

红外光声光谱无创血糖检测技术

张馨予 宋芳* 朱恒亮 郑传涛 王一丁

(吉林大学电子科学与工程学院, 集成光电子学国家重点联合实验室吉林大学实验区, 长春 130012)

摘 要 血糖水平的检测对判断糖尿病患者健康状况具有关键作用, 常规血糖检测技术因需频繁针刺取血增加了感染风险, 也加重了患者的心理负担。基于红外光声光谱的无创检测技术具有灵敏度高、实时快速、无创口和无感染风险等特性, 符合检验医学和临床领域床旁即时检测(Point of care testing, POCT)技术的发展趋势。近年来, 该技术在无创血糖检测领域受到广泛关注。本文以光声探测结构设计为切入点, 介绍了光声光谱无创血糖检测技术的原理, 总结了近年来光声光谱在血糖检测方面的研究和应用进展, 分析了光声光谱无创血糖检测的局限性, 对该技术的发展前景进行了展望, 以期光声光谱无创血糖检测技术未来应用于临床分析提供参考。

关键词 光声光谱; 血糖检测; 探测结构; 红外; 评述

糖尿病是一种慢性代谢紊乱疾病, 在全球已经成为危害人体健康的主要慢性病之一, 由糖尿病引发的并发症主要包括肥胖^[1-2]、视网膜病变等眼表疾病^[3]、心脏病^[4]、中风^[5]以及带来的心理问题^[6]。糖尿病对社会和患者均会产生极大的负担, 尤其在发展中国家。据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)统计, 2021 年全球成年人(20~79 岁)中有 5.37 亿糖尿病患者, 其中, 中国有 1.40 亿, 预计到 2045 年, 糖尿病患者人数将增加到 7.83 亿, 由糖尿病引起的医疗支出将达到 10537 亿美元^[7]。糖尿病的患病率在急剧增加, 通过严密的血糖控制可以提高糖尿病患者的生活质量。为了确定糖尿病患者的身体状况, 实时监测其体内血糖含量尤为重要。目前较为普遍采用的即时血糖检测方法为有创的针刺采血结合酶试纸电化学检测方法^[8], 这种方法较准确, 但是不便利、易感染、费用高, 对患者并不友好。为改善血糖检测现状, 研究者近年相继提出了微针法^[9]、近红外吸收光谱检测法^[10-11]、中红外吸收光谱检测法^[12-13]、光学相干断层扫描法^[14-15]、旋光偏振法^[16-17]、拉曼光谱法^[18-19]和光声光谱法^[20-21]等无创血糖检测方法(表 1)。其中, 光声光谱法(Photoacoustic spectrometry, PAS)克服了光散射、反射和背景干扰等缺点, 近些年已成为无创血糖检测领域的研究重点。

光声(Photoacoustic, PA)技术的研究有着较长的历史, 最早的研究可以追溯到 1881 年由 Bell 首次发现的光声效应^[22]。光声光谱法是一种利用光声效应进行检测的分析方法, 其基本原理是当样品受到周期性调制的光辐射时, 样品因温度发生变化而引起体积变化, 由此产生机械波, 通过检测基于光能-热能-机械能的能量转化产生的光声信号, 即可分析样品的相关性质。根据选择的光源, 光声光谱法分为近红外光声光谱法和中红外光声光谱法。由于激光器技术的限制, 在 20 世纪 60 年代以前, 基于光声光谱血糖检测技术的研究进展缓慢, 直至近些年, 由于激光器技术的巨大进步, 光声光谱血糖检测技术才开始被广泛研究。20 世纪 90 年代, Christison^[23]和 Mackenzie^[24]等率先证明了红外光声光谱对体外葡萄糖溶液及在体血糖检测的可行性。随后, 研究人员开始将研究聚焦于光声光谱无创血糖检测领域。至今, 关于红外光声光谱领域的新研究与新进展不断涌现, 相关的研究报道也显著增加。已有相关综述从激励源和数据处理算法等方面进行总结^[25]。本文系统介绍了光声光谱检测血糖的基本理论、研究成果与最新进展。从无创血糖光声探测结构设计方面, 综述了近十年来光声光谱用于血糖检测的代表性工作, 讨论了目前存在的问题, 并对今后该技术的发展方向进行了展望。

2022-11-03 收稿; 2023-05-18 接受

国家自然科学基金项目(No. 62105118)资助。

* E-mail: songfang@jlu.edu.cn

表1 血糖检测方法总结

Table1 Summary of methods for blood glucose detection

类别 Category	方法 Method	原理 Principle	优点 Advantage	缺点 Disadvantage	参考文献 Ref.
传统血糖 检测方法 Traditional blood glucose detection	针刺采血并酶试纸 电化学法 Blood collection by acupuncture and electrochemical process by enzyme test paper	酶氧化产生电流 Enzyme oxidation produces an electric current	检测准确、稳定性高 Accurate measurement and high stability	易感染、不便利 Susceptibility to infec- tion and inconvenience	[8]
	近红外吸收光谱法 Near-infrared absorption spectroscopy	振动光谱技术 Vibration spectroscopy	低成本、穿透能力强 Low cost and strong penetration	高散射、信号微弱 High scattering and weak signal	[10-11]
	中红外吸收光谱法 Mid-infrared absorption spectroscopy	振动光谱技术 Vibration spectroscopy	低散射、吸收更强 Low scattering and stronger absorption	吸水性强、穿透 能力差 Strong water absorption and poor penetration	[12-13]
无创光学血糖 检测方法 Non-invasive optical blood glucose detection	光学相干层析成像法 Optical coherence tomography	低相干干涉 Optical coherence interferometry	穿透能力强、高分辨率 和高信噪比 Strong penetration, high resolution and high signal-to-noise ratio	对外界变化敏感 Sensitive to external changes	[14-15]
	偏振光学旋光法 Polarization optical rotation	旋光现象 Optical rotation	高分辨率、设备易于 小型化 High resolution and easy miniaturization	高敏感、易被干扰 High sensitivity and vulnerable to interference	[16-17]
	拉曼光谱法 Raman spectroscopy	拉曼散射 Raman scattering	高特异性、精度高 High specificity and high precision	信号弱、易受干扰 Weak signal and vul- nerable to interference	[18-19]
	光声光谱法 Photoacoustic spectroscopy (PAS)	光声效应 Optoacoustic effect	克服组织散射、高特异性 Overcome tissue scattering and high specificity	易被外界干扰 信噪比低 Vulnerable to inter- ference and low signal- to-noise ratio	[20-21]

1 红外光声光谱血糖检测理论

1.1 组织传播特性

研究表明,葡萄糖近红外吸收光谱由倍频和合频谱带组成,在中红外范围,具有 5 个葡萄糖基频吸收峰 1152、1106、1080、1035 和 992 cm^{-1} , 这些中红外吸收峰相较于近红外吸收更尖锐^[26-27],如图 1 所示。血液中的水、乳酸盐、脂肪和蛋白质等人体组织成分的红外吸收带与葡萄糖吸收光谱重叠,会干扰血糖测量^[13,21]。Xu 等^[28]通过分析乳酸、三乙酸甘油酯和血清白蛋白水溶液的光谱,证实血清白蛋白是血糖检测的强干扰源。同时,体温、皮肤湿度和皮肤组织结构等的差异性对血糖检测的影响也不可忽略。光声光谱法有效改善了近、中红外光在人体组织中散射和衰减较强导致信号微弱、信噪比低的问题^[29]。红外光照射在皮肤组织中发生热膨胀进而产生声波,而声波信号受温度、密度、热膨胀系数和介质内声速等因素的影响^[30-31]。因此,理清红外光及光声信号在人体组织的传播特性对合理设计探测结构、提高血糖在体测量的准确性具有重要意义。

1.1.1 红外光在人体组织中的传播特性

皮肤的结构构成相对复杂,简单来看,皮肤由 3 层可见层构成,分别为 0.1~0.3 mm 的表皮层、1~2 mm 的真皮层和 2~4 mm 的皮下组织(具体厚度与身体部位相关)^[32]。如图 2 所示,表皮可大致分为 5 层,分别为角质层、透明层、颗粒层、棘层和基底层。角质层通常为 10~20 μm ^[33],间质液存在于棘层和颗粒层,深度通常为 20~25 μm ^[29,34]。已有相关研究表明,间质液内葡萄糖浓度与血液中葡萄糖浓度密

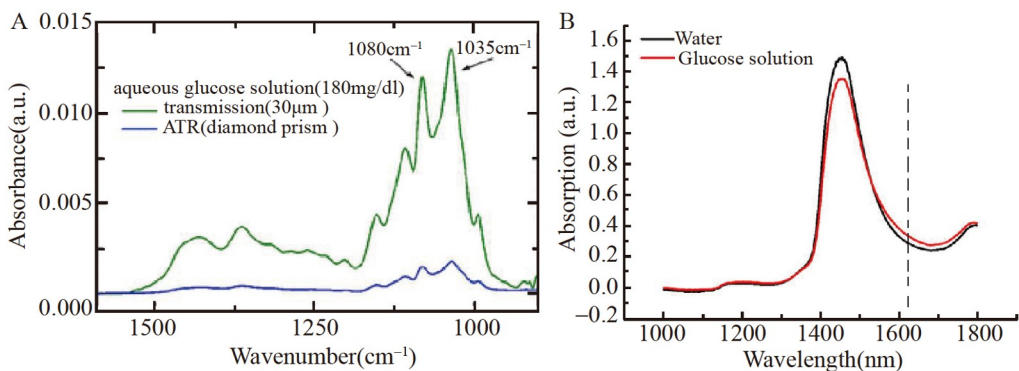


图1 (A)葡萄糖水溶液在中红外区的吸收光谱^[13]; (B)葡萄糖水溶液和纯水在近红外区的吸收光谱^[21]
Fig.1 (A) Mid-infrared absorption spectra of aqueous glucose^[13]; (B) Near-infrared absorption spectra of aqueous glucose and pure water^[21]
ATR, 衰减全反射 (Attenuated total reflection)

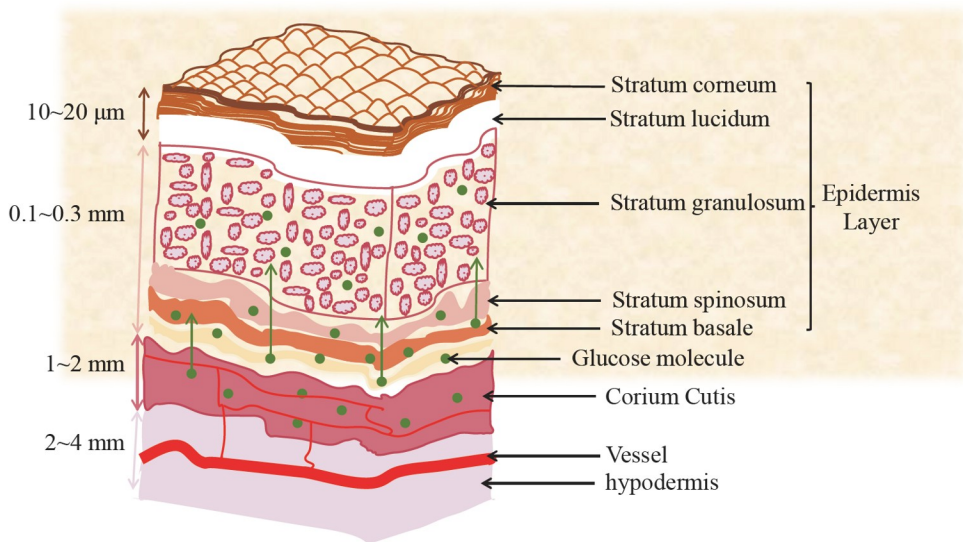


图2 皮肤结构示意图
Fig.2 Schematic diagram of skin structure

切相关^[35],通过检测间质液中的葡萄糖浓度即可预测血糖含量。

红外光在人体组织内的传播特性已有很多研究。人体组织光学特性通常采用散射系数、吸收系数及散射各向异性因子表示。通过蒙特卡罗模拟,由人类内唇粘膜组织的漫反射实验可知,近红外光在人体组织内以漫反射和透射方式传播,光传播深度最深到达真皮层,散射系数的增加会减小红外光的探测深度^[36]。同时,温度会引起的人体真皮光学性质发生变化^[37],真皮中的散射系数与温度成正比,真皮下的散射系数与温度成反比,此时,吸收光谱随温度的变化可忽略。人体组织条件的不同也会影响红外光的传播特性,例如人种、性别、年龄和测量部位的差异等。另外,波长也是影响皮肤光学特性的因素^[38-39]。

与近红外光谱相比,中红外光谱在人体皮肤组织上的散射现象减少,吸收增加^[27]。对于 10 μm 左右的红外光,皮肤穿透深度约为 50~100 μm,具体深度与皮肤的含水量相关。Pleitez 等^[32]通过实验进行了表皮后向散射光偏振的分析,波长 10 μm 左右的中红外光的后向散射主要发生在角质层的顶层和表皮的浅层,后向散射的红外光谱包含葡萄糖特征,因此通常采用中红外光谱检测皮肤浅层间质液中的葡萄糖浓度,用于预测血糖含量。

1.1.2 光声信号在人体组织的传播特性

研究者已采用多种技术对高度散射和不透明物质进行光谱分析,如拉曼散射^[40]和漫反射^[41]等,但许

多材料不能使用传统的光学反射和透射方法进行分析,因此,光声光谱技术应运而生。

光声信号的产生是由于人体组织弹性膨胀,因此光声信号本身就包含了人体组织的光学和力学特性。在低兆赫频率范围内,光声信号在皮肤软组织内具有低散射和深穿透特性。光声信号在软组织内的总衰减取决于散射及吸收损耗,而衰减与温度和频率相关。当瞬态声波穿过组织时,与可见光和红外光相比,其吸收和散射小很多^[42]。声波的低散射能够保证更高的分辨率^[11],在组织边界能够很方便地检测到光声信号^[43]。

1.2 光声理论

光声理论可以用简单的物理过程描述。当样品吸收强度可调制的光辐射时,被周期性地加热,这种周期性加热导致从样品到样品-气体边界产生周期性的热流,在样品表面热扩散范围内会产生局部压力或应力。光脉冲转化为声能是基于无辐射原理的热过程中吸收能量的弛豫。随之而来的热膨胀产生了声波。假设被脉冲激光照射的介质吸收的能量全部转换成热能,导致温度升高,根据热力学定律, ΔT 可通过式(1)计算^[44]:

$$\Delta T = \frac{E_a}{\rho V C_p} \quad (1)$$

其中, ΔT 为热能的变化, E_a 为吸收的红外光能量, ρ 为光照射介质的密度, V 为介质的体积, C_p 为介质的比热容。随着温度升高,热膨胀由此产生初始声压,其初始值 P_0 的表达式为式(2):

$$P_0 = \Delta T \beta \rho C_p = \frac{\beta E_0 v^2}{C_p} \quad (2)$$

其中, E_0 为光吸收的能量密度 ($E_0 = \frac{E_a}{V}$), β 为光介质的热膨胀系数。定义 Grüneisen 参数 $\Gamma = \frac{\beta v^2}{C_p}$, 故初始值 P_0 表达式变为式(3):

$$P_0 = \Gamma E_0 \quad (3)$$

研究表明,水的 Grüneisen 参数与温度相关,其光声信号与温度相关^[45]。因此, PA 信号初始值 P_0 表达式为式(4):

$$P_0 = E_0 \Gamma(T) \quad (4)$$

为了有效地探测光声信号,在非粘滞光介质中,光声压力 P 采用时域波动方程(5)的形式描述:

$$\left(\frac{1}{v^2} \frac{\partial^2}{\partial t^2} - \nabla^2 \right) P = \frac{\alpha \beta}{C_p} \frac{\partial I(\vec{z}, t)}{\partial t} \quad (5)$$

其中, α 为光吸收系数, I 为瞬时光强,并在光能全部转化为热能的条件下,设定热源函数 H ,其表达式见式(6):

$$H(\vec{z}, t) = \alpha I(\vec{z}, t) \quad (6)$$

光声信号的声压 P 与光吸收系数 α 、声速 v 、热膨胀系数 β 和比热容 C_p 等物理参数相关,表达式为式(7):

$$|P| \propto \frac{\alpha \beta \sqrt{v}}{C_p} \quad (7)$$

由式(7)可以得出,声压信号 P 的变化与光的吸收和介质的物理参数相关。血糖浓度水平会影响介质的物理参数及光学参数。研究表明,光声信号的幅度与葡萄糖浓度呈线性关系^[21]。

在进行葡萄糖光声检测时,通常需要设计光声池。共振型光声池可以增大光声信号,提高系统的信噪比。光声池的共振原理是基于本征模按式(8)^[46]:

$$p(r, \omega) = \sum_j A_j(\omega) p_j(r) \quad (8)$$

其中 $p(r, \omega)$ 为测量点 r 的声压,调制频率为 ω ,使用声音硬边界条件求解亥姆霍兹方程,计算谐振腔的本征模 $p_j(r, \omega)$ 和本征频率 ω_j 。振幅 $A_j(\omega)$ 按式(9)计算:

$$A_j(\omega) = i \frac{A_j \omega}{\omega^2 - \omega_j^2 + i \omega \omega_j l_j} \quad (9)$$

其中, A_j 为声波的激发,按式(10)计算:

$$A_j = \frac{\alpha(\gamma-1)}{V_C} \int_{V_C} p_j I dV \quad (10)$$

其中, V_C 为谐振腔的体积, I 为吸收分子在介质中的激光分布, γ 为等压/等容比热容, α 为样品的吸收系数。可以看出, 减小光声池体积, 会提高探测灵敏度和准确性。

2 无创血糖光声探测结构设计

正常人的血糖浓度范围为 70~120 mg/dL (临床通常使用 mmol/L 作为血糖浓度单位, 1 mmol/L=18 mg/dL), 而空腹全血血糖浓度高于 130 mg/dL 时可被确诊为糖尿病^[7]。临床上最准确的检测方法是抽取静脉血血浆进行血糖检测, 准确度能达到 ± 7 mg/dL^[26]。无创血糖检测标准遵循有创血糖检测设备评估标准, 目前许多国家遵照国际标准组织 2013 年发布的要求^[47], 当血糖浓度低于 100 mg/dL 时, 血糖检测设备的测量结果与实验室分析结果相比, 误差在 ± 15 mg/dL 以内的样本数占总样本数的 95%。体外测量精度能够达到十几 mg/dL, 在体血糖测量精度并不能达到临床水平, 因此, 精细的光声系统设计对于提高光声光谱无创血糖检测精度尤为重要。光声光谱血糖检测系统结构包括电学单元、光学单元、光声探测结构单元和数据处理单元。针对放大光声信号、提高复杂因子扰动下检测精度等不同侧重点, 光声探测结构的设计也不同。结构简单和易装配也是设计光声探测结构需要考虑的因素。

2.1 共振/非共振结构设计

在光声光谱血糖检测系统中, 所使用的光源在中红外及近红外波段范围内。采用光声光谱法可有效避免红外吸收光谱在血糖检测中出现的组织散射大、水吸收过强和信号较弱等问题。与近红外光声光谱血糖检测技术相比, 中红外光声光谱技术对葡萄糖具有更多的特异性, 能够降低血液中其它物质对检测结果的影响, 但使用的光源成本较高, 是近红外光源的数倍, 目前难以应用于临床。虽然使用量子级联激光器 (Quantum cascade laser, QCL) 能够解决因光源功率较小而导致的系统信噪比较低的问题, 但存在装置体积大和价格高昂等缺点。选用二极管激光器时, 因调制脉冲信号通常在微秒至纳秒级别, 且光功率较低, 即使使用锁相放大器提取光声信号, 也常因光声信号过于微弱而无法检测。为解决该问题, 通常采用特定的光声谐振腔^[48-49]或利用石英比色皿本征频率模拟光声谐振腔的方法^[28]放大极度微弱的光声信号, 提高信噪比。

2.1.1 共振结构设计

利用中红外光 (2.5~25 μm) 进行光声光谱无创血糖检测通常为探测模拟皮肤样本或直接在体测量。2005 年, Von Lilienfeld-Toal 等^[50]首次将中红外光声光谱技术引入无创血糖检测领域, 6 年后, 该方法才被普遍研究。2012 年, Pleitez 等^[48]首先分析了间质液中各成分的红外吸光度, 在 2 kHz 共振频率处利用双亥姆霍兹光声单元, 在志愿者右手手掌收集光声信号, 能够将数据相关系数 R 从 0.65 提高至 0.70。在随后的两年内, 该团队设计了一种新型无窗谐振腔, 进一步增强光声信号^[51], 如图 3 所示。该光声池体积为 805 mm³, 由不锈钢框架和两个垂直连接的圆柱形空腔组成, 并设置加热元件控制腔内温度, 腔末端的

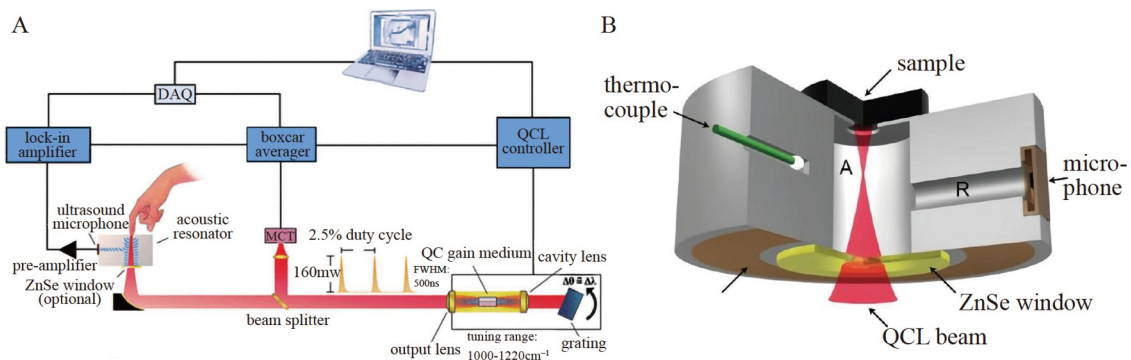


图3 新型谐振腔光声血糖检测系统: (A) 血糖光声探测系统框图^[29]; (B) 谐振光声池设计^[51]

Fig.3 A new resonator photoacoustic blood glucose detection system: (A) Block diagram of blood glucose photoacoustic detection system^[29]; (B) Design of the resonator photoacoustic cell^[51]

超声探测器探测光声信号。在 51.7 kHz 的共振峰处进行了有窗和无窗光声池的性能对比。开放式光声池设计可有效平衡压强和温度,性能更佳。利用此光声池进行了标准口服葡萄糖耐量试验(Standard oral glucose tolerance test, OGTT),获得志愿者小鱼际处的血糖变化,测量的平均误差约为 15 mg/dL。

Sim 等^[52]为提高系统信噪比,提出了一种光声池与探测器共振匹配的方法,根据麦克风的最佳谐振频率优化了光声探测单元结构,并进行数值模拟,在 $950\sim 1242\text{ cm}^{-1}$ 范围内进行光谱扫描,优化的系统信噪比提升了 3.5 倍。2019 年,El-Busaidy 等^[46]设计了一种 T 型谐振腔,在 Amplitude Mode Expansion (AME) 模型的设计基础上,模拟了 8~62 kHz 频率范围内的光声信号。谐振腔体由 3 个圆柱形腔构成,形成 T 型结构。该研究为 AME 方法应用于开放式光声谐振腔奠定了良好基础。2022 年,Aloraynan 等^[20]设计了一种新型光声单元,该结构由表面电镀金的无氧铜制成,激光腔长为 5 mm,直径为 3 mm,如图 4 所示。这种探测结构的共振频率为 16.5 和 21.8 kHz,所选麦克风频率与共振频率相匹配。使用 QCL 在 1080 cm^{-1} 处葡萄糖的检测灵敏度提高到 $\pm 25\text{ mg/dL}$ 。

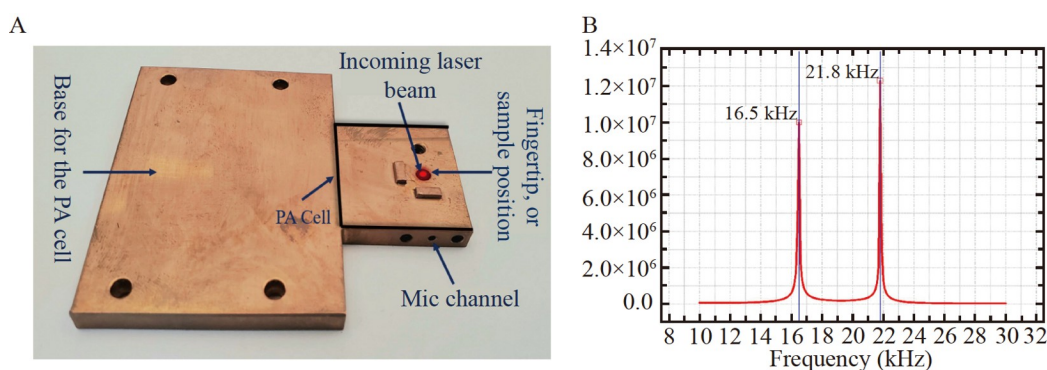


图4 量子级联激光器(QCL)的新型光声单元^[20]: (A)铜制光单元; (B)光声单元共振频率模拟
Fig.4 New photoacoustic unit of quantum cascade laser (QCL)^[20]: (A) Copper photoacoustic unit; (B) Resonance frequency simulation of photoacoustic cell

目前,近红外光($0.75\sim 2.50\text{ }\mu\text{m}$)探测系统多集中于体外葡萄糖溶液的光声共振探测,少部分会应用于体内测量。2012 年, Camou 等^[53]提出“频移”技术,采用相位信号代替振幅特征,用于表征葡萄糖溶液浓度的变化。通过调节圆柱型谐振腔尺寸,使用连续光测量葡萄糖溶液的浓度。该谐振腔的直径为 10 mm,通过调节长度使内部体积控制在 $0.3\sim 1.5\text{ mL}$,如图 5 所示。在 $300\sim 500\text{ kHz}$ 的频率范围内寻找谐振峰,控温后,在较低浓度下,线性拟合约为 $0.195\%/(\text{g/dL})$,检测灵敏度达到 75 mg/dL ,可以提供稳定的系统响应。随后,该研究组^[54]基于此光声探测结构进行了一系列研究,并提出另一种新型双波长 CW 光声技术,即光功率平衡转移技术。选择合适的波长对,研究了双波长相位差对探测结果的影响^[55]。

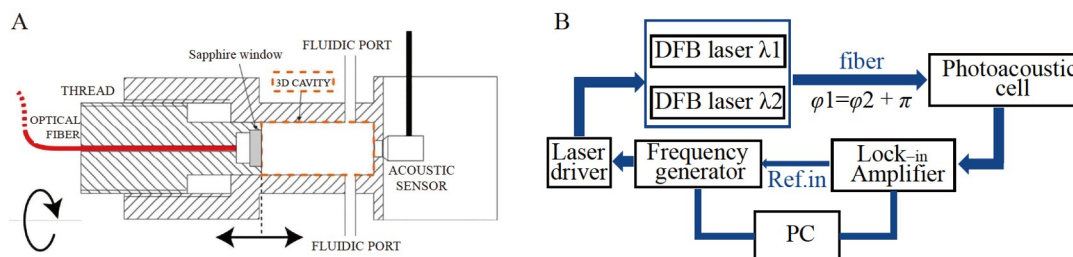


图5 光声圆柱型谐振腔设计: (A)光声探测结构设计示意图^[53]; (B)双波长血糖探测系统示意图^[54]
Fig.5 Design of photoacoustic cylindrical resonator: (A) Photoacoustic detection structure design^[53]; (B) Schematic diagram of dual-wavelength blood glucose detection system^[54]

Zhao 等^[56]在 2017 年提出了一种新型光声理论,即使用圆柱形光声池,配合吸附在光声池内壁的空心圆柱形压电陶瓷 PZT 进行声电转换。与非共振结果进相比,光声共振能够增强光声信号,共振频率处幅度随葡萄糖溶液浓度增加而提高,在低浓度生理盐水-葡萄糖溶液中进行实验,分辨率可达到 20 mg/dL 。

2020 年, Xu 等^[28]利用自然谐振腔的本征频率形成共振效果,当石英光声池充满水溶液时,本征频率约为 23 kHz。以 23 kHz 频率进行调制,模拟谐振频率下与非谐振频率下的压力波对比,证明共振效应对光声信号有放大作用,检测到的光声信号显著提高了约 90 倍。

2.1.2 非共振结构设计

非共振光声池由于结构简单、安装方便而被研究者广泛采用。检测固体皮肤样本时通常选择开放式光声池;但液体样本易受环境影响,导致光声信号不稳定,故探测液体样品时选择封闭式光声池设计。2011 年, Sigrist 研究组^[57-58]设计了一种新型菱形盖密封、金刚石薄膜封闭的铜制光声池,如图 6 所示。对于非谐振光声池,需要尽可能地减小尺寸,该光声池体积只有 78.5 mm^3 。该系统使用外腔量子级联激光器(EC-QCL)作为光源,通过麦克风检测声波,利用其检测表皮皮肤中葡萄糖浓度,检出限为 100 mg/dL 。该方法尚不能满足实际探测需求,实验方案仍需进一步改进。

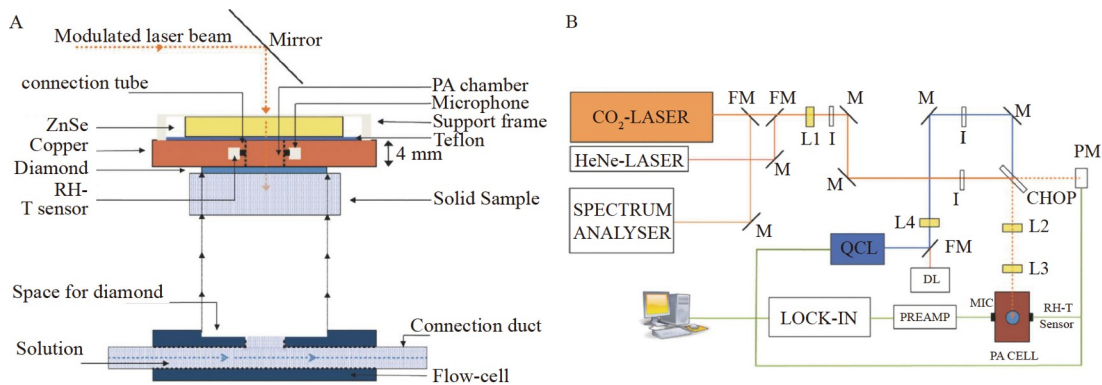


图6 新型铜制光声池研究设计^[57]: (A)密封铜制光声池结构示意图; (B)中红外血糖光声检测系统框图

Fig.6 Research and design of a new type copper photoacoustic cell^[57]: (A) Schematic diagram of sealed copper PA cell structure; (B) Block diagram of mid-infrared blood glucose photoacoustic detection system

比色皿-超声换能器结构是最常见的探测结构。2017 年, Zhang 等^[59]将激光聚焦在厚度为 2 mm 的石英比色皿上,对葡萄糖溶液进行浓度检测。采用数据融合后,预测结果的 R^2 能达到 0.9701,均方根误差(Root mean square error, RMSE)为 0.3909。该研究组还设计了微流控型比色皿^[21],研究了不同光路长度对测量结果的影响,证实了 2 mm 有效光程的探测结果优于 1 mm 光程。

2.2 复杂因素(温度、湿度和分泌物)扰动下的结构设计

除光声池自身特性会影响实验结果外,温度、湿度和人体皮肤的分泌物等外界的复杂因素均会影响实验结果,故需要在光声探测结构设计过程中加以考虑。

2.2.1 温度因素

温度影响介质的物理性质和光学性质^[30],进而影响光声信号强度。例如,在特定的葡萄糖浓度下,声速是温度依赖函数^[60],人的体温变化会影响血糖检测结果的准确度和稳定性。体外检测时,环境温度波动也会影响测量结果。有研究采用温度补偿方法消除温度对探测的干扰,也有研究对光声池控温,力求提高检测准确度^[28]。

近红外区域水的吸收对光声检测的影响较大,2019 年, Prakash 等^[61]基于水在 4 °C 时热膨胀系数为 0 的性质,开发了一种控温型红外光声光谱装置,如图 7 所示。温度为 4 °C 时,水在 900~1900 nm 近红外范围内的光声响应较小。在测量结构设计方面,采用半导体控温元件和 6 个基于热电偶的温度传感器形成温控闭环,并采用机械搅拌器确保整个测量池温度均匀,控温后系统的葡萄糖溶液的检出限为 50 mg/dL 。

2020 年,基于 Prakash 等^[61]的研究, Xu 等^[28]利用水的温度静音点开发了短波红外单波长光声系统。利用此系统检测了水介质中的内源分子(葡萄糖、乳酸、甘油三酯和白蛋白)的浓度,采用类谐振腔的光声共振单元放大信号。与之前的设计相比,此探测单元体积小且控温方便。光声单元采用金属铜控制石英比色皿溶液的温度,温度偏差低于 0.02 °C。该结构表面镀金,以防止在测量过程中由于氧化而导致导热性下降。使用 Thermo Electric Cooler (TEC)模块将石英光声单元的温度降至 4 °C 以下。利用该装

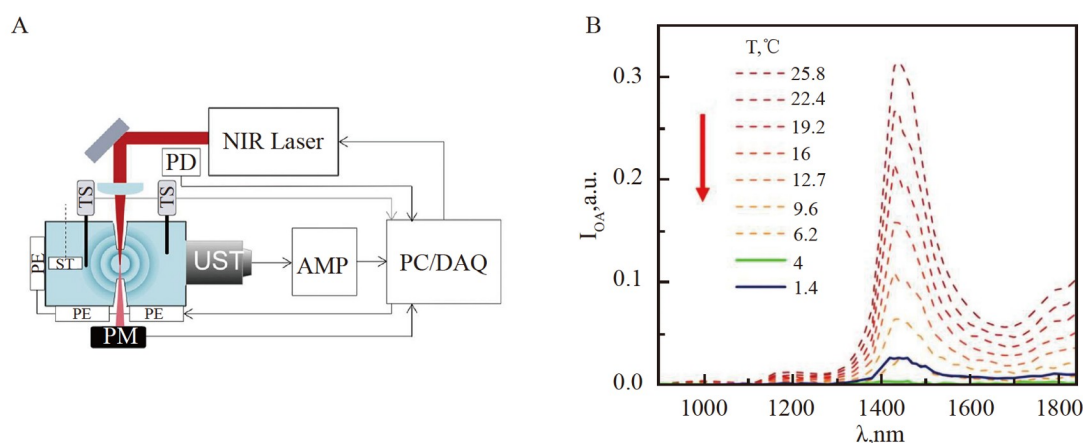


图7 控温型近红外光声光谱检测装置^[61]: (A)血糖光声检测系统框图; (B)水的光声信号随温度变化曲线

Fig.7 Temperature-controlled near-infrared photoacoustic spectrum detection device^[61]: (A) Block diagram of blood glucose photoacoustic detection system; (B) Photoacoustic spectra of water as a function of temperature

置检测葡萄糖溶液,灵敏度为 21.8 mg/dL。

Camou 等^[62]对光声检测结构进行了设计与改进,在圆柱形谐振腔的基础上,使用水浴系统控制温度。检测单元被放置在一个小的容器中并浸入 30 L 的水浴池中,将热敏电阻和温度传感器也放置在水浴池中。为减少水面蒸发的能量损失,在水面放置塑料球以减少水与空气的接触面积。该结构能将 ± 0.2 °C 温度误差缩小至 ± 0.05 °C。采用差分方法检测葡萄糖溶液浓度,测量精度由 ± 26 mg/dL 提高到 ± 11 mg/dL。

2.2.2 皮肤分泌物扰动因素

在体检测时,人体皮肤的主要分泌物皮脂和汗液均会影响红外光传播^[63]。人体皮肤的不均匀性和个体差异也会对微弱的光声信号产生干扰。为得到更准确的检测结果,明确皮肤的显微结构及皮肤分泌物的分布十分重要。2018 年,Sim 等^[63]基于共振光声单元,采用扫描光声图像检测法确定皮肤分泌产物的分布,得出食指和拇指为较理想的测量部位。通过 OGTT 葡萄糖口服实验,选择性探测健康志愿者和糖尿病患者指尖非分泌部位,平均绝对误差(Mean absolute deviation, MAD)为 (18.51 ± 12.35) mg/dL。2022 年,Aloraynan 等^[20]在光声探测结构中通入氮气控制光声池内湿度,防止因皮肤汗液和空气水分聚集而造成探测误差。

2.3 其它检测结构

除以上因素外,为了有效消除背景噪声,2005 年, Von Lilienfeld-Toal 等^[50]首次提出中红外(MIR)无创血糖检测方法。该研究设计了一种双光声池,双波长分别用于检测光声信号和记录背景噪声,可以最大程度消除系统噪声对检测结果的影响。

为了提高检测系统的灵活性,2013 年, Sigrist 研究组^[64]在光声探测结构设计中加入了柔性光纤,如图 8 所示,该探头能够方便地将红外光引导到不同的身体部位,使检测系统更灵活,为今后的研究提供了一个可行的系统模型。该系统的检出限低至 57 mg/dL,决定系数 R^2 为 0.993,能够准确地检测血糖浓度,但灵敏度尚不能达到临床血糖检测的要求。

Zhang 等^[21]于 2018 年提出了一种基于“导星”的测量方法,用于提高检测灵敏度。将“导星”视为虚拟光电二极管,检测其产生的光声信号,以代替组织直接产生的光声信号,定制的环形超声换能器放置在近红外入射光一侧。采用该系统检测葡萄糖水溶液,探测的决定系数 R^2 为 0.9964,在血清中进行验证, RMSE 能够达到 17.3 mg/dL, R^2 为 0.9791,测量结果全部落在克拉克误差网格 CEG 网格的 A 区内。

光学探测结构影响下的红外光声光谱血糖检测的研究现状如表 2 所示。在不同的研究中,血糖在体测量选择的身体部位不同,也有研究比较了不同部位的准确性, Tanaka 等^[67]选择耳垂作为测量部位,测量的标准误差范围 ≤ 48 mg/dL。Bauer 等^[35]选择了手臂下部、小鱼际、食指和拇指进行光声光谱血糖检测,食指和拇指的误差更小,是更理想的检测部位。研究者普遍使用克拉克误差网格分析评价预测模型

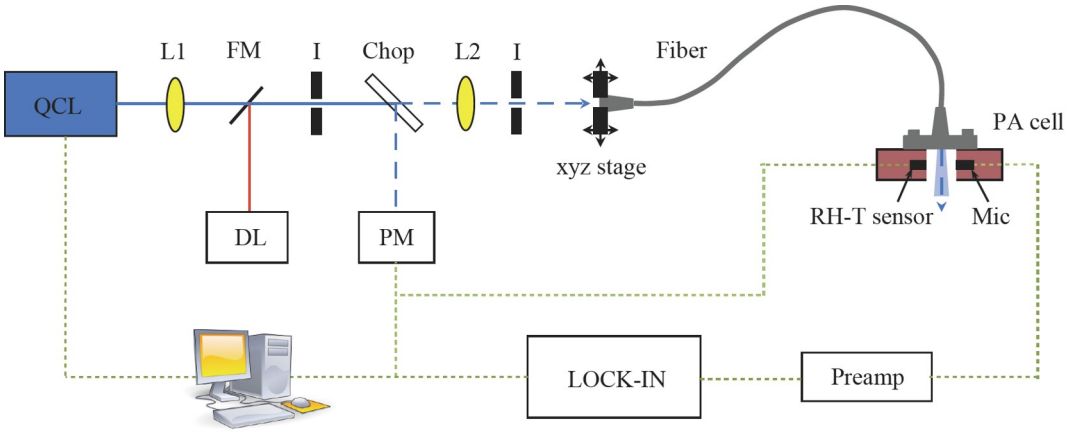


图8 引入柔性光纤的光声血糖检测系统^[64]
Fig.8 Blood glucose photoacoustic detection system with flexible optical fiber^[64]

表2 近年发表的光声光谱血糖检测文献汇总					
Table 2 Summary of literatures published in recent years on photoacoustic spectroscopic blood glucose measurement					
吸收波长范围 Absorption wavelength range	光源 Light source	样本/部位 Samples/position	测量准确度 Accuracy of measurement	光声探测结构特征, 共振/非共振 Structural characteristics of photoacoustic detection, resonance or non-resonance	参考文献 Ref.
1600 nm	OPO 激光器 OPO laser	葡萄糖溶液 Glucose solution	$R^2=0.9964$	黑色胶带模拟二极管、非共振 Black tape simulates diode, non-resonance	[21]
1630 nm	SWIR 光纤激光器 SWIR Fiber optic laser	葡萄糖溶液 Glucose solution	LOD=21.8 mg/dL	TEC 温控、共振 TEC temperature controller, resonance	[28]
1382~1610 nm	DFB 半导体激光器 DFB-LD	葡萄糖溶液 Glucose solution	LF: 0.195%/g/dL	体积可调光声池、共振 PA cell adjustable volume, resonance	[53]
900~1840 nm	OPO 激光器 OPO laser	葡萄糖/脂质/牛血清白蛋白溶液 Glucose /Lipid/ Bovine serum albumin solution	LOD=8 mg/dL	温控光声单元、非共振 Temperature-controlled PA unit, non-resonance	[61]
1382~1610 nm	DFB 半导体激光器 DFB-LD	葡萄糖溶液 Glucose solution	Accuracy=11mg/dL	水浴保温调节系统、非共振 Heat preservation water bath adjustment system, non-resonance	[62]
1064 nm	Nd: YAG 激光器 Nd:YAG laser	葡萄糖溶液 Glucose solution	$R^2=0.973$	双共振光声池、共振 Double resonance PA cell, resonance	[65]
1610 nm, 1380 nm	DFB 半导体激光器 DFB laser	葡萄糖溶液 Glucose solution	$R^2=0.998$, LOD=120 mg/dL	圆柱光声单元、共振 Cylindrical resonance PA cell, resonance	[66]
1610 nm, 1382 nm		葡萄糖白蛋白溶液/耳垂 Glucose albumin solution/The earlobe	$R^2=0.99$, SE=15 mg/dL, $R^2=0.58\sim0.80$ SE $\leq$ 48 mg/dL	单模光纤共振光声池、共振 Single-mode fiber resonance PA cell, resonance	[67]
1600 nm	OPO 激光器 OPO laser	葡萄糖溶液 Glucose solution	$R^2=0.9956$ RMSE=9.84 mg/dL	样品环形探测器、非共振 The ring transducer is set on the sample, non-resonance	[68]
905 nm, 1500 nm	PLD	葡萄糖溶液 Glucose solution	RMSE=19.46 mg/dL	非共振 Non-resonance	[70]

续表2 (Continued to Table 2)

吸收波长范围 Absorption wavelength range	光源 Light source	样本/部位 Samples/position	测量准确度 Accuracy of measurement	光声探测结构特征, 共振/非共振 Structural characteristics of photoacoustic detection, resonance or non-resonance	参考文献 Ref.
1000~1220 cm ⁻¹	EC-QCL	小鱼际 Hypothenar	RMSECV=15 mg/dL	共振 Resonance	[29]
1000~1245 cm ⁻¹		左手小鱼际 Left hypothenar	/	开放无窗光声池、共振 Open and windowless PA cell, resonance	[51]
1165 cm ⁻¹	EC-QCL	/	/	共振 Resonance	[53]
950~1240 cm ⁻¹	QCL	小鱼际 Hypothenar	MAD=8.27 mg/dL	皮肤显微光谱信息、共振 Microscopic spectra information of skin, resonance	[63]
1034, 1054, 1080 cm ⁻¹	EC-QCL	葡萄糖溶液/指尖/ 前臂 Glucose solution/tip of the finger/the forearm	LOD=57 mg/dL; 140 mg/dL	光纤耦合光声池、非共振 Fiber-coupled PA cell, non-resonance	[64]

注: LOD, 检出限; RMSECV, 交叉验证均方根误差; MAD, 平均绝对偏差; LF, 线性拟合; SE, 标准误差; R^2 , 决定系数。
Note: LOD means limit of detection, RMSECV means root mean square error of cross validation; MAD means mean absolute deviation, LF, means linear fitting, SE means standard error and R^2 means coefficient of determination.

的准确度,选择合适的数据处理方法能够有效提升预测精度。Zhang 等^[68]利用 PA 波形中固有的多个变量所含信息,使用最常用的多元线性回归、主成分分析和偏最小二乘回归等多变量数据处理算法进行处理。机器学习也被广泛应用于光声光谱血糖检测中,包括卷积神经网络等前馈人工神经网络、支持向量机和决策树等^[69]。

3 结论与展望

目前,在无创血糖检测领域,光声光谱技术极具发展前景。与近红外吸收光谱法和中红外吸收光谱法相比,光声光谱法能很好地克服光的散射损失问题,可穿透不透明的组织,具有更好的信噪比,已成为研究者重点关注的研究方向。现阶段,无创光声光谱血糖检测研究可分为体外检测和在体测量,其探测方法简单,浓度信号可通过光声信号幅度和时延进行表征。在研究中需要着重关注如何放大微弱光声信号,抑制其它干扰,提高系统的灵敏度和选择性,以及如何进行小型化设计,提升系统灵活性。其中,光声探测结构的优化设计能在很大程度上改善系统的信噪比。考虑到共振结构的优势,可以设计不同材料的共振光声池,或根据选定的比色皿的本征频率调节激光器调制频率,实现共振增强效果,从而有效地放大微弱光声信号。考虑到温度和湿度等环境因素的影响,探测结构会采取相应的措施控温或保持探测结构内的干燥性。为了消除环境噪声对测量的影响,常采用双光声池的设计进行差分处理。综上所述,光声光谱技术在无创血糖检测领域具有应用优势。虽然研究人员在光声探测结构的设计方面做了大量的研究工作,但目前血糖检测精度仍未达到临床检测准确度的“金标准”。除了探测结构外,目前无创光声光谱血糖检测研究的重点包括降低血液和间质液中其它成分对探测结果的影响,以及使用不同的数据处理方法提高预测模型精度等。环境参数改变和人体差异会直接影响检测结果的准确性,目前该技术还存在检测精度低、内外部干扰较大等难题。希望未来它能够尽快解决这些问题,将光声光谱技术尽早应用于临床检测,有效降低糖尿病患者的感染风险,减轻患者负担。

References

[1] GREGOR M F, HOTAMISLIGIL G S. *Annu. Rev. Immunol.*, 2011, 29(1): 415-445.
[2] OZCAN U, CAO Q, YILMAZ E, LEE A H, IWAKOSHI N N, OZDELEN E, TUNCMAN G, GORGUN C, GLIMCHER L H, HOTAMISLIGIL G S. *Science*, 2004, 306(5695): 457-461.

- [3] ANTONETTI D A, BARBER A J, BRONSON S K, FREEMAN W M, GARDNER T W, JEFFERSON L S, KESTER M, KIMBALL S R, KRADY J K, LANOUE K F, NORBURY C C, QUINN P G, SANDIRASEGARANE L, SIMPSON I A. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2401-2411.
- [4] MALMBERG K, RYDÉN L, EFENDIC S, HERLITZ J, NICOL P, WALDENSTROM A, WEDEL H, WELIN L. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26(1): 57-65.
- [5] MATZ K, KERESZTES K, TATSCHL C, NOWOTNY M, DACHENHAUSEN A, BRAININ M, TUOMILEHTO J. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 792-797.
- [6] SINGHAI K, SWAMI M K, NEBHINANI N, RASTOGI A, JUDE E. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020, 14(6): 1603-1605.
- [7] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.
- [8] VILLENA GONZALES W, MOBASHSHER A, ABBOSH A. *Sensors*, 2019, 19(4): 800.
- [9] BOLLELLA P, SHARMA S, CASS A E G, TASCA F, ANTIOCHIA R. *Catalysts*, 2019, 9(7): 580.
- [10] BEGANOVIĆ A, BEĆ K B, HENN R, HUCK C W. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2018, 197: 208-215.
- [11] FUGLERUD S S, ELLINGSEN R, AKSNES A, HJELME D R. *J. Biophotonics*, 2021, 14(5): e202000450.
- [12] JERNELV I L, HJELME D R, AKSNES A. *Biomed. Opt. Express*, 2020, 11(7): 3818-3829.
- [13] DELBECK S, HEISE H M. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2021, 15(1): 19-27.
- [14] ESENALIEV R O, LARIN K V, LARINA I V, MOTAMEDI M. *Opt. Lett.*, 2001, 26(13): 992-994.
- [15] LAN Y T, KUANG Y P, ZHOU L P, WU G Y, GU P C, WEI H J, CHEN K. *Laser Phys. Lett.*, 2017, 14(3): 035603.
- [16] YU Z F, PIRNSTILL C W, COTE G L. *J. Biomed. Opt.*, 2016, 21(8): 87001.
- [17] GHOSH N, WOOD M F G, VITKIN I A. *J. Biomed. Opt.*, 2008, 13(4): 044036.
- [18] SHAFER-PELTIER K E, HAYNES C L, GLUCKSBERG M R, VAN DUYNE R P. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125(2): 588-593.
- [19] SUN X. *Anal. Chim. Acta*, 2022, 1206: 339226.
- [20] ALORAYNAN A, RASSEL S, XU C, BAN D. *Biosensors*, 2022, 12(3): 166.
- [21] ZHANG R, GAO F, FENG X, JIN H, ZHANG S, LIU S, LUO Y, XING B, ZHENG Y. *ACS Sens.*, 2018, 3(12): 2550-2557.
- [22] BELL A G. *Science*, 1881, 2(49): 242-253.
- [23] CHRISTISON G B, MACKENZIE H A. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 1993, 31(3): 284-290.
- [24] MACKENZIE H A, ASHTON H S, SPIERS S, SHEN Y, FREEBORN S S, HANNIGAN J, LINDBERG J, RAE P. *Clin. Chem.*, 1999, 45(9): 1587-1595.
- [25] DING Yu, YAO Qing-Kai, DENG Li-Jun, REN Zhong, HUANG Zhen, ZENG Lü-Ming, LIU Guo-Dong. *Laser Optoelectron. Prog.*, 2018, 55(3): 105-115.
丁宇, 姚清凯, 邓丽军, 任重, 黄振, 曾吕明, 刘国栋. 激光与光电子学进展, 2018, 55(3): 105-115.
- [26] RASSEL S, XU C, ZHANG S, BAN D. *Analyst*, 2020, 145(7): 2441-2456.
- [27] SO C F, CHOI K S, WONG T K, CHUNG J W. *Med. Devices: Evidence Res.*, 2012, 5: 45-52.
- [28] XU C, RASSEL S, ZHANG S, ALORAYNAN A, BAN D. *Biomed. Opt. Express*, 2020, 12(1): 666-675.
- [29] PLEITEZ M A, LIEBLEIN T, BAUER A, HERTZBERG O, VON LILIENFELD-TOAL H, MÄNTELE W. *Anal. Chem.*, 2013, 85(2): 1013-1020.
- [30] TAO W, LU Z, HE Q, LV P, WANG Q, ZHAO H. *Sensors*, 2018, 18(12): 4323.
- [31] MAHMOODKALAYEH S, JOOYA H Z, HARIRI A, ZHOU Y, XU Q, ANSARI M A, AVANAKI M R N. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1): 4873.
- [32] PLEITEZ M A, HERTZBERG O, BAUER A, LIEBLEIN T, GLASMACHER M, THOLL H, MÄNTELE W. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2017, 184: 220-227.
- [33] OLSZTYŃSKA-JANUS S, PIETRUSZKA A, KIELBOWICZ Z, CZARNECKI M A. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2018, 188: 37-49.
- [34] HERTZBERG O, BAUER A, KÜDERLE A, PLEITEZ M A, MÄNTELE W. *Analyst*, 2017, 142(3): 495-502.
- [35] BAUER A, HERTZBERG O, KÜDERLE A, STROBEL D, PLEITEZ M A, MÄNTELE W. *J. Biophotonics*, 2018, 11(1): e201600261.
- [36] IINO K, MARUO K, ARIMOTO H, HYODO K, NAKATANI T, YAMADA Y. *Opt. Rev.*, 2003, 10(6): 600-606.
- [37] LAUFER J, SIMPSON R, KOHL M, ESSENPREIS M, COPE M. *Phys. Med. Biol.*, 1998, 43(9): 2479-2489.
- [38] SABINO C P, DEANA A M, YOSHIMURA T M, DA SILVA D F, FRANCA C M, HAMBLIN M R, RIBEIRO M S. *J. Photochem. Photobiol.*, B, 2016, 160: 72-78.
- [39] JACQUES S L. *Phys. Med. Biol.*, 2013, 58(14): 5007-5008.
- [40] FERRARI A C, ROBERTSON J. *Phys. Rev. B*, 2001, 64(7): 075414.
- [41] DOORNBOS R M P, LANG R, AALDERS M C, CROSS F W, STERENBORG H J C M. *Phys. Med. Biol.*, 1999, 44(4): 967-981.

- [42] ZEMP R J. IEEE Photoacoustic Imaging in Biomedicine. Conference on Lasers and Electro-Optics(CLEO) ed. Baltimore, MD 2011.
- [43] STEINBERG I, HULAND D M, VERMESH O, FROSTIG H E, TUMMERS W S, GAMBHIR S S. *Photoacoustics*, 2019, 14: 77-98.
- [44] TAM A C. *Rev. Mod. Phys.*, 1986, 58(2): 381-431.
- [45] LIANG S, LASHKARI B, CHOI S S S, NTZIACHRISTOS V, MANDELIS A. *Photoacoustics*, 2018, 11: 56-64.
- [46] EL-BUSAIDY S, BAUMANN B, WOLFF M, DUGGEN L, BRUHNS H. *Sensors*, 2019, 19(13): 2889.
- [47] ISO 15197-2013. In Vitro Diagnostic Test Systems-Requirements for Blood-Glucose Monitoring Systems for Self-testing in Managing Diabetes Mellitus. Standards of International Organization for Standardization.
- [48] PLEITEZ M, VON LILIENFELD-TOAL H, MÄNTELE W. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2012, 85(1): 61-65.
- [49] BANTLE J P, THOMAS W. *J. Lab. Clin. Med.*, 1997, 130(4): 436-441.
- [50] VON LILIENFELD-TOAL H, WEIDENMÜLLER M, XHELAJ A, MÄNTELE W. *Vib. Spectrosc.*, 2005, 38(1-2): 209-215.
- [51] PLEITEZ M A, LIEBLEIN T, BAUER A, HERTZBERG O, VON LILIENFELD-TOAL H, MÄNTELE W. *Rev. Sci. Instrum.*, 2013, 84(8): 084901.
- [52] SIM J, AHN C G, HUH C, CHUNG K, JEONG E J, KIM B. *Sensors*, 2017, 17(4): 804.
- [53] CAMOU S, HAGA T, TAJIMA T, TAMECHIKA E. *Anal. Chem.*, 2012, 84(11): 4718-4724.
- [54] CAMOU S, TAMECHIKA E. *Sens. Actuators, B*, 2013, 189: 224-229.
- [55] CAMOU S. *Sensors*, 2015, 15(7): 16358-16371.
- [56] ZHAO S W, TAO W, HE Q Z, ZHAO H, YANG H W. *Appl. Opt.*, 2017, 56(2): 193-199.
- [57] KOTTMANN J, REY J M, SIGRIST M W. *Rev. Sci. Instrum.*, 2011, 82(8): 084903.
- [58] KOTTMANN J, REY J M, LUGINBÜHL J, REICHMANN E, SIGRIST M W. *Biomed. Opt. Express*, 2012, 3(4): 667-680.
- [59] ZHANG R, GAO F, FENG X, LIU S, KISHOR R, LUO Y, ZHENG Y. *Analyst*, 2017, 142(16): 2892-2896.
- [60] ZHAO S, TAO W, HE Q, ZHAO H, CAO W. *AIP Adv.*, 2017, 7(3): 035313.
- [61] PRAKASH J, SEYEDEBRAHIMI M M, GHAZARYAN A, MALEKZADEH-NAJAFABADI J, GUJRATI V, NTZIACHRISTOS V. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2020, 117(8): 4007-4014.
- [62] CAMOU S, UENO Y, TAMECHIKA E. *Sens. Actuators, B*, 2013, 185: 568-574.
- [63] SIM J Y, AHN C G, JEONG E J, KIM B K. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1): 1059.
- [64] KOTTMANN J, GROB U, REY J, SIGRIST M. *Sensors*, 2013, 13(1): 535-549.
- [65] HE Q, WANG Q, LV P, LU Z, LV N, ZHAO H, TAO W. *Appl. Phys. Express*, 2020, 13(11): 117001.
- [66] TAJIMA T, OKABE Y, TANAKA Y, SEYAMA M. *IEEE Sens. J.*, 2017, 17(16): 5079-5086.
- [67] TANAKA Y, TAJIMA T, SEYAMA M, WAKI K. *IEEE Sens. J.*, 2020, 20(8): 4453-4458.
- [68] ZHANG R, LUO Y, JIN H, GAO F, ZHENG Y. *Analyst*, 2021, 145(24): 7964-7972.
- [69] SHOKREKHODAEI M, CISTOLA D P, ROBERTS R C, QUINONES S. *IEEE Access*, 2021, 9: 73029-73045.
- [70] PAI P P, DE A, BANERJEE S. *IEEE Trans. Instrum. Meas.*, 2018, 67(1): 126-136.

Infrared Photoacoustic Spectroscopy for Noninvasive Blood Glucose Detection

ZHANG Xin-Yu, SONG Fang^{*}, ZHU Heng-Liang, ZHENG Chuan-Tao, WANG Yi-Ding
(State Key Laboratory on Integrated Optoelectronics Jilin University Region,
College of Electronic Science and Engineering,
Jilin University, Changchun 130012, China)

Abstract Diabetes is defined as a global epidemic by the World Health Organization. Blood glucose detection plays a key role in determining the health status of diabetic patients. Routine blood glucose detection increases the risk of infection and aggravates the psychological burden of patients due to frequent needling for blood extraction. The non-invasive blood glucose detection technology based on infrared photoacoustic spectroscopy has the characteristics of high sensitivity, rapid real-time measurement, no wound, no risk of infection and so on, and it is the future trend of point-of-care testing (POCT) in laboratory medicine and clinical field. In recent years, this

technology has been widely concerned in the field of non-invasive blood glucose detection. In this paper, from the perspective of photoacoustic structure design, the principle of photoacoustic spectroscopy-based non-invasive blood glucose detection technology was introduced and the research status of photoacoustic spectroscopy in blood glucose detection was discussed to provide reference for the related research. Furthermore, the limitations and prospects of photoacoustic spectroscopy non-invasive blood glucose detection were summarized, and the photoacoustic spectroscopy-based non-invasive blood glucose sensor enabled exciting possibilities for clinical application in the future.

Keywords Photoacoustic spectroscopy; Blood glucose testing; Detection structure; Infrared; Review

(Received 2022-11-03; accepted 2023-05-18)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 62105118).