially designed wearable fiber optic probe was employed to help the stable and convenient collection of Raman spectrum. The glucose solution, 11 rats and 10 healthy human were studied as subjects. In addition, a method of quantitative analysis of Raman spectrum was proposed which using the peak area as the main reference factor while the peak intensity as the auxiliary reference factor to calculate the target concentration. A non-linearized multivariate dominant factor-based partial least squares model was built for different samples to predict glucose level. The results show that the accuracy are 98.1%, 89.3% and 84.4% for glucose solution, rats and human subjects. The system has the advantages of more compact structure, lower cost, better testing stability and convenient for human body to wear, and is feasible and repeatable to achieve the noninvasive detection of human blood glucose accurately.

Key words: Raman spectroscopy; Spectrometers; Nondestructive testing; Blood or tissue constituent monitoring; Blood glucose

OCIS Codes:120.4290; 120.6200; 170.1470; 300.6450; 300.6190

0 引言

目前,全世界大约有超过 4 亿人罹患糖尿病,患者需通过频繁地血糖检测、口服相关药物或注射胰岛素

基金项目:国家自然科学基金(No. 61308086)和陕西省自然科学基金(No. 2016JQ6016)资助

第一作者:郑毅(1992-),男,硕士研究生,主要研究方向为小型拉曼光谱仪及其生物光电应用. Email: zhengyi@opt. cn

导师(通讯作者):彭波(1962-),男,研究员,博士,主要研究方向为先进生物光电材料及器件. Email: bpeng@opt. ac. cn

收稿日期:2017-03-29;录用日期:2017-05-05

对血糖加以控制. 传统的血糖检测方式会带来疼痛、感染等问题, 因此无创血糖检测技术的研究具有临床应用价值^[1].

关于血糖无创检测的研究始于 20 世纪 90 年代, 近红外光谱^[2]、光声光谱^[3]、光学相干断层扫描^[4]、喇曼光谱^[5]等方法被提出. 喇曼散射中光子的能量变化起源于分子与入射光子的非弹性碰撞, 因此喇曼光谱包含了丰富的分子振动信息, 可作为分子识别的“指纹”光谱. 由于光谱特征峰清晰尖锐不易重叠、水的喇曼信号微弱等优点, 喇曼光谱技术被认为是最有希望实现人体血糖无创检测的技术之一.

近年来, 利用喇曼光谱技术实现血糖无创检测的研究已经取得了一些阶段性成果. 麻省理工学院教授、光谱实验室前主任 Michael Feld^[5-7]最早提出利用喇曼光谱技术进行血糖浓度检测, 奠定了该领域的基础. Enejder^[6]等首次利用喇曼光谱法对人体志愿者进行测试, 证明了喇曼光谱法实现人体血糖无创检测的可行性. Shih^[8-10]等用偏最小二乘法(Partial Least Squares, PLS)等统计学方法在活体血糖定量分析中得到国内外同行的广泛认可. Lambert^[11]等提出了通过眼前防水的喇曼光谱计算血糖水平的方法, 为人体血糖无创检测提供了新的思路. Berger^[12]等提出了人体皮肤组织成分多样性对血糖浓度定量分析的影响. Van Duyn^[13-15]等通过增强喇曼光谱技术对血糖浓度进行定量分析, 为人体血糖无创检测提供了新的研究方向. 林漫漫^[16]等通过小鼠喇曼光谱在 1125cm^{-1} 和 1549cm^{-1} 处的特征峰强度对血糖水平进行分析, 这种方法只考虑 2 个特征峰, 可靠性有待提高. Yang^[17]等提出了一种基于光子晶体光纤的采集探头, 为光谱采集方法的优化提供了新的思路. Barman^[18]等提出了喇曼光谱对血糖水平定量分析时存在滞后的问题, 并提出了基于支持向量机的最小二乘计算模型.

尽管目前已经取得一定成果, 但是喇曼光谱技术实现血糖无创检测还存在亟待突破的瓶颈: 由于检测对象是人体, 信号采集过程不够稳定, 进而导致测试结果准确性和稳定性不理想; 传统的喇曼光谱系统体积庞大、费用昂贵且不利于人体使用; 定量分析方法误差大, 准确性和可重复性不理想.

本文提出了一种新的喇曼光谱采集方法, 以铌掺杂自聚焦透镜作为光谱采集透镜, 设计了一种可穿戴式光谱采集探头, 搭建了一种小型可穿戴式喇曼光谱系统. 同时还提出了一种以光谱特征峰面积作为主要参考, 同时以峰强度作为辅助参考的光谱定量分析方法, 并建立了基于主导因子的非线性多变量偏最小二乘模型以实现血糖水平的准确计算^[19-21].

1 系统结构及实验方法

1.1 系统结构

搭建的小型可穿戴式喇曼光谱系统的组成如图 1. 以波长 785 nm 、功率 300 mW 、线宽 0.2 nm , 且带有激光功率稳定功能的半导体激光器作为激发光源, 既保证了测试样本不被激光伤害, 又保证了喇曼信号的强度. 设计了可穿戴式光谱采集探头, 使喇曼光谱能够被稳定、方便地采集. 利用铌掺杂自聚焦透镜作为采集透镜, 实现宽光谱汇聚($785\sim 1\,050\text{ nm}$), 焦点位置始终保持稳定, 同时, 考虑到人体角质层的厚度, 对自聚焦透镜进行设计, 其长度小于 $1/2$ 周期长度($0.5P$), 焦点位置在透镜端面之外(即人体皮肤表面以下) 0.5 mm 处, 保证葡萄糖的喇曼光谱信息能够被充分采集, 同时提高了光谱采集的稳定性和准确性. 探头端的遮光板能有效避免外界杂散光的干扰, 同时配合绑带可将探头直接固定在人体手腕等检测部位, 提高了测试的方便性. 探头仅使用一种滤光片, 该滤光片可反射 785 nm 及以下的光, 同时可透过 $805\sim 1\,050\text{ nm}$ 的光, 相当于一个二向色镜和一个带通滤光片的功能. 与传统喇曼探头相比, 这款可穿戴式探头具有更紧密的结构、更好的测试稳定性、

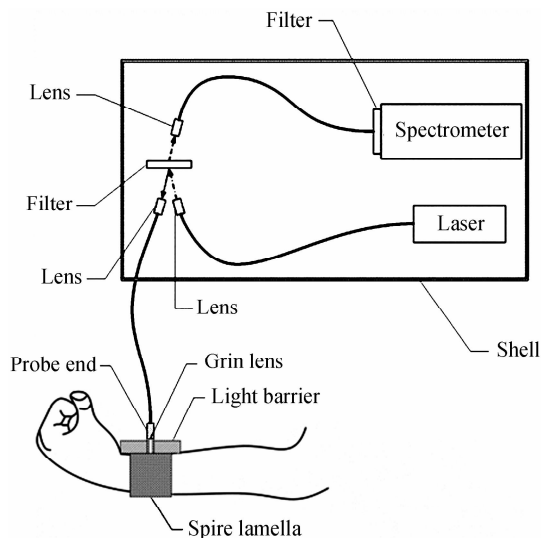


图 1 小型可穿戴式喇曼光谱系统结构

Fig. 1 Structure of the miniature wearable Raman spectroscopy system

与传统的喇曼探头相比, 这款可穿戴式探头具有更紧密的结构、更好的测试稳定性、

更低的成本,便于人体佩戴使用。

小型喇曼光谱仪(124 mm×92 mm×26 mm)使用背照式线阵 CCD(Hamamatsu Photonics, S11156-2048-01)作为探测器,并加入 TE 制冷模块(-50℃)以获得更高的信噪比.使用刻线数为 8 301/mm 的光栅作为分光元件,采用切尔尼-特纳系统搭建光谱仪光路,如图 2,这种分光系统非常紧凑,可缩小仪器体积,采用两块球面镜作为准直和汇聚透镜,两块球面镜可相互补偿慧差,成像质量好且易加工.此外,增加狭缝高度不会严重影响系统的分辨率.用汞灯法对系统进行校准调试,多次测量结果均表明该系统的分辨率为 6.45 cm^{-1} (0.54 nm, 912 nm 处的半高全宽),信噪比高于 6 000:1,用硅片作为标准物对波数准确度进行校正.激光功率计测得激光器光源功率为 300 mW,探头端的功率为 240 mW,符合人体表皮激光功率安全阈值的要求。

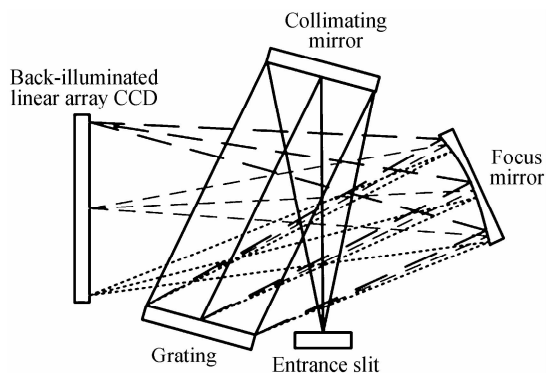


图 2 切尔尼-特纳光路示意图

Fig.2 Schematic diagram of Czerny-Turner system

1.2 葡萄糖溶液测试

以人体正常血糖水平(80~200 mg/dL)作为参照,同时考虑低血糖和高血糖的情况,配制浓度分别为 68,74,80,86,92,98,100,120,140,160,180,200,220,240 mg/dL 的葡萄糖溶液.如果系统能够对该范围内的葡萄糖溶液浓度进行准确计算,那么系统的检测限将完全符合人体血糖检测的要求.将葡萄糖溶液分别倒入比色皿中,并将比色皿置于遮光条件下的样品池中,将探头固定,尽量避免外部干扰,充分保证系统测试的稳定性.对激光器及系统进行充分预热,采集葡萄糖溶液的喇曼光谱,单次采集时间为 20s.对每个样本采集 5 次以上的光谱,以保证测试的准确性和可重复性。

1.3 实验白鼠测试

选用 11 只成年雄性大鼠(Sprague - Dawley)进行糖耐量测试.经过 8 h 的饥饿处理后,对大鼠进行麻醉,之后将约 2 mL 质量分数为 50%的葡萄糖溶液灌入大鼠胃中.对激光器及系统进行充分预热,在接下来的 1 h 中,每隔 5 min 采集一次大鼠的喇曼光谱,采集部位为大鼠耳郭内侧,单次采集时间为 20 s,采集光谱的同时利用血糖仪(Roche, ACCU-CHEK, Active)测出大鼠的血糖水平。

1.4 人体测试

对 10 位人体志愿者进行糖耐量测试.人体志愿者在空腹的情况下按照 2g/kg 的剂量口服葡萄糖溶液.对激光器及系统进行充分预热,在接下来的 2 h 中,每隔 20 min 采集一次喇曼光谱,采集部位为手腕内侧,单次采集时间为 20 s,采集光谱的同时利用血糖仪(Roche, ACCU-CHEK, Active)测出人体的血糖水平.每位人体志愿者至少进行 3 次糖耐量测试,以确保试验的稳定性及可重复性。

1.5 数据分析

传统的光谱定量分析往往以特征峰强度作为计算标准,这种方法对成分单一、浓度较高的样本比较适用,但当测试样本的组织成分多样且目标物相对含量低时,比如测试对象是人体皮肤而目标物是葡萄糖,考虑到喇曼光谱测试中时常出现外部因素的干扰,以往的单纯以某个或某几个特征峰强度作为定量分析标准的方法(内标法)显然不够科学严谨,准确度和可重复性也不理想.目前国内外通常使用 PLS 对人体喇曼光谱进行血糖分析,即利用光谱特征峰的强度作为信息基础进行建模分析.这种方法有两个缺陷:如果单纯依靠特征峰强度进行计算,则对多组分、目标物相对含量低、外部干扰因素多的样本进行检测时,由于信号稳定性不佳,特征峰强度往往会发生波动,导致定量分析结果的准确性和可靠性不佳;如果把所有特征峰的信息都作为血糖浓度计算的信息基础,则可能会引入大量无用信息,甚至是噪声等严重影响定量分析准确性的有害信息,从原理上讲,这种计算方法显然不够科学严谨,计算结果的准确性和可重复性不佳。

因此,提出一种以光谱特征峰面积为主要参考,以峰强度为辅助参考的光谱定量分析方法.在此基础上针对不同样本分别建立了基于主导因子的非线性多变量偏最小二乘模型对血糖水平进行计算.参考 MIT 等科研团队的方法^[1-6],选取 $300\sim 3\,000\text{ cm}^{-1}$ 的光谱数据,由于数据平滑、基线校正等光谱数据预处理会引入

额外误差,为了确保计算的科学性及准确性,不宜对光谱数据进行类似可能引入额外误差的预处理.光谱特征峰的定义为一个极大值的左右两侧各有一个极小值,这三个数据点就决定了峰的范围,范围内的面积就是峰面积,采用梯形数值积分对峰面积进行计算.此外,采用全谱面积归一化,即每个峰面积除以全谱面积.通过这种处理方法可避免喇曼光谱中频繁且复杂的基线漂移现象和荧光背景的干扰.计算模型的基本原理为

$$Y=f(x)+E_1 \quad (1)$$

式中, Y 为血糖浓度, x 为光谱中与葡萄糖标准光谱位置相同以及谱峰较明显的归一化后的特征峰面积, E_1 表示残差, $f(x)$ 为主导因子,即

$$f(x)=k_1x_1+k_2x_2+\dots+k_nx_n+k_{n+1}x_1^2+k_{n+2}x_2^2+\dots+k_{2n}x_n^2+b \quad (2)$$

式中, b 为常数项, n 为所选取的特征峰的个数,系数 k_1, k_2, \dots, k_{2n} 可通过PLS可以计算出.

$$Y_2=E_1=g(x)+E_2 \quad (3)$$

$$g(x)=j_1z_1+j_2z_2+\dots+j_mz_m+j_{m+1}z_1^2+j_{m+2}z_2^2+\dots+j_{2m}z_m^2+c \quad (4)$$

式中, Y_2 等于第一次PLS计算的残差 E_1 , E_2 表示二次PLS残差, c 为常数项, m 为二次计算所选取的特征峰的个数, z 为光谱中除第一步使用的特征峰以外,其他特征峰的强度.再次进行PLS计算,得到 j_1, j_2, \dots, j_{2m} 这些系数.根据 $k_1, k_2, \dots, k_{2n}, j_1, j_2, \dots, j_{2m}$,就可以通过喇曼光谱对血糖浓度进行计算.

这种模型的科学性在于,主导因子可以根据实际物理背景选取,突出了光谱中可能反映葡萄糖浓度的信息,弱化甚至规避了光谱中与葡萄糖浓度无关的无用信息和对计算造成严重误差的噪声信息,从原理上讲更为科学严谨,实际计算结果的准确性和可重复性也更好.

2 实验结果与讨论

2.1 葡萄糖溶液测试

图3为葡萄糖溶液的喇曼光谱,由于溶液浓度模拟人体血糖水平(80~200 mg/dL),所以不同浓度溶液的喇曼光谱比较接近,梯度并不明显.对1372.7 cm⁻¹处的最强特征峰进行放大,可以发现差别.

对光谱数据进行归一化等处理,图4为不同浓度的葡萄糖溶液在1372.7 cm⁻¹处特征峰的原始喇曼信号强度以及相对240 mg/dL葡萄糖溶液的峰面积.从图中可以看出特征峰强度与葡萄糖浓度之间并不是理想的正相关关系,而特征峰面积与浓度成呈明显的正相关.

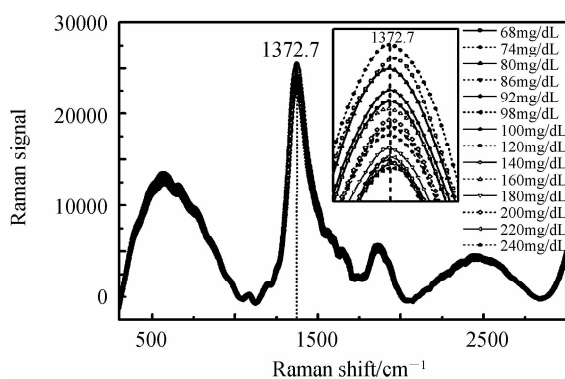


图3 葡萄糖溶液的喇曼光谱

Fig. 3 Raman spectra of glucose solution

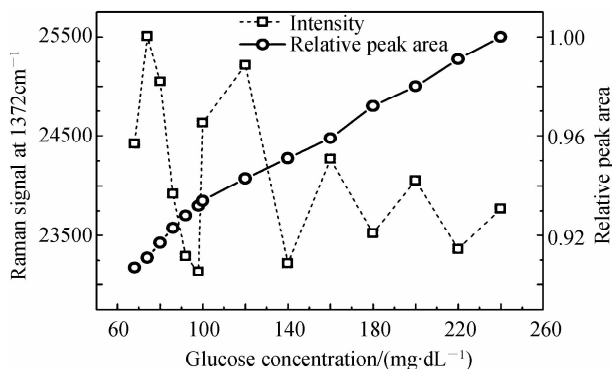


图4 不同浓度葡萄糖溶液在特征峰1372.7cm⁻¹处的强度以及峰面积与葡萄糖浓度的关系对比

Fig. 4 The difference between the relationship of peak area and intensity at 1372.7cm⁻¹ with the concentration of glucose solution

对每个样本均进行了5次测试,单次检测时间20 s,1372.7cm⁻¹处的峰面积相对标准偏差均小于1%,充分说明系统具有出色的稳定性.由于样本容量有限,所以只随机选取2个数据作为验证,用其他数据作为标定进行建模.模型的计算结果如图5,图中横坐标表示溶液在配置时设计的葡萄糖浓度,纵坐标表示通过模型计算出的葡萄糖浓度.计算结果的准确度(可决系数 R^2)高达98.1%,平均绝对误差(Mean Absolute Error, MAE)仅7.090 mg/dL.

$$R^2 = \frac{S_1}{S_2} = 1 - \frac{S_3}{S_2} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (5)$$

式中, S_1 表示回归平方和, S_2 表示总平方和, S_3 表示残差平方和, y_i 表示观察值, \hat{y}_i 表示拟合值, \bar{y} 表示平均值.

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |f_i - Y_i| \quad (6)$$

式中, f_i 表示计算值, Y_i 表示真实值.

计算结果充分验证了提出系统的准确性, 满足人体血糖定量分析的检测限要求.

2.2 实验白鼠测试

大鼠耳郭内侧与葡萄糖溶液喇曼光谱的差异如图 6. 由于动物皮肤成分复杂, 所以二者光谱差异明显, 大鼠的喇曼光谱与其血糖水平之间的关系较葡萄糖溶液显然更加复杂. 但仍能发现在 406 cm^{-1} , 502 cm^{-1} , 586 cm^{-1} , 670 cm^{-1} , 767 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} , 1256 cm^{-1} , 1447 cm^{-1} , 1555 cm^{-1} , 1656 cm^{-1} , 2895 cm^{-1} 位置处大鼠与葡萄糖的喇曼光谱均存在特征峰, 这些特征峰正是对大鼠血糖水平进行定量分析的信息基础.

考虑到被测物(大鼠表皮)组织成分复杂且目标物(血糖)含量相对较低, 单纯依靠某一个或某几个峰强度进行定量分析, 准确度和可重复性不佳. 因此没有选择传统的内标法对血糖水平进行定量分析, 而是参考 MIT 等科研团队的研究方法^[1-6], 选取 $300 \sim 3000 \text{ cm}^{-1}$ 的光谱数据并用统计学方法进行定量分析. 同样地, 根据所提光谱定量分析方法确定的葡萄糖的喇曼峰位置, 不同位置的相对强度, 以及不同特征峰与葡萄糖浓度的相关性等信息, 对大鼠测试的计算模型进行设计及优化, 并通过优化后的模型对大鼠血糖水平进行计算. 图 7 展示了其中一只大鼠的实验结果, 图中横坐标表示血糖仪测得的血糖值, 纵坐标表示通过模型计算出的血糖值. 由于样本容量有限, 所以对大鼠样本随机选取了 5 个血糖值进行验证, 其余的数据作为标定进行建模. 为了防止过拟合, 确定最佳主成分个数, 对数据进行 10 折交叉验证^[19], 大鼠血糖计算值的准确度(可决系数 R^2)分别为 95.4%、95.3%、95.25%和 95.1%.

对每只大鼠都进行了相同的实验, 11 只大鼠的实验结果见表 1. 图 7 展示了一组相对好的实验结果, 其他大鼠的结果也非常理想. 所有样本计算结果的准确度均高于 85%, 平均准确度高达 89.3%. 实验结果进一步证明搭建的喇曼系统在活体血糖无创检测中具有良好的可行性、准确性及可重复性.

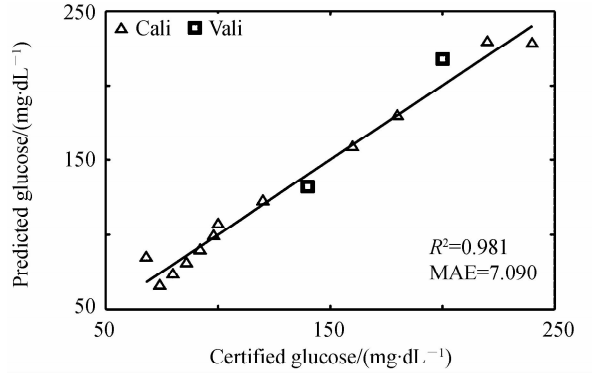


图 5 葡萄糖溶液的计算结果

Fig. 5 Calculation result of glucose solution

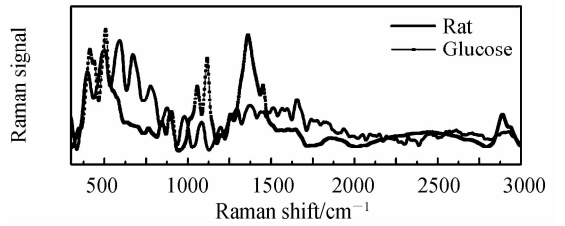
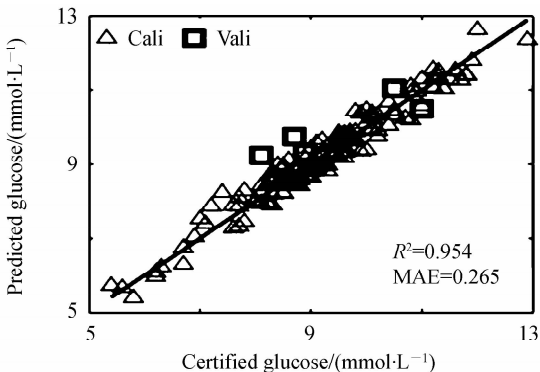
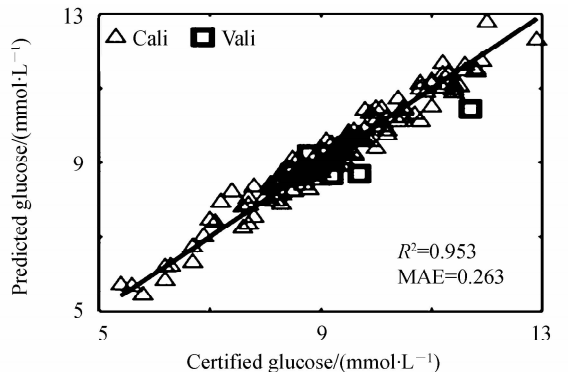


图 6 大鼠皮肤和葡萄糖溶液喇曼光谱的差异

Fig. 6 Difference between the spectrum of rat skin and the spectrum of glucose solution



(a) Result 1



(b) Result 2

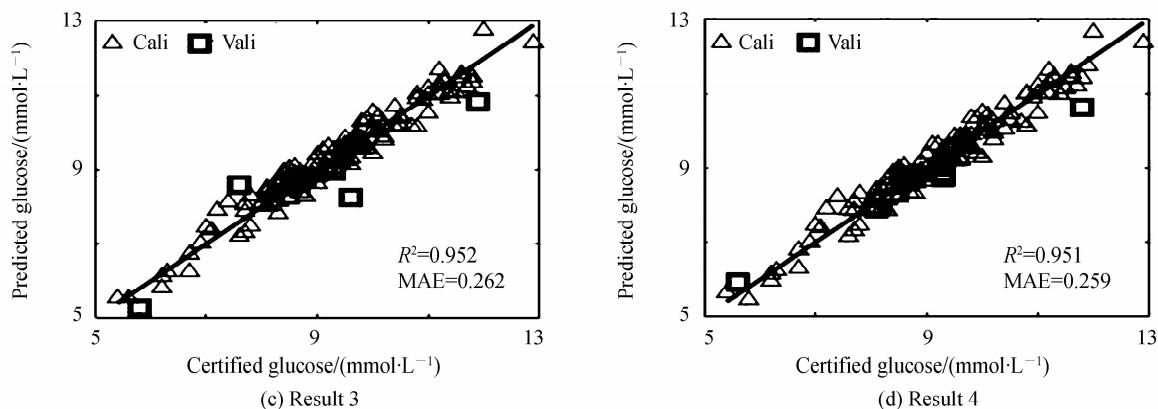


图7 一只大鼠的交叉验证计算结果

Fig. 7 Cross-validation results for one of the rat samples

表1 全部11只大鼠的实验结果
Table 1 Results of the 11 laboratory rats

Rat	R^2	MAE/(mmol · L ⁻¹)	Sample capacity
1	0.960	0.149	25
2	0.954	0.265	147
3	0.924	0.543	53
4	0.905	0.310	77
5	0.893	0.279	53
6	0.889	0.130	23
7	0.879	0.227	24
8	0.868	0.184	23
9	0.853	0.159	30
10	0.851	0.217	229
11	0.851	0.306	51
Mean	0.893	0.252	67

2.3 人体测试

人体手腕内侧表皮与大鼠表皮及葡萄糖溶液喇曼光谱的差异如图8. 可以发现人体皮肤与大鼠皮肤的喇曼光谱非常相似, 仍然在 406 cm^{-1} , 502 cm^{-1} , 586 cm^{-1} , 670 cm^{-1} , 767 cm^{-1} , $1\,200\text{ cm}^{-1}$, $1\,256\text{ cm}^{-1}$, $1\,447\text{ cm}^{-1}$, $1\,555\text{ cm}^{-1}$, $1\,656\text{ cm}^{-1}$, $2\,895\text{ cm}^{-1}$ 位置存在特征峰. 因此, 如果提出的光谱采集方法、定量分析方法以及搭建的喇曼系统能够实现大鼠血糖水平的无创检测, 那么同样能够实现人体血糖浓度的无创检测. 同样地, 根据所提光谱定量分析方法确定的葡萄糖的喇曼峰位置, 不同位置的相对强度, 以及不同特征峰与葡萄糖浓度的相关性等信息, 对人体测试的计算模型进行设计及优化, 并通过优化后的模型对人体血糖水平进行计算. 图9展示了其中一位人体志愿者的实验结果, 图中横坐标为血糖仪测得的血糖值, 纵坐标为通过模型计算出的血糖值. 由于样本容量有限, 所以对人体样本随机选取了4个血糖值进行验证, 其余的数据作为标定进行建模. 为了防止过拟合的发生, 确定最佳主成分个数, 经过10折交叉验证^[19], 人体血糖计算值的准确度(可决系数 R^2) 分别为 95.8%、95.1%、95.1% 和 94.7%.

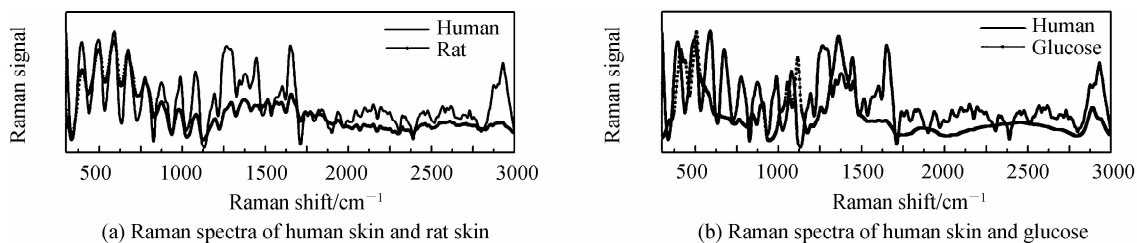


图8 人体皮肤与大鼠皮肤及葡萄糖溶液喇曼光谱的差异

Fig. 8 Difference between the spectrum of human skin and rat skin and glucose solution

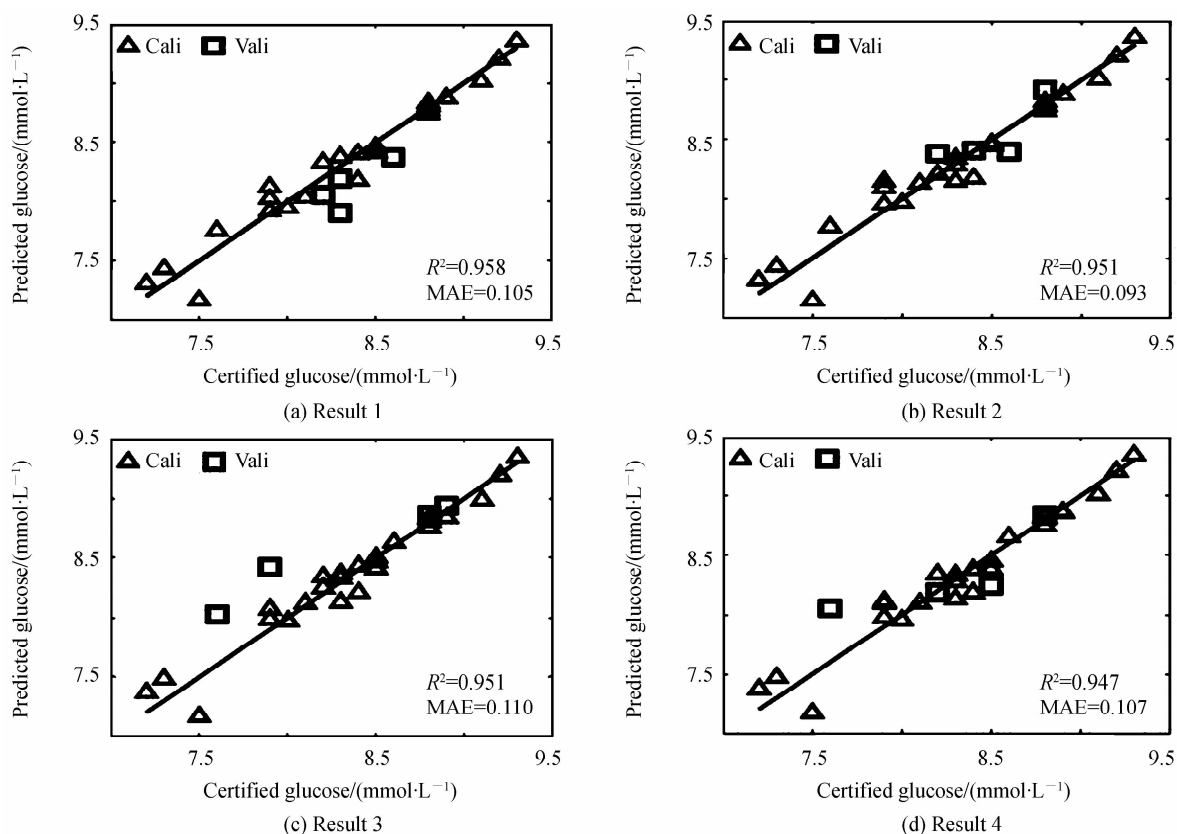


图9 一位人体志愿者的交叉验证计算结果

Fig. 9 Cross-validation results for one of the human volunteers

对每位人体志愿者都进行了相同的实验,10位人体志愿者的计算结果见表2.图9展示了一组相对好的实验结果,其他人体志愿者的结果也非常理想,所有人体实验的平均准确度高达84.4%,证明搭建的喇曼系统在人体血糖无创检测中具有良好的可行性、准确性及可重复性.

表2 全部10位人体志愿者的实验结果

Table 2 Results of the 10 human volunteers

Human	R^2	MAE/(mmol · L ⁻¹)	Sample capacity
1	0.958	0.105	29
2	0.935	0.379	59
3	0.866	0.285	21
4	0.85	0.275	37
5	0.835	0.398	35
6	0.83	0.407	37
7	0.827	0.620	35
8	0.815	0.317	35
9	0.765	0.455	35
10	0.759	0.410	21
Mean	0.844	0.365	34

2.4 讨论

对全部大鼠进行建模计算的结果和对单一大鼠进行建模计算的结果对比如图10(a)、(b).对全部人体进行建模计算的结果和对单一人体进行建模计算的结果对比如图10(c)、(d).可以明显看出对每个测试对象分别进行建模计算的结果准确性更高.

这种差异可能来源于两方面,一是测试对象的个体差异性,二是生物样本复杂的生理状态变化.针对个体差异性对血糖定量分析的影响进行了科学的处理.因为每个样本的性别、年龄、健康状况等个体差异因素以及心率、血压等生理指标都可能影响血糖水平,在样本容量不够充裕的情况下,参考MIT等科研团队的方法^[1-6],认为对每个样本分别进行计算是科学而严谨的.

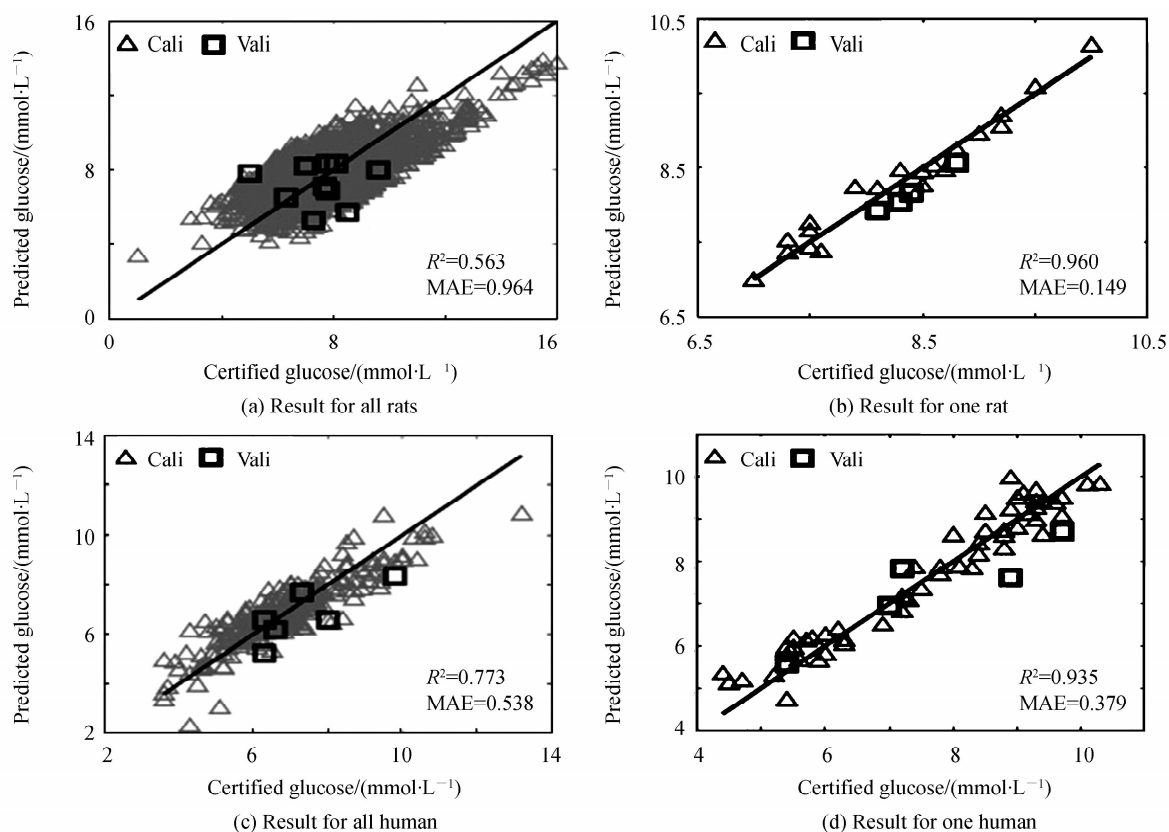


图 10 所有样本和单一样本计算结果准确性的差异

Fig. 10 Comparison between calculation results for all samples and one of the samples

在实际应用中,目前市场上的有创式动态血糖监测仪(如美国德康医疗生产的型号为 DexcomG4 的动态血糖监测仪),同样无法从根本上解决个体差异性的问题。在使用过程中,需要每天通过血糖仪采集 3~4 次血糖值对仪器进行校正,仪器经校正后可修正计算模型。本文的思路与之类似,初期需要采血测出血糖水平,计算模型可以不断自学习和优化,使仪器对每个样本都能得出准确的检测结果。

同时,本文提出了可能解决个体差异性问题的途径,即血糖数据库的建立和大数据分析。在不断扩充样本容量的同时,综合考虑年龄、性别、肤色、心率、血压等个体差异性的影响,有针对性的设置影响因子,对计算模型进行不断优化。这也是今后研究工作的重要方向之一。

3 结论

本文以铈掺杂自聚焦透镜作为采集透镜,设计了一种小型可穿戴式光谱采集探头,在此基础上搭建了一套小型可穿戴式血糖喇曼光谱检测系统。提出了一种以光谱特征峰面积作为主要参考,以峰强度作为辅助参考的光谱定量分析方法。同时针对不同样本分别提出了基于主导因子的非线性多变量偏最小二乘模型以计算血糖浓度。利用该系统对葡萄糖溶液、实验白鼠以及人体进行了测试,准确度分别为 99.1%、89.3%、84.4%。计算结果证明本研究在一定程度上解决了传统喇曼光谱系统在人体血糖无创检测中存在的活体信号采集不稳定、计算结果准确性和可重复性不理想、体积大、价格贵、操作不便的问题,使小型可穿戴式喇曼光谱系统实现人体血糖无创检测成为可能,在疾病诊断中具有临床应用价值。由于人体样本测试数据量偏小,下一步需要进一步扩充样本容量以期得到更理想的结果。同时,对血糖水平的标定方式进行完善,使用全自动生化分析仪采集静脉血对血糖进行标定,以期取得更准确的结果。

参考文献

- [1] DA R F J, OGURTSOVA K, LINNENKAMP U, *et al.* IDF diabetes atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes[J]. *Diabetes Research & Clinical practice*, 2016, **117**: 48-54.
- [2] LIU J, LIU R, XU K. Accuracy of noninvasive glucose sensing based on near-infrared spectroscopy[J]. *Applied Spectroscopy*, 2015, **69**(11): 1313-1318.

- [3] MACKENZIE H A, ASHTON H S, SPIERS S, *et al.* Advances in photoacoustic noninvasive glucose testing[J]. *Clinical Chemistry*, 1999, **45**(9): 1587-1595.
- [4] GHOSN M G, TUCHIN V V, LARIN K V. Depth-resolved monitoring of glucose diffusion in tissues by using optical coherence tomography[J]. *Optics Letters*, 2006, **31**(15): 2314-2316.
- [5] ENEJDERA M K, SCECINA T G, HUNTER J O M, *et al.* Raman spectroscopy for noninvasive glucose measurements[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2005, **10**(3): 1114-1122.
- [6] ENEJDERA M K, KOO T W, HUNTER J O M, *et al.* Blood analysis by Raman spectroscopy[J]. *Optics Letters*, 2002, **27**(22): 2004-2006.
- [7] 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.
- [8] SHIH W C, BECHTEL K L, FELD M S. Intrinsic Raman spectroscopy for quantitative biological spectroscopy Part I: theory and simulations[J]. *Optics Express*, 2008, **16**(7): 12726-12736.
- [9] BECHTEL K L, SHIH W C, FELD M S. Intrinsic Raman spectroscopy for quantitative biological spectroscopy Part II: experimental applications[J]. *Optics Express*, 2008, **16**(7): 12737-12745.
- [10] SHIH W C, BECHTEL K L, REBEC M V. Noninvasive glucose sensing by transcutaneous Raman spectroscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, **20**(5): 1036-1040.
- [11] LAMBERT J L, PELLETIER C C, BORCHERT M. Glucose determination in human aqueous humor with Raman spectroscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2005, **10**(5): 885-889.
- [12] BERGER A J, KOO T W, ITZKAN I, *et al.* Multicomponent blood analysis by near-infrared Raman spectroscopy[J]. *Applied Optics*, 1999, **38**(13): 2916-2926.
- [13] HAYNES C L, YONZON C R, ZHANG X, *et al.* Surface-enhanced Raman sensors: early history and the development of sensors for quantitative biowarfare agent and glucose detection[J]. *Journal of Raman Spectroscopy*, 2005, **36**(6-7): 471-484.
- [14] LYANDRES O, SHAH N C, YONZON C R, *et al.* Real-time glucose sensing by surface-enhanced Raman spectroscopy in bovine plasma facilitated by a mixed decanethiol/mercaptohexanol partition layer[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, **77**(19): 6134-6139.
- [15] SHARMA B, BUGGA P, HENRY A L, *et al.* Bisboronic acids for selective, physiologically relevant direct glucose sensing with surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Journal of American Chemical Society*, 2016, **138**(42): 13952-13959.
- [16] SHAO J, LIN M, LI Y, *et al.* In vivo blood glucose quantification using Raman spectroscopy[J]. *Plos One*, 2012, **7**(10): e48127.
- [17] YANG X, ZHANG A Y, WHEELER D A, *et al.* Direct molecule-specific glucose detector by Raman spectroscopy based on photonic crystal fiber[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2012, **402**(2): 687-691.
- [18] PANDEY R, PAIDI S K, VALDEZ T A, *et al.* Noninvasive monitoring of blood glucose with Raman spectroscopy[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2017, **50**(2): 264-272.
- [19] FENG J, WANG Z, LI L Z, *et al.* A nonlinearized multivariate dominant factor-based partial least squares (PLS) model for coal analysis by using laser-induced breakdown spectroscopy[J]. *Applied Spectroscopy*, 2013, **67**(3): 291-300.
- [20] WANG Z, FENG J, LI L Z, *et al.* A nonlinearized PLS model based on multivariate dominant factor for laser-induced breakdown spectroscopy measurements[J]. *Journal of Analytical Spectrometry*, 2011, **26**(11): 2289-2299.
- [21] FENG J, WANG Z, WEST L, *et al.* A PLS based on dominant factor for coal analysis by using laser-induced breakdown spectroscopy[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011, **400**(10): 3261-3271.