

文章编号 1004-924X(2013)09-2231-07

# 基于逆向蒙特卡洛法的溶液葡萄糖浓度低相干测量

林 林<sup>1</sup>, 张 梅<sup>2\*</sup>

(1. 广东医学院 信息工程学院, 广东 东莞 523808;

2. 东莞理工学院 电子工程学院, 广东 东莞 523808)

**摘要:**提出了基于蒙特卡洛逆运算的葡萄糖含量低相干干涉测量方法,理论研究了葡萄糖含量与光学参数的相关性。通过正向蒙特卡洛数值模拟说明了从干涉曲线中同时求解散射系数和吸收系数的条件和可行性。以脂肪乳悬混溶液 Intralipid 作为实验对象,研究了糖浓度变化对深度相关干涉信号的影响。利用低相干干涉测量系统配合逆向蒙特卡洛计算提取了散射和吸收系数,进而通过散射和吸收系数的变化量间接获得了溶液葡萄糖含量。对实验结果与双积分球测量结果进行了比较验证,并对存在的系统误差进行了修正。实验结果显示,在加入修正值后,测量的散射和吸收系数的最大相对误差分别为 2.52% 和 3.11%。研究表明,葡萄糖含量与散射系数和干涉曲线存在高度相关性,在非前向散射条件下,可以同时测量吸收和散射系数。经过校准后的测量结果满足了实际要求。

**关键词:**低相干干涉测量;浓度测量;反向蒙特卡洛法;悬混溶液;葡萄糖

**中图分类号:**TH773;R318.51 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/OPE.20132109.2231

## Low-coherence measurement of glucose concentration in solution based on inverse Monte Carlo method

LIN Lin<sup>1</sup>, ZHANG Mei<sup>2\*</sup>

(1. School of Information Engineering, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China;

2. College of Electronic Engineering, Dongguan University of Technology,

Dongguan 523808, China)

\* Corresponding author, E-mail: zhangm@dgut.edu.cn

**Abstract:** On the basis of the inverse Monte Carlo algorithm, a low coherent interferometric measuring method for the glucose concentration was proposed, and the correlation of the glucose concentration and optical parameters was explored theoretically. The feasibility of reconstruction of absorption and scattering coefficients simultaneously according to interferometric curves was analyzed with the Monte Carlo method. By taking fat suspension Intralipid as a turbid sample, the effect of glucose concentration change on the interferometric signals of depth correlation was researched. Then the scattering and absorption coefficients of the sample were extracted separately and the solution glucose concentration was obtained by the variation from scattering and absorption coefficients indirectly. Results of low coherent measurement was proved by a double integral sphere system and the invariable systematic errors was corrected. With proper correction, it shows that the maximum relative errors are 2.52% and 3.11% for scattering and absorption coefficients respectively. The results demonstrate the strong cor-

收稿日期:2013-04-10;修订日期:2013-05-20.

基金项目:广东省科技计划项目(No. 2012B010100043);东莞市科技计划资助项目(No. 2012108102006);广东医学院博士启动资金资助项目(No. B2011007)

relation between glucose and interferometric line as well as scattering coefficient and prove that the scattering and absorption coefficients can be measured in a non-forward scattering.

**Key words:** low coherent measurement; concentration measurement; inverse Monte Carlo method; turbid suspension solution; glucose

## 1 引言

随着糖尿病患者人数的不断增加,快速、无创的血糖光学检测方法成为人们关注和研究的热点。在血糖浓度的非侵入光学测量方法中,低相干光学干涉测量具有高灵敏度、高分辨率和高信噪比的优势<sup>[1]</sup>。血液中葡萄糖浓度的变化直接影响到细胞外环境的折射率,会使血液散射系数发生反向变化,即血糖浓度越高,血液的宏观散射系数越小<sup>[2]</sup>。因此血糖含量的非侵入测量一般是通过测量散射系数的变化间接获得的<sup>[3]</sup>。由于葡萄糖浓度变化引起的折射率变化很小,通过漫反射法直接检测光信号很难准确获得散射系数的变化量,而且难以消除背景光和多次散射产生的杂散光噪声的干扰<sup>[4]</sup>。2001年,Esenaliev等人首先提出了应用光学相干层析成像(Optical Coherence Tomography,OCT)的方法检测血糖含量。这是一种基于低相干干涉原理的断层成像技术,具有高分辨率和高灵敏度的优点。低相干干涉系统一般采用迈克尔逊干涉结构,其入射和探测光路相同,可以通过探测孔径和时间相干门滤除大多数的杂散光,具有高灵敏的光强探测能力。这些特点使得测量能够深入对象内部,对不同时间延迟的信号进行分辨<sup>[5-7]</sup>。Mikhail等使用830 nm波段OCT系统对脂肪乳剂样本进行了实验研究和蒙特卡洛模拟,并验证了葡萄糖含量变化对散射系数的影响<sup>[8]</sup>。David等人通过实验从皮肤组织的OCT图像中获得了介质的散射特性<sup>[9]</sup>。Kinunen等人对组织模拟液和离体生物组织进行了实验研究,得到了葡萄糖浓度与干涉信号斜率的对应关系<sup>[10]</sup>。许全盛等人进行了白兔活体实验,得到了最大3.7%/mmol的斜率变化量和0.068的相对误差<sup>[11]</sup>。但是,光在组织中的传输过程十分复杂,会受到散射率、吸收率和折射率等多个光学参数的共同影响,因此干涉曲线的斜率变化与葡萄糖含量的关系并非线性<sup>[12]</sup>。单纯通过曲线斜率进行测量容易受到其它溶质成份的干扰。如果能

够区分葡萄糖浓度与各个光学参数的关系以及它对干涉信号的影响,定量检测将更加准确。

本文首先对干涉曲线特性进行了数值分析,使用蒙特卡洛(Monte Carlo, MC)方法研究了散射、吸收和各向异性因子对干涉曲线的不同作用。然后,以脂肪悬混溶液 Intralipid 作为实验对象来模拟血液环境,避免了杂质成份的干扰,利用低相干干涉测量系统研究了葡萄糖浓度对溶液光学特性和干涉信号的影响。最后,采用多次散射模型和最优化数学方法,配合逆向蒙特卡洛计算,从干涉信号中求解出了糖浓度引起的散射系数和吸收系数的变化,并通过双积分球进行了验证和误差修正。

## 2 葡萄糖浓度与介质光学参数的关系

### 2.1 干涉信号的蒙特卡洛数值分析

在近红外波段,当波长与介质内颗粒尺寸相当时,光与介质的相互作用以米氏散射为主。此外,光在输运过程中能量随着吸收作用不断减小,并满足 Lambert-Bear 定律。在均匀混浊介质模型中,光的能量变化和传输路径所表现出来的统计分布可以由介质的吸收系数  $\mu_a$ 、散射系数  $\mu_s$  和各向异性因子  $g$  共同确定。根据入射光强的分布特点和干涉系统参数,本文对 Wang<sup>[13]</sup>等人开发的 MCML 程序进行了改写,引入了聚焦高斯光束模型,并在追踪光子传输的过程中增加了对传输程长、散射次数和出射点坐标等信息的记录。

首先,根据聚焦光束焦平面位置和束腰半径确定光子的初始状态,即入射坐标和初始方向角。其次,按照 MCML 程序方法跟踪光子的运动,当其权重小于阈值或累积光程超过 3 mm 时,就舍弃该光子。凡是能够从介质表面反射出来并经过物镜返回入射光路的光子都能够参与干涉输出。光子对干涉信号的贡献取决于它的权重、离轴距离和累积程长。图 1 给出了吸收系数和散射系数单独变化时对深度相关的干涉信号的影响。由图

可知,不同散射系数对应的曲线在 150 μm 深度存在交点,这是因为信号的衰减速度随散射系数的增大而增加,由于大的散射系数可以在浅表区产生更多的后向散射光子,因此在浅表区相同深度的光强比低散射物质大一些。而不同吸收系数对应的曲线只会相交于表面位置(z=0)。在 μ<sub>s</sub> = 30 cm<sup>-1</sup>, μ<sub>a</sub> = 3 cm<sup>-1</sup> 的条件下,计算不同各向异性因子 g 对干涉曲线的作用,如图 2 所示。各曲线之间无交点,相同深度的干涉信号随 g 值减小而单调下降。在 g < 0.6 以后,相邻曲线几乎重叠在一起,这说明在非前向散射条件下, g 值对干涉曲线的影响可以忽略,从干涉曲线中提取散射系数和吸收系数两个光学参数是可行的。

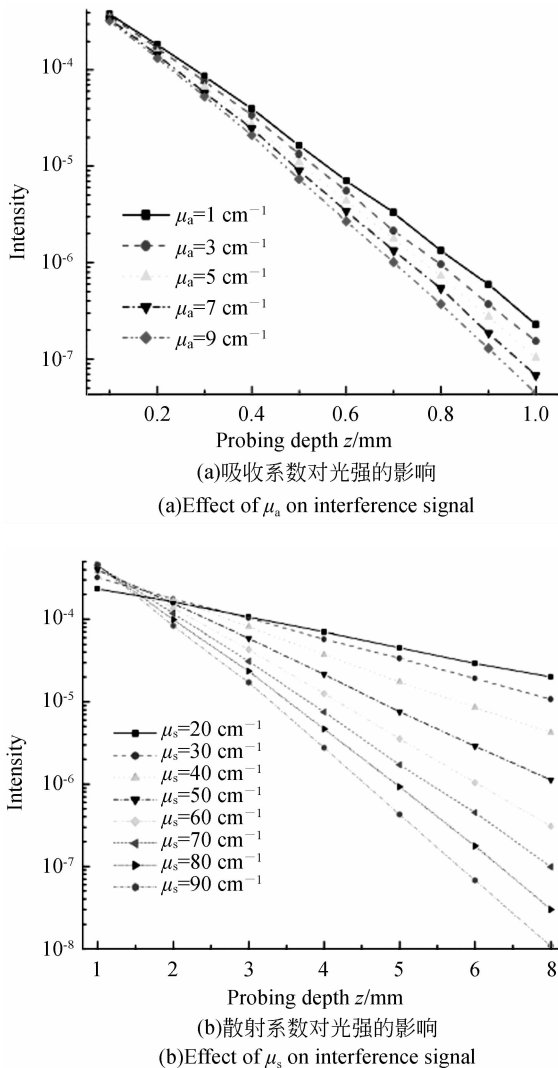


图 1 利用蒙特卡洛数值模拟得到不同光学参数下的干涉曲线  
Fig. 1 Simulation of depth-dependence-interference signal with various μ<sub>a</sub> and μ<sub>s</sub>

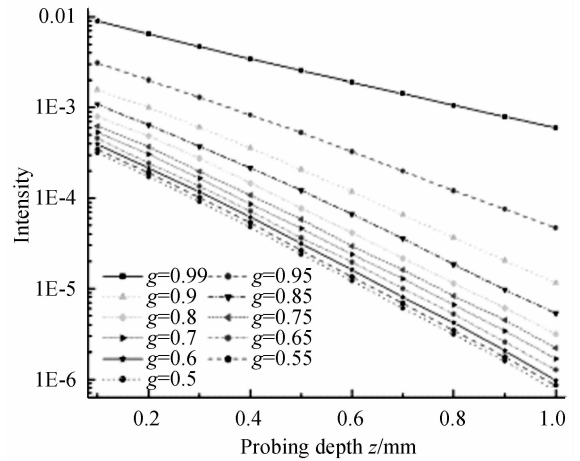


图 2 不同 g 值条件下干涉信号与深度关系的模拟结果  
Fig. 2 Simulation of depth-dependence-interference signal under various g with μ<sub>s</sub> = 30 mm<sup>-1</sup> and μ<sub>a</sub> = 3 mm<sup>-1</sup>

### 2.2 葡萄糖浓度对悬混溶液光学特性的影响

生物组织或者组织模拟液,如脂肪乳剂等,内部颗粒的大小与近红外波段的光波长量级相当,在 Rayleigh-Gans 近似的条件下<sup>[14]</sup>,其约化散射系数 μ'<sub>s</sub> 可以表示为:

$$\mu'_s = 3.28\pi r^2 \rho_s \left(\frac{2\pi r}{\lambda}\right)^{0.37} \left(\frac{n_s}{n_0} - 1\right)^2, \quad (1)$$

其中:ρ<sub>s</sub>, r, n<sub>s</sub> 分别是散射颗粒的密度、半径和折射率, n<sub>0</sub> 是溶液的背景折射率, λ 是入射光波长,约化散射系数与散射系数的关系为: μ'<sub>s</sub> = μ<sub>s</sub> (1 - g)。向溶液加入葡萄糖后,会使溶液折射率发生变化,变化后的折射率为 n<sub>0</sub> + Δn<sub>0</sub>。由于葡萄糖浓度变化不会影响散射颗粒的物理性质,式(1)中与溶液折射率无关的部分可以统一用系数 k 表示,约化散射系数的变化量则可以写为:

$$\Delta\mu'_s = k \left(\frac{n_s}{n_0 + \Delta n_0} - 1\right)^2 - k \left(\frac{n_s}{n_0} - 1\right)^2, \quad (2)$$

其中: k = 3.28πr<sup>2</sup>ρ<sub>s</sub>(2πr/λ)<sup>0.37</sup> 是比例系数。背景折射率随葡萄糖浓度的变化满足线性关系<sup>[15]</sup>: Δn<sub>0</sub> = 1.515 × 10<sup>-6</sup> × Δc<sub>g</sub>, 其中 Δc<sub>g</sub> 的单位是 mg/dL。由于葡萄糖浓度变化引起的折射率变化很小,因此对式(2)进行简化,忽略高次项可以得到近似的线性关系式:

$$\Delta\mu'_s \approx k'n_s \Delta c_g / n_0^2. \quad (3)$$

其中: k' = 3.03 × 10<sup>-6</sup> k。从式(3)可以看出,约化散射系数的变化量 Δμ'<sub>s</sub> 与葡萄糖浓度的改变 Δc<sub>g</sub> 呈线性递减关系。

葡萄糖对溶液吸收特性的影响主要来自葡萄糖分子的本征吸收和对水分子的置换作用<sup>[16]</sup>。前者在近红外波段与水的吸收作用相比,可以忽略,而后者在 Intralipid 等悬混溶液中并不显著。理论上,葡萄糖浓度的变化对溶液的吸收特性影响较小,这点在后面的实验中会得到验证。

### 3 低相干光纤干涉测量系统

本文所采用的迈克尔逊低相干光纤干涉系统配置了水平移动扫描平台,以实现对本不同深度的探测。系统包含一个中心波长为 1 550 nm,半极大谱宽为 80 nm 的超辐射光源(ASE C/CL, LightComm. Tech.)、光纤隔离器、环形器、耦合器、水平扫描平台(D250, SEIKI)、样品聚焦光路、差分光电探测器(1817-FC, NewFocus)、滤波电路、数据采集电路和计算机。经过复杂的散射作用,来自样本的反射光将由具有不同时间延迟的光波分量组成,只有那些与参考光延迟相同的分量才能够获得干涉增强输出。当参考光路上的反射镜水平往复运动时,就能够获得一组时间相关的干涉信号。根据时间与位置的对应关系,可将这组干涉信号转换为与深度相关的干涉曲线。为了克服功率波动的影响,使用差分光电探测器来提高信号质量。探测器输出的电压信号经过带通滤波后由数据采集电路输入计算机并做进一步的处理。软件系统包括对扫描平台的驱动控制、数据的采集和处理以及显示和存储功能。

在耦合器 1, 2 端口都能够得到干涉信号,分别表示为:

$$\begin{cases} I_1 = |A_S|^2 + |A_R|^2 + 2A_S A_R \cos(2\beta_S l_S - 2\beta_R l_R) \\ I_2 = |A_S|^2 + |A_R|^2 - 2A_S A_R \cos(2\beta_S l_S - 2\beta_R l_R) \end{cases}, \quad (4)$$

其中:  $A_S$ ,  $A_R$  分别表示样品和参考光的电场振幅,  $\beta_S$  和  $\beta_R$  为传输常数,  $l_R$  和  $l_S$  表示两路光波的传输光程距离。经过差分探测器后输出的光电流表示为:

$$i_D \propto 4 \frac{\eta c}{h\nu} A_S A_R \cos(2\beta_S l_S - 2\beta_R l_R), \quad (5)$$

式中:  $\frac{\eta c}{h\nu}$  为光电探测转换系数,包括转换效率  $\eta$ 、单位电荷电量  $e$ 、光波频率  $\nu$  和普朗克常数  $h$ 。样品光经透镜组聚焦于样品池中的液体表面,样品

池内壁厚度为 1 mm(对应的溶液光程为 1.36 mm),容量为 1 mL。在实验中使用脂肪乳液 Intralipid<sup>TM</sup>-20%(华瑞制药有限公司)及其稀释液作为悬混溶液样本,其主要成份包括:大豆油、卵磷脂、甘油和水。溶液中脂肪颗粒的平均直径约为 1  $\mu\text{m}$ ,平均各向异性因子  $g = 0.34$ (由积分球测得)。

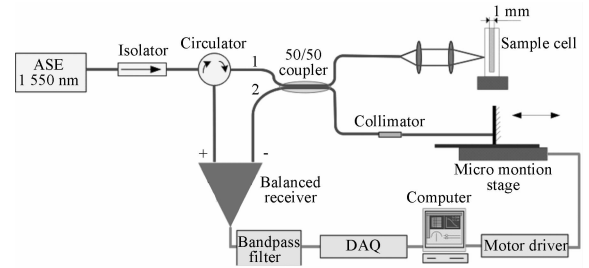


图 3 干涉测量系统结构示意图

Fig. 3 Schematic diagram of low coherence system

### 4 实验结果

实验中,入射光垂直聚焦在样品表面,迈克尔逊干涉仪参考臂末端的反射镜在微动平台的带动下,以 1 mm/s 的线速度往复运动。对同一样本连续进行 10 次扫描,并取平均值作为测量结果以减小随机误差。本文将葡萄糖浓度测量转化为光学参数的测量问题,通过测量葡萄糖浓度引起的散射系数和吸收系数的变化间接地获得葡萄糖浓度。使用蒙特卡洛逆向算法从干涉曲线上求解溶液的散射系数和吸收系数。首先,代入  $g$  值进行一次完整的数值模拟并保存为基线数据。在基线数据的基础上,通过比例缩放的方法可以迅速获得其它光学参数下的干涉曲线<sup>[17]</sup>。为了与模拟数据进行比较,实验数据进行了归一化处理。通过比较实验数据与模拟数据,可以寻找到一致的干涉曲线,此时模拟数据对应的光学参数就是实验样本的光学参数。在数据处理中,本文将该问题转换为理论值与实验值之差的最小化问题,使用列文伯格-马夸特(Levenberg-Marquardt)最优化方法加速迭代过程。该方法结合了梯度下降法和二次方程求解,能够根据计算误差调整迭代步长,从而提高收敛速度。计算流程如图 4 所示,其中  $\epsilon$  代表设定的误差上

限。本文使用了 3 组蒙特卡洛基线数据进行逆向求解,对应的  $\mu_s$  和  $\mu_a$  的值分别为  $(3 \text{ cm}^{-1}, 50 \text{ cm}^{-1})$ ,  $(2 \text{ cm}^{-1}, 40 \text{ cm}^{-1})$  和  $(4 \text{ cm}^{-1}, 60 \text{ cm}^{-1})$ , 最终结果是这 3 组数据求解的平均值。

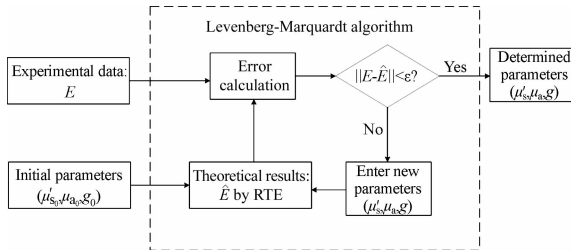
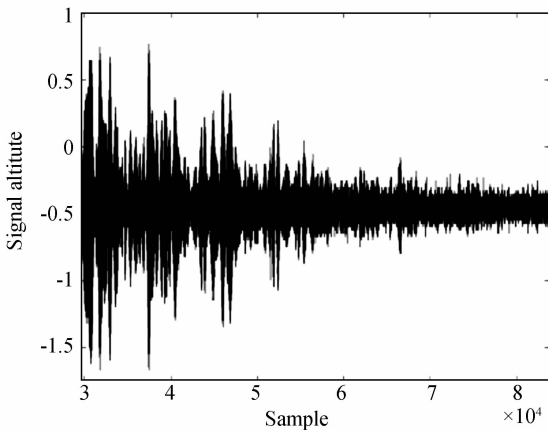
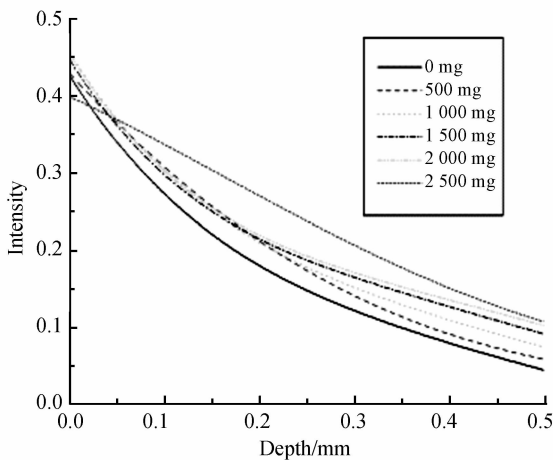


图 4 光学参数计算流程图

Fig. 4 Flow chart of reconstruction of optical parameters



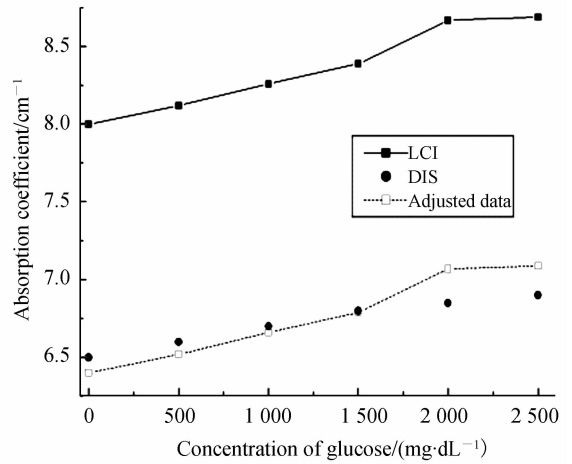
(a) 单次测量原始信号  
(a) Original signal of single measurement



(b) 多次测量拟合后的深度相关干涉测量曲线  
(b) Depth-dependence lines from multiple measurements

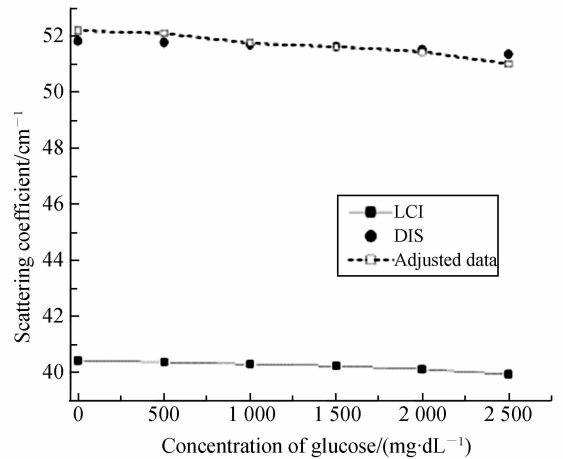
图 5 干涉测量结果

Fig. 5 Results of interferometric measurement



(a) 对吸收系数的干涉测量结果, 积分球测量结果和修正系统误差后的数据

(a) Absorption coefficient measured by LCI, DIS and results of adjustment



(b) 对散射系数的干涉测量结果, 积分球测量结果和修正系统误差后的数据

(b) Scattering coefficient measured by LCI, DIS and data after adjustment

图 6 实验测量结果

Fig. 6 Experimental results

图 5(a)为单次测量得到的原始信号,图中纵坐标为信号幅度,横坐标代表数据点序号,数据采样步长为  $0.02 \mu\text{m}$ ,即每毫米采样 50 000 个数据。图 5(b)给出了具有不同葡萄糖浓度的 Intralipid 悬混液的干涉曲线。原始信号经过带通滤波和提取包络后产生一次测量数据,将 10 次测量结果的平均值进行高次曲线拟合并归一化后得到图 5(b)所示结果。经过反向蒙特卡洛计算得

到的溶液散射系数和吸收系数与双积分球的(Labsphere, IS-060-IG)测量结果进行了比较,如图 6 所示。由图可知,干涉测量结果存在确定的系统误差,吸收系数的平均误差为  $1.60 \text{ cm}^{-1}$ , 散射系数的平均误差为  $-1.14 \text{ cm}^{-1}$ 。修正后,散射系数的最大相对误差为  $2.52\%$ ,最大绝对误差为  $0.34 \text{ cm}^{-1}$ ;吸收系数的最大相对误差为  $3.11\%$ ,最大绝对误差为  $0.22 \text{ cm}^{-1}$ 。系统误差主要是由  $g$  值误差造成的,因为在逆向蒙特卡洛计算的过程中采用了样本的平均  $g$  值,并认为该值在加入葡萄糖后也保持不变。实际上根据积分球测量的结果,各向异性因子会随着葡萄糖浓度的增加而减小。另外,在理论计算和实验数据处理中并未考虑可能存在的弹性散射和光学参数的非均匀分布,这些也是造成误差的原因。

## 参考文献:

- [1] LARIN K V, MOTAMEDI M, ASHITKOV T V, *et al.*. Specificity of noninvasive blood glucose sensing using optical coherence tomography technique: a pilot study [J]. *Phys. Med. Biol.*, 2003, 48(10): 1371-1390.
- [2] JOHN S M, SCOTT A W, SERGIO F, *et al.*. Possible correlation between blood glucose concentration and the reduced scattering coefficient of tissues in the near infrared[J]. *Opt. Lett.*, 1994, 19(24): 2062-2064.
- [3] 陈星旦, 高静, 丁海泉. 论无创血糖监测的红外光谱方法(特邀)[J]. *中国光学*, 2012(4): 317-326.  
CHEN X D, GAO J, DING H Q. Infrared spectroscopy for non-invasive blood glucose monitoring (invited)[J]. *Chin. Opt.*, 2012(4): 317-326. (in Chinese)
- [4] CHEN C, LU J Q, DING H, *et al.*. A primary method for determination of optical parameters of turbid samples and application to Intralipid between 550 and 1 630 nm [J]. *Opt. Express*, 2006, 14(16): 7420-7435.
- [5] TYCHO A, JOGENSEN T M, YURA H T, *et al.*. Derivation of a Monte Carlo method for modeling heterodyne detection in optical coherence tomography systems [J]. *Appl. Opt.*, 2002, 41

## 5 结 论

本文利用传统的低相干干涉测量方法对 Intralipid 悬混液进行了干涉测量和研究。配合逆向蒙特卡洛数值计算和拟合,从深度相关的干涉曲线中提取了样本的散射系数和吸收系数。通过与双积分球的测量结果对比,证明了用该方法同时测量散射系数和吸收系数的可行性。虽然存在系统误差,但是经简单修正后,散射系数和吸收系数的最大相对误差分别为  $2.52\%$  和  $3.11\%$ 。由于葡萄糖浓度与溶液的散射系数密切相关,因此可以间接地得到葡萄糖浓度。本文所使用的悬混液 Intralipid 与人体皮肤组织的光学特性接近,故利用干涉测量的方法有可能实现经皮肤的血糖浓度无损监测。

(31): 6676-6691.

- [6] JIANGHAI W, GUANGHUI W, YING C, *et al.*. Refractive index sensor using microfiber-based Mach-Zehnder interferometer Monte Carlo simulation of photon migration in 3D turbid media accelerated by graphics processing units [J]. *Opt. Lett.*, 2012, 37(1): 67-69.
- [7] TRUDE S, ARNE R, LARS O S, *et al.*. Measurement of dye diffusion in scattering tissue phantoms using dual-wavelength low-coherence interferometry [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2006, 11(1): 014017-1-9.
- [8] MIKHAIL Y K, ALEXANDER V P, MATTI K, *et al.*. Glucose sensing in aqueous intralipid suspension with an optical coherence tomography system: experiment and Monte Carlo simulation[J]. *SPIE*, 2004, 5325: 164-173.
- [9] DAVID L, LARS T, MICHAEL H F, *et al.*. Determination of optical scattering properties of highly-scattering media in optical coherence tomography images [J]. *Opt. Express*, 2004, 12(2): 250-259.
- [10] KINNUNEN M, MYLLYL R, JOKELA T, *et al.*. In vitro studies toward noninvasive glucose monitoring with optical coherence tomography [J]. *Appl. Opt.*, 2006, 45(10): 2251-2260.
- [11] 许全盛, 冯曙, 叶大田. 光学相干层析术无损检测血糖的测量效果评价[J]. *光学精密工程*, 2010,

18(2):2688-2694.

XU Q SH, FENG SH, YE D T. Evaluation of non-invasive detection of blood glucose using OCT [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2010, 18(2): 2688-2694. (in Chinese)

- [12] HAYAKAWA C K, SPANIER J. Perturbation Monte Carlo methods to solve inverse photon migration problems in heterogeneous tissues [J]. *Opt. Lett.*, 2001, 26(17): 1335-1337.
- [13] WANG L H, JACQUES S L, ZHENG L Q. MC-ML-Monte Carlo modeling of photon transport in multi-layered tissues [J]. *Comput. Methods Programs Biomed.*, 1995, 47(2): 131-146.
- [14] STAVEREN H J, MOES C J M, MARLE J. Light scattering in Intralipid-10% in the wavelength range of 400-1100 nm [J]. *Appl. Opt.*, 1991, 30

(31):4507-4514.

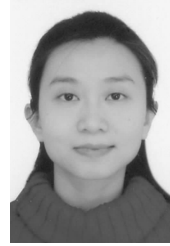
- [15] JOHN S M, SCOTT A W, SERGIO F, *et al.*. Possible correlation between blood glucose concentration and the reduced scattering coefficient of tissues in the near infrared [J]. *Opt. Lett.*, 1994, 19(24): 2062-2064.
- [16] HULST H C. *Light Scattering by Small Particles* [M]. New York: Dover, 1981: 254.
- [17] 张梅, 林林, 高应俊, 等. 基于快速蒙特卡罗的散射介质光学参数干涉测量方法研究 [J]. *光子学报*, 2012, 41(7): 781-785.
- ZHANG M, LIN L, GAO Y J, *et al.*. Reverse calculation of optical parameters of scattering medium based on fast Monte Carlo simulation [J]. *Acta Photonica Sinica*, 2012, 41(7): 781-785. (in Chinese)

#### 作者简介:



林 林(1979—),男,辽宁沈阳人,博士,讲师,2000年,2003年于天津大学分别获得学士、硕士学位,2011年于暨南大学获得博士学位,主要从事生物医学工程和医学光子学方面的研究。E-mail: lynwindsent@163.com

#### 通讯作者:



张 梅(1977—),女,陕西宝鸡人,硕士,副教授,2000年,2003年于天津大学分别获得学士、硕士学位,主要研究方向为物理电子学和光电子技术。E-mail: zhangm@dgut.edu.cn

(版权所有 未经许可 不得转载)