

人体无创血糖检测技术*

陈文亮 徐可欣 杜振辉 刘 蓉 范世福

(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 无创血糖检测技术具有无疼痛、无感染、测量简单、测量速度快等优点,能有效地满足糖尿病患者实时、频繁监测血糖浓度的需要,是血糖检测技术发展的方向。本文介绍了人体无创血糖检测各种技术的原理、特点及研究进展。指出近红外无创血糖检测是最有前景的无创血糖检测方法之一,是无创检测技术研究的热点。

关键词 血糖浓度 无创 近红外 检测

Techniques of Human Body Non-invasive Blood Glucose Detection

Chen Wenliang Xu Kexin Du Zhenhui Liu Rong Fan Shifu

(State Key Laboratory of Precision measuring and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract Non-invasive blood glucose monitoring will be the best on-line method to detect the blood glucose concentration of body in time, which has some advantages, such as painless, absent of infection, simple and rapid measuring. The principle, characteristics and progresses of some non-invasive blood detection techniques are reviewed. It is thought that non-invasive blood glucose detection through near-infrared spectroscopy should be a focal topic as one of the best non-invasive blood detection techniques in future.

Key words Blood glucose concentration Non-invasive Near-infrared Detection

1 引 言

糖尿病是由于体内胰岛素缺乏引起的代谢紊乱性疾病或内分泌疾病,病症最初为体内血糖失控,血糖浓度的异常导致体内代谢紊乱,引起糖尿病酮症、心脑血管病变、肾病、眼病等并发症。糖尿病及其并发症已成为严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。

目前还没根治糖尿病的有效手段,主要是采取控制血糖浓度以预防或减轻并发症的发生,特别是通过频繁地监测血糖浓度并及时调整口服降糖药物和胰岛素的用量。目前的血糖测量方法主要为生化血糖测量方法、微创血糖检测方法和无创血糖检测方法。生化血糖检测方法和微创血糖检测的技术已经比较成熟,也是目前血糖测量的主要方法,但上述两种测量方法都需要取血测量,由于抽血(或手指扎针取血)会造成疼痛,而且有感染的危险,这就限制了测定血糖的频率,使大多数糖尿病患者不能实现所希望的血糖监测。

无创伤血糖检测技术的研究就是在这一背景下开展的,近年来,这项技术的研究已成为科技发达国家研究的热点,我国也多次将其列入国家自然科学基金、科技创新基金资助的行列。目前无创伤血糖检测方法主要有微波检测法、旋光法、光声法、喇曼光谱法、光散射系数法、红外光谱法等几种方法。

2 无创血糖检测技术

2.1 微波检测法

微波检测法的基本原理是:当微波通过葡萄糖溶液时,葡萄糖溶液中的离子(尤其是钠离子)会影响微波的预期路径。离子对微波产生一定的阻抗,削弱其振幅并使其发生相移。该阻抗的大小会受到周围葡萄糖分子的影响,且因葡萄糖浓度的不同而不同;此外,在同样的葡萄糖浓度下,该阻抗的大小还因微波频率的不同而变化。因此,选用 3 或 4 个适当频率的微波通过人体组织,根据检测到的微波的变化情况,分析可测得

* 国家自然科学基金(30170261)资助项目。

血糖浓度。微波检测法还可以无创伤的检测其它分子,如胆固醇、糖基蛋白质等的含量。微波检测法的主要优点是速度快,但微波通过人体组织时,其损耗较大,给微波检测法的应用带来了一定的困难。

日本 Kokushikan 大学的 Y. Nikawa, D. Someya 等人近年来对微波检测法作了深入的研究^[1-2],他们发现对于人体组织,低于 10GHz 的电磁波其传导损耗较大,而高于 30GHz 的电磁波其介电损耗为主要因素。

2.2 旋光法(Optical Polarimetry)

葡萄糖具有稳定的偏光特性,通过测量透射光(或反射光)的偏转角,可以预测人体血糖浓度。其理论依据如(1)式: $[\alpha]_{\lambda, \text{pH}}^T$ 为特征偏转角; α 是测量的偏转角,C葡萄糖的浓度,L测量光程长。

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

美国 Texas A&M 大学的 Cote Gerard L^[3-4]课题组在这种方法上做了大量的工作,他们利用旋光法对眼前房水中葡萄糖浓度进行检测,根据偏振光通过含有右旋葡萄糖的溶液时偏振面会发生与葡萄糖浓度成比例的偏转,通过测量偏转角度而得出葡萄糖的浓度。该方法的缺点是偏转角较小,测量难度大,如眼前房水中的其它成分如蛋白质也会引起旋光效应、角膜会发生双折射、眼球转动时光的路径发生改变,这些因素会产生较大的测量偏差。此外,由于人眼测量实现难度大,患者不易接受,实验条件有限等原因,该方法目前尚无突破性的进展。

2.3 光声光谱法

光声光谱测量方法是利用近红外激光脉冲与组织相互作用,组织内部由于某种成分分子的吸收作用而导致细微的局部变热,温度升高引起快速的热膨胀,从而使放置于组织表面的检测器能检测到超声压力波,即所谓的光声信号。利用光声信号的幅度与吸收系数之间的关系可以检测组织内部某种成分的含量。该方法具有灵敏性较高的优点,但其对组织内部结构的变化比较敏感,因而对检测器的要求较高。目前,光声光谱方法在离体研究方面非常活跃^[5-7],仅有少量在体研究结果发表^[8,9]。

2.4 激光拉曼光谱法

当激光作用于葡萄糖时会发生拉曼散射效应,即产生微弱的斯托克斯线(stokes line)和反斯托克斯线(antistokes line)。按照光量子理论,入射光子和一个处于初态能级的分子作弹性碰撞,光子与分子之间发生能量交换,光子不仅改变运动方向,还把一部分能量传递给分子,或从分子取得一部分能量。由于拉曼散射

光与瑞利散射光的频率之差(拉曼位移)和物质分子的振动、转动能级差有关,因此,拉曼位移是表征物质分子振动、转动能级的一个物理量。利用该原理,可以根据测得的拉曼光谱分析得到葡萄糖的浓度^[10,11]。

但是,由于生物组织的吸收和散射效应,Raman 信号检测极其困难;另外,蛋白质类分子产生的背景荧光信号强度经常与 Raman 信号相当。基于上述各种原因,Raman 方法一般选用眼前房作为最佳测量部位。但受到眼睛的安全辐射剂量限制,入射光能很小,使能检测到的信号更加微弱。因此,喇曼光谱方法在人体内成分检测领域的研究处于起步阶段,离体组织研究结果发表较多^[12,13]。到目前为止,尚未见到该方法用于体内某成分浓度在体测量的临床数据发表。

2.5 光散射系数法

光散射系数法是最近发展起来的一种光学无创检测技术,其原理是检测空间分辨的扩散反射光,并计算人体组织简化散射系数。由于该散射系数随体内成分含量变化而变化,因此通过追踪简化散射系数的变化即可得到体内成分含量的变化情况。该方法是一种新兴起来的方法,目前的研究成果较少,至今仅有一些反映变化趋势的研究结果^[14,15]。因此,就目前的研究成果来看,尚无法展现该方法的应用前景。

2.6 红外光谱法

红外谱段是用于检测物质化学信息的重要谱学资源,一直在药学、农业、石油等领域得到广泛应用。早在 20 世纪 80 年代后期,由于化学计量学方法的应用及计算机技术的飞速发展,红外光谱分析已经成为一门独立的分析技术^[16,17],并被应用于无试剂医学检验。随着红外光谱定量分析的灵敏度、精度、准确性和可靠性的较大提高,许多科研机构进行了红外光谱法无创检测人体内成分的研究^[18,19]。

红外光谱检测技术在无创血糖测量中的应用主要有中红外光谱法和近红外光谱法两种方式。

2.6.1 中红外光谱法(MIR)

在中红外波段葡萄糖的吸收受到其它物质的干扰量小,但由于水的强烈吸收,中红外光很难穿过皮肤进入内部组织,因而采用测量其热辐射光谱。

美国加州大学的 David C. Klonoff^[20]等人认为中红外是无创血糖测量的最佳波段,他们把人体看做是辐射黑体,并通过降低所测量局部的温度,打破吸收与辐射的平衡,得到葡萄糖的吸收光谱(中心点为 9.7 μm)。其假定模型为:

$$\frac{S}{B} = \frac{h\omega \Delta T}{\kappa T} \frac{\tau_g}{T^2} \quad (2)$$

h 是普朗克常数, ω 为角频率, k 为波尔兹曼常数, ΔT 是组织表面与内部的温度差, T 为环境温度, τ_g 是有效温度梯度内的光程长, τ 是总的光程长, S/B (signal-to-background ratio) 是葡萄糖信号与其它光的比值。通过对测得的光谱进行分析, 从而预测得出人体血糖含量。他们的实验表明: 在 $\Delta T = 15\text{ C}$, S/B 为 10000 : 1 的情况下, 葡萄糖测量平均预测误差为 24.7mg/dL。

2.6.2 近红外光谱法(NIR)

电磁波谱的近红外区为 $0.7 \sim 2.5\mu\text{m}$ ($14,286 \sim 4000\text{cm}^{-1}$), 在该区域内, 体液和软组织相对透明, 穿透力强, 是较为理想的检测光谱段。近红外无创血糖检测技术具有无痛楚、无感染危险、测量快速、无须任何化学试剂或消耗品等优点, 被认为是最有发展前途的无创检测方法之一。

近红外光谱主要是含 X-H (X 为 C, O, N 等) 键基团的化合物在中红外区域基频振动的倍频及合频吸收, 含有 X-H 键基团的有机物以及与其结合的无机物样品随着成分含量的变化, 其光谱特征也将随之发生变化。红外光谱分析技术是一种间接测量技术, 又称“黑匣子”分析技术, 其理论依据是如公式(3)所示的 Beer-Lambert 定律:

$$A_\lambda = \ln\left(\frac{I_0(\lambda)}{I(\lambda)}\right) = \sum \epsilon_i(\lambda) \times l_i \times C_i \quad (3)$$

式中, A_λ 为被测样品对特定波长光的吸光度, I_0 与 I 分别为入射光强度和透射光强度, $\epsilon_i(\lambda)$ 为第 i 种吸收物在对相应波长光的吸光系数, l_i 为光在相应吸收物中的光程长, C_i 为相应吸收物的浓度。

假定组织中所含有的多种组分中的每一种对光的吸收作用均符合该定律。由该定律可知, 样品的吸光度与待测成分浓度之间具有很好的相关性, 样品成分的浓度变化会引起光谱特征吸收的变化。首先通过对光谱数据 S-X 和样品的浓度 C-X 建立校正数学模型 Model, 以后的测量中, 使用该校正数学模型, 根据未知样品的近红外光谱数据 S-Y 即可预测得到待测成分的浓度 C-Y。

应用近红外光进行人体血糖无创检测, 一般是对人体皮肤、粘膜或其它含体液的外围组织中的某一部位进行整体测量。测量基本流程如图 1 所示: 入射近红外光于选定部位, 接收并测量由组织扩散反射或透射的光能量, 得到扩散反射光谱或透射光谱, 从中提取所需的信息, 利用近红外光谱分析技术处理后计算待测成分的浓度。

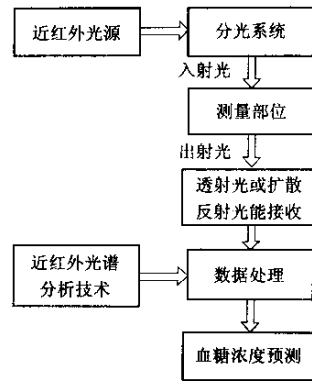


图 1 近红外光谱无创血糖检测基本框图

目前, 国际上有数十个科研机构正在开展近红外无创血糖仪的研究。德国的 H. M. Heise 研究组、美国 Ohio 大学 G. W. Small 研究组、Iowa 大学 M. A. Arnold 研究组、桑迪亚国立实验室与新墨西哥医科大学 Haaland 研究组在这方面进行了大量的基础性研究^[21~24]。国内起步较晚, 但人体内无创近红外光谱检测技术也正在逐渐展开。黄岚等人利用近红外漫反射光谱技术, 应用 Bruker Vector 22 傅立叶变换光谱仪进行无创定量监测血糖浓度的研究; 莫希等人以光谱测量法为理论依据, 建立了血糖无创检测的数理模型。

我们课题组经过多年的研究开发, 研制出了自己的近红外光谱无创血糖检测样机。该血糖仪检测近红外光在人体内的漫反射光谱, 并应用已建立的多变量模型对该光谱进行分析, 预测得出人体内的血糖浓度。我们利用该仪器进行了一系列的 OGTT 实验, 实验结果表明: 在应用测量条件再现系统前提下, 同时保证近红外光谱测量系统信噪比维持在 10000 : 1 的情况下, 进行 OGTT, 对于特定个体, 应用相应个体的数学模型及完全交互验证(Full Cross Validation)方法进行验证, 其多变量建模结果的 RMSEP 值可达到 0.8-1.1mmol/L (即 15-10mg/dL), 相关系数一般大于 0.8^[25]。

虽然近红外光谱法血糖测量是无创血糖监测最好的发展方向, 但是, 由于被测对象是活人, 信号又非常微弱, 并且一些相关问题涉及的学科较多而且复杂。就当前研究现状而言, 还存在测量条件选取、测量部位选择、重叠光谱中提取微弱化学信息的方法等关键性问题需要彻底解决。只有解决这些问题, 无创血糖检测技术的研究才能得到突破性的进展, 才能真正实现临床应用。

3 小结与展望

随着糖尿病发病率越来越高,血糖浓度测量受到越来越多的重视。国际上众多科研机构都开展了无创血糖检测的研究,检测方法也多种多样。纵观以上各种测量方法,都是各有难点,因此,目前还都停留在科研攻关阶段,还没有能真正临床应用的无创血糖检测的报道。但总的来说,无创血糖检测是血糖测量的发展趋势,是能够真正实现糖尿病人实时自测血糖的唯一方案。

在各种无创血糖检测方法中,近红外无创血糖检测技术由于其自身的优点,被认为是最有应用前景的无创血糖检测技术之一,也是目前投入研究最多的无创光谱检测技术之一。相信随着一些相关技术问题的解决,近红外检测技术将能实现真正意义上的无创血糖测量和“绿色测量”。

参考文献

- 1 D. Someya, Y. Nikawa M. Yamamoto. measurement of Blood Sugar Level Using Millimeter Waves. Korea-Japan Microwave Workshop (KJMW2000) Proceeding, Korea, 2000, 32~35.
- 2 Y. Nikawa, D. Someya. Application of Millimeter Wave to Measure Blood Sugar Level. Proceeding of APMC2001, Taipei, Taiwan, 2001, 1303~1306.
- 3 Cameron B D, Gorde H, Cote G L. Development of an optical polarimeter for in vivo glucose monitoring. Proceedings of SPIE, 1999, 3599: 43~49.
- 4 Cameron B D, Cote G L. Polarimetric detection of chiral chemicals in biological fluids. Proceedings of SPIE, 1997, 2982: 308~313.
- 5 Duncan Arlene, Hannigan John, Freeborn Scott S, et al.. Portable non-invasive blood glucose monitor. International Conference on Solid-State Sensors and Actuators, and Eurosensors IX, Proceedings 2, 1995, 455~458.
- 6 Zhao Z M, Myllylä R. Photoacoustic determination of glucose concentration in whole blood by a near-infrared laser diode. Proceedings of SPIE, 2001, 4256: 77~83.
- 7 Zhao Z M, Myllylä R. The effect of optical scattering on pulsed photoacoustic measurement in weakly absorbing liquid. Measurement Science and Technology, 2001, 12: 2172~2177.
- 8 Bednov A A, Karabutov A A, Savateeva E V, et al.. Monitoring glucose in vivo by measuring laser-induced acoustic profiles. Proceedings of SPIE, 2000, 3916: 9~18.
- 9 Zhao Z M. Pulsed photoacoustic techniques and glucose determination in human blood and tissue. Ph. D thesis, University of Oulu, May, 2002.
- 10 Chaiken J., Finney W. F., Knudson P. E. Noninvasive blood analysis by tissue modulated NIR Raman spectroscopy. Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering, Apr. 2001, Sponsored by: SPIE, 134~145.
- 11 Shaw Adrian D., Kaderbhai Naheed, et al.. Biotransformation by yeast of glucose to ethanol using dispersive Raman spectroscopy and chemometrics. Applied Spectroscopy, 1999 53(11): 1419~1428.
- 12 Kanger J S, de Mul frits F. M., Otto C.. Non-invasive detection of glucose using Raman spectroscopy. Proceedings of SPIE, 1999, 3570: 123~129.
- 13 Berger A J. Koo T W, Itzkan I, et al.. Multicomponent blood analysis by near-infrared Raman spectroscopy, Applied Optics, 1999, 38 (13): 2916~2926.
- 14 Bruulsema J T, Hayward J E, Farrell T J, et al.. Correlation between blood glucose concentration in diabetes and non-invasively measured tissue optical scattering coefficient. Optics Letters, 1997, 22(3): 190~192.
- 15 Heinemann L, Krämer U, Klötzer H M, et al.. Noninvasive glucose measurement by monitoring of scattering coefficient during oral glucose tolerance tests. Diabetes Technology & Therapeutics, 2002, 2(2): 211~220.
- 16 陆婉珍,袁洪福,徐广通,等.现代近红外光谱分析技术.北京:中国石化出版社,2000.
- 17 许祿.化学计量学方法.北京:科学出版社,1997.
- 18 Claus Dähne, et al.. Spectrophotometric method and apparatus for the non-invasive determination of glucose in body tissues. US Patent, 4655225, Apr. 7, 1987.
- 19 Jobsis F F. Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science, 1997, 198: 1264~1267.
- 20 D. C. Klonoff, J. Braig, B. Sterling. Mid-Infrared Spectroscopy for Noninvasive Blood Glucose Monitoring. <http://www.ieee.org/organizations/pubs/newsletters/leos/apr98/nearinfrared.htm>
- 21 Mark A A, Gary W S. Determination of physiological levels of glucose in an aqueous matrix with digitally filtered Fourier transform near-infrared. Spectra. Anal. Chem., 1990, 62(14): 1457~1464.

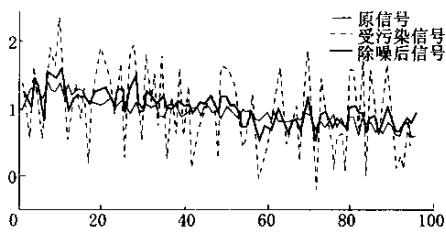


图2 本文算法去噪前后的信号比较

6 结 论

本文利用小波多分辨分析中噪声引起的极值点随尺度增大锥形传播的特点,对各尺度的小波变换分量进行滤波处理,并对滤波后造成的信号功率偏移问题进行补偿,然后再进行小波逆变换达到信号抑噪的效果。仿真显示此算法既能有效去除噪声又能减少信号信息的损失,是对含有高频信息的信号去噪的有效方法。

文中只讨论了离线数据的压噪方法,而在线数据的除噪也有重要的理论和实际价值尚需继续研究,另

外对有色噪声的抑制也是有待研究的方向。

参考文献

- 1 于开平,邹经湘,杨炳渊. 小波去除噪音算法研究. 强度与环境,1999,(4):24~30.
- 2 卢孟夏. 应用小波变换进行信号消噪处理. 北京联合大学学报,1998,12(1):82~86.
- 3 马丽萍,石炎福,余华瑞. 含噪声混沌信号的小波去噪方法研究. 信号处理,2002,18(2):83~87.
- 4 陈继东. 小波分析应用于在线监测中信噪分离的研究. 电网技术,1999,23(11):54~57.
- 5 陈遵得. 小波网络压噪. 煤田地质与勘探,1994,22(5):53~59.
- 6 陈东义,曹长修,朱冰莲,等. 一种简化的小波去噪算法. 重应大学学报(自然科学版),1997,20(5):63~67.
- 7 刘建峰,陈丽亚. 用小波变换进行图像的空域滤波—边缘检测与去噪. 上海交通大学学报,1995,29(6):132~136.
- 8 Mallet S. G, Huang W. L. Singularity detection and processing with wavelet. IEEE Trans on IT, 1992, 38(2):617~643.

(上接第261页)

- 22 Qing Ding, Gary W. Small, Mark A. Arnold. Evaluation of nonlinear model building strategies for the determination of glucose in biological matrices by near-infrared spectroscopy. Analytica Chimica Acta, 1999,384:333~343.
- 23 Pan S T, Chung H, Mark A A. Near-infrared spectroscopic measurement of physiological glucose levels in variable matrices of protein and triglycerides.

- Analytical Chemistry,1996,68(7):1124~1134.
- 24 Robinson M R, Eaton R P, Haaland D M, et al. Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients: a preliminary evaluation. Clin. Chem., 1992,38:1618~1622.
- 25 蒋景英. 人体内成分无创光谱检测中测量条件的研究: [博士论文]. 天津大学研究生院,2002.