近红外无创血糖检测系统信号提取能力的验证

孔丹丹，韩同帅，葛　晴，陈文亮，刘　蓉，李晨曦，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　近红外无创血糖检测技术的精度目前仍达不到临床应用的需求，主要的原因为：一方面人体血糖信号微弱，并且血液中一些组分的近红外吸收谱带与葡萄糖的吸收谱带存在重叠，为了从光谱中解析葡萄糖浓度信息，通常会采用如偏最小二乘(PLS)等多变量回归的方法。另一方面，在实际测量中，必然会存在光源漂移、测量条件变化等背景干扰，这些背景干扰对测量造成的影响往往大于血糖浓度变化引起的光谱响应，因此在建立血糖预测模型之前必须对这些背景干扰进行有效地控制与消除，否则使用多变量回归方法所建立的血糖预测模型中很可能存在伪相关。因此为了更好地实现无创血糖检测，测量系统本身必须具备很高的血糖检测能力，并且在控制测量条件尽可能稳定的前提下，采用合适的数据处理方法去除绝大部分的背景干扰。为此，对自行研发的无创血糖检测系统的血糖检测能力进行了评估，证明了本系统能够达到较高的测量精度；对三名健康的受试者开展了口服糖耐量试验(OGTT)以及口服水耐量试验(OWTT)，对比了本系统在两个不同光源-探测器距离下测得的OGTT与OWTT的光谱数据，发现在两个光源-探测器距离下OGTT吸光度变化量的方差值都大于OWTT，但由于受到背景干扰的影响，三名受试者的吸光度变化量的方差值随波长的分布特点存在较大的差异；对两个光源-探测器距离下的光谱数据进行差分处理，对比分析OGTT与OWTT的差分光谱数据，结果表明OGTT差分吸光度变化量的方差值远大于OWTT，且三名受试者的差分吸光度变化量的方差值随波长分布特性与葡萄糖溶液的吸收特性基本一致，证明使用自行研发的无创血糖检测系统配合差分处理方法，能够有效去除背景干扰，提取血糖浓度信息。

关键词　无创血糖检测；近红外；极限检测精度；背景干扰；差分处理方法

中图分类号：O433.4　　**文献标识码**：A　　**DOI**：10.3964/j.issn.1000-0593(2020)11-3438-05

引　言

目前，近红外无创血糖检测技术的精度仍达不到临床应用的需求，主要的困难有：人体血糖信号微弱，且葡萄糖分子的近红外吸收谱带与人体组织中一些组分的近红外吸收谱带相重叠[1]；同时在人体血糖测量过程中，存在着复杂的背景干扰，如仪器漂移、测量条件变化[2]、人体生理状态变化[3]等。因此，多变量回归分析方法如偏最小二乘(partial least square，PLS)等常被用于从光谱数据中提取血糖信息[4]。目前，已有许多使用PLS成功建立了个人血糖浓度检测模型的报道。吕晓凤等[5]测量了人体手掌在800～2 500 nm的漫反射光谱，结合单一个体的口服糖耐量实验(oral glucose tolerance test，OGTT)，所得个人PLS模型的预测均方根误差(root mean square error of prediction，RMSEP)为0.40 mmol·L^{-1}。张洪艳等[6]使用Nexus-870型光谱仪采集了人体手腕处在1 000～5 000 cm^{-1}的漫反射光谱，结合单一个体的血糖浓度数据建立的个人PLS模型相关系数高于0.90，校正均方根误差(root mean square error of calibration，RMSEC)低于0.346 mmol·L^{-1}。

然而，背景干扰对光谱造成的影响往往大于血糖浓度变化引起的光谱响应，例如接触压力、温度的改变均会对近红外光谱造成较大干扰[7-8]。因此，为了更好地实现无创血糖浓度检测，测量系统本身必须具备很高的血糖检测能力，并且在控制测量条件尽可能稳定的前提下，采用适当的数据处理方法消除绝大部分的背景干扰，否则所建立的模型的相关性很可能仅是由背景干扰信息导致的伪相关。为此，本工作评估了自行研发的无创血糖检测系统的血糖检测精度，并对三名健康受试者开展了口服糖耐量试验(OGTT)和口服水耐量试验(oral water tolerance test，OWTT)，通过对OGTT与

收稿日期：2019-11-10，**修订日期**：2020-03-15

基金项目：国家自然科学基金项目(81671727，81471698，81401454)，国家重大科学仪器设备开发专项(2014YQ06773)资助

作者简介：孔丹丹，1995年生，天津大学精密测试技术及仪器国家重点实验室硕士研究生　　e-mail：kongdandan@tju.edu.cn

*通讯联系人　　e-mail：kexin@tju.edu.cn

OWTT 在单一光源-探测器距离下的测量光谱数据以及对两个光源-探测器距离下光谱数据进行差分运算得到的差分光谱进行比较分析，研究了本测量系统配合差分处理方法在消除背景干扰、提取葡萄糖信息方面的能力。

1　实验部分

1.1　装置

自行研发的无创血糖检测系统主要由光源、光开关、光纤探头、检测器、采集卡以及计算机构成，系统示意图如图 1(a)所示。光源是由 6 个超辐射发光二极管(super luminescent emitting diode，SLD，InPhenix，美国)组成的光源阵列，其中心波长分别为 1 050，1 213，1 314，1 409，1 550 和 1 609 nm。配合 6 个 1×1 光开关(FSW1×1-SM-NL，中国中电三十四所，中国)实现六个波长的分时测量。为了通过差分运算消除背景干扰的影响，在光纤探头上布置了两个接收环，入射光纤位于中心，内环光源-探测器距离为 0.6 mm，外环为 2 mm，光纤探头的排布结构示意图如图 1(b)所示。光纤芯径为 0.28 mm，数值孔径为 0.23。需要说明的是，两个检测环的光源-探测器距离是根据以前的工作[9]确定的。近红外铟镓砷光电检测器(G12181-210k，Hamamatsu，日本)用于对接收的漫散射光进行光电转换。数据采集卡(USB-6210，Nation Instruments，美国)负责将光谱数据采集到计算机中进行存储。

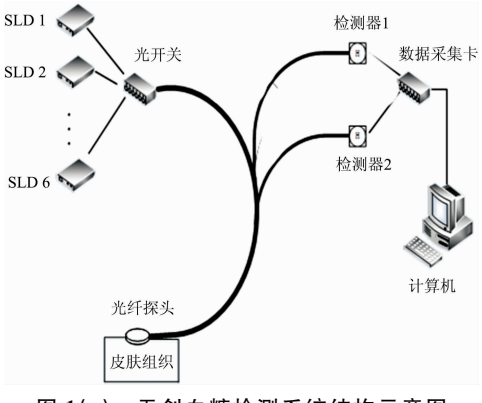

图 1(a)　无创血糖检测系统结构示意图

Fig. 1(a)　Schematic diagram of non-invasive blood glucose detection system

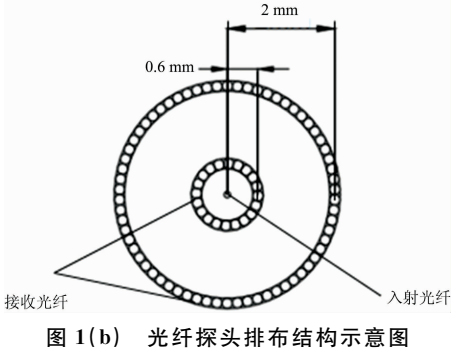

图 1(b)　光纤探头排布结构示意图

Fig. 1(b)　Schematic diagram of optic fiber probe arrangement

1.2　系统检测精度评估

根据修正的朗伯比尔定律，光子在组织中的衰减可用式(1)描述[10]

$$I(\lambda) = I_0(\lambda)\exp(-\sum \varepsilon_i c_i L(\mu_a, \mu'_s, \lambda, r)) \qquad (1)$$

式(1)中，$I(\lambda)$为波长为 λ 的出射光强值，$I_0(\lambda)$为波长为 λ 的入射光强值，L 为光子行进光程长，与组织吸收系数 μ_a、衰减散射系数 μ'_s、光源-探测器距离 r 以及波长 λ 有关。ε_i 和 c_i 分别为组织各成分的摩尔消光系数和浓度。对式(1)两端取对数并求导，可得式(2)

$$\left|\frac{\mathrm{d}I}{I}\right| = |\varepsilon_{g\text{-}w}\mathrm{d}c_g L| \qquad (2)$$

式(2)中，c_g 为葡萄糖浓度，$\varepsilon_{g\text{-}w}$为葡萄糖溶液的摩尔消光系数，可由水及葡萄糖的摩尔消光系数计算得到。当葡萄糖浓度变化 $\mathrm{d}c_g$ 所引起的光强变化量 $\mathrm{d}I$ 小于或等于仪器噪声 σI 时，葡萄糖浓度变化信息将被噪声信息淹没，此时的葡萄糖浓度变化量对应着系统可以检测到的最小浓度变化，称为极限检测精度 $\Delta c_g^{\lim}$。同时，考虑仪器信噪比的定义，可以由式(2)推导出血糖检测仪器的极限检测精度计算公式[10]，如式(3)所示

$$\Delta c_g^{\lim} = \left|\frac{1}{\varepsilon_{g\text{-}w} L \mathrm{SNR}}\right| \qquad (3)$$

由式(3)可知，为计算系统的极限检测精度，需得到光子在人体皮肤中行进的光程长和仪器信噪比。由于无法获得光子在皮肤内行进的真实光程长，因此仅以蒙特卡洛模拟得到的光子在人体皮肤内传播的平均光程长对系统检测精度做简单评估。

考虑人体皮肤内部血液分布特点以及近红外光对皮肤的穿透能力，人体血糖测量应以真皮层中的血糖信息为检测目标。因此，我们通过蒙特卡洛模拟计算了在本系统两个光源-探测器距离处出射的漫散射光在人体前臂皮肤真皮层行进的平均光程长 L，结果如图 2 所示，其中人体前臂皮肤各层的厚度取自书籍[11]，各层的光学参数选自文献[12]。

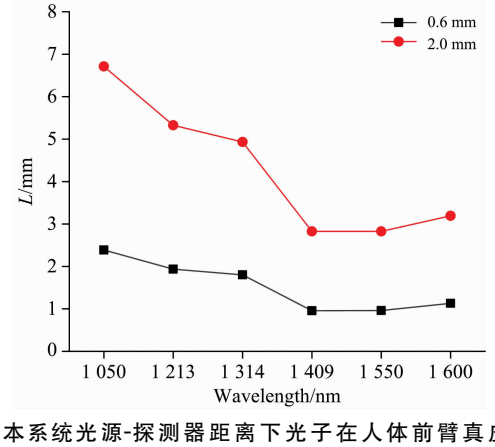

图 2　本系统光源-探测器距离下光子在人体前臂真皮层的平均光程长

Fig. 2　Average optical path length of the photon in the dermis (L) of the human forearm under the source-detector distance of the system

为计算系统血糖检测精度，我们还需得到本系统的在体测量信噪比。以受试者前臂为测量部位连续测量 2 h，测量过程中受试者保持空腹状态。光开关控制下 6 个波长采用时分测量模式，每个波长测量 3.3 s，因此一条光谱的获取时间为 20 s，之后对每 3 条光谱取均值得到平均光谱用于后续的数据处理，故一条平均光谱的获取时间为 1 min。计算 6 个波长在 2 h 内的 1 min 信噪比的均值，根据式(1)计算系统的极限检测精度，计算结果见表 1。

从表 1 可知，本系统的内外环的测量极限皆小于等于 9.91 mg·dL^{-1}，小于多数家用血糖仪的检测精度：10 mg·dL^{-1}。外环处出射光子的平均光程长大于内环，所以具有更高的检测精度。此外，葡萄糖分子在近红外区域表现出宽波带吸收特性，在本系统后三个波长处的吸收强度远大于前三个波长，因此后三个波长处的检测精度明显高于前三个波长。

表 1 系统信噪比及极限检测精度

Table 1 The SNR and limit detection precision of system

	波长/nm	在体 SNR	Δc_g^{lim}/(mg·dL^{-1})
内环 (0.6 mm)	1 050	7 106	8.63
	1 213	5 016	9.91
	1 314	4 496	9.78
	1 409	4 990	7.27
	1 550	6 224	3.09
	1 609	6 580	2.35
外环 (2 mm)	1 050	5 535	3.94
	1 213	4 789	3.78
	1 314	4 780	3.36
	1 409	5 232	2.34
	1 550	6 036	1.08
	1 609	6 943	0.79

2 结果与讨论

2.1 人体口服水、葡萄糖耐量试验开展

为研究系统的血糖检测能力和差分处理方法去除背景干扰的能力，我们对 3 名健康的受试者(受试者 1：女，24 岁；受试者 2：女，24 岁；受试者 3：男，27 岁)进行 OGTT 和 OWTT 实验研究。

实验开始前，须保证每位受试者至少有 12 个小时未进食，实验在 9:00 am 正式开始，测量部位为前臂，持续时间为 2 h，期间受试者保持不动。每名受试者耗时 2 d 完成实验，第 1 天开展 OGTT，第 2 天开展 OWTT。为了确保血糖测量的准确性，整个实验过程使用静脉留置针取血并使用 3 台血糖仪(GT-1820，Arkray，日本)来测定血糖值。此外，采用拍照记录的方式，确保同 1 名受试者在 OGTT 与 OWTT 中测量部位尽可能一致。

实验开始后首先记录受试者的空腹血糖值以及空腹光谱数据，然后，OGTT 要求受试者在 3 min 内摄入 300 mL 葡萄糖溶液(250 mL 水+75 g 葡萄糖)，OWTT 要求受试者在 3 min 内摄入 300 mL 水，之后每间隔 5 min 记录一次血糖值以及光谱数据，每名受试者分别在 OGTT、OWTT 实验中获得 24 个血糖浓度数据以及相同数量的内、外环光谱数据。

2.2 测量结果分析

首先计算两个光源-探测器距离处的吸光度光谱变化量，如式(4)

$$\Delta A_i = -\frac{\Delta I_i}{I_i} \tag{4}$$

式(4)中，I_i 为第 i 次测得的光强值，ΔI_i 为第 i 次测得的光强值与空腹时刻光强值的差值。然后，计算三名受试者 OGTT 以及 OWTT 测试中 23 组吸光度变化量的方差，结果如图 3 所示。

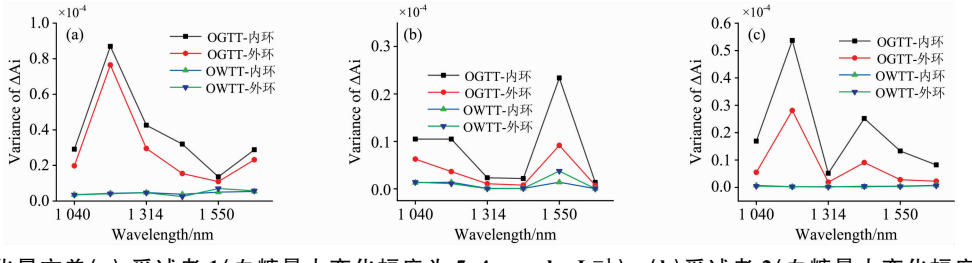

图 3 吸光度变化量方差(a) 受试者 1(血糖最大变化幅度为 5.4 mmol·L^{-1})；(b)受试者 2(血糖最大变化幅度为 6.6 mmol·L^{-1})；(c)受试者 3(血糖最大变化幅度为 5.5 mmol·L^{-1})

Fig. 3 The variance of absorbance change(a)subject 1(maximum change in blood glucose concentration: 5.4 mmol·L^{-1})；(b)subject 2(maximum change in blood glucose concentration: 6.6 mmol·L^{-1})；(c)subject 3(maximum change in blood glucose concentration: 5.5 mmol·L^{-1})

从图 3 可知，三名受试者 OWTT 吸光度变化量的方差值普遍较低，说明测量过程中系统状态较为稳定，各项测量条件并未发生太大变化。三名受试者 OGTT 的吸光度变化量的方差值远大于 OWTT。受试者 1 的 OGTT 吸光度变化量的方差在量值上明显高于其余两名受试者，并在 1 213 nm 波长处出现最大值。受试者 2 的 OGTT 吸光度变化量的方差在 1 550 nm 波长处出现最大，受试者 3 则在 1 213 nm 波长处有最大值。不同受试者的 OGTT 吸光度变化量方差值在量值上差别较大，且波长分布特性也各不相同，说明 OGTT 中光谱的变化一方面与人体血糖浓度变化有关，另一方面则

是由于测量过程中频繁的取血操作导致受试者身体姿态和心理状态等发生改变，造成了较强的背景干扰。

2.3　差分处理结果分析

为了消除背景干扰对光谱的影响，对两个光源-探测器距离下的光谱进行差分处理[9]得差分吸光度光谱 A_{diff}，并计算差分吸光度变化量 ΔA_{diff}，计算过程如式(5)和式(6)所示

$$A_{\mathrm{diff}}^{i} = \ln \frac{I_{i1}}{I_{i2}} \tag{5}$$

$$\Delta A_{\mathrm{diff}} = A_{\mathrm{diff}}^{i} - A_{\mathrm{diff}}^{1} \tag{6}$$

其中 I_{i1} 为光源-探测器距离 0.6 mm 处检测光强，I_{i2} 为光源-探测器距离 2 mm 处检测光强，A_{diff}^{i} 为第 i 条差分吸光度光谱，A_{diff}^{1} 为空腹差分吸光度光谱。类似的，得到三名受试者 OGTT 以及 OWTT 的 23 组差分吸光度变化量数据的方差随波长的分布，如图 4 所示。

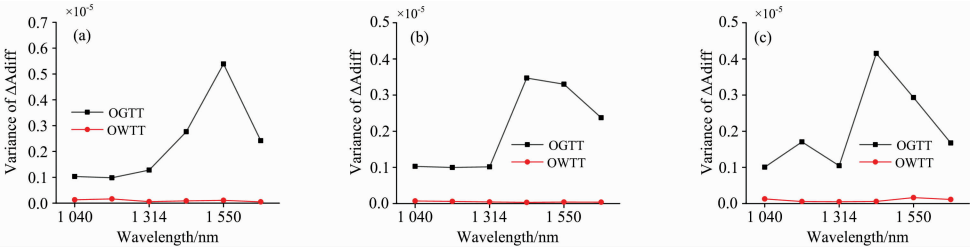

图 4　差分吸光度变化量方差(a) 受试者 1(血糖最大变化幅度为 5.4 mmol·L^{-1})；(b)受试者 2(血糖最大变化幅度为 6.6 mmol·L^{-1})；(c)受试者 3(血糖最大变化幅度为 5.5 mmol·L^{-1})

Fig. 4　Variance of differential absorbance change (a) subject 1 (maximum change in blood glucose concentration: 5.4 mmol·L^{-1}); (b) subject 2 (maximum change in blood glucose concentration: 6.6 mmol·L^{-1}); (c) subject 3 (maximum change in blood glucose concentration: 5.5 mmol·L^{-1})

从图 4 可知，经过差分处理后，三名受试者 OGTT 差分吸光度变化量的方差远大于 OWTT，并且都具有类似的波长分布特征：后三个波长高于前三个波长，与葡萄糖溶液的吸收特性基本一致，这证明本系统测得的数据中确实包含了血糖浓度信息，且差分处理方法可以有效去除测量过程中的背景干扰。此外，不同受试者的单位血糖浓度变化对应的 OGTT 差分吸光度变化量的方差在量值上仍存在差异，这主要是由于受试者间皮肤厚度，组织光学特性等不同，使得光子在皮肤内传播的光程长有较大的差别所致，但该差异明显小于差分处理前，进一步验证了差分处理方法去除背景干扰的能力。

3　结　论

评估了自研发的无创血糖检测系统的血糖检测能力，结果表明系统能达到较高的血糖检测精度。然后对三名健康受试者实施了 OGTT 和 OWTT，分析测得的光谱数据可知：在两个光源-探测器距离下 OGTT 吸光度变化量的方差值远大于 OWTT，但由于受到背景干扰的影响，不同受试者的吸光度变化量的方差值随波长的分布存在较大的差异；对两个光源-探测器距离下的光谱进行差分处理，分析 OGTT 与 OWTT 的差分光谱数据，结果表明 OGTT 差分吸光度变化量的方差值远大于 OWTT，且三名受试者的差分吸光度变化量的方差值随波长分布特性与葡萄糖溶液的吸收特性基本一致。证明使用自研发的无创血糖检测系统配合差分处理方法，能够有效去除背景干扰，提取血糖浓度信息。

References

[1] Yadav J, Rani A, Singh V, et al. Biomedical Signal Processing & Control, 2015, 18(4): 214.
[2] Lim L, Nichols B, Rajaram N, et al. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(1): 011012.
[3] Chen W L, Jia H, Li C X, et al. Journal of Innovation in Optical Health Science, 2014, 7(6): 1430001.
[4] Goodarzi M, Sharma S, Ramon H, et al. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2015, 67: 147.
[5] LÜ Xiao-feng, ZHANG Ting-lin, XIAO feng, et al(吕晓凤，张婷琳，肖　锋，等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2016, 36(7): 2312.
[6] ZHANG Hong-yan, ZHANG Lai-ming, CHEN Yue, et al(张洪艳，张来明，陈　月，等). Laser & Infrared(激光与红外), 2005, 35(2): 96.
[7] Nakhaeva I A, Zyuryukina O A, Mohammed M R, et al. Optics and Spectroscopy, 2015, 118(5): 834.
[8] Zhang X Q, Ting C M, Yeo J H. Proc SPIE, 2010, 7845: 78452X(https://doi.org/10.1117/12.871377).
[9] Han G, Yu X, Xia D, et al. Applied Spectroscopy, 2017, 22(7): 077001.
[10] Liu J, Liu R, Xu K X. Applied Spectroscopy, 2015, 69(11): 1313.

[11] WANG De-chang, FU Hong-bin(王德昌，傅洪滨). Human Skin Histology Color Map(人体皮肤组织学彩色图谱). Ji'nan: Shandong Science and Technology Press(济南：山东科学技术出版社), 1999.
[12] Arimoto H, Ota T, Tarumi M, et al. Proc. of SPIE, 2003, 4965: 17(http://doi.org/10.1117/12.478381).

Verification of Signal Extraction Capability of Near-Infrared Non-Invasive Blood Glucose Detection System

KONG Dan-dan, HAN Tong-shuai, GE Qing, CHEN Wen-liang, LIU Rong, LI Chen-xi, XU Ke-xin*
State Key Laboratory of Precision Measuring Technology and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract Near-infrared non-invasive blood glucose detection technology still fails to meet the accuracy required for clinical application. The main reason on the one hand is that the human blood glucose signal is weak, and the near-infrared absorption band of some components in blood overlaps with the absorption band of glucose. Multivariate regression methods such as partial least squares (PLS) are usually used to extract the glucose concentration information from spectral data. On the other hand, in the measurement process, background interference such as light source drift and measurement condition changes is inevitable. The impact of background interference on the measurement is often stronger than the spectral response caused by the changes in blood glucose concentration. Therefore, these background disturbances must be effectively controlled and eliminated before establishing the blood glucose prediction model. Otherwise, there will likely be pseudo correlations exiting in the blood glucose prediction model established by a multivariate regression method. Therefore, in order to non-invasively detect the blood glucose signal even better, the measurement system itself should have high blood glucose detection capability, and under the premise of keeping the measurement conditions as stable as possible, appropriate data processing methods should be used to eliminate most of the background interference. To this end, this paper evaluated the blood glucose detection capability of the self-developed non-invasive blood glucose detection system, proved that the system could achieve high detection accuracy. Then oral glucose tolerance test (OGTT) and oral water tolerance test (OWTT) were performed on three healthy subjects, and the spectral data of OGTT and OWTT at two different source-detector distances were compared, and the analysis results showed that the variance of the OGTT absorbance change was much larger than the OWTT under the two source-detector distances, and the wavelength distribution characteristic of the absorbance change's variance for the three subjects varied greatly. Then the spectra data from the two source-detector distances was differentially processed, and the differential spectral data were compared. The analysis results indicated that the variance of OGTT differential absorbance change was far larger than that of OWTT, and the wavelength distribution characteristics of differential absorbance change's variance for the three subjects were consistent with the absorption characteristic of glucose solution, which proved that the self-developed non-invasive blood glucose detection system combining the differential processing method could effectively eliminate the background interference and extract the signal of blood glucose.

Keywords Non-invasive blood glucose detection; Near-infrared; Limit of detection precision; Background interference; Differential processing method

(Received Nov. 10, 2019; accepted Mar. 15, 2020)

* Corresponding author