

近红外漫反射光程对葡萄糖浓度检测灵敏度的影响

何俊, 徐可欣, 刘蓉, 李晨曦

(天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072)

摘要: 近红外光在脂肪乳和葡萄糖混合溶液介质中传播, 在介质表面形成漫反射光, 稳态情况下, 检测位置处检测的漫反射光包含了全部的弹道光、蛇行光与漫散射光, 其中部分弹道光 and 漫散射光降低了葡萄糖浓度的检测精度。通过蒙特卡洛模拟方法分别对 10% 和 3% 的 intralipid-葡萄糖溶液进行时域模拟, 分析统计不同检测位置漫反射光的不同光程组成, 对时间扩展曲线的峰值时间与平均飞行时间范围内的漫反射光子进行检测能够提高浮动基准位置即漫反射光强度对葡萄糖浓度最不灵敏的检测位置的检测精度, 同时, 这部分光子在漫反射光强的极大值处提高了漫反射光强与葡萄糖浓度的线性相关系数, 抽取这部分光程的漫反射光在极大值位置提升了对葡萄糖浓度的检测灵敏度。

关键词: 光程; 漫反射; 葡萄糖浓度; 灵敏度

中图分类号: O657.3 **文献标志码:** A **DOI:** 10.3788/IRLA201645.S104006

Effect of diffuse reflection path-length of near-infrared on sensitivity of glucose concentration detection

He Jun, Xu Kexin, Liu Rong, Li Chenxi

(School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Near-infrared photons propagate in the mixed solution of intralipid and glucose and form diffuse reflection. In steady state, the scattered photons at the detection spot include ballistic photons, quasi-ballistic photons, and scattered photons, and part of ballistic photons and scattered photons decrease the detection accuracy of glucose concentration. By Monte Carlo time-domain simulations of 10% and 3% intralipid-glucose solution respectively, different path-length components of diffuse reflection at different detection spots were statistically analyzed. It is shown that both the peak time of the detection time expansion curve and diffuse reflection photons in the average flying time can improve the detection accuracy of the point of floating reference, where the diffuse reflection is the most insensitive to the glucose concentration. Moreover, these photons increase, at the maximum intensity of diffuse reflection, the coefficients of linear dependency between the intensity of diffuse reflection and glucose concentration. Thus, extraction of the diffuse reflection corresponding to this path-length improves the detection sensitivity of glucose concentration.

Key words: optical path-length; diffuse reflection; glucose concentration; sensitivity

收稿日期: 2016-02-21; 修订日期: 2016-03-13

基金项目: 国家 863 项目(2012AA022602); 国家自然科学基金(81471698, 81401454)

作者简介: 何俊(1974-), 女, 博士生, 主要从事微弱生理信号的光电检测方面的研究。Email: hjwym@126.com

导师简介: 徐可欣(1956-), 男, 教授, 博士, 主要从事光谱方法进行人体微弱成分无创检测方面的研究。Email: kexin@tju.edu.cn

0 引言

近红外漫反射光谱法是利用漫反射光强度随组织光学参数变化而变化的特性,分析皮肤下组织液中的葡萄糖浓度的变化,从而反映血糖浓度变化,因此在近红外无创血糖检测中,建立精确的光在组织中的辐射传输模型并求得精确解是无创血糖检测的理论基础。从 20 世纪 80 年代起,科学家们便一直致力于组织光学的模型建立及求解方法的研究,近年来 Andre liemert 等^[1]研究了半无限介质的辐射传输方程的精确解,E.V.Aksenova 等^[2]研究了基于Henyey-Greenstein 相位函数的复散射辐射传输模型,Jia Jie Wang 等^[3]研究了各向异性介质在任意形状的光束照射下的光散射传输模型,Wei Li 等^[4]发展了光在多组分的介质中的辐射传输方程的蒙特卡洛数值模拟方法。

由于组织液中葡萄糖浓度低,由葡萄糖浓度改变引起的漫反射光强度变化微弱,同时由于测量干扰严重,环境温度、湿度的变化、生物活体的新陈代谢、情绪波动等都会对实验造成测量干扰从而使测量值偏离理论值。在无创血糖测量中,信号淹没在大量的背景干扰中,消除背景干扰是提高检测精度的重要保障,采用多元统计分析可以尽可能提取出信号成分,然而当干扰成分过于复杂时,多元统计分析仍然会存在较大的误差。

天津大学徐可欣课题组^[5]从物理层面去探索漫反射光强度与介质光学参数变化时存在的相关性,研究表明在某一径向检测位置,葡萄糖浓度变化导致的散射和吸收对漫反射光强度的影响相互抵消,该位置的光强不随糖浓度变化而变化,该检测位置定义为浮动基准点。浮动基准点处的光强可以作为组织背景干扰予以差分扣除,也就是说,在近红外无创血糖检测中,存在漫反射光强对葡萄糖浓度检测灵敏度极小值与极大值即 $\frac{dR_f}{dC_g}|_{\rho}=0$ 与 $\frac{dR_f}{dC_g}|_{\rho}=\text{MAX}$ 的两种情形。

研究表明,光子在组织中传播的光程变化会影响葡萄糖浓度的预测精度与稳健性,带来光谱测量的误差^[6],对于皮肤组织而言,检测到的漫反射光子中包含了弹道光,蛇形光和复散射光,然而只有穿透

皮肤角质层被真皮层吸收和散射的光子才能有效地携带组织液中的葡萄糖浓度信息,而光程较长经过多次复散射的光子也不能准确反映葡萄糖浓度信息,所以在介质表面检测到的漫反射光子中只有部分光程的光子对葡萄糖浓度检测最有效,通过光子在组织中传播的蒙特卡洛模拟仿真,可以得到光子传播时间飞行曲线上峰值时间和平均飞行时间之间的光子对葡萄糖浓度变化最敏感。

1 稳态域浮动基准位置特性

在检测点检测到的所有光程的漫反射光,等效于稳态域漫反射,根据扩散方程在无限介质中的辐射光通量定态解:

$$\Phi_f^s(\rho) = \frac{1}{4\pi D} \frac{1}{\rho} \exp(-\mu_{\text{eff}}\rho) \quad (1)$$

式中:有效衰减系数 $\mu_{\text{eff}} = \{3\mu_a[\mu_a + (1-g)\mu_s]\}^{-1/2}$ 。将光通量对葡萄糖浓度求导数,求得光通量对葡萄糖浓度变化的灵敏度,浮动基准点处吸收和散射的变化对灵敏度的影响为零,由此可以计算出浮动基准点的位置^[5] ρ_r 为:

$$\rho_r = \frac{6 \left(\frac{\partial \mu_a}{\partial C_g} + \frac{\partial \mu_s'}{\partial C_g} \right)}{(\mu_{\text{eff}}^{-1} D^{-2} + 3\mu_{\text{eff}}) \frac{\partial \mu_a}{\partial C_g} + 3\mu_{\text{eff}} \frac{\partial \mu_s'}{\partial C_g}} \quad (2)$$

根据公式(2)计算 1 300 nm 波长的光源激发 5% 和 10% intralipid 与葡萄糖混合溶液时,当葡萄糖浓度在 0~200 mmol/L 范围变化时,浮动基准位置会发生斜率分别为 $0.00021 \text{ mm} \cdot (\text{mmol/L})^{-1}$ 和 $0.00023 \text{ mm} \cdot (\text{mmol/L})^{-1}$ 向远光源点的变化,如图 1 所示。

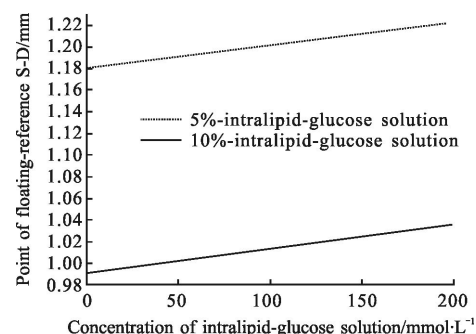


图 1 intralipid-葡萄糖溶液浓度变化时浮动基准位置变化曲线
Fig.1 The point of floating-reference vs the intralipid-glucose concentration

在相同光源激发下,在相同的基底溶液中,当葡萄糖浓度变化时,吸收系数变化率很小,约为 -10^{-4} cm^{-1} 数量级,而散射系数随葡萄糖浓度变化主要受到 intralipid 基底的散射系数 μ_{s0} 的影响,因此,不同基底浮点基准点位置不同,主要受到该基底的 μ_{s0} 的制约,相同基底,葡萄糖浓度变化对吸收系数和散射系数变化影响很小,所以不同浓度下浮点基准位置非常接近。

2 光程对葡萄糖浓度检测灵敏度的影响

2.1 漫反射时间分布特性

根据零边界条件下半无限介质时域漫反射近似求解公式(3)^[7],在距离光源为 ρ 的检测距离处,漫反射光强度与时间分布为图 2 所示的高斯分布曲线。

$$R_f(\rho, t) = z_0(4\pi Dc)^{-3/2} t^{-5/2} \exp(-\mu_a ct) \times \exp\left(\frac{z_0 + \rho^2}{4Dct}\right) \quad (3)$$

式中: D 为光子扩散系数, $D = \frac{1}{3[\mu_a + (1-g)\mu_s]}$; $c = \frac{c_0}{n}$;

$$z_0 = \frac{1}{\mu_a + (1-g)\mu_s}。$$

到达检测位置处的光子传播时间分布在 $t \in [\frac{\rho}{c}, \infty]$ 范围,较短光程长为弹道光,较长光程长为蛇形光,更长的光程长为多次散射形成。 c 为光子在组织中传播的速度,显然,光子在组织中的传播光程长为 $l = ct$ 。

图 2 中, t_p 为时间分布曲线的峰值时间,也是光子到达检测位置的最可几光程, t_m 为曲线的重心,即平均飞行时间 (Mean Time of Flight, MTOF)。

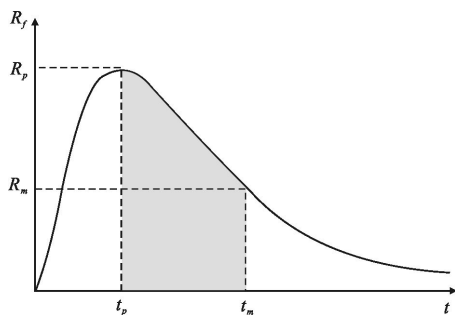


图 2 漫反射光强度时间分布曲线

Fig.2 Temporal distribution curve of the intensity of diffuse reflection

2.2 漫反射光程抽取方法

在检测点处检测到的全部传播时间的光子可以

用图 3 表示,其中,对葡萄糖浓度检测灵敏度贡献最大的部分用阴影表示,在稳态检测时,测量的是所有传播程长的光子的综合效应,其中的弹道光子和漫散射光子对漫反射光起着干扰的作用,使浮动基准点被干扰难以准确测量,从而影响背景噪声的扣除。分析时间扩散曲线的峰值时间 t_p 与平均飞行时间 t_m 范围内的漫反射光子,当 intralipid 基底浓度相等时,抽取在 $[t_p, t_m]$ 时间范围内即图 2 和图 3 中阴影部分所示的漫反射光子数进行分析。

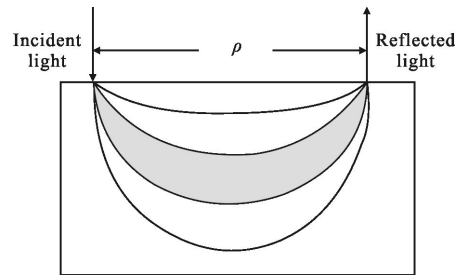


图 3 漫反射传播全部光程与有效光程分布示意图

Fig.3 Schematic of the total optical path-length and the effective optical path-length of the diffuse reflection propagation

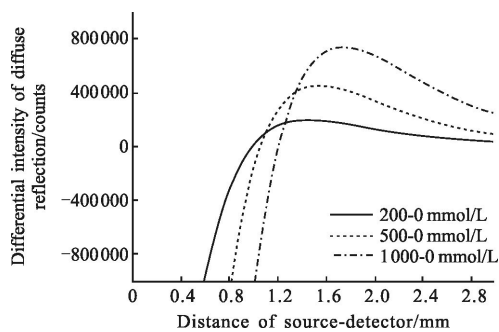
2.3 蒙特卡洛模拟

当忽略光的波动性时,介质中光传播过程的精确建模等价于一个全时域辐射传输方程的求解,而该方程的解析解在通常情况下是不存在的,通常需要采用数值模拟方法。蒙特卡洛模拟(Monte-Carlo, MC),又称随机抽样或统计实验方法,是由 Fermi、Von Neumann 和 Ulam 等在第二次世界大战期间为解决中子输运问题而建立起来的。1983 年 Wilson 等将 MC 模拟方法应用到组织光学领域,探讨光子在组织体中的传播规律,广泛应用于组织体光谱与成像技术中光子传输的时间和空间分辨漫射特性分析。1995 年 Lihong Wang 发展了通用的 VRMC 程序用于多层组织内稳态光的传播过程模拟和特性参数计算,MC 模拟将光辐射处理成光子流,每个光子在组织体内按照与其物理行为相一致的规律和组织体随机发生作用,如随机行走、散射和吸收等,通过对这些随机事件的追踪和统计获得待求的物理量。

文中采用蒙特卡洛模拟方法^[8]模拟光子传播程长,以铅直极窄激光垂直入射到半无限混沌介质表

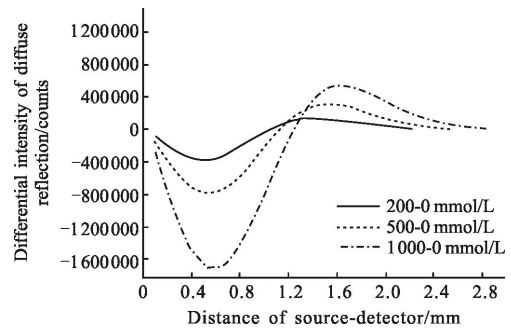
面,在模拟中,当入射光子为 10^7 数量级及以上时,出射光子统计特性便能较好地与实际物理特性吻合,为了进一步提高模拟的精确度,设入射光子为 10^9 个。在 MC 模拟中,输入当前介质的光学参数,如吸收系数、散射系数、各向异性系数及介质折射率以及介质的几何参数,根据 MC 模拟程序,可以获得每一个光子在介质吸收和散射作用下的行走轨迹和每一步行走后的权重,最终通过内反射判断是否逸出介质表面来判断是否是漫反射光子,如果是,则计入被统计光子,记录逸出坐标和权重。

以 intralipid 溶液作为组织模拟液,模拟在 1 300 nm 波长光照射下,10% intralipid 基底的葡萄糖溶液浓度变化时的漫反射光子数目和光程长分布关系。获得光子在介质表面不同检测距离处漫反射的强度差分曲线,如图 4(a)所示,曲线分别代表当葡萄糖浓度为 1 000 mmol/L、500 mmol/L 和 200 mmol/L 时漫反射强度与葡萄糖浓度为 0 mmol/L 时的漫反射强度的差值。用稳态下不同浓度葡萄糖溶液与介质基底的光强度接近的点的位置,即是差分曲线与检测距离坐标的交点作为判断位置,抽取此位置不同浓度葡萄糖溶液在 $[t_p, t_m]$ 时间范围内的漫反射光子数进行统计,得到 200 mmol/L、500 mmol/L 和 1 000 mmol/L 的葡萄糖溶液与 0 mmol/L 的葡萄糖溶液的漫反射光强度差值的分布如图 4(b)所示,在检测距离为 1.2 mm 处,不同浓度的漫反射光强度近似,可以认为 1.2 mm 是 10% intralipid 葡萄糖溶液的浮动基准位置。较之图 4(a)统计全部光程的漫反射光强度分布,浮动基准位置得到了较好的体现。



(a) 三种不同浓度 10% intralipid-葡萄糖溶液全部光程漫反射光强度差分分布

(a) Differential intensity of diffuse reflection over the total optical path-length when three different concentrations of 10% intralipid-glucose solution are used



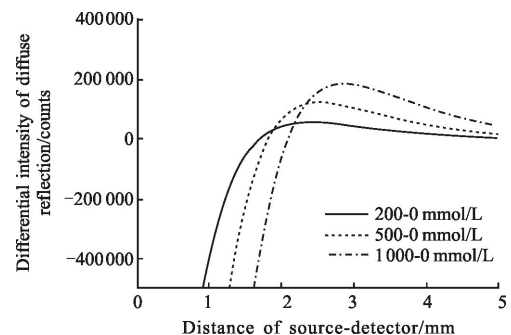
(b) 三种不同浓度 10% intralipid-葡萄糖溶液检测部分光程漫反射光强度差分分布

(b) Differential intensity of diffuse reflection over the partial optical path-length when three different concentrations of 10% intralipid-glucose solution are used

图 4 10% intralipid-葡萄糖溶液漫反射光在检测距离上的强度差分分布

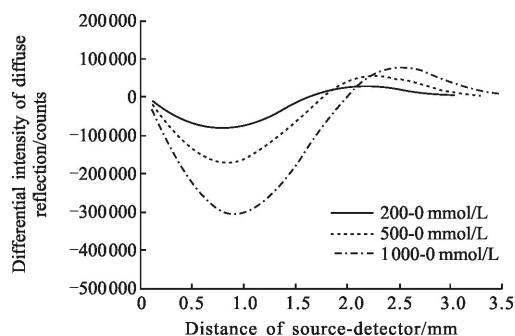
Fig.4 Differential intensity of diffuse reflection over the distance of source-detector of 10% intralipid-glucose solution

对与人体皮肤组织参数较为接近的 3%的 intralipid 溶液进行蒙特卡洛时域模拟,采用相同的数据处理方法,得到 200 mmol/L、500 mmol/L 和 1 000 mmol/L 的葡萄糖溶液与 0 mmol/L 的葡萄糖溶液的漫反射光强度差值的分布如图 5(b)所示,在检测距离为 2.0 mm 处,不同浓度的漫反射光强度近似,2.0 mm 是 3% intralipid 葡萄糖溶液的浮动基准位置。较之图 5(a)统计全部光程的漫反射光强度分布,浮动基准位置得到了较好的体现。



(a) 不同浓度 3% intralipid-葡萄糖溶液全部光程漫反射光差分强度分布

(a) Differential intensity of diffuse reflection over the total optical path-length when three different concentrations of 3% intralipid-glucose solution are used



(b) 不同浓度 3% intralipid-葡萄糖溶液检测部分光程漫反射光差分强度分布

(b) Differential intensity of diffuse reflection over the partial path-length when three different concentrations of 3% intralipid-glucose solution are used

图 5 3% intralipid-葡萄糖溶液漫反射光在检测距离上的强度差分分布

Fig.5 Differential intensity of diffuse reflection over the distance of source-detector of 3% intralipid-glucose solution

将能提高样本溶液检测灵敏度的光程范围总结于表 1 中, 同时在表 1 中列出对应光程范围的判断位置。

表 1 3% 和 10% intralipid-葡萄糖溶液的 $[t_p, t_m]$ 光程范围及判断位置

Tab.1 Range of path-lengths and the judging positions for 3% and 10% intralipid-glucose solutions

Concentration	3% intralipid-Glucose solution		10% intralipid-glucose solution	
	Range of path-length	Judging position /mm	Range of path-length	Judging position /mm
200 mmol/L	2.8-3.8	1.7	1.7-3.0	0.985
500 mmol/L	3.0-3.9	1.81	1.9-3.2	1.053
1 000 mmol/L	3.2-4.1	2.07	1.9-3.3	1.205

抽取的部分光程的漫反射光强度能够很好地反映 $\frac{dR_f}{dC_g}|_{\rho=0}$ 的情况, 较之全部光程的漫反射光子, 浮动基准位置 ρ 的精度得到了较大的提升。

对于 $\frac{dR_f}{dC_g}|_{\rho=MAX}$ 的情况, 比较抽取部分光程漫反射光强与全部光程漫反射光强与 0 mmol/L 的基

底漫反射光强进行差分后的极大值的线性相关性, 在 1 300 nm 光源激发下, 10% intralipid-葡萄糖溶液全部光程的漫反射光强度在极大值位置处与浓度的线性相关系数为 0.991, 而抽取 $[t_p, t_m]$ 范围的光程的漫反射光子进行检测, 漫反射光强度在极大值位置处与浓度的线性相关系数为 0.993; 3% intralipid-葡萄糖溶液全部光程的漫反射光强度在极大值位置处与浓度的线性相关系数为 0.947, 而抽取部分光程的漫反射光子进行检测时, 漫反射光强度在极大值位置处与浓度的线性相关系数为 0.994, 抽取 $[t_p, t_m]$ 光程范围内的光子进行检测对葡萄糖浓度检测灵敏度得到了提升。

3 结论

在稳态时, 漫反射光强度在葡萄糖浓度变化时与基底溶液如 intralipid 溶液存在一个光强度近似相等的位置, 分析该位置处接收到的光子的光程分布, 可以得到该位置的漫反射光的时间分布曲线, 该曲线的峰值时间与平均飞行时间即 $[t_p, t_m]$ 时间范围内的漫反射光子数携带了最有效的葡萄糖浓度信息, 检测这部分光程的光子能提高浮动基准位置的检测精度, 10% 和 3% 的 intralipid-葡萄糖溶液的浮动基准位置体现在 1.2 mm 与 2 mm 检测距离处, 即漫反射光强度对葡萄糖浓度最不灵敏的检测位置, 同时, 检测这部分光子在漫反射光强极大值处的强度, 提高了漫反射光强与葡萄糖浓度的线性相关系数, 抽取这部分光程的漫反射光子在漫反射光强极大值位置提升了对葡萄糖浓度的检测灵敏度。

参考文献:

[1] Andre Liemert, Alwin Kienle. Exact and efficient solution of the radiative transport equation for the semi-infinite medium [J]. *Scientific Reports*, 2013, 3(6): 2018.

[2] Aksenova E V, Kokorin D I, Romanov V P. Simulation of multiple scattering in the systems with complicated phase function [J]. *Computer Physics Communications*, 2015, 196: 384-389.

[3] Wang Jiajie, Chen Antao, Han Yiping, et al. Light scattering from an optically anisotropic particle illuminated by an arbitrary shaped beam [J]. *Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer*, 2015, 167: 135-144.

- [4] Li Wei, Lin Ling, Bao Lei, et al. Monte Carlo simulation of photon migration in multi-component media [J]. *Opt Quant Electron*, 2015, 47: 1919–1931.
- [5] Yang Yue, Chen Wenliang, Shi Zhenzhi, et al. The reference point of floating-reference method for blood glucose sensing [J]. *Chinese Optics Letters*, 2010, 8(4): 421–424.
- [6] Wang Dongmin, Lu Qipeng, Ding Haiquan, et al. Effect of path-length variations on PLSR calibration model in noninvasive measurement of blood glucose by mid-infrared spectroscopy [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2012, 32(4): 930–933. (in Chinese)
- 王动民, 卢启鹏, 丁海泉, 等. 中红外无创血糖测量中光程变化对 PLSR 模型的影响研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2012, 32(4): 930–933.
- [7] Michael S Patterson, Chance B, Wilson B C. Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties [J]. *Applied Optics*, 1989, 28(12): 2331–2336.
- [8] Wang Lihong, Jacques S L, Zheng L. MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1995, 47: 131–146.